



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING



Delirium

Eldre pasienter på akuttmottak
bør undersøkes for delirium

Hjertesvikt med normal
ejeksjonsfraksjon

MR-spektroskopi kan påvise
endringer forut for strukturendringer

Pillefolket



ARE BREAN
SJEFREDAKTØR

Nordmenn bruker legemidler som aldri før. I 2018 satte norske apoteker omsetningsrekord og solgte legemidler for til sammen 27,7 milliarder kroner, ifølge nylige tall fra Apotekforeningen. Og staten betaler. Mindre enn 20 % av utgiftene går fra den jevne nordmanns egen lomme. Resten dekkes gjennom sykehus og blåreseptordningen.

Åtte av de ti legemidlene som omsatte mest, er dyre og brukes ved alvorlige sykdommer hos et fåtall personer. Målt i definerte døgndoser ser bildet annerledes ut: På den toppen troner legemidler som i hovedsak er rimelige. Flere av dem, som statiner og acetylsalisylsyre, skal forebygge sykdom.

Vi er i sannhet en nasjon av pilleknaskere. I 2018 brukte i gjennomsnitt hver av oss 1,5 legemiddeldoser daglig – hele året. Folk over 67 år brukte mest; i gjennomsnitt over fire daglige legemiddeldoser hver. De siste tiårene har vi blitt stadig eldre, stadig friskere – og har brukt stadig mer legemidler. Det er et interessant, og svært komplekst, paradoks.

LES I DETTE NUMMERET

Delirium og kognitiv svikt blant eldre

Delirium er en akutt endring i oppmerksomhet, bevissthet og kognisjon, oftest utløst av sykdom, skade eller kirurgi. Man skiller mellom hyperaktivt delirium og den mer vanligere formen hypoaktivt delirium. Delirium er assosiert med flere komplikasjoner, økt dødelighet, utvikling av demens og behov for sykehjemsplass. Av 118 eldre pasienter som ankom ti norske akuttmottak på én og samme dag i mars 2018, hadde 20 tegn til delirium og 36 tegn til annen kognitiv svikt ved bruk av screeningsverktøyet 4AT. Dette tyder på at en systematisk kartlegging av akutt delirium blant eldre pasienter på akuttmottak kan bidra til bedre behandling.

SIDE 497, 517

Hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon

Hypertensjon, med eller uten koronarsykdom, er den vanligste årsaken til hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon. Det høye blodtrykket fører til en hypertrofisk og stiv venstre hjerteventrikel, noe som gir et økt fylningstrykk som forplanter seg bakover i lungesirkulasjonen. Dermed får pasienten dyspné og redusert anstrengelsestoleranse. Diagnosen stilles på grunnlag av kliniske funn og ekkokardiografi. Behandlingen er symptomatisk, med bruk av samme legemidler som ved hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon. Prognosen er tilnærmet den samme.

SIDE 522

MR-spektroskopi i klinisk praksis

Magnetresonansspektroskopi kan vise metabolske endringer som går forut for strukturelle sykdomsforandringer i vev. Metoden brukes som et supplement til ordinær MR-undersøkelse, først og fremst ved sykdommer i sentralnervesystemet, særlig hjernen. Metoden har størst klinisk nytte ved mistanke om nevrometabolske sykdommer, inkludert enzymdefekter og mitokondriesykdommer, og hjernesvulster. Flere og bedre MR-skannere åpner for nye muligheter i klinisk praksis og forskning.

SIDE 528

FORSIDE



Illustrasjon © Bettina Krieg / BONO 2019

«Et delirium begynner akutt og inntar et fluktuerende forløp. Jeg bet meg merke i denne dynamikken som stadig endrer seg, og lot det være utgangspunkt for tegningen», sier Bettina Krieg, som har illustrert denne forsiden av Tidsskriftet. «Med en urolig strek som blir mer og mer retningsløs, splittes bevisstheten. Tid, rom og sted flyter over i hverandre. I en virvelvind av energi stiger tusjlinjen euforisk til topps, og i kurvans senit løser den seg opp og blir til intet.»

Mer av Krieks kunst finner du på hennes hjemmeside: www.bettinakrieg.com

Fra redaktøren

- 495 Demokratiet dør i skyggene
Ketil Slagstad

Leder

- 496 Biotilsvarende legemidler – like gode, mye billigere
Guro Løvik Goll
- 497 Akutt delirium
Brynjar Fure

DEBATT

Kommentarer

- 500 Benzodiazepiner er ofte effektive og trygge valg
Arne Vaaler
Tilsvaret: *Helge Waal, Jørg G. Mørland*
- 501 Skivebom om behandling av rusavhengige
Andreas Wahl Blomkvist, Sverre Eika

Debatt

- 504 Snille bakterier finnes ikke
Frederik Emil Juul, Jørgen Valeur
- 508 Svangerskap må utelukkes før oppstart av prevensjon
Ole-Erik Iversen, Toril Hagerup-Jenssen, Gorm Grammeltvedt

Kronikk

- 510 Foreldrefremmedgjøring som helserisiko
Eivind Meland, Lena Hellblom Sjögren, Frode Thuen

VITENSKAP

Fra andre tidsskrifter

- 514 Usikkert om frokost fører til vektnedgang
- 515 Tolkning av EKG med kunstig intelligens

Originalartikkel

- 517 Delirium og kognitiv svikt blant eldre i norske akuttmottak
Sigurd Evensen, Ingvild Saltvedt, Anette Hysten Ranhoff, Marius Myrstad, Christian Myrstad, Marte Mellingsæter, Marte Sofie Wang-Hansen, Bjørn Erik Neerland

Oversiktsartikkel

- 522 Hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon
Otto A. Smiseth, Sverre E. Kjeldsen, Øyvind Senstad Andersen, Nisha Mistry, Arne S. Westheim, Helge Skulstad, Einar Gude

Klinisk oversikt

- 528 Klinisk MR-spektroskopi av hjernen
Beathe Sitter, Torill E. Sjøbakk, Henrik Bo W. Larsson, Kjell Arne Kvistad

Noe å lære av

- 533 Forstørrede lymfeknuter og utslett hos en mann fra et middelhavsland
Marjut Sarjomaa, Bernard Majak, Thomas Ludolph, Magnus Løberg

- 538 En tre år gammel gutt med ryggsmertter, feber og colafarget urin
Silje Agnethe Stokke Kvistad, Maria Winther Gunnes, Kristin Gjerde Hagen, Sigbjørn Berentsen

Kort kasuistikk

- 543 Lilla urinpose-syndrom
Jens Vikse, Marte Zakariassen Sæverås, Eva Marianne Staal, Lasse G. Gøransson

Medisin og tall

- 545 Er det intensjonen som teller?
Mats Julius Stensrud

MAGASIN

Intervju

- 546 På lag med fremtiden
Christina Svanstrøm

Personlige opplevelser

- 550 Håp – selv når det nesten ikke finnes
Anonym

Legelivet

- 551 Ett fordypningsspørsmål eller 25 raske svar?
Alexander Wahl
- 552 Hva tenker pasienten om legens helse?
Karin Isaksson Rø

Språkspalten

- 553 Drypp
Kashif Waqar Faiz

Tidligere i Tidsskriftet

- 554 Houston, vi har en lang rekke problemer

Anmeldelser

- 555 Bøker

Ph.d.-disputaser

- 557 Avlagte doktoravhandlinger

ANNONSER

- 559 Legejobber
- 563 Spesialister

AKTUELT I FORENINGEN

Fra presidenten

- 565 Flere legeledere
Marit Hermansen

Aktuelt

- 566 Ser hele barnet
- 567 Spesialistutdanningen 100 år
- 568 Balansekunstnerne
- 569 Trenger 600 nye allmennleger i spesialisering i året
- 570 Fortsetter samarbeidet med den malawiske legeforening
- 571 Fruktbare diskusjoner for å løfte faget

Eliquis «Bristol-Myers Squibb, Pfizer»

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

Referanse: 1. ELIQUIS (apixaban) preparatomtale (SPC) 18.06.2018. 2. Garcia DA, Wallentin L, Lopes RD, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. Am Heart J. 2013 Sep;166(3):549-58. 3. Xarelto (rivaroxaban) preparatomtale (SPC) 27.08.2018. 4. Lixiana (edoxaban) preparatomtale (SPC) 26.07.2018.

HVILKE VURDERINGER VILLE DU SELV HA GJORT?

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



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

Praktisk og nyttig informasjon ved bruk av ELIQUIS¹

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

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

Eliquis[®]
apixaban

legejobber.no

Norges mest komplette stillingsportal for leger

UTVALGTE STILLINGER

SYKEHUSET INNLANDET HF

Overlege, psykiatri

Frist 9. apr.

GJØVIK KOMMUNE

Fastlegehjemmel

Frist 5. apr.

LENVIK KOMMUNE

Fastlegehjemmel

Frist 7. apr.

EIGERSUND KOMMUNE

Fastlegehjemmel

Frist 2. apr.

SARPSBORG KOMMUNE

Fastlegehjemmel

Frist 1. apr.

OUS RIKSHOSPITALET

PhD student

Frist 31. mar.

SØRLANDET SYKEHUS HF

Overlege,
anestesiologi

Frist 2. apr.

SKIEN KOMMUNE

Kommuneoverlege,
samfunnsmedisin

Frist 1. apr.

**HELSE
NORD-TRØNDELAG HF**

LIS, psykiatri

Frist 7. apr.

**DIAKONHJEMMET
SYKEHUS**

Overlege, radiologi

Frist 7. apr.

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

Demokratiet dør i skyggene

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Et sunt samfunn kjennetegnes av en sterk offentlighetskultur. Som leger har vi ansvar også for samfunnskroppens helse.

Medisin er politikk. Per Fugelli skrev: «Helse er lik biologi x kultur x politikk opphøyd i andre potens» (1, s. 14). Politikktutforming er ikke forbeholdt stortingssalen, men foregår i stor grad i offentligheten. Det norske sosialdemokratiske samfunn, som er kjennetegnet av relativt egalitære forhold og stor grad av tillit mellom befolkningen og de styrende, ble til som følge av en vilje til sterk statlig styring – men også av en bred offentlighetskultur (2).

Medisin er makt. Helsevesenet følger oss fra vugge til grav, og hvordan vi forstår våre kropp og oss selv, er i stor grad definert av moderne medisin (3). Vi leger har derfor stor makt i kraft av vår kunnskap og posisjon. Medisinsk kunnskap kommer samfunnet til gode. Samtidig er det et demokratisk problem når politikere i helsefaglige spørsmål abdiserer til fordel for ekspertokratiet: Politikken er utformet før den har blitt debattert offentlig og i stortingssalen (4). Da konsentreres den medisinske ekspertmakten ytterligere. Makt bør møtes med motmakt, i dette tilfellet en bred og opplyst offentlighet. Men med økende subspecialisering og fragmentering av legerollen er det lett at vi leger melder oss ut av den offentlige debatten så snart det er andre temaer enn dem som berører vår lille nisje. I tillegg bærer vi med oss en autoritær og patriarkalsk medisinsk tradisjon som ikke har dyrket tvil og offentlig argumentasjon (5).

Kan det være at vi som leger ikke i tilstrekkelig grad opplæres i offentlig debatt og ikke er bevisst dens demokratiserende funksjon? Som medisinstudent for et tiår siden var min opplevelse at kritisk drøfting, argumentasjon og legers folkeopplysende ansvar var fraværende fra læreplanen. Å lage læreplaner i et fag der kunnskapstilfang er så eksplosivt som i medisinen, kan ikke være en takknemlig oppgave. Om noe skal tas inn, må noe annet tas ut. En e-post til landets studiedekaner ved de medisinske fakultetene viser at ingen av lærestedene tilbyr spesifikk undervisning i offentlig debatt eller konkret skriveopplæring. I Oslo tilbys en egen undervisningsseksjon i helsepolitikk der studentene øver seg på å fremføre ulike synspunkter i helsedebatten, og i Tromsø er det et eget kurs i vitenskapelig kommunikasjon. Det er bra, men argumentasjon må læres og å lære å skrive fordrer trening. Deltagelse i offentlig debatt bør ikke forbeholdes den enkelte engasjerte lege, snarere bør det være en del av den dannelsesoppgaven de medisinske fakultetene står ansvarlig for.

Mitt forslag er å gi studentene helt konkrete skriveoppgaver, for eksempel å skrive en folkeopplysende tekst om mensen eller hvorfor

PSA-testen ikke bør brukes ureflektert, eller å skrive et debattinnlegg om hvordan private digitale helsetjenester vil supplere eller undergrave det offentlige helsevesenet. Offentlig meningsbrytning innebærer å møte ens meningsmotstander med argumenter, «ansikt til ansikt», uten å konstruere stråmenn, men ved å referansebelegge påstander. Det handler om å dyrke polemikk og spissformuleringer (6). Få debatter oppstår i et konsensusøkende og konfliktvegrende klima.

«Kan det være at vi som leger ikke i tilstrekkelig grad opplæres i offentlig debatt og ikke er bevisst dens demokratiserende funksjon?»

Tidsskriftet satte for noen år siden *Brev til redaktøren* først i papirutgaven som et signal om at vi ønsket å prioritere debattstoffet (6). Seksjonen har siden endret navn til *Kommentarer*, for å understreke at det ikke er oss redaktører du som leser skriver for, men norske leger og norsk offentlighet. Vi prioriterer kommentarene og publiserer dem fortløpende på vår nettside. Som redaksjon har vi vært opptatt av ikke bare å være postkasse, men også aktivt invitere inn skribenter som kan målbære maktkritiske perspektiver som tradisjonelt ikke har blitt hørt i medisinen, for eksempel tidligere psykiatriske pasienter (7) og aktivister (8). Lenge var norsk medisin forbeholdt hvite menn. Slik er det heldigvis ikke lenger; i 2018 ble 44 % av debattartiklene skrevet av kvinner. Vi vil være et tidsskrift for *alle* norske leger og medisinstudenter. I likhet med andre medisinske tidsskrifter (9) har vi satt oss som mål i større grad å speile mangfoldet i medisinen og blant forfattere, for eksempel med hensyn til ulike kjønn, bosted, etnisitet og hvor man er i karrieren. Med det anerkjenner vi at det også er medisinske tidsskrifters oppgave å jobbe mot strukturelle rasistiske og diskriminerende mekanismer i medisinen.

Norske leger gir norsk offentlighet en gave ved å sikre fri tilgang til Tidsskriftet gjennom medlemskontingenten. Vitenskapen avhenger av fri debatt, det samme gjør demokratiet. «Democracy Dies in Darkness», er mottoet til The Washington Post. Jobben med å sikre en bred demokratisk offentlighet må vi gjøre på dugnad – sammen.



KETIL SLAGSTAD

ketil.slagstad@tidsskriftet.no

er lege og medisinsk redaktør i Tidsskriftet.

Foto: Sturlason

LITTERATUR

- 1 Fugelli P. Rød resept. Essays om perfeksjon, prestasjon og helse. Oslo: Tano Aschehoug, 1999.
- 2 Slagstad R. De nasjonale strateger. Oslo: Pax forlag, 1998.
- 3 Cooter R, Pickstone J. red. Companion to medicine in the twentieth century. London: Routledge, 2003.
- 4 Slagstad R. Den nye helseadelen. Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137. doi: 10.4045/tidsskr.17.0400.
- 5 Hem E. Medisin er debatt. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 1941.
- 6 Lie AK. La oss diskutere. Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130: 471.
- 7 Nasset M, Teien AG. Reservasjonsrett i psykiatrien nå! Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137. doi: 10.4045/tidsskr.17.0494.
- 8 Lekanger A. Kriminalisering av sexarbeid gir mer hivsmitte. Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137. doi: 10.4045/tidsskr.17.0174.
- 9 Clark J, Horton R. What is The Lancet doing about gender and diversity? Lancet 2019; 393: 508–10.

Biotilsvarende legemidler – like gode, mye billigere

Anbudsordningen for dyre biologiske legemidler mot inflammatorisk sykdom i ledd, tarm og hud har ført til store besparelser for norske sykehus og til at flere pasienter kan få effektiv behandling. Innsparingene beregnes til 500 millioner kroner i 2019.

Biologiske legemidler er sentrale i behandling av inflammatoriske sykdommer i ledd, hud og tarm, og brukes nå av om lag 34 000 pasienter i Norge. Disse midlene er oftest modifiserte immunglobuliner som lages av levende celler, derav betegnelsen *biologiske legemidler*. De gis enten subkutant eller intravenøst. Fordi molekylene er så komplekse, og fordi de lages i et levende, biologisk system, er det umulig å lage generika, dvs. nøyaktige kopier av originalmolekylet. Selv om aminosyresekvensen er den samme, vil det være små variasjoner i f.eks. sukkergrupper på molekylets overflate. Slike små variasjoner vil også kunne finnes fra parti til parti innen ett og samme biologiske medikament (1).

«Innføringen av stadig flere biotilsvarende preparater har vært ønsket og imøtesett av våre fagmiljøer»

Biotilsvarende legemidler har samme aminosyresekvens som det originale biologiske legemiddelet, men er ikke identiske kopier. Virkestoffet har samme navn som i originalpreparatet og alle andre biotilsvarende utgaver av samme virkestoff – det eneste skillet i betegnelse er salgsnavnet. Biotilsvarende legemidler går gjennom en grundig evaluering i European Medicines Agency (EMA) og Statens legemiddelverk før godkjenning, men det kreves ikke like omfattende klinisk utprøving som for originalpreparatet. Dette gir lavere utviklingskostnader for produsentene (2).

Langtidsbehandling med biologiske legemidler er kostbart og medfører årlig utgifter på ca. to milliarder kroner for sykdommer innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi i Norge (3). Etter at det første biotilsvarende antistoffet (infliximab, CT-P13) ble godkjent i 2013, har det vært kraftig prisfall på slike legemidler, også originalpreparater. Prisreduksjonen faller sammen med økende forskrivning. Anbudet for 2019 ga et rekordstort prisfall med et originallegemiddel som vinner (4). Store besparelser er også gjort i andre europeiske land (5). Norsk helsevesen har i særlig grad kunnet nyttiggjøre seg konkurransesituasjonen fordi vi fra 2006 har

hatt et sentralisert anbuds- og innkjøpssystem. Alle pasienter som starter opp med et nytt biologisk preparat, skal bruke rimeligste alternativ fra årets anbud, unntatt i tilfeller der det foreligger dokumenterte, medisinske grunner til å velge et annet preparat (4). Slike unntak skal dokumenteres i pasientens journal. Ordningen har oppnådd stor lojalitet fra klinikere i Norge. Der hvor innsparingene er store, har de fleste avdelinger byttet sine pasienter over til biotilsvarende preparat med samme virkestoff.

Fordi et biotilsvarende legemiddel ikke er nøyaktig likt originalen, har det vært kontroversielt å bytte velfungerende pasienter vekk fra originalpreparat. Den norske NOR-SWITCH-studien viste at pasienter trygt kan byttes fra original til biotilsvarende infliximab (6). Selv om denne studien kun omfattet infliximab, har fagmiljøene både nasjonalt og internasjonalt til dels ment at resultatene er overførbare til andre medikamenter, og et økende antall studier gir støtte for at slike bytter er trygge (1). Noen fagmiljøer har etterlyst flere kliniske studier, særlig om multiple bytter mellom mange ulike biotilsvarende legemidler (7). Bytte av virkestoff gjøres kun på medisinsk indikasjon.

Bytte til et biotilsvarende legemiddel medfører en endring for pasienten, et behov for informasjon og ofte opplæring i nytt injeksjonsutstyr. Nocebo-effekt ved bytte til biotilsvarende preparat er godt dokumentert (1, 8). Dette betyr at et bytte krever tid og ressurser i sykehusavdelingene. Fagmiljøene må derfor diskutere hvordan man tar hensyn til avdelingens ressursbruk ved bytte: Skal man alltid bytte til billigste biotilsvarende legemiddel, selv når innsparingen er minimal?

Store summer kan spares ved et bytte fra originalt til biotilsvarende preparat. Kanskje bør de innsparte midlene i større grad komme affiserte pasientgrupper direkte til gode. Dette ville i så fall øke motivasjonen for å bytte til billigste alternativ.

Innføringen av stadig flere biotilsvarende preparater har vært ønsket og imøtesett av våre fagmiljøer. I globalt perspektiv gir biotilsvarende preparater store medisinske og økonomiske muligheter.

Revmatologi, gastroenterologi og dermatologi går nå opp løypa for andre fagområder, blant annet onkologi og nevrologi, som også innen rimelig kort tid vil få biotilsvarende alternativer til mange kostbare biologiske originalpreparater.

GURO LØVIK GOLL

gurolovik.goll@diakonsyk.no

er dr.med. og spesialist i revmatologi, overlege og postdoktor ved Revmatologisk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus i Oslo. Hun var klinisk koordinator for revmatologi i NOR-SWITCH studien.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt forelesningshonorar fra AbbVie, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novartis, Orion Pharma, Pfizer, Roche og Sandoz, og har utført konsulentarbeid for AbbVie, Lilly og Pfizer.

LITTERATUR

- Uhlrig T, Goll GL. Reviewing the evidence for biosimilars: key insights, lessons learned and future horizons. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56 (suppl 4): iv49–62.
- Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 315–8.
- Ballari A. Helseforetakene kan spare ca. 500 millioner på ny legemiddelavtale. Sykehusinnkjøp. (15.2.2019).
- Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud. Anbefaling per 1. februar 2019. Vadsø: Sykehusinnkjøp HF, 2019. (15.2.2019).
- The impact of biosimilar competition in Europe. London: Quintiles IMS, 2017. (15.2.2019).
- Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389: 2304–16.
- Danese S, Fiorino G, Raine T et al. ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease – An update. *J Crohn's Colitis* 2017; 11: 26–34.
- Tweehuisen L, van den Bemt BJJ, van Ingen IL et al. Subjective complaints as main reason for biosimilar discontinuation after open label transitioning from originator to biosimilar infliximab. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 60–8.

Akutt delirium

Se også originalartikkel side 517
Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Systematisk kartlegging av pasienter med akutt delirium på akuttmottakene i norske sykehus kan gi et løft for eldre pasienter med mange sykdommer.

Hos mange leger fremkaller ordene akutt forvirring og delirium bilder av urolige og utagerende eldre pasienter. Mange av disse pasientene har hatt hyperaktivt delirium, en tilstand som skaper bekymring og forventning fra omgivelsene om at «noe må gjøres». Både hyperaktivt delirium og den betydelig vanligere tilstanden hypoaktivt delirium kjennetegnes av forstyrret oppmerksomhet, ofte med andre kognitive tilleggssymptomer som rom-retningsvansker, påvirket hukommelse eller nedsatt språkfunksjon (1). Mange pasienter får også hallusinasjoner og vrangforestillinger (1). Mens pasienter med hyperaktivt delirium nærmest alltid påkaller oppmerksomhet, ligger pasienter med den hypoaktive formen ofte stille i sengen. Pasienter veksler gjerne mellom hyperaktivt og hypoaktivt delirium (2).

Som forfatterne bak artikkelen *Delirium og kognitiv svikt blant eldre i norske akuttmottak* belyser, er akutt delirium svært vanlig (3). Tilstanden er ofte udiagnostisert, og forfatterne argumenterer for at sykehusene bør innføre en metode for å avdekke akutt delirium på en systematisk måte. Hvorfor er dette så viktig?

Akutt delirium kan være dødelig. Ifølge DSM-5-kriteriene fra 2013 forutsetter diagnosen at det finnes en påvisbar utløsende årsak (1). Infeksjon i luftveier eller urinveier er en av de vanligste årsakene hos gamle, men elektrolyttforstyrrelser, metabolske avvik og ikke minst legemidler er andre vanlige utløsende årsaker. Dette gjelder spesielt legemidler med psykotrope virkninger, gjerne i forbindelse med oppstart, nedtrapping eller seponering (4). Eldre pasienter mangler ofte organspesifikke symptomer selv ved alvorlig organpåvirkning (5), som derfor klinisk kan komme til uttrykk ved allmennsymptomer som trøtthet og svimmelhet eller delirium. For å avbryte et akutt delirium må behandling rettet mot den utløsende årsaken startes så tidlig som mulig. Slik behandling kan være livreddende. Hvis akutt delirium vedvarer i flere dager eller uker, øker risikoen for alvorlig funksjonstap eller død (4).

Flere ulike screeninginstrumenter kan være til hjelp i diagnostikken av akutt delirium. Tradisjonelt har Confusion assessment mea-

sure (CAM) vært mye benyttet i Norge (6). Evensen og medforfattere mener at vi heller bør benytte instrumentet 4AT, som også finnes i norsk utgave og som ser ut til å ha bedre egenskaper (7). Den aller viktigste effekten av å innføre systematisk deliriumscreening av eldre i akuttmottak er likevel at sykepleiere og leger kan bli mer oppmerksomme på tilstanden – uavhengig av hvilket instrument som benyttes.

Ved hyperaktivt delirium møtes leger ofte av et krav fra pårørende eller pleiepersonale om å «roe ned» situasjonen ved hjelp av legemidler. Det foreligger imidlertid svært begrenset dokumentasjon av effekten av slik behandling, som dessuten kan medføre bivirkninger og forverring av delirium (8). Ikke-farmakologiske tiltak, som skjerming på enerom, færrest mulig pleiere og døgnorientering, dvs. at pasientens rom er lyst om dagen og mørkt om natten, bør alltid forsøkes først (3). Pårørende representerer en viktig trygghet for mange pasienter med delirium og kan være en ressurs i behandlingen.

«Det er viktig å skille mellom delirium og demens»

Det er viktig å skille mellom delirium og demens. Diagnosen demens skal ikke stilles under pågående akutt delirium, med mindre det foreligger klare anamnesticke opplysninger om at tilstanden har utviklet seg gradvis over lengre tid, støttet av funn i biomarkører for demens, som CT eller MR av hjernen eller funn i spinalvæsken. Hensikten med å kartlegge kognitiv funksjon hos pasienter under akutt opphold på sykehus er derfor ikke først og fremst å diagnostisere demenssykdom, men snarere å avklare pasientens kognitive funksjonsnivå der og da for å kunne planlegge videre oppfølging.

Å innføre systematisk kartlegging av pasienter med akutt delirium på akuttmottakene i norske sykehus kan gi et løft for pasientgruppen multisyke eldre – men bare dersom screening kombineres med bedre kunnskap om diagnostikk og behandling av tilstanden.

BRYNJAR FURE

brynjar.fure@gmail.com

er ph.d. og spesialist i geriatri, i nevrologi og i indremedisin. Han arbeider som overlege i geriatri og nevrologi ved Centralsjukhuset i Karlstad.

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

LITTERATUR

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
- Peterson JF, Pun BT, Dittus RS et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 479–84.
- Evensen S, Saltvedt I, Ranhoff AH et al. Delirium og kognitiv svikt blant eldre i norske akuttmottak. *Tidsskr Nor Legeforen* 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.18.0578.
- Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the Elderly. *Psychiatr Clin North Am* 2018; 41: 1–17.
- Nemec M, Koller MT, Nickel CH et al. Patients presenting to the emergency department with non-specific complaints: the Basel Non-specific Complaints (BANC) study. *Acad Emerg Med* 2010; 17: 284–92.
- De J, Wand AP. Delirium screening: A systematic review of delirium screening tools in hospitalized patients. *Gerontologist* 2015; 55: 1079–99.
- Evensen S, Forr T, Al-Fattal A et al. Nytt verktøy for å oppdage delirium og kognitiv svikt. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 299–300.
- Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2644–53.

▼ Gardasil 9

MSD Vaccins

Vaksine mot humant papillomavirus.

ATC-nr.: J07B M03

Står ikke på WADAs dopingliste

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

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

Dosering: Det anbefales at personer som mottar 1. dose med preparatet, fullfører vaksinasjonsplanen. Behovet for boosterdose er ikke klarlagt. **Personer 9-14 år:** Gis iht. en 2-dose plan eller som en 3-dose plan. Vaksinasjonsplan med 2 doser (måned 0 og 6-12 måneder): 0,5 ml gis ved måned 0 og måned 5-13. Dersom 2. dose gis tidligere enn 5 måneder etter 1. dose skal det alltid gis en 3. dose. Alternativt følg vaksinasjonsplan med 3 doser hvor 0,5 ml gis ved måned 0, 2 og 6. 2. dose må gis minst 1 måned etter 1. dose, og 3. dose må gis minst 3 måneder etter 2. dose. Alle 3 dosene bør gis innen 1 år. **Personer ≥15 år:** Vaksinasjonsplan med 3 doser: 0,5 ml gis ved måned 0, 2 og 6. 2. dose må gis minst 1 måned etter 1. dose, og 3. dose må gis minst 3 måneder etter 2. dose. Alle 3 dosene bør gis innen 1 år. Personer som tidligere er vaksinert med kvadrivalent HPV-vaksine kan få 3 doser med Gardasil 9. Sikkerhet og effekt for kvinner ≥27 år er ikke studert. Effekt av Gardasil 9 også har effekt i denne aldersgruppen. **Spesielle pasientgrupper:** Barn <9 år: Sikkerhet og effekt er ukjent, ingen tilgjengelige data. **Tilberedning/Håndtering:** Ferdigfylt sprøyte klar til bruk. Hele den anbefalte vaksinedosen må benyttes. Ristes godt før bruk. Etter risting er innholdet en litt uklar, hvit suspensjon. Innholdet i sprøyten inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kast vaksinen dersom partikler eller misfarging oppdages. Bruk én av de vedlagte kanylene til vaksinasjonen. Passende kanyle velges ut i fra pasientens størrelse og vekt for å sikre i.m. injeksjon. Fest kanylen til sprøyten ved å vri den med klokken. Skal ikke blandes med andre legemidler. **Destruksjon:** Ubrukt legemiddel og avfallsmateriale skal destrueres iht. lokale krav. **Administrering:** Gis i.m., fortrinnsvis i overarmens deltamuskel eller i det øvre anterolaterale området på låret. Skal ikke injiseres intravaskulært, s.c. eller intradermalt.

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

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

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

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se J07B M03. Bruk av hormonelle prevensjonsmidler synes ikke å påvirke immunresponsen på preparatet. Kan gis samtidig med kombinert boostervaksine av difteri og tetanus med enten pertussis og/eller poliomyelitt, uten signifikant interferens med antistoffrespons mot noen av komponentene. Samtidig bruk med andre vaksiner er ikke undersøkt.

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

Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Smerte, hevelse og erytem på injeksjonsstedet. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Kvalme. Nevrologiske: Svimmelhet. Øvrige: Pruritus og blåmerker på injeksjonsstedet, feber, tretthet. *Ukjent frekvens:* Blod/lymf: Idiopatisk trombocytopenisk purpura, lymfadenopati. Gastrointestinale: Oppkast. Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner inkl. anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, bronkospasme og urticaria. Infeksiøse: Cellulitt ved injeksjonsstedet. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi. Nevrologiske: Akutt disseminert encefalomyelitt, Guillain-Barrés syndrom, synkope, iblant etterfulgt av bevegelser av tonisk-klonisk type. Øvrige: Asteni, frysninger, uvelhet.

Overdosering/Forgiftning: Ingen tilfeller rapportert.

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

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

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

Sist endret: 11.09.2018

Referanser:

1. Regjeringen.no <https://www.regjeringen.no/no/aktuelt/gutter-far-tilbud-om-gratis-hpv-vaksine/id2552726/> (sist lest 10.09.18).
2. Gardasil 9 SPC juli 2018, avsnitt 5.1.
3. Juvet L K, Sæterdal I, Couto E, et al. Effect of HPV-vaccination of boys. Report from Kunnskapssenteret (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services) No 1-2015.



HPV-vaksine, også for gutter. Har du vaksinert deg/sønnen din?

Fra høsten 2018 fikk også alle gutter i sjuende klasse tilbud om HPV-vaksine i skolevaksinasjonsprogrammet¹. Men hva med resten? Også gutter i andre aldersgrupper kan ha nytte av HPV-vaksine^{2,3}.

Gardasil 9 kan forskrives på hvit resept til gutter/menn som ønsker å vaksinere seg.



Lær mer om Gardasil 9
på vår hjemmeside



UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON FOR GARDASIL 9

KONTRAINDIKASJONER:

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

FORSIKTIGHET:

Vaksinen beskytter bare mot sykdommer som forårsakes av HPV-typene vaksinen er rettet mot. Har ingen effekt på aktiv HPV-infeksjon eller etablert klinisk sykdom. Gardasil 9 skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

Før forskrivning av Gardasil 9, se preparatomtalen



Benzodiazepiner er ofte effektive og trygge valg

Jørg Mørland og Helge Waal diskuterer nye trender i bruken av fortrinnsvis opiat og benzodiazepiner i Norge (1). Kronikken tar i liten grad opp forskjeller i bruken av benzodiazepiner mellom pasienter som har et sammensatt, alvorlig rusmiddelbruk og andre pasientpopulasjoner. Dette gjør at budskapet deres lett kan mistolkes.

Forfatterne har rett i at benzodiazepiner kan misbrukes, men problemet er mye mindre enn det de fleste behandlere tror. De aller fleste pasienter som bruker benzodiazepiner, misbruker ikke legemidlene, de øker ikke dosen (2). Pasienter som misbruker og øker dosen, har ofte alvorlig blandingmisbruk. Benzodiazepiner har høy terapeutisk indeks. Faren for overdose er svært liten hvis ikke legemidlene kombineres med andre sederende stoffer som opiat eller alkohol (3).

Internasjonale «expert consensus guidelines» (4) anbefaler benzodiazepiner som medikamentelle førstevalg i akuttfasen ved en rekke akutte psykiatriske kriser inkludert utfordrende atferd, også ved akutte rusutløste tilstander. Legemidlene er effektive og trygge valg sammenlignet med antipsykotika eller antidepressiva. Benzodiazepiner kan også være gode valg for langtidsbruk for pasienter med kroniske angstlidelser (2). Legemidlene tolereres bedre og er like effektive som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI).

Epidemiologiske studier av mangelfull kvalitet konkluderer gjerne med at benzodiazepiner er beheftet med en rekke negative konsekvenser på sikt, for eksempel økt risiko for demens. Påstanden er svært tvilsom (5). Mørland og Waal velger likevel å trekke det frem. Det har vist seg svært vanskelig å nå ut med nøktern informasjon om indikasjoner og bruk av benzodiazepiner. Dette har medført at en internasjonal forskergruppe har gått sammen for å lage nyanserte, oppdaterte publikasjoner over emnet til støtte for de klinikere som ønsker å hjelpe sine pasienter med effektive behandlingsalternativ (6). Pasienter ønsker benzodiazepiner fordi det hjelper. De bør møtes av behandlere med oppdatert, fordomsfri kunnskap.

«Forfatterne har rett i at benzodiazepiner kan misbrukes, men problemet er mye mindre enn det de fleste behandlere tror»

Foreskriving av benzodiazepiner til mennesker med sammensatt, alvorlig rusmisbruk bør vurderes nøye. Utover det finner ikke undertegnede at forfatterne bringer nøktern, oppdatert informasjon til de behandlere som møter mennesker i akutte livskriser og utvalgte pasienter med kroniske angstplager eller depressive lidelser.

ARNE VAALER

arne.e.vaaler@ntnu.no

er overlege ved Psykiatrisk akuttseksjon Østmarka, St. Olavs hospital.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Mørland J, Waal H. «Hele Felleskatalogen» i behandling av rusmiddelidelser. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.18.0678.

- 2 Starcevic V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. Expert Rev Neurother 2014; 14: 1275–86.
- 3 Dell'osso B, Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. Eur Psychiatry 2013; 28: 7–20.
- 4 Allen MH, Currier GW, Hughes DH et al. Treatment of behavioral emergencies: a summary of the expert consensus guidelines. J Psychiatr Pract 2003; 9: 16–38.
- 5 Salzman C, Shader RI. Benzodiazepine use and risk for Alzheimer disease. J Clin Psychopharmacol 2015; 35: 1–3.
- 6 Balon R, Chouinard G, Cosci F et al. International Task Force on Benzodiazepines. Psychother Psycho-som 2018; 87: 193–4.

H. WAAL & J. MØRLAND SVARER

Arne Vaaler finner ikke at vi «bringer nøktern, oppdatert informasjon til de behandlerne som møter mennesker i akutte livskriser og utvalgte pasienter med kroniske angstplager eller depressive tilstander». Han mener tydeligvis at vi burde ha skrevet en annen artikkel. Formålet vårt var å sette søkelys på faktorer som truer vår tradisjonelt restriktive politikk for forskrivning av rusmulige avhengighetsskapende legemidler, og særlig når det gjelder pasienter med rusproblemer. Vi er enige i at benzodiazepiner har en raskt innsettende angstdempeffekt, og at midlene er indisert ved flere typer akutte tilstander – og har heller ikke skrevet noe annet. Vi mener for øvrig også at opioider er gode og viktige legemidler ved en rekke akutte smertetilstander, mens vi er langt mer skeptiske overfor bruk ved kroniske og langvarige tilstander, spesielt om pasienten har rusproblemer og liknende vansker. Det samme gjelder tilstander hvor benzodiazepiner kan være indisert.

Vi er derfor usikker på om det reelt sett er vesentlig uenighet mellom oss og Vaaler. Problemet vi setter søkelys på er imidlertid ikke bruk ved faglig funderte indikasjoner, men bruk fordi «pasientene ønsker det».

Vaaler uttrykker seg noe uklart når han skriver at ønsket kommer fordi «det hjelper». Problemet er, slik vi ser det, at medikamentene ofte bare hjelper kortvarig, spesielt for følgetilstander ved langvarig rusmiddelbruk, og at risikoen for at medikamentene bidrar til forsterket rus er relativt høy. Dette skaper fare for langvarig bruk og økte problemer slik at pasienten i realiteten ikke er hjulpet. Antakelig er Vaaler ikke uenig i dette. Formålet med artikkelen var og er å støtte en fortsatt restriktiv politikk, men vi mener også at de pasientene som reelt sett har en terapeutisk gevinst som overgår bivirkningene med benzodiazepiner, skal få slik hjelp.

HELGE WAAL

helge.waal@medisin.uio.no

er professor emeritus og medisinsk faglig rådgiver.

JØRG G. MØRLAND

Ingen av forfatterne har oppgitt interessekonflikter.

Skivebom om behandling av rusavhengige

Jørg Mørland og Helge Waal går over streken i sin kritikk av «enkelte leger» ved klinikken 24sju – Bymisjonens lavterskeltiltak for de mest utsatte rusavhengige i Oslo sentrum (1). Professorene insinuerer langt på vei, med referanse til Dagsavisens intervju av lege Sverre Eika (2), at klinikkens forskrivning av rusgivende medikamenter i substi-

tusjonsbehandling har resultert i overdosedødsfall, til tross for at ingen overdosedødsfall er dokumentert i løpet av de ti årene Eika arbeidet ved klinikken.

«Eikas mer fleksible tilnærming til de tyngste rusavhengige har hjulpet hundrevis av pasienter som ikke har fått hjelp i legemiddelassistert rehabilitering (LAR), og med all sannsynlighet reddet mange liv»

Eikas mer fleksible tilnærming til de tyngste rusavhengige har hjulpet hundrevis av pasienter som ikke har fått hjelp i legemiddelassistert rehabilitering (LAR), og med all sannsynlighet reddet mange liv. Hemmeligheten er ikke mer mystisk enn at hardt-rammede pasienter bør få tilgang til den hjelpen de trenger. Begrepet «Hele Felleskatalogen», som professorene titulerer innlegget med, er frasen Eika har benyttet overfor lekfolk for å påpeke at det dreier seg om å bruke de medikamentene som en på forsvarlig vis kan lykkes med, akkurat som man gjør i somatikken for øvrig. For Mørland og Waal virker det å være viktigere om medikamentene er «indisert» for den aktuelle lidelsen. Vår oppfatning er at hvis de «indiserte» medikamentene ikke gir ønsket stabilitet, så kan bruken av andre medikamenter, basert på en individuell vurdering, være mer forsvarlig enn et risikabelt og uforutsigbart rusmisbruk på det illegale markedet.

Dette har latt seg bekrefte i en rekke tilsynssaker, opprettet av LAR-klinikker som har gått til angrep på Eikas rekvireringsrett og tapt. I én sak hadde Eika, etter et mis-

lykket samarbeidsforsøk med LAR Arendal (som ikke kunne «tolerere» samtidig benzodiazepinbruk på ønsket metadondosering), overtatt forskrivningen til en pasient som var på vei til å miste sin substitusjonsbehandling. Fylkesmannen vurderte Eikas brudd på LAR-forskriften som hjemlet i nødrettsparagrafen (3). Med andre ord: Behandlingen LAR anså som uforsvarlig og grunnlag for tilsynssak mot en kollega, ble vurdert av Fylkesmannen til å være livreddende for pasienten. Mørland og Waal har selvfølgelig rett i at forskrivningen skal være forsvarlig, men deres referanse til Eika og lavterskeltiltak som 24sju er en pinlig skivebom som burde beklages.

ANDREAS WAHL BLOMKVIST

andreas.wahl@gmail.com

er lege.

SVERRE EIKA

Oppgitte interessekonflikter: Begge forfatterne oppgir å ha verv i Foreningen Tryggere Ruspolitikk sin rådgivende fagkomite.

LITTERATUR

- 1 Mørland J, Waal H. «Hele Felleskatalogen» i behandling av rusmiddelidder. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.18.0678.
- 2 Johnsrud N. De narkomanes lege. Dagsavisen 14.4.2016. (21.1.2019).
- 3 Fylkesmannen i Oslo og Akershus. Saksnummer 2017/9231. (25.2.2019).

Les tilsvar fra J. Mørland og H. Waal på tidsskriftet.no.

Ozempic® (semaglutid): Dosering, refusjonsvilkår og utvalgt sikkerhetsinformasjon^{1,2}

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



Refusjonsberettiget bruk²

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	232	E11
			Diabetes mellitus type 2
			232

Vilkår:

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

Utvalgt sikkerhetsinformasjon¹

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. Vurder dosereduksjon av SU/insulin ved oppstart.

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.

	Kan benyttes uten dosejustering	Anbefales ikke
Alder	Ikke nødvendig med dosejustering Begrenset erfaring hos pasienter ≥ 75 år	Barn/ungdom under 18 år
Nyrefunksjon	Let, 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

Referanser: 1. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 18.10.2018) 2. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaaever-register/a10bj06-2> (01.02.2019)

▼ Ozempic «Novo Nordisk»

C Antidiabetikum, GLP-1-reseptoragonist.

ATC-nr.: A10B J06

T INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn 0,25 mg, 0,5 mg og 1 mg: Hver dose (0,19 ml, resp. 0,37 ml og 0,74 ml) inneholder 0,25 mg (1,34 mg/ml), resp. 0,5 mg (1,34 mg/ml) og 1 mg (1,34 mg/ml), dinatriumfosfatdihydrat, propylenglykol, fenol, saltsyre/natriumhydroksid (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker. 0,25 mg-penn inneholder 1,5 ml oppløsning og gir 4 doser à 0,25 mg. 0,5 mg-penn inneholder 1,5 ml oppløsning og gir 4 doser à 0,5 mg. 1 mg-penn inneholder 3 ml oppløsning og gir 4 doser à 1 mg.

Indikasjoner: Behandling av voksne med tilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet. -Som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner. -I tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som ble undersøkt. **Dosering:** Startdose 0,25 mg 1 gang pr. uke. Etter 4 uker skal dosen økes til 0,5 mg 1 gang pr. uke. Etter minst 4 uker med dose 0,5 mg 1 gang pr. uke kan dosen økes til 1 mg 1 gang pr. uke for å bedre glykemisk kontroll ytterligere. 0,25 mg er ikke en vedlikeholdsdose. Ukentlige doser > 1 mg anbefales ikke. Når semaglutid gis i tillegg til eksisterende behandling med metformin og/eller tiazolindionid, kan gjeldende dose av metformin og/eller tiazolindionid beholdes uendret. Når semaglutid gis i tillegg til eksisterende behandling med sulfonylurea eller insulin, bør det vurderes å redusere dosen av sulfonylurea eller insulin for å redusere risikoen for hypoglykemi. Egenmålinger av blodglukose for å justere semaglutiddosen er ikke nødvendig. Ved oppstart av behandling med semaglutid i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, kan det imidlertid være nødvendig med egenmålinger av blodglukose for å justere dosen av sulfonylurea eller insulin, dette for å redusere risikoen for hypoglykemi. **Glemt dose:** Injiseres så snart som mulig, og innen 5 dager etter at dosen ble glemt. Hvis det er gått > 5 dager, skal glemt dose utelates, og neste dose injiseres på den opprinnelige planlagte dagen. I begge tilfeller kan vanlig regime med dosering 1 gang pr. uke gjenopptas. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:** Dosejustering ikke nødvendig. Forsiktighet bør utvises ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. begrenset erfaring. **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering ikke nødvendig. Begrenset erfaring ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Anbefales ikke ved terminal nyresykdom. **Barn og ungdom < 18 år:** Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen data. **Eldre:** Dosejustering pga. alder ikke nødvendig. Begrenset erfaring hos eldre ≥ 75 år. **Tilberedning/Håndtering:** Skal ikke brukes dersom preparatet ikke fremstår som klart og fargeløst eller nesten fargeløst. Skal kun brukes av én person. Bruksanvisningen i pakningsvedlegget må følges nøye. Pennene kan administreres med nåler opptil en lengde på 8 mm og er utformet til bruk sammen med NovoFine eller NovoTwist engangsnåler. NovoFine Plus-nåler 4 stk. er inkludert i hver pakning. Injeksjonsnålen skal alltid fjernes etter hver injeksjon, pennen skal oppbevares uten påsatt injeksjonsnål. Dette kan forhindre tette nåler, urenheter, infeksjon, lekkasje av oppløsningen og uoyaktig dosering. **Blandbarhet:** Skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter. **Administrering:** Gis 1 gang pr. uke når som helst i løpet av dagen, til eller utenom måltid. Skal injiseres s.c. i abdomen, låret eller overarmen. Injeksjonsstedet kan endres uten å justere dosen. Skal ikke gis i.v. eller i.m. Dagen for ukentlig administrering kan om nødvendig endres så lenge tiden mellom de 2 dosene er minst 3 dager (> 72 timer). Etter at ny doseringsdag er valgt, skal regimet med dosering 1 gang pr. uke fortsettes. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Semaglutid er ikke et erstatningspreparat for insulin. Ingen erfaring hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, NYHA klasse IV, og semaglutid anbefales derfor ikke til disse. Bruk av GLP-1-reseptoragonister kan være forbundet med gastrointestinale bivirkninger. Dette bør tas i betraktning ved nedsatt nyrefunksjon, da kvalme, oppkast og diaré kan forårsake dehydrering, noe som kan gi svekket nyrefunksjon. Akutt pankreatitt er sett ved bruk av GLP-1-reseptoragonister. Pasienten bør informeres om typiske symptomer. Ved mistanke om pankreatitt bør semaglutid seponeres; dersom pankreatitt bekreftes, bør behandlingen ikke gjenopptas. Forsiktighet bør utvises ved tidligere pankreatitt. Kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan gi økt risiko for hypoglykemi. Risikoen kan reduseres ved å minske dosen sulfonylurea eller insulin når semaglutidbehandling initieres. Hos pasienter med diabetisk retinopati som behandles med insulin og semaglutid er det sett økt risiko for å utvikle komplikasjoner av diabetisk retinopati, forsiktighet bør utvises hos pasienter med diabetisk retinopati som behandles med insulin. Disse pasientene bør følges opp nøye og behandles iht. kliniske retningslinjer. Rask forbedring av glukosekontroll er forbundet med midlertidig forverring av diabetisk retinopati, men andre mekanismer kan ikke utelukkes. **Hjelpetoffer:** Inneholder < 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. praktisk talt natriumfritt. **Biljøring og bruk av maskiner:** Ingen/ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bør interaksjonsanalyse. Semaglutid forsker magetømming og kan potensielt påvirke absorpsjonshastigheten av orale legemidler som gis samtidig. Semaglutid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får orale legemidler som krever hurtig gastrointestinal absorpsjon. Ved oppstart av semaglutid hos pasienter på warfarin/andre kumarinderivater anbefales hyppig INR-monitorering. **Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet:** Begrenset data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisk effekt. Skal ikke brukes under graviditet. Hvis en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen seponeres. Pga. lang halveringstid skal semaglutid seponeres minst 2 måneder før en planlagt graviditet. **Amming:** Utskilles i melk hos rotte. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes, skal ikke brukes ved amming. **Fertilitet:** Kvinner i fertil alder anbefales å bruke prevensjon. Effekten på fertilitet hos mennesker er ukjent. Semaglutid påvirket ikke fertiliteten hos hannrotter. Hos hunnrotter sees en økning i brunstperiodens lengde og en liten reduksjon i antall egglosninger ved doser forbundet med vekttap hos moren. **Bivirkninger:** Hyppigst er gastrointestinale bivirkninger, som generelt er milde eller moderate i alvorlighetsgrad og av kort varighet. **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Gastrointestinale: Kvalme, diaré. **Stoffskifte/ernæring:** Hypoglykemi ved bruk sammen med insulin eller sulfonylurea. **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Gastrointestinale: Oppkast, magesmerter, abdominal distensjon, forstoppelse, dyspepsi, gastritt, gastroosofageal reflukssykdom, eruktasjon, flatulens. **Lever/galle:** Gallesten. **Nevrologiske:** Svimmelhet. **Stoffskifte/ernæring:** Hypoglykemi ved bruk sammen med andre orale antidiabetika, redusert appetitt. **Undersøkelser:** Økt lipase, økt amylase, vekttap. **Øye:** Komplikasjoner av diabetisk retinopati. **Øvrige:** Trethet. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Hjerte/kan: Økt hjertefrekvens. **Nevrologiske:** Dysgeusi. **Øvrige:** Reaksjoner på injeksjonsstedet. **Sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$):** Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. **Overdosering/Forgiftning:** Overdosere på opptil 4 mg i én enkelt dose, og opptil 4 mg på én uke, er rapportert i studier. Vanligste bivirkning var kvalme. Alle pasientene ble restituert uten komplikasjoner. **Behandling:** Eget støttebehandling iht. kliniske tegn og symptomer. En lengre periode med observasjon og behandling for disse symptomene kan være nødvendig, tatt i betraktning semaglutid sin lange halveringstid på ca. 1 uke. **Egenskaper: Klassifisering:** Glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. 94% sekvenshomologi for hormonet humant GLP-1. **Virkningsmekanisme:** GLP-1-reseptoragonist med forlenget effekt som bindes selektivt til og aktiverer GLP-1-reseptoren, målet for endogen GLP-1. Hovedmekanismen bak forlenget effekt er binding til albumin, denne bindingen resulterer i redusert renal clearance og beskyttelse mot metabolsk nedbrytning. Dessuten stabiliseres semaglutid mot nedbrytning av DPP-4-enzymet. Semaglutid reduserer fastende og postprandial glukosekonsentrasjon og HbA_{1c}. Semaglutid reduserer kroppsvekt og kroppsfettmasse via nedsatt energiinntak, som involverer en generell redusert appetitt og reduserer i tillegg preferansen for mat med høyt fettinnhold. Semaglutid er vist å redusere risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser med 26%. Se SPC for ytterligere informasjon. **Absorpsjon:** T_{max} 1-3 dager. Steady state nås etter 4-5 uker. Absolutt biotilgjengelighet er 89%. **Proteinbinding:** $> 99\%$. **Fordeling:** Gjennomsnittlig Vd ca. 12,5 liter. **Halveringstid:** Ca. 1 uke. Semaglutid vil være til stede i sirkulasjonen i ca. 5 uker etter siste dose. **Clearance:** ca. 0,05 liter/time. **Metabolisme:** Semaglutid blir i høy grad metabolisert ved proteolytisk spaltning av peptidkjeden og sekvensiell betaoksidasjon av fettresidiekjeden. Enzymet nøytral endopeptidase (NEP) antas å være involvert i metabolismen. **Utskillelse:** Ca. 1/3 utskilles i urin (3% uomdannet) og ca. 1/3 i feces. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Holdes borte fra kjøleelementet. Skal ikke fryses, og skal ikke brukes dersom preparatet har vært frosset. **Etter første gangs bruk:** Oppbevares ved høyst 30°C eller i kjøleskap (2-8°C). La pennenheten sitte på nr pennen ikke er i bruk, for å beskytte den mot lys. Holdbarhet etter å ha blitt tatt i bruk: 6 uker. **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.

Refusjon: A10B J06 Semaglutid

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	232	E11
			Diabetes mellitus type 2
			232

Vilkår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin
Sist endret: 21.09.2018. Basert på SPC godkjent av SLV: 18.10.2018. Pris per februar 2019. Refusjon per februar 2019



Novo Nordisk Scandinavia AS

Nydalsveien 28 · Postboks 4814 Nydalen · 0484 Oslo
www.novonordisk.no · Telefon: +47 22 18 50 51



NYHET

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

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[#]

Indikasjoner⁵ 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.

****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® 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

† 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

Referanser: 1. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 18.10.2018) 2. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10bj06-2> (01.02.2019) 3. Ozempic® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 18.10.2018) 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 18.10.2018)



Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28 · Postboks 4814 Nydalen · 0484 Oslo
www.novonordisk.no · Telefon: +47 22 18 50 51

1 GANG PER UKE
OZEMPIC®
semaglutid injeksjon

Snille bakterier finnes ikke

Vi må slutte å besjele bakterier og andre mikrober.

Etter inntak av antibiotika og ved flere sykdommer er det påvist forstyrrelser i tarmfloraen. Det har gitt opphav til en utbredt forestilling om at tilførsel av utvalgte mikrober vil kunne gjenopprette forstyrrelsene i tarmfloraen. Denne oppfatningen er spesielt fremtredende i reklamer for probiotika, og de utvalgte mikrobenes – oftest bakterier – blir fremstilt som «snille» eller «gode». Nyere forskning sår imidlertid tvil om probiotikas positive helseeffekter (1), og vi mener det er uheldig å menneskeliggjøre mikrober, uavhengig av om de oppfattes som probiotika eller ikke.

Hva er probiotika?

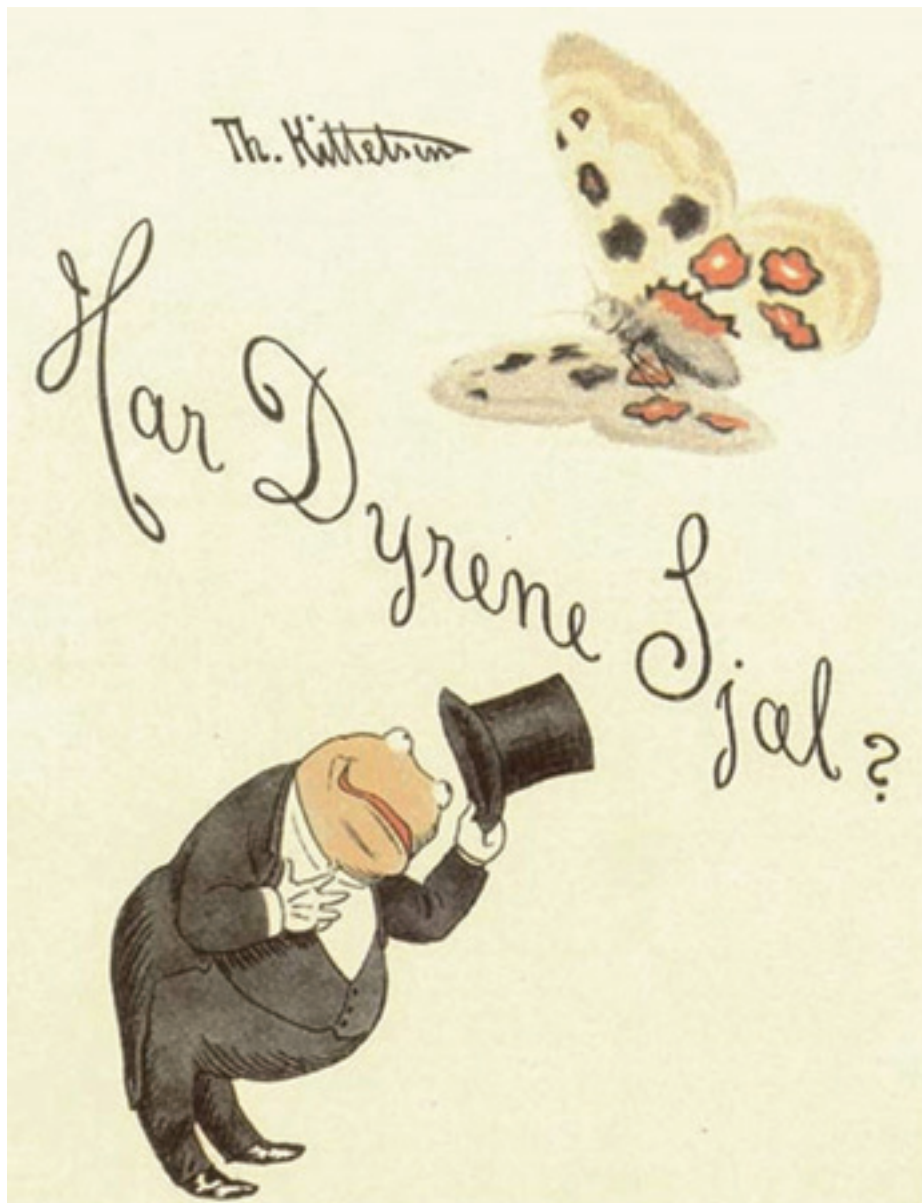
Verdens helseorganisasjon (WHO) definerer probiotika som «levende mikrober som ved inntak i tilstrekkelige mengder utgjør en helsegevinst for verten» (vår oversettelse) (2). Både Verdens helseorganisasjon, faglige eksperter og kontrollorganer har tidligere påpekt feilbruk av begrepet ved at produkter uten bevist effekt eller standardiserte produksjonsrutiner blir omtalt som probiotika (2–4). Selv om visse probiotika har dokumentert behandlingseffekt ved enkelte tilstander, vet vi svært lite om hvordan disse mikrobenes påvirker tarmfloraen. Vi vet ikke engang om mikrobenes må være levende (5).

Tarmfloraen er kompleks

Ny klinisk og basalmedisinsk forskning tyder på at vi må nyansere og revurdere probiotikas tidligere dokumenterte helsegevinst for verten. Blant annet har to store kliniske randomiserte studier vist at probiotika ikke var bedre enn placebo i behandling av barn med gastroenteritt (6, 7), og i dyremodeller er det påvist forstyrrelser i tarmfloraen etter probiotikabehandling (8, 9).

«Mikrober kan ikke tillegges overordnede intensjoner om å skade eller helbrede verten»

Det er nærmest blitt tatt for gitt at tilførsel av probiotika gir en helsegevinst hos verten via en «gunstig» endring av tarmfloraen. Nevnte dyremodeller viser at det ikke er så



Figur 1 Theodor Kittelsens illustrasjoner i billedserien «Har Dyrene Sjæl?» er eksempler på antropomorfisme: menneskelige egenskaper blir tildelt noe som ikke er menneskelig. Illustrasjon i offentlig eie.

enkelt, og en fersk publisering i *The Cell* demonstrerer kompleksiteten i den menneskelige tarmfloraen (10). I studien gjennomgikk friske individer tablettbehandling med antibiotika før de ble fordelt i tre grupper med ulik etterbehandling: probiotika, tilførsel av avføring eller ingen etterbehandling. Av de tre gruppene brukte de som inntok probiotika lengst tid på å gjenopprette mangfoldet (diversiteten) i tarmfloraen, også sammenlignet med gruppen uten etterbehandling. Deltagerne som fikk tilført avføring, var raskest til å gjenopprette diver-

siteten. Det er altså ikke nødvendigvis bra for et komplekst økosystem som tarmfloraen å få tilført selekterte «probiotiske» bakterier.

Probiotika som behandlingsprinsipp

De nye forskningsfunnene betyr ikke at alle former for probiotika eller annen tarmflora-behandling er hensiktsløs eller skadelig. Visse sykdomstilstander, som *Clostridium difficile*-assosiert diaré, lar seg for eksempel forebygge ved inntak av bestemte typer probiotika (11). Det ser imidlertid ikke ut til

å eksistere noen universell probiotisk «superbakterie» som kan behandle alle former for forstyrrelser i tarmfloraen. For å trekke en analogi til kardiologien: Det er åpenbart at én enkelt «hjertepille» ikke kan behandle hele spekteret av hjertesykdommer.

Antropomorfisme

Noen bakterier trenger ikke være mange for å forårsake sykdom. Da er det greit å kalle dem farlige for å skille dem fra andre,

mindre sykdomsfremkallende mikrober. Samtidig kan «snille» mikrober gi et vidt spekter av sykdommer. Blant annet er det beskrevet tilfeller av sepsis med melkesyrebakterier fra kommersielle probiotiske produkter (12).

Mikrober med enten potensielt sykdomsfremkallende eller helsefremmende egenskaper kan ikke tillegges overordnede intensjoner om å skade eller helbrede verten. Bakterier og andre mikrober er ikke snille, gode, slemme eller onde – de er rett og slett

mikrober. Tildelingen av menneskelige egenskaper til noe som ikke er menneskelig, som en sykdom eller et dyr, kalles antropomorfisme. Et fornøylig eksempel er Theodor Kittelsens (1857–1914) billedserie *Har Dyrene Sjæl?* (figur 1). Her fungerer antropomorfisme som et godt kunstnerisk virkemiddel. Besjeling av mikrober i en medisinsk faglig kontekst er imidlertid en dårlig idé og må unngås.

Mottatt 12.2.2019, godkjent 26.2.2019.

FREDERIK EMIL JUUL

fejul.medisin@gmail.com
er cand.med., stipendiat ved Seksjon for fordøysessykdommer, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet og forsker i forskningsgruppen Klinisk effektforskning ved Avdeling for helseledelse og helseøkonomi, Universitetet i Oslo.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JØRGEN VALEUR

er ph.d., forsker ved Unger-Vetlesens Institutt ved Lovisenberg Diakonale Sykehus og lege i spesialisering i indremedisin og i fordøysessykdommer ved Gastromedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Probiotics: elixir or empty promise? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 81.
- 2 Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506–14.
- 3 Cohen PA. Probiotic safety – No guarantees. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 1577–8.
- 4 Westergren T, Fjeld H, Økland HG. Probiotika til alle som får antibiotika? *Nor Farmaceut Tidsskr* 2016; 124: 29–30.
- 5 Adams CA. The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. *Nutr Res Rev* 2010; 23: 37–46.
- 6 Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ et al. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. *N Engl J Med* 2018; 379: 2015–26.
- 7 Schnadower D, Tarr PI, Casper TC et al. Lactobacillus rhamnosus GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med* 2018; 379: 2002–14.
- 8 Oliveira BCM, Widmer G. Probiotic product enhances susceptibility of mice to cryptosporidiosis. *Appl Environ Microbiol* 2018; 84: e01408–18.
- 9 Liu Z, Liu W, Ran C et al. Abrupt suspension of probiotics administration may increase host pathogen susceptibility by inducing gut dysbiosis. *Sci Rep* 2016; 6: 23214.
- 10 Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. *Cell* 2018; 174: 1406–1423.e16.
- 11 Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn I et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD006095.
- 12 Kochan P, Chmielarczyk A, Szymaniak L et al. Lactobacillus rhamnosus administration causes sepsis in a cardiosurgical patient—is the time right to revise probiotic safety guidelines? *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1589–92.

Referanser:

1. Januvia SPC august 2018, seksjon 4.1, 4.2, 5.1 og 9.
2. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes: <http://www.helsedirektoratet.no/Retningslinjer/Diabetes.pdf> (lest 13.09.18)
3. Raz I, Chen Y, Wu M, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(2):537-550.
4. Green J.B, Bethel M.E, Armstrong P.W. *N Engl J Med* 2015;373:232-42. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.

Study Design Ref 3: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of adding placebo or sitagliptin 100 mg once daily to metformin ≥ 1500 mg/day in 190 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin ($HbA_{1c} \geq 64$ mmol/mol/ ≤ 97 mmol/mol). The primary end point was HbA_{1c} change from baseline at 18 weeks.

Study Design Ref 4: Randomised, double-blind, placebo controlled study with 14,671 patients (3324 patients had renal impairment (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). All patients had a median follow-up of 3.0 years.) added either sitagliptin or placebo to existing therapy. Open-label use of anti-hyperglycemic therapy was encouraged as required, aimed at reaching individually appropriate glycemic targets in all patients. To determine whether sitagliptin was non-inferior to placebo, a relative risk of 1.3 as the marginal upper boundary was used. The primary cardiovascular outcome was a composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for unstable angina.

Januvia MSD

C Antidiabetikum.

ATC-nr.: A10B H01

Står ikke på WADAs dopingliste

T TABLETTER, filmdrasjerte 25 mg, 50 mg og 100 mg: Hver tablett inneh.: Sitagliptinofosfatmonohydrat 25 mg, resp. 50 mg og 100 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult og rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne for å bedre glykemisk kontroll. *Som monoterapi* hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med diett og fysisk aktivitet alene og metformin er uhenksmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. *Som oral kombinasjonsbehandling:* Med metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Med sulfonylurea når diett og fysisk aktivitet sammen med høyeste tolererte dose av sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er uhenksmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. Med PPAR γ -agonist (f.eks. tiazolindindion) når bruk av PPAR γ -agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med en PPAR γ -agonist alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. *Som oral trippelbehandling:* I kombinasjon med sulfonylurea og metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. I kombinasjon med PPAR γ -agonist og metformin når bruk av PPAR γ -agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Januvia er også indisert i tillegg til insulin (med eller uten metformin) når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Dosering: Voksne: 100 mg 1 gang daglig. Når Januvia brukes i kombinasjon med metformin og/eller en PPAR γ -agonist, bør dosen av metformin og/eller PPAR γ -agonist opprettholdes, og Januvia bør tas samtidig. I kombinasjon med sulfonylurea eller med insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. **Spesielle pasientgrupper:** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering er påkrevd ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Sitagliptin er ikke undersøkt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Overveies bruk av sitagliptin i kombinasjon med andre antidiabetika bør betingelsene hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon undersøkes. Ingen dosejustering er påkrevd ved lett nedsatt nyrefunksjon (GFR ≥ 60 til <90 ml/minutt) og ved moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR ≥ 45 til <60 ml/minutt). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR ≥ 30 til <45 ml/minutt) er sitagliptindosen 50 mg 1 gang daglig. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR ≥ 15 til <30 ml/minutt) eller terminal nyresykdom (ESRD) (GFR <15 ml/minutt), inkl. når hemodialyse eller peritonealdialyse kreves, er sitagliptindosen 25 mg 1 gang daglig. Kan gis uten hensyn til tidspunkt for dialyse. Vurdering av nyrefunksjonen er anbefalt før sitagliptinbehandling initieres og deretter periodisk, da dosejustering er basert på nyrefunksjonen. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke klarlagt. Ingen tilgjengelige data. *Eldre:* Ingen dosejustering er påkrevd. **Administrering:** Kan tas med eller uten mat og drikke. Bør ikke knuses eller deles.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

Forsiktighetsregler: Bør ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller ved behandling av diabetisk ketoacidose. Bruk av DPP-4-hemmere er satt i sammenheng med risiko for utvikling av akutt pankreatitt. Pasienten må informeres om karakteristiske symptomer på akutt pankreatitt: Vedvarende alvorlige abdominalsmerter. Etter avsluttet behandling med sitagliptin (med eller uten støttebehandling) er det observert at pankreatitt går over, men veldig sjeldne tilfeller av nekrotiserende eller blødende pankreatitt og/eller død er rapportert. Mistenkes pankreatitt må behandling med sitagliptin og andre potensielt mistenkte legemidler avsluttes. Hvis akutt pankreatitt bekreftes, skal sitagliptinbehandling ikke gjenopptas. Forsiktighet bør utvises ved pankreatitt i anamnesen. Da hypoglykemi er sett ved bruk av sitagliptin sammen med insulin eller et sulfonylureapreparat, bør en lavere dose av sulfonylureapreparat eller insulin overveies for å redusere risikoen for hypoglykemi. Lavere dose anbefales ved GFR <45 ml/minutt og ved ESRD som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, se Dosering. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert, inkl. anafylaksi, angioødem og grov avskalling av huden inkl. Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaksjonene har inntruffet i løpet av de 3 første månedene etter behandlingsstart og i noen tilfeller etter første dose. Ved mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, avsluttes behandlingen, andre potensielle årsaker for hendelsen vurderes og alternativ behandling initieres. Bulløs pemfigoid er rapportert ved bruk av DPP-4-hemmere. Seponeres ved mistanke om bulløs pemfigoid. Pasienter som opplever svimmelhet eller søvnighet, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. Informer om risiko for hypoglykemi ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea eller med insulin.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se A10B H01. Effekt av andre legemidler på sitagliptin: Liten risiko for klinisk relevante interaksjoner. Klinisk relevante interaksjoner med P-gp-hemmere forventes ikke. Risiko for klinisk relevante interaksjoner med OAT3-hemmere anses å være liten in vitro. Det er mulig at potente CYP3A4-hemmere kan endre farmakokinetikken til sitagliptin ved alvorlig redusert nyrefunksjon eller ESRD. Ef-

tekt av sitagliptin på andre legemidler: Gir ikke relevante endringer i farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, rosigitazon, warfarin eller perorale antikonseptiva, noe som viser liten tilbøyelighet til å forårsake interaksjoner med substrater av CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Gir en liten økning i plasmakonsentrasjonen for digoksin. Ingen dosejustering av digoksin anbefales, men pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør monitoreres ved samtidig bruk.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Ikke tilstrekkelige data ved bruk hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Går over i morsmelk hos dyr. Bør ikke brukes av ammende. *Fertilitet:* Dyredata tyder ikke på effekt av behandling med sitagliptin på mannlig og kvinnelig fruktbarhet. Ingen humane data.

Bivirkninger: Sitagliptin monoterapi: *Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10):* Infeksiøse: Infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt. Muskel-skjelettsystemet: Osteoartritt, smerter i ekstremitetene. Neurologiske: Hodepine. *Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til <1/100):* Gastrointestinale: Forstoppelse. Neurologiske: Svimmelhet. *Sjeldne ($\geq 1/10000$ til <1/10000):* Blod/lymfef: Trombocytopeni. *Ukjent frekvens:* Gastrointestinale: Oppkast, akutt pankreatitt, dødelig og ikke-dødelig blødende og nekrotiserende pankreatitt. Hud: Pruritus, angioødem, utslett, urticaria, kutan vaskulitt, eksfoliative hudsykdommer inkl. Stevens-Johnsons syndrom, bulløs pemfigoid. Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner inkl. anafylaktiske reaksjoner. Luftveier: Interstiell lungesykdom. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi, ryggsmarter, artropati. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt. **Bivirkninger sett hyppigere ved kombinasjon med andre antidiabetika:** *I kombinasjon med metformin:* *Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, flatulens, oppkast. *Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til <1/100):* Gastrointestinale: Diaré. Neurologiske: Somnolens. *I kombinasjon med metformin og sulfonylurea:* *Svært vanlige ($\geq 1/100$):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. *Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/100):* Gastrointestinale: Forstoppelse. *I kombinasjon med pioglitazon:* *Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10):* Gastrointestinale: Flatulens. Øvrige: Perifer ødem. *I kombinasjon med metformin og pioglitazon:* *Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10):* Perifer ødem. *I kombinasjon med insulin (med eller uten metformin):* *Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/100):* Infeksiøse: Influensa. *Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til <1/100):* Gastrointestinale: Tørr munn.

Overdosering/Forgiftning: Ingen erfaring med doser >800 mg. Ved doser opptil 600 mg pr. dag i perioder opptil 10 dager og 400 mg pr. dag i perioder opptil 28 dager, er ingen doserelaterte bivirkninger observert. **Behandling:** Vanlige støttetiltak, f.eks. fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanaalen, klinisk monitorering (inkl. elektrokardiogram) og ev. iverksettning av støttebehandling hvis nødvendig. Dialyseres bare i liten grad. Forlenget hemodialyse kan vurderes hvis dette anses klinisk egnet. Se *Giftinformasjonens anbefalinger:* A10B H01.

Egenskaper: Virkningsmekanisme: Hindrer hydrolysering av inkretinhormoner via enzymet DPP-4 og øker derved plasmakonsentrasjonene av de aktive formene av inkretinhormonene, glukagonlignende peptid-1 (GLP 1) og glukoseavhengig insulinotrop peptid (GIP). Inkretinhormoner frigjøres fra tarmen og øker som respons på et måltid. Ved normale og forhøyede blodsukknivåer øker GLP 1 og GIP-biosyntesen, og frigjøringen av insulin. I tillegg senker GLP 1 glukagonsekresjonen. Normal glukagonrespons på hypoglykemi svekkes ikke. Hos type 2-diabetikere med hyperglykemi gir dette lavere HbA_{1c} og lavere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner. *Absorpsjon:* Raskt. C_{max} etter 1-4 timer. Absorpsjonen påvirkes ikke av mat. Absolutt biotilgjengelighet 87%. *Proteinbinding:* 38%. *Fordeling:* Vd ca. 198 liter. *Halveringstid:* Ca. 12,4 timer. *Metabolisme:* Begrenset. Hovedsakelig via CYP3A4 med bidrag fra CYP2C8. *Utskillelse:* 79% uendret i urinen.

Pakninger og priser: **25 mg:** 98 stk. (blister) kr. 682,00. **50 mg:** 98 stk. (blister) kr. 682,00. **100 mg:** 28 stk. (blister) kr. 427,90. 98 stk. (blister) kr. 1407,10. **Sist endret:** 03.07.2018.

Refusjonsberettiget bruk:

Sitagliptin - 25 mg, 50 mg: Behandling av type 2 diabetes mellitus som monoterapi eller i kombinasjon med insulin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. **Refusjonskode:** ICPC: T90 Diabetes type 2 med nyrekomplikasjoner (210). *ICD:* E11.2 Diabetes mellitus type 2 med nyrekomplikasjoner (210). **Vilkår:** 210 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin på grunn av nedsatt nyrefunksjon.

Sitagliptin - 100 mg: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatmateriale. **Refusjonskode:** ICPC: T90 Diabetes type 2 (232). *ICD:* E11 Diabetes mellitus type 2 (232). **Vilkår:** 232 Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.



MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10. www.msd.no

JANUVIA[®] for behandling av dine pasienter med diabetes type 2 når behandlingsmålet ikke kan nås med metformin, kost og mosjon¹

Ved valg av DPP4-hemmer etter metformin foreslår nasjonal retningslinje fortrinnsvis sitagliptin (Januvia[®])²



- **Signifikant HbA_{1c} reduksjon**³
- 1 % HbA_{1c} reduksjon med Sitagliptin + Metformin versus placebo + Metformin. P<0.001³
- **Dokumentasjon av sikkerhetsprofil**^{1,4}
- Ingen økt kardiovaskulær risiko hos pasienter med diabetes og hjerte- karsykdom^{4,a}
- **Diabetes type 2 pasienter med nyresvikt**^{1,b}
- Kan brukes ved alle grader av redusert nyrefunksjon hos diabetes type 2 pasienter^b

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON FOR JANUVIA

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

FORSIKTIGHET: Skal ikke brukes ved type 1-diabetes, diabetisk ketoacidose eller under graviditet. Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon. Risiko for hypoglykemi ved samtidig bruk av sulfonylurea eller insulin. Informer pasienter om symptomer på akutt pankreatitt. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bulløs pemfigoid er rapportert.

Før forskrivning av JANUVIA, se preparatmtalen.

a) Primært sammensatt endepunkt var tiden til første bekreftede hendelse av kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller innleggelse for ustabil angina⁴

b) Vurdering av nyrefunksjonen er anbefalt før Januvia initieres og deretter periodisk, da dosejustering er basert på nyrefunksjonen

Svangerskap må utelukkes før oppstart av prevensjon

Som medlemmer i abortklagenemnda har vi sett flere kvinner som svært seint søker abort fordi de ikke har visst at de har vært gravide. Mange har brukt langtidsvirkende hormonelle prevensjonsmidler. Før oppstart av slik prevensjon bør det tas svangerskapstest.

Det siste halvåret har det vært uvanlig stort fokus på senaborter i mediene – stikkord er «tvillingabort» og paragraf 2c i abortloven. Primært har debatten foregått på det politiske og etiske plan, med skarpe fronter og sterke meninger. Slik blir det alltid når ulike sider ved abortloven kommer på dagsordenen. De medisinske sidene av saken har fått mindre oppmerksomhet, men de er viktige, og det er absolutt rom for kvalitetsforbedring.

«Tanken på at det allerede kan foreligge graviditet, har kommet i bakgrunnen hos både kvinnen og legen»

De aller fleste sakene som kommer til den sentrale abortklagenemnda, gjelder graviditeter som er kommet lenger enn 18 uker, der kvinnene allerede har fått avslag på sin abortbegjæring i primærnemnd. Etter vår erfaring i klagenemnda er det en pro-

blemstilling som dessverre ofte gjentar seg: Mange kvinner har startet med prevensjonsmetoder som hyppig medfører uregelmessig menstruasjon eller amenoré. Tanken på at det allerede kan foreligge graviditet, har kommet i bakgrunnen hos både kvinnen og legen, og derfor medført betydelig forsinket påvisning av graviditeten. Ikke sjelden er svangerskapet kommet lenger enn 21–22 uker. I henhold til oppdatert abortforskrift defineres fosteret da som levedyktig, og abort er ulovlig. De uønsket gravide kvinnene tar en slik situasjon særlig tungt i lys av at de jo har gjort det de kunne nettopp for å unngå graviditeten.

Hva kan vi lære? Vi vil minne om betydningen av å utelukke graviditet før oppstart av prevensjon, og da særlig langtidsvirkende gestagenbaserte kontrasepsjonsmetoder som injeksjoner, implantater og hormonspiral (long-acting reversible contraception, LARC) (1). Disse metodene er meget trygge og effektive. De er også vanligere i bruk nå enn før, fordi rene gestagenpreparater – spesielt til unge kvinner – nå er anbefalt førstevalg fra fagmiljø og myndigheter. Det medfører svært ofte uregelmessig menstruasjon og amenoré. Ved innsetting av hormonspiral er det godt innarbeidet at det bør gjøres like etter menstruasjon for å utelukke graviditet. Vi anbefaler at man i større grad har dette i mente ved bruk av andre former for langtidsvirkende gestagenpreparater og p-piller, og at man starter behandlingen deretter. De som ønsker å skifte prevensjonsmetode, kan ha en høyere risiko for allerede inntruffet prevensjonssvikt siden de ikke er fornøyd med den valgte metoden.

Vi har i abortklagenemnda allerede til nå i år hatt flere saker med langt kommet svangerskap der oppstart av langtidsbehandling med gestagenbasert prevensjon har skjedd

ved allerede påbegynt svangerskap. Amenoreen som ofte følger, kobles ikke til svangerskap før det er helt tydelige tegn til liv. Da kan det være altfor sent til at abort kan

«De som ønsker å skifte prevensjonsmetode, kan ha en høyere risiko for allerede inntruffet prevensjonssvikt siden de ikke er fornøyd med den valgte metoden»

innvilges. Vi anbefaler derfor at det tas svangerskapstest før oppstart av slik prevensjon hvis kvinnen ikke sikkert kan utelukke graviditet.

OLE-ERIK IVERSEN

ole-erik.iversen@uib.no
er medlem i den sentrale abortklagenemnda.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TORIL HAGERUP-JENSSEN

er leder i den sentrale abortklagenemnda.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GORM GRAMMELTVEDT



er nestleder i den sentrale abortklagenemnda.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Diedrich JT, Klein DA, Peipert JF. Long-acting reversible contraception in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 364.e1–12.

Fremskreden Parkinsons sykdom?

Pasienter som tar peroral levodopa mer enn 5 ganger pr. dag og har mer enn 1-2 timer med alvorlig plagsom off-tid pr. dag, bør henvises til spesialist^{1*}

>5  ganger daglig & >1-2  timer

Bør henvises til spesialist

* I mangel på nasjonale og europeiske retningslinjer baseres denne anbefalingen på følgende referanse:

1. Odin P, et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Oct;21(10):1133-44. doi: 10.1016/j.parkrelendis.2015.07.020. Epub 2015 Jul 23. Modifisert fra Odin et al., *Parkinsonism Relat Disord* 2015.

Foreldrefremmedgjøring som helserisiko

Foreldrefremmedgjøring er lite anerkjent i norske fagmiljøer og i rettspleie. Hva er det, hvorfor er det vanskelig å erkjenne og hvordan kan det håndteres?

Vi belyser disse problemstillingene gjennom en konstruert kasuistikk med bakgrunn i våre møter med en rekke ulike pasienter:

Sonja er ti år og har norsk far og latvisk mor. Etter en skilsmisse fikk far hovedomsorgen for Sonja. Etter en ferie med far uteble hun til avtalt samvær med mor. Far hadde fått Sonja henvist til Barne- og ungdomspsykiatrisk poliklinikk (BUP) med bakgrunn i en påstand om at mor var diagnostisert med engstelig og unnvikende personlighetsforstyrrelse. Ifølge far hadde mor påført Sonja uberettigede diagnoser som «astma» og «atopisk eksem». Han hevdet at eksem og kloremarker på barnets hud skyldtes selvskading på grunn av emosjonell påkjenning under samvær med mor.

Samme sommer hadde Sonja feriert sammen med mor og der overhørt en krangel mellom henne og den nye samboeren. Far mente at datteren var blitt traumatisert av denne episoden. Ut ifra dette fikk Sonja traumefokuset kognitiv atferdsbehandling. Mor var uvitende om dette inntil hun mottok melding fra barnevernstjenesten med kopi av en bekymringsmelding fra behandlende barnepsykolog ved BUP. Her sto det at det forelå en mistanke om at barnet var utsatt for omsorgssvikt fra sin mor. Verken fastlegen eller psykologen hadde informert mor om henvisningen eller bekymringsmeldingen. De hadde heller ikke møtt mor eller innhentet komparentopplysninger.

I denne historien kom Sonja i lojalitets-klemme mellom en far som mistet kontroll over mistilliten til sin ekskone, og en mor som hadde sosiale og emosjonelle utfordringer, men som fungerte som en god nok omsorgsperson. Jenta ble påvirket av velmenende terapeuter og skapte seg et fiendebilde av den forelderen hun ikke hadde fast bosted hos. Internasjonalt har slik destruktiv dynamikk fått betegnelsen foreldrefremmedgjøring (parental alienation) (1-3). I en fersk litteraturgjennomgang blir foreldrefremmedgjøring beskrevet som en kompleks form for familievold som rettes mot en forelder for å skade dens relasjon til egne barn (3).

I Norge har deler av fagmiljøet vært tilbakeholdne med å anerkjenne fenomenet

som skadelig for barns helse og funksjon. Barne- og likestillingsdepartementet har advart mot å ha tiltro til en part i retten som henviser til foreldrefremmedgjøring. Departementet har ment at det kan føre til at ofre for vold og overgrep kan bli mistrodd (4).

«Det er viktig å unngå naiv og ukritisk tiltro til foreldre – spesielt når de er involvert i omsorgstvister»

Syndrom eller prosess?

Opprinnelig ble fenomenet lansert som en tilstand hos barnet, såkalt *parental alienation syndrome* (5). I økende grad har imidlertid forskningen og formidlingen vektlagt at vi må forstå fenomenet som en prosess iverksatt av voksenpersoner mot barnet og den forelderen/pårørende som utestenges fra kontakt med barnet (1, 6).

Verdens helseorganisasjon har i ICD-11 anerkjent fenomenet som reelt eksisterende under betegnelsen *QE52 Problem associated with interpersonal interactions in childhood* (7). Også i læreboken i rettspsykologi fra American Psychological Association (APA) bekreftes fenomenet (1). På Vanderbilt Universitys hjemmeside er det samlet mer enn 1 000 forskningsartikler som viser at slik foreldreatferd gjenkjennes over hele verden både i helsetjenestene, velferdstjenestene og rettsystemene (8).

Bekreftelses- og avkreftelsesfeil

Den psykologfaglige informasjonen fra departementet illustrerer at det er en vanskelig avveining i situasjoner der man vil unngå feilaktig avkreftelse, men også risikerer feilaktig bekreftelse (4). I klinisk terapeutisk sammenheng er vi opptatt av å unngå unnlattelsesfeil. Unnlattelsesfeil har lenge vært i offentlighetens og tilsynsmyndighetenes søkelys. Det er først i de senere år at de kliniske miljøene har økt oppmerksomheten mot overdrivelsesfeil som overdiagnostikk og overbehandling (9).

Det er viktig å ha beredskap mot stereotyp mistro og fordomsfullhet, men også unngå

naiv og ukritisk tiltro til foreldre – spesielt når de er involvert i omsorgstvister. Når empati overdrives og blir glødende og betent, står vi overfor «empatitt», en form for selvopptatt føleri fra terapeuter som har lite med empati å gjøre.

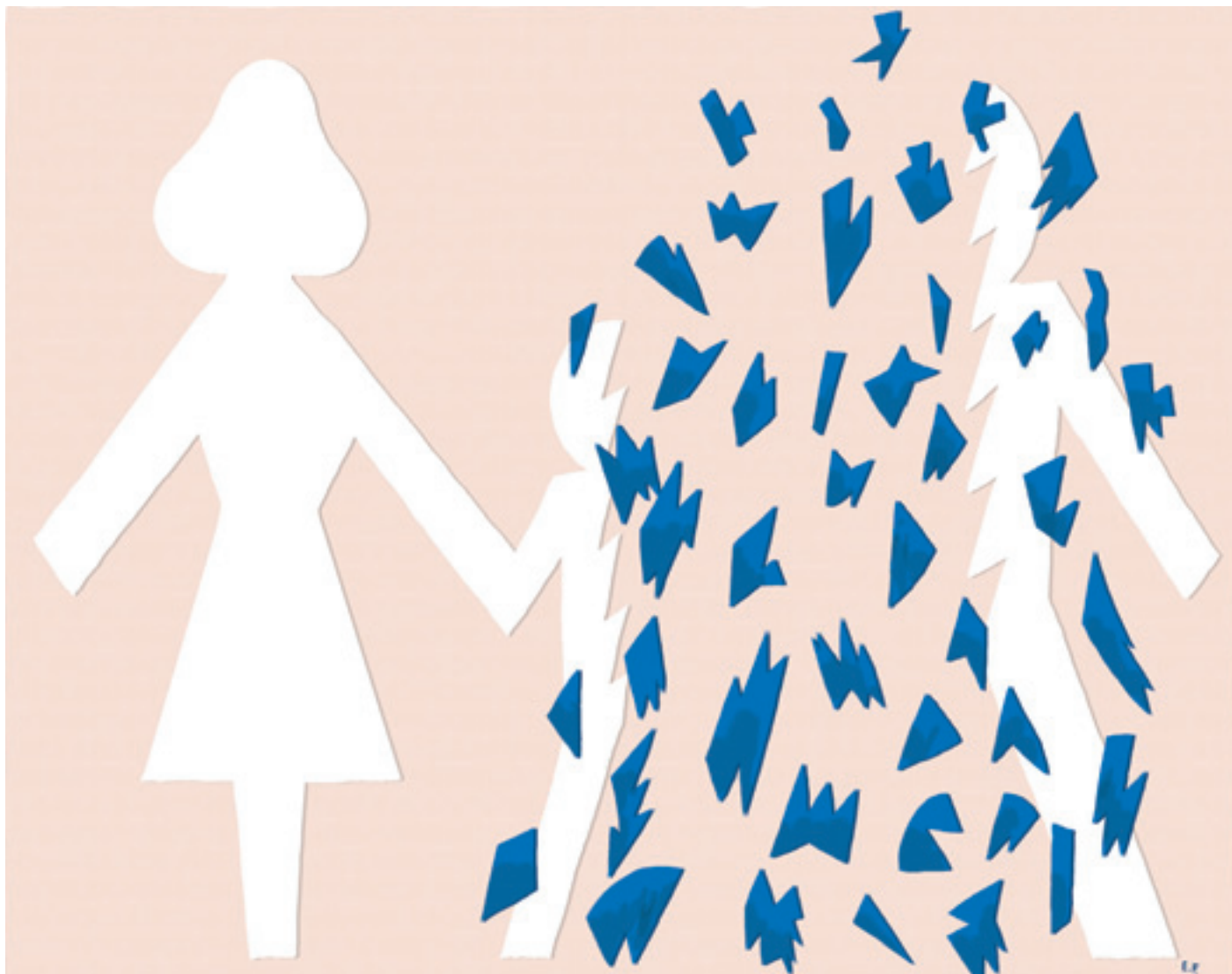
Hva er foreldrefremmedgjøring?

Vi forstår foreldrefremmedgjøring som en relasjonsforstyrrelse der en forelder utvikler uforsonlig fiendtlighet. Barn trekkes inn i separasjonskonflikten som allierte med den forelderen som har eller kjemper for hovedomsorgen. De viktigste fremmedgjøringsstrategiene er å sverte den andre, begrense kontakten med den andre, true med kjærlighetstap, anvende sentimental kontroll gjennom betroelser til barnet, tvinge barnet til å velge mellom foreldre og å avise den andre forelderen gjennom for eksempel å omtale den andre med fornavn i stedet for «mamma» og «pappa» (2, 10).

Barnets reaksjonsmønstre og symptomer er typiske og kan gjøre det fristende å se på fenomenet som et syndrom. Vi opererer med fem hovedkriterier som karakteriserer sterkt fremmedgjorte barn: Barnet har uttalte negative kognisjoner og emosjoner overfor den forelderen som det ikke vil ha kontakt med. Denne avstandtakingen er uproporsjonal med hva barnet kan fortelle om konkrete opplevelser med forelderen. Barnet er påfallende spaltet mellom fordømmelse av den ene forelderen og idealisering av den andre. Barnet deltar i svertende behandling av den ikke-favoriserte forelderen. Barnet snakker om den ikke-favoriserte forelderen med lånte uttrykk som ikke er aldersadekvate. Barnet snakker i tillegg nedsettende også om den avviste foreldrens familie, som det tidligere har hatt god og tillitsfull kontakt med.

«Terapeuter kan forsterke problemene ved ensidig å bekrefte pasienters svart-hvitt-tenkning og stimulere unnvikende atferd»

Dette er kriterier som i langt mindre grad gjør seg gjeldende når barn har vært utsatt for reell omsorgssvikt eller overgrep (3, 10). Tilstedeværelsen av disse kriteriene er derfor viktige holdepunkter for å skille mellom



Illustrasjon: Espen Friberg

avstandtaking som skyldes foreldrefremmedgjøring, og avstandtaking som skyldes at den avviste forelderen har forgrepet seg på barnet.

Vold og misbruk

At psykologfaglige miljøer vil gardere seg mot å overse vold, misbruk og omsorgssvikt, er en berettiget intensjon (4). Krenkelser i barndom og ungdom har ofte alvorlige konsekvenser for senere helse og funksjonsevne (11). Derfor skal barn og foreldre ikke beskyldes for foreldrefremmedgjøring hvis de er utsatt for vold eller annen fornedrende behandling (10). Avstandtaking fra foreldre kan være velbegrunnet (berettiget avstand-

taking, på engelsk *estrangement*). Slik avstandtaking kjennetegnes oftest ved at det ligger plausible forklaringer og konkrete handlinger bak. Avspaltningen mellom fordømmelse og idyllisering kan avsløres med bruk av validerte spørreskjemaer (6), verktøy som er oversatt til skandinaviske språk, men som ikke er tatt i bruk verken av rettssakkyndige eller av terapeuter.

Foreldrefremmedgjøring som helserisiko

I en lang rekke studier er det dokumentert at barn som utsettes for foreldrefremmedgjøring, har betydelig økt risiko for å utvikle psykososiale problemer og at denne risi-

koen vedvarer inn i voksen alder (3). I en populasjonsbasert tverrsnittsstudie med gjennomsnittsalder 27 år fant man 50–100 % økt risiko for psykiske problemer i voksen alder hvis man som barn hadde vært utsatt for foreldrefremmedgjøring (12). De intrapsyke og atferdsmessige mekanismene kjennetegnes av dissosiering, manglende aksept og unnvikelsesatferd (6). Slike mekanismer virker ofte forsterkende på emosjonelle problemer og bidrar til å undergrave livsmestring (13). Terapeuter kan forsterke problemene ved ensidig å bekrefte pasienters svart-hvitt-tenkning og stimulere unnvikende atferd, slik som den innledende kasuistikken viste.

Profesjonalitet i møte med familier

Terapeuter skal være i stand til å anerkjenne pasienters vanskeligheter og deres årsaksfortolkninger. Men de skal ikke bygge opp under en pasients virkelighetsoppfatninger og mestringsforsøk når disse er til skade for pasienten selv og dennes barn. Empati i en terapeutisk relasjon kan bli truet av mistenksomhet og mistro, men også av overidentifisering og sentimentalitet. Ved sistnevnte terapeutatferd er det lettere å unngå beskyldninger for å være uetisk og uansvarlig (14).

Profesjonalitet i møte med pasienter som opplever konflikter i sitt parforhold og omsorgstvister om barn, kjennetegnes av at man hjelper disse til å forstå konflikten fra den andre forelderens og barnets perspektiver. Ikke minst er det viktig å formidle at samtlige må bidra som ansvarlige subjekter til å finne løsninger som er til barnets beste (14). Slike arbeidsformer er utbredt og velkjent innen familierapi og rettslig mediering (15, 16), men synes å ha begrenset plass i klinisk medisin, helsefag og norsk rettspsykologi.

Rettspraksis nasjonalt og internasjonalt

I Sverige har delt bosted og likeverdig foreldreskap vært rettsnorm siden 1998, og likestilt foreldreskap er også rettsnorm i den

«I Storbritannia og USA ser man på foreldrefremmedgjøring som en form for omsorgssvikt og tilstreber hurtig rettsinngripen hvis man observerer samværs-sabotasje»

nye familieleven i Danmark. Moderne forståelse innen tilknytningsteori anerkjenner begge foreldrenes betydning for barnets vekst og utvikling (17). Forskningen er også entydig på at delt bosted synes å være den beste løsningen for barn. Det gjelder også i de tilfeller hvor det er et moderat til høyt konfliktnivå mellom foreldrene (18, 19). I moderne samfunn der kvinner har høy

deltagelse på alle arenaer av samfunnslivet, og der mannrollen omfatter daglig omsorg, vil en barne- og familielevgivning med likeverdighet og gjensidighet mellom foreldrene være naturlig, også når de ikke lever sammen. I den pågående revisjonen av barneloven vil det være naturlig å vurdere en rettsnorm om gjensidig foreldreskap og en endring slik at delt bosted blir den foretrukne rettsløsningen og ikke en unntaksbestemmelse (20).

I andre land det er rimelig å sammenligne oss med, er det oppmerksomhet rundt alle former for omsorgssvikt og barnemishandling (1–3). I Storbritannia og USA ser man på foreldrefremmedgjøring som en form for omsorgssvikt og tilstreber hurtig rettsinngripen hvis man observerer samværs-sabotasje eller andre tegn på foreldrefremmedgjøring iverksatt av foreldre eller fosterforeldre (3, 10). Det knytter seg derfor forventninger til det nylig nedsatte utvalget som skal komme med forslag til revisjon av barneloven.

Mottatt 28.12.2018, første revisjon innsendt 17.1.2019, godkjent 23.1.2019.

EIVIND MELAND

eivind.meland@uib.no

er professor emeritus ved Institutt for global helse og samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen og allmennlege i Bergen. Han har forsket på ungdomshelse og motivasjon.

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

LENA HELLBLOM SJÖGREN

er filosofie doktor og psykolog i selskapet Testimonia i Siljansnäs, Sverige.

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

FRODE THUEN

er psykolog, forsker og professor ved Senter for kunnskapsbasert praksis, Høgskulen på Vestlandet, Bergen.

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

LITTERATUR

- Ackerman MJ, Gould JW. Child custody and access. I: Cutler BL, Zapf PA, red. APA handbook of forensic psychology. Washington DC: American Psychological Association; 2015: 425–57.
- Warshak R. Parental alienation: overview, management, intervention and practise tips. J Acad Matrim Law 2015; 28: 181–248.
- Harman JJ, Kruk E, Hines DA. Parental alienating behaviors: An unacknowledged form of family violence. Psychol Bull 2018; 144: 1275–99.
- Torsteinson S, van der Weele J, Steinsvåg PØ. Barnefordelingssaker der det er påstander om vold. Psykologfaglig informasjon til dommere, advokater og sakkyndige. Oslo: Barne- og likestillingsdepartementet, 2008. (23.1.2019).
- Gardner RA. The parental alienation syndrome. New Jersey, NJ: Cresskill, 1998.
- Bernet W, Gregory N, Reay KM et al. An objective measure of splitting in parental alienation: The parental acceptance-rejection questionnaire. J Forensic Sci 2018; 63: 776–83.
- ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. (18.12.2018).
- The Parental Alienation Database. Center for Knowledge Management Vanderbilt University Medical Center. (18.12.2018).
- Roksund G, Brodersen J, Johnson GE et al. Overdiagnostikk – norske allmennleger viser vei. Tidsskr Nor Legeforen 2016; 136: 1903–5.
- Baker AJL, Sauber RS. Working with alienated children and families. A clinical guidebook. New York, NY: Routledge, 2013.
- Getz L, Kirkengen AL, Ulvestad E. Menneskets biologi – mettet med erfaring. Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 683–7.
- Bernet W, Baker AJ, Verrocchio MC. Symptom Checklist-90-Revised scores in adult children exposed to alienating behaviors: an Italian sample. J Forensic Sci 2015; 60: 357–62.
- Hayes SC. Acceptance and commitment therapy, relational frame theory, and the third wave of behavioral and cognitive therapies. Behav Ther 2016; 47: 869–85.
- Meland E, Thuen F. Legen som pasientens advokat – om lojalitetens grenser. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 190–2.
- McDaniel S, Campbell T, Seaburn D. Family-oriented primary care. A manual for medical providers. New York, NY: Springer Verlag, 1989.
- Lexau T. Juridisk sett. Et oppgjør med jussen og et forslag til fornyelse. Fredriksberg: Frydenlund Forlag, 2017.
- Davis PC. The good mother: a new look at psychological parent theory. Rev Law Soc Change 1996; 22: 347–70.
- Nielsen L. Re-examining the research on parental conflict, coparenting, and custody arrangements. Psychol Public Policy Law 2017; 2: 211–31.
- Nielsen L. Joint versus sole physical custody: Outcomes for children independent of family income or parental conflict. J Child Custody 2018; 15: 35–54.
- LOV-1981-04-08-7. Lov om barn og foreldre (barnelova). (18.12.2018).

NYTT OM LEGEMIDLER

Biotin kan påvirke resultatet av laboratorietester

Biotin (vitamin B8) som inngår både i legemidler og kosttilskudd, kan påvirke laboratorietester. Testresultatene kan bli både for høye og for lave (1).

Biotin inngår i legemidler til peroral bruk og til infusjon/injeksjon. Det gjelder legemidler uten resept, som Berocca (0,15 mg biotin per brusetablett) og reseptbelagte legemidler, som pulver til injeksjon/infusjon som Cernevit og Soluvit (med hhv 0,069 og 0,060 mg biotin per hetteglass). Biotin finnes også i kosttilskudd.

Laboratorietester basert på biotin-streptavidininteraksjon er vanlige for målinger av hormoner, hjerte, tumor- og infeksjonsmarkører, samt i terapeutisk legemiddelmonitorering. Blodprøver fra pasienter som tar biotinholdige produkter kan inneholde så mye biotin at det påvirker testen. Dette kan gi uriktige resultater som er av klinisk betydning og føre til feilaktig eller manglende behandling.

Pasientgrupper som har økt risiko for falske laboratoriesvar ved inntak av biotin:

- Pasienter med nedsatt nyrefunksjon, fordi utskillelsen vil være langsommere og biotinkonsentrasjonen i blodet dermed høyere.
- Pasienter med MS som får høye doser biotin (300 mg daglig) i kliniske studier.
- Barn med sjeldne metabolske tilstander (biotindasemangel, holokarboksylase syntasedefekt, biotin-tiaminresponsiv basalgangliesykdom), fordi de er avhengige av høye doser biotin.

Råd til leger

- Spør pasientene om de bruker legemidler eller kosttilskudd som inneholder biotin.
- Ved bruk av biotin - kontakt laboratoriet slik at alternative testmetoder kan vurderes.
- Vurdér om det kan skyldes biotin dersom det er mistanke om feil testresultater.

Omega-3 trolig ikke nyttig hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt

Omega-3 fettsyrer har siden 2010 vært godkjent til forebygging av komplikasjoner etter hjerteinfarkt (i tillegg til standardbehandling). På godkjenningstidspunktet var det data som viste en beskjeden effekt.

Nye undersøkelser har ikke kunnet bekrefte at omega-3 har noen effekt (2). EMAs vitenskapskomite for legemidler (CHMP) anbefalte derfor i desember 2018 at denne indikasjonen skulle tas bort. Legemiddelfirmaene som produserer omega-3 har bedt om en ny vurdering.

CHMP vil diskutere saken på nytt i slutten av mars 2019. Så snart CHMP har fattet sin avgjørelse vil et eventuelt forslag om å ta bort denne indikasjonen bli oversendt EU-kommisjonen for endelig vedtak. Dette vedtaket er bindende for alle EU/EØS-land, inkludert Norge.

Omega-3 vil fortsatt ha indikasjon for behandling av hypertriglyseridemi.

Referanser:

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-january-2019-prac-meeting_en.pdf (08.03.2019).
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/omega-3-fatty-acid-medicines#all-documents-section> (07.03.2019)
3. <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=155203&menuitemkeylev1=6747&menuitemkeylev2=6567> (07.03.2019).
4. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonale-faglige-retningslinjer-for-antibiotikabruk-i-primærhelsetjenesten> (07.03.2019).



Amokisicillin + klavulansyre nå også som mikstur til barn

Amokisicillin og klavulansyre (A/K) ble igjen markedsført i Norge fra 2017, men bare i tablettform til voksne og barn over 25 kg. Denne kombinasjonen er nå tilgjengelig i miksturform (Augmentin, 400mg/57mg/5ml) som er lettere å administrere til små barn.

Amokisicillin er et såkalt bredspektret penicillin, og klavulansyre inaktiverer betalaktamase produsert av resistente bakterier. Akuttveilederen i pediatri anbefaler A/K til behandling av febril øvre urinveisinfeksjon (UVI) hos barn (3). Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten anbefaler det ikke til UVI hos voksne (4).

Ved behandling på andre indikasjoner bør A/K betraktes som annenlinjebehandling og bruken begrenses til behandlingstrengende infeksjoner med påvist resistensmønster i favør av A/K. Ved empirisk behandling av bakterielle luftveisinfeksjoner er fenoksymetylpenicillin fortsatt førstevalget (4).

Usikkert om frokost fører til vektnedgang



Illustrasjon: Jamie Jones / NTB Scanpix

Det finnes få randomiserte studier om mulige helseeffekter av å spise frokost. Studiene har også lav kvalitet, og resultatene er usikre.

Fleire observasjonelle studier har vist at de som spiser frokost, har lavere kroppsmasseindeks og at regelmessig frokost kan være et viktig virkemiddel for vektkontroll. Det finnes imidlertid få kontrollerte studier som underbygger disse funnene.

En systematisk oversikt som nylig er publisert i tidsskriftet BMJ, omfattet kun randomiserte kontrollerte studier om effekten av frokost på kroppsvekt og/eller totalt energiinntak (1). 13 studier fra høyinntektsland fra perioden 1990–2018 ble identifisert. Samtlige studier hadde høy eller usikker risiko for skjevheter (bias) og kort oppfølgingstid (i snitt syv uker for vekt og to uker for energiinntak). Metaanalyser viste at de som var blitt bedt om å droppe frokost, hadde litt lavere vekt enn dem som spiste frokost (gjennomsnittlig vektforskjell 0,44 kg; 95 %

KI 0,07–0,82), uavhengig av utgangsvekt ($p = 0,072$). De som spiste frokost, hadde signifikant høyere daglig energiinntak enn dem som var blitt bedt om å droppe frokost (gjennomsnittlig forskjell 259,79 kcal/dag; 95 % KI 78,87–440,71). Det var stor inkonsistens mellom studiene, både ved undersøkelse av vekt og energiinntak.

– Konklusjonen om at de som spiser frokost har høyere daglig energiinntak, er ikke overbevisende, gitt de ekstremt ulike forsøksbetingelsene og studienes korte varighet, sier Gerd Holmboe-Ottesen, som er professor emeritus ved Institutt for helse og samfunn ved Universitetet i Oslo.

– Selv om artikkelen kun omhandlet randomiserte kontrollerte studier, var kvaliteten av studiene lav og antall studier få. De omfattet i ulik grad både kvinner og menn, ulike aldersgrupper, overvektige og slanke og deltagere som daglig inntok frokost og de som ikke gjorde det. Studiene ble gjennomført under vidt forskjellige betingelser. Noen var laboratoriebaserede med kostregimer og nøye registrering av deltagerens inntak, mens i andre studier ble deltagere

instruert i å føre kostdagbok, sier Holmboe-Ottesen.

– Sammensetningen av frokosten varierte mye, fra usunne frokostblandinger til at folk skulle innta sin vanlige frokost. Energiinntaket varierte fra en sjettedel til en tredel av det totale dagsinntaket. Studiene var av svært variabel varighet, fra to dager til 16 uker.

– Oppsummert kan ikke denne studien brukes til å si noe om den langsiktige effekten av det å innta frokost, sier Holmboe-Ottesen.

– Hvis konklusjonen skulle bli slått opp i mediene og påvirke folks frokostvaner, vil dette kunne få uheldige konsekvenser, særlig for barn og unge i vekst, mener hun.

KETIL SLAGSTAD TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Sievert K, Hussain SM, Page MJ et al. Effect of breakfast on weight and energy intake: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2019; 364: 142.

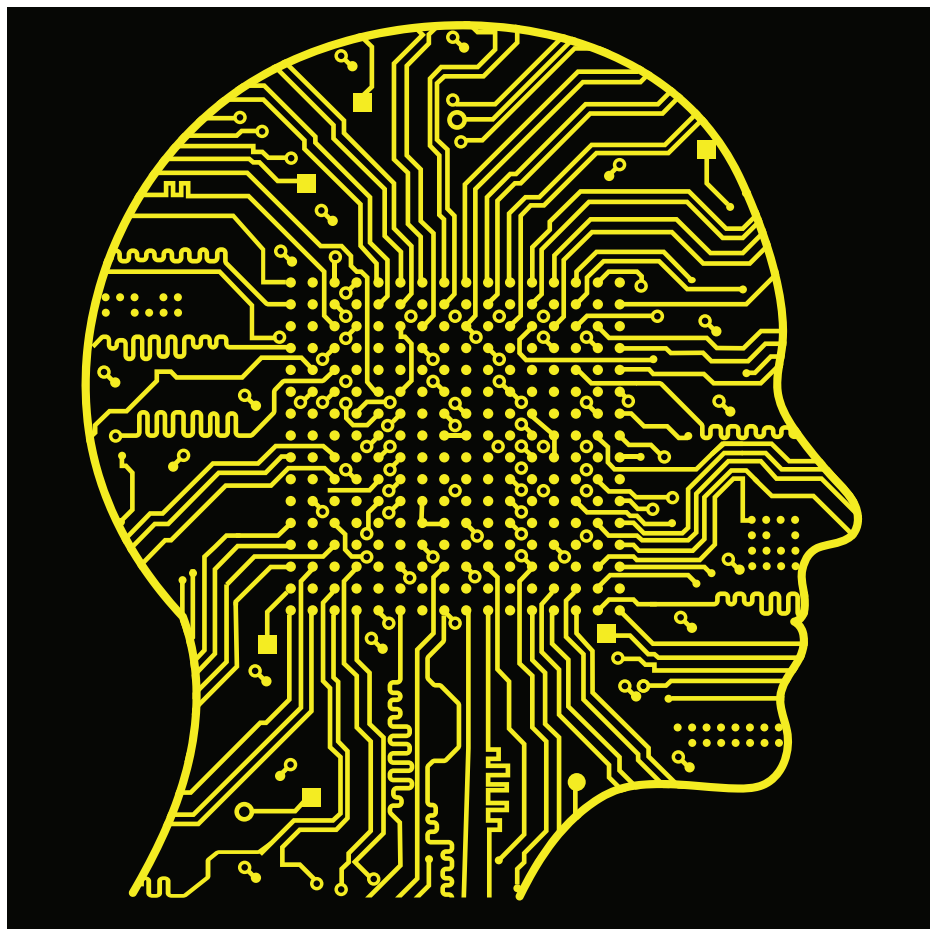
Tolkning av EKG med kunstig intelligens

Datamaskiner med dyplæring kan tolke EKG like godt som erfarne kardiologer.

Kunstig (artifisiell) intelligens kommer til å revolusjonere medisinsk virksomhet. Selvlærende datamaskiner med kolossal kapasitet kan allerede i dag diagnostisere røntgenbilder og histopatologiske bilder. Maskinene «mates» med svære mengder digitaliserte normale og patologiske bilder, sammen med diagnosene. Datamaskinen lager så en algoritme, direkte fra data, uten programmering.

I en omfattende studie av EKG-tolkning lærte datamaskinen seg å diagnostisere 12 vanlig forekommende arytmier, f.eks. ventrikulære ekstrasystoler, på grunnlag av over 90 000 ambulatoriske enkeltavlednings-EKG-målinger fra flere enn 50 000 pasienter (1). Maskinen ble føret med en «fasit», dvs. en konsensusdiagnose fra en gruppe kardiologer. Algoritmen som maskinlæringen resulterte i, ble så testet på et nytt materiale av EKG-målinger, der den diagnostiske sensitiviteten på over 90 % var minst like god som kardiologenes. I en annen studie ble asymptomatisk hjertesvikt med ejeksjonsfraksjon $\leq 35\%$ diagnostisert ved en tilsvarende prosess (2). Parvise EKG-målinger og ekkokardiogrammer fra rundt 36 000 pasienter var brukt til konstruksjonen av algoritmen. Selvlærende maskiner kan ikke påvise EKG-funn som klinikerer normalt bruker, f.eks. QRS-bredde. På den annen side kan datamaskinen lære nye forskjeller mellom sykt og patologisk og anvende disse forskjellene i diagnostiseringen.

– Den mest avanserte formen for maskinlæring er såkalt dyp læring, der maskinen bruker mange lag av informasjon, velger bort informasjon den ikke trenger og dermed ligner litt på en menneskehjerne, sier Erik Fosse, som er professor og leder av Intervensjonsenteret ved Oslo universitetssykehus.



Illustrasjon: iStock

– Denne typen nettverk som maskinen bruker, kalles derfor gjerne for nevrale nettverk. Fosse påpeker at vi fortsatt vet lite om grensene for hva denne typen algoritmer kan utføre.

– Algoritmen velger selv hva den bruker av informasjon, så vi vet ikke hvordan maskinen kommer frem til sin konklusjon, det såkalte black box-problemet. Nevrale nettverk har vist seg å kunne løse viktige medisinske utfordringer allerede, så dette er bare begynnelsen, sier Fosse.

HAAKON B. BENESTAD UNIVERSITETET I OSLO

LITTERATUR

- 1 Hannun AY, Rajpurkar P, Haghpanahi M et al. Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. *Nat Med* 2019; 25: 65–9.
- 2 Attia ZI, Kapa S, Lopez-Jimenez F et al. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nat Med* 2019; 25: 70–4.

Er du plaget med tørr hud?



MYKGJØR
HUDEN &
DEMPER
KLØE

Sunn hud har en god balanse mellom fett og fuktighet. Når vi blir eldre, svekkes hudbarrieren som holder på vann i kroppen. Med for lite vann, blir huden tørr og mer mottagelig for skadelige stoffer som trenger inn i huden. Dette kan føre til eksem. Derfor er det viktig å smøre tørr hud med en barrierestyrkende krem.

Canoderm er et legemiddel med dokumentert effekt på tørr hud og kløe. Kremen bevarer fuktighet i huden, forsterker hudbarrieren og forebygger tilbakefall av eksem. Canoderm får du på Apotek, uten resept.

ACO

Apotekens Composita

SINCE 1939

SIGURD EVENSEN

sigurd.evensen@ntnu.no
Diakonhjemmet Sykehus

Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap
NTNU

INGVILD SALTVEDT

Avdeling for geriatri
St. Olavs hospital

Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap
NTNU

ANETTE HYLEN RANHOFF

Medisinsk avdeling
Diakonhjemmet Sykehus

Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

MARIUS MYRSTAD

Seksjon for geriatri, slag og rehabilitering
Medisinsk avdeling

Forskningsavdelingen
Bærum sykehus

CHRISTIAN MYRSTAD

Medisinsk avdeling
Sykehuset Levanger

MARTE MELLINGSÆTER

Avdeling for geriatri
Akershus universitetssykehus

MARTE SOFIE WANG-HANSEN

Sykehuset i Vestfold, Tønsberg

Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

BJØRN ERIK NEERLAND

Geriatrisk avdeling
Oslo universitetssykehus

Delirium og kognitiv svikt blant eldre i norske akuttmottak

BAKGRUNN

Delirium er vanlig og underdiagnostisert blant pasienter på sykehus og er assosiert med komplikasjoner, økt dødelighet, demensutvikling og behov for sykehjems plass. Kognitiv svikt av andre årsaker er også vanlig blant sykehusinnlagte eldre og er en viktig risikofaktor for delirium. Da det ikke er gjort kartlegging av tilstandene i norske sykehus, undersøkte vi forekomsten av delirium og kognitiv svikt blant eldre pasienter i norske akuttmottak på *World Delirium Awareness Day* 14.3.2018.

MATERIALE OG METODE

Vi inkluderte pasienter ≥ 75 år som ankom ti norske akuttmottak mellom kl 8 og 22 denne dagen. Vi undersøkte delirium og kognitiv svikt ved hjelp av screeningverktøyet «4AT» og registrerte alder, kjønn, innleggelses-sykehus og innleggelsesavdeling (indremedisin, kirurgi, ortopedi, «andre»).

RESULTATER

Av 118 inkluderte pasienter hadde 20 (17%) tegn til delirium og 36 (30%) tegn til annen kognitiv svikt. Alle sykehus og alle kategorier avdelinger mottok pasienter med slike tegn.

FORTOLKNING

Både delirium og andre former for kognitiv svikt er vanlig blant eldre pasienter i norske akuttmottak. Våre tall tyder på at alle sykehusavdelinger som behandler eldre pasienter regelmessig ser disse problemstillingene. Alle avdelinger bør derfor ha rutiner for å identifisere og håndtere pasienter med delirium og kognitiv svikt.

HOVEDBUDSKAP

På Deliriumdagen 14.3.2018 undersøkte vi 118 pasienter ≥ 75 år i ti norske akuttmottak med tanke på delirium og andre former for kognitiv svikt

17% hadde tegn til delirium og 30% hadde tegn til andre former for kognitiv svikt

Alle typer avdelinger og alle sykehus mottok pasienter med symptomer på delirium og/eller kognitiv svikt på undersøkelsestidspunktet

Delirium er en akutt endring i oppmerksomhet, bevissthet og kognisjon som oppstår i forbindelse med fysiologiske endringer som sykdom, skader eller kirurgi (ramme 1) (1). Delirium kan ramme alle, men høy alder og kognitiv svikt øker risikoen betydelig (2). Prognosen ved delirium er alvorlig, med høy dødelighet, økt behov for sykehjems plass og økt risiko for utvikling av demens (3). Pasienter med delirium har også høyere risiko for sykehuskomplikasjoner, og delirium bidrar til forlenget liggetid og økte kostnader (2, 4). Tilstanden kan være krevende å håndtere for helsepersonell (5) og er en skremmende erfaring for pasienter (6) og pårørende (7).

Da delirium er en alvorlig tilstand som per definisjon har en somatisk årsak, er det avgjørende at deliriet blir erkjent og at behandlingen rettes mot å korrigere alle reversible årsaker (2). Internasjonale studier tyder på at en av ti eldre pasienter i akuttmottak har delirium (8–11). I medisinske avdelinger har en av tre eldre pasienter delirium (2), og nær halvparten av pasienter med hoftebrudd utvikler delirium i forløpet (12). Også blant intensivpasienter og hos pasienter i livets slutfase er tilstanden svært vanlig (13, 14). Da delirium er både vanlig og alvorlig, er det uheldig at tilstanden overses i over 60% av tilfellene (15, 16).

Svikt i kognitive funksjoner er et viktig symptom ved delirium, men kognitiv svikt ses også ved demens og ikke sjelden ved depresjon, noe som kan gjøre differensialdiagnostikk vanskelig. Slik underliggende kognitiv svikt er også en viktig risikofaktor for delirium. Da delirium har alvorlig prognose (3) og pasienter med kognitiv svikt er mer utsatt for komplikasjoner ved sykehusopphold enn

andre pasienter (17), er det viktig å oppdage både delirium og annen kognitiv svikt så tidlig som mulig under sykehusoppholdet, slik at målrettet behandling og effektive miljøtiltak kan iverksettes (18). Per i dag kartlegges og dokumenteres verken symptomer på delirium eller kognitiv svikt rutinemessig ved norske sykehus (19).

De siste årene har deliriumforskere verden over markert *World Delirium Awareness Day* (WDAD) for å øke kunnskapen om delirium blant helsepersonell og legfolk (20). Inspirert av italienske og britiske punktprevalensundersøkelser om delirium (21, 22) tok vi initiativ til en tilsvarende undersøkelse på deliriumdagen i 2018. Hensikten var å kartlegge forekomsten av primært delirium, sekundært andre former for kognitiv svikt. Vi gjorde undersøkelsen i akuttmottakene, da forekomsten av disse tilstandene ikke er kartlagt der og fordi akuttmottakene mottar et bredt spekter av pasienter. Klinikere ved flere avdelinger kan dermed relatere seg til våre funn.

Materiale og metode

Vi gjennomførte en punktprevalensundersøkelse om delirium og kognitiv svikt hos pasienter ≥ 75 år som ankom norske akuttmottak i tidsrommet kl 8–22 14. mars 2018. En geriater eller en lege med lang erfaring i geriatri vurderte pasienten for delirium og kognitiv svikt ved hjelp av det validerte screeningverktøyet 4AT (se appendiks på tidsskriftet.no) og registrerte alder, kjønn, klokkeslett og innleggesavdeling (indremedisin, kirurgi, ortopedi og «andre»). Totalt deltok 13 leger fordelt på Helgelandssykehuset Mo i Rana, Sykehuset Levanger, St. Olavs hospital, Førde sentralsykehus, Sykehuset i Vestfold, Kongsberg sykehus, Bærum sykehus, Diakonhjemmet Sykehus, Oslo universitetssykehus, Ullevål og Akershus Universitetssykehus.

Diagnostikk

4AT er utviklet i Storbritannia og oversatt til flere språk, deriblant norsk (23, 24). Testen består av fire punkter, og pasienten kan få 0–12 poeng. En skår på 4 eller mer skal vekke mistanke om delirium, skår 1–3 skal vekke mistanke om kognitiv svikt uten pågående delirium, mens en skår på 0 gjør kognitiv svikt og delirium lite sannsynlig (24). 4AT er et validert screeningverktøy for delirium med sensitivitet 87–93% og spesifisitet 70–91% (15, 16, 23).

I første punkt skal undersøkeren vurdere om pasienten er normalt årvåken og opp-

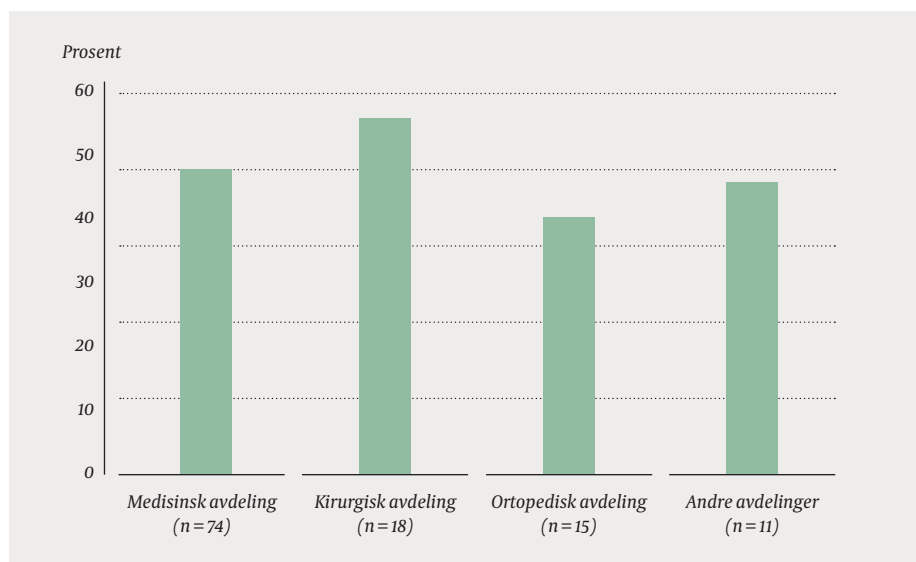
merksom på omgivelsene. Normal årvåkenhet gir 0 poeng, alt annet gir 4 poeng. Punkt 2 er en kort orienteringstest der pasienten skal oppgi egen alder, fødselsdato, sted for undersøkelsen og årstall. Avhengig av svar får pasienten 0, 1 eller 2 poeng. Punkt 3 er en oppmerksomhetstest der pasienten skal si årets måneder i motsatt rekkefølge (desember–november–oktober osv.). Å klare syv måneder gir 0 poeng, færre enn syv måneder 1 poeng, mens pasienter som ikke er testbare eller ikke kommer i gang med testen, får 2 poeng. I punkt 4 skal undersøkeren ut fra sykehistorie, komparentopplysninger og journalopplysninger vurdere om det er holdepunkter for akutte endringer eller fluktusjon i kognisjon, oppmerksomhet eller bevissthet. Dersom dette er tilfellet, får pasienten 4 poeng.

Etikk

Aktuelle pasienter ble forespurt om deltagelse og mottok et informasjonsskriv om studiens innhold og hensikt. Pasienter som virket å forstå innholdet i studien og sa seg villig til å delta, samtykket selv til deltagelse med underskrift. Dersom legen vurderte at pasienten ikke var samtykkekompetent, innhentet ved-

Ramme 1

DSM-5 – Diagnostiske kriterier for delirium
A. En forstyrrelse i oppmerksomhet (reduert evne til å rette, fokusere, opprettholde og flytte oppmerksomhet) og bevissthet (reduert orientering om miljøet omkring).
B. Forstyrrelsen utvikles i løpet av kort tid (vanligvis timer til noen få dager), er en endring fra personens vanlige oppmerksomhet og bevissthet, og har tendens til å fluktuere i alvorlighetsgrad gjennom døgnet.
C. I tillegg ses en forstyrrelse i kognisjon (f.eks. forstyrret hukommelse, orientering, språk, visuospatial evne eller persepsjon).
D. Forstyrrelsene i kriteriene A og C blir ikke bedre forklart av en annen nevrokognitiv lidelse som allerede er etablert eller som er under utvikling, og de forekommer ikke i sammenheng med en alvorlig bevissthetsnedsettelse som f.eks. koma.
E. Det er holdepunkter fra sykehistorie, klinisk undersøkelse eller laboratorieundersøkelser for at forstyrrelsen er en direkte fysiologisk konsekvens av en annen medisinsk tilstand, forgiftning eller abstinens (f.eks. av rusmidler eller legemidler), annen toksisk påvirkning eller har flere slike årsaker.



Figur 1 Andel pasienter innlagt på ulike typer avdelinger med tegn til delirium og/eller andre former for kognitiv svikt.

kommende samtykke fra ledsagende pårørende. Pasienter uten samtykkekompetanse og uten pårørende ble ikke inkludert. Prosjektet ble godkjent av Regional etisk komité Nord (2017/2420).

Statistikk

Vi presenterer dikotome og nominelle data som hele tall, og prosentandeler og kontinuerlige data som gjennomsnitt og standardavvik. Vi gjorde deskriptiv statistikk med SPSS versjon 25 og utarbeidet figurer i Excel versjon 2016.

Resultater

Totalt 140 pasienter ≥ 75 år ankom akuttmottakene på de ti aktuelle sykehusene i tidsrommet mellom kl 8 og 22 14.3.2018. Av disse ble 118 pasienter (84 %) inkludert i prosjektet. Ti pasienter ønsket ikke å delta, fire pasienter var ikke i stand til å gi samtykke. Fire pasienter ble ikke spurt om deltagelse, og fire pasienter kunne av ulike grunner ikke delta i studien. Gjennomsnittsalderen var 83,5 år (standardavvik 6,1) og 63 (53 %) var kvinner. Majoriteten ble innlagt på indremedisinske avdelinger (63 %), mens henholdsvis 15 %, 13 % og 9 % ble innlagt på kirurgiske, ortopediske og andre avdelinger.

20 av 118 pasienter (17 %) hadde delirium vurdert ved 4AT. Vi fant tegn til kognitiv svikt hos ytterligere 36 pasienter, slik at totalt 56 pasienter (47 %) hadde tegn til en eller annen form for kognitiv svikt. Åtte av ti sykehus mottok pasienter med delirium, og alle sykehus

mottok pasienter med tegn til kognitiv svikt. Figur 1 viser at pasienter med delirium og/eller kognitiv svikt utgjorde en stor andel av de eldre pasientene både på medisinske, kirurgiske, ortopediske og de resterende typer avdelinger denne dagen.

Diskusjon

I denne punktprevalensundersøkelsen blant pasienter ≥ 75 år i ti norske akuttmottak hadde 17 % funn forenlig med delirium og ytterligere 30 % funn forenlig med kognitiv svikt av annen årsak vurdert med screeningverktøyet 4AT. Alle kategorier avdelinger mottok pasienter med delirium. Alle deltagende sykehus mottok pasienter med tegn til delirium eller annen kognitiv svikt.

Forekomsten av delirium var noe høyere enn i tilsvarende studier fra andre land, der man har funnet en forekomst på rundt 10 % i akuttmottak (8-11). En sannsynlig årsak er at vi inkluderte pasienter ≥ 75 år, mens de øvrige studiene satte nedre inklusjonsgrense til 65 år. Norske akuttmottak har også mer selekterte pasienter enn akuttmottak i mange andre land som også tar imot pasienter som henvender seg direkte, slik som på våre legevakter. Den totale forekomsten av kognitiv svikt på 47 % er omtrent som i andre studier som har funnet kognitiv svikt hos om lag halvparten av eldre pasienter i akuttmottak (25, 26).

Pasienter med kognitiv svikt har høy risiko for å utvikle delirium og å pådra seg andre komplikasjoner under sykehusoppholdet (17).

Da delirium er assosiert med dårlig prognose (3), komplikasjoner, økt liggetid og økte kostnader, (4) er det avgjørende at sykehusene har fokus på forebygging og god håndtering av delirium. I en metaanalyse konkluderer man med at nær halvparten av alle tilfeller av delirium kan forebygges med enkle, men personellkrevende tiltak som orientering, fokus på drikke og ernæring, aktivisering, mobilisering og god søvnhygiene (18). Slike tiltak har også dokumentert effekt ved etablert delirium, i motsetning til psykofarmaka som frarådes brukt rutinemessig både for å forebygge og behandle delirium (2). Vi frykter imidlertid at forhold som overbelegg, korridorpatienter, kort liggetid og lav bemanning bidrar til økt forekomst og dårligere behandling av delirium.

Ettersom delirium er svært vanlig, er assosiert med en lang rekke negative utfall og i stor grad kan forebygges, mener vi at bedre forebygging og håndtering av delirium vil ha stor positiv betydning for pasientsikkerheten ved norske sykehus. Vi etterlyser en offensiv holdning til delirium og kognitiv svikt og mener det er naturlig å inkludere disse tilstandene som fokusområde i pasientsikkerhetsprogrammet (27). Våre tall illustrerer at pasienter med både delirium og annen kognitiv svikt legges inn på de fleste typer avdelinger, noe som underbygger at konkrete planer for håndtering av pasienter med delirium og kognitiv svikt bør foreligge på alle avdelinger som behandler eldre pasienter, og ikke bare være et anliggende for geriatriske avdelinger.

Vi anbefaler også å innføre rutiner for undersøkelse av delirium og kognitiv status i akuttmottak (4, 25, 26). Dette vil føre til at flere tilfeller av delirium blir erkjent, og siden delirium er et tegn på sykdom, vil dette antagelig medføre grundigere diagnostikk og bedre behandling. Erkjennelse av delirium vil også redusere risikoen for at tilstanden feilaktig blir oppfattet som demens. Tidlig identifisering av pasienter med kognitiv svikt vil medføre at man kan gi tilpasset informasjon, starte målrettede forebyggende tiltak mot delirium og andre komplikasjoner (17, 18) og bedre utreiseplanleggingen for disse pasientene. Erkjennelse av delirium kan også identifisere pasienter med behov for tettere oppfølging etter utreise. Da delirium er underdiagnostisert (15, 16), anbefaler vi bruk av et standardisert screeningverktøy. 4AT kan gi en meningsfull skår også for pasienter som ikke kan svare på spørsmål, og verktøyet gir en pekepinn på om pasienter uten delirium kan ha underliggende kognitiv svikt.

Styrker og begrensninger

De viktigste styrkene ved denne studien er at kartleggingen er gjort ved hjelp av et validert screeningverktøy for delirium og er gjennomført på ti ulike sykehus av leger med lang erfaring med eldre pasienter. Likevel er materialet relativt lite og begrenset til den aktuelle datoen. Vi understreker at 4AT er et screeningverktøy og derfor ikke må brukes som grunnlag for endelige diagnoser som demens eller mild kognitiv svikt. Andre begrensninger er at vi ikke har registrert risikofaktorer for delirium som skrøpeligheit, multisykdom, polyfarmasi eller kjent kognitiv svikt.

delirium og/eller kognitiv svikt, noe som underbygger at alle avdelinger som behandler eldre pasienter bør ha rutiner og kompetanse for å ivareta pasienter med delirium og kognitiv svikt på en best mulig måte.

Konklusjon

På Deliriumdagen 14.3.2018 hadde 17 % av pasientene ≥ 75 år som var henvist til et utvalg av norske akuttinntak tegn til delirium, og ytterligere 30 % hadde tegn til andre former for kognitiv svikt. Alle sykehus og alle kategorier avdelinger mottok pasienter med tegn til

Takk til Dag Ole Aanderbakk, Eva Herløund Søgner, Dyveke Gleditsch, Tine Reiten, Ane Victoria Idland og Leiv Otto Watne for hjelp med datainnsamling.

Mottatt 13.7.2018, første revisjon innsendt 14.12.2018, godkjent 23.1.2019.

SIGURD EVENSEN

er spesialist i geriatri, overlege og stipendiat.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

INGVILD SALTVEDT

er spesialist i geriatri, avdelingssjef og professor.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANETTE HYLEN RANHOFF

er spesialist i geriatri, overlege og professor.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIUS MYRSTAD

er ph.d., spesialist i geriatri og postdoktor.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CHRISTIAN MYRSTAD

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

MARTE MELLINGSÆTER

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

MARTE SOFIE WANG-HANSEN

er spesialist i geriatri, seksjonsoverlege og stipendiat.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BJØRN ERIK NEERLAND

er ph.d., spesialist i geriatri, overlege og postdoktor.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
- Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *N Engl J Med* 2017; 377: 1456–66.
- Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 443–51.
- Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383: 911–22.
- Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S et al. A longitudinal study of motor subtypes in delirium: relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. *J Psychosom Res* 2011; 71: 395–403.
- Instenes I, Gjengedal E, Eide LSP et al. «Eight days of nightmares ...» – Octogenarian patients' experiences of postoperative delirium after transcatheter or surgical aortic valve replacement. *Heart Lung Circ* 2018; 27: 260–6.
- Morandi A, Lucchi E, Turco R et al. Delirium superimposed on dementia: A quantitative and qualitative evaluation of informal caregivers and health care staff experience. *J Psychosom Res* 2015; 79: 272–80.
- Elsayem AF, Bruera E, Valentine AD et al. Delirium frequency among advanced cancer patients presenting to an emergency department: A prospective, randomized, observational study. *Cancer* 2016; 122: 2918–24.
- Émond M, Boucher V, Carmichael PH et al. Incidence of delirium in the Canadian emergency department and its consequences on hospital length of stay: a prospective observational multicentre cohort study. *BMJ Open* 2018; 8: e018190.
- Kennedy M, Enander RA, Tadiri SP et al. Delirium risk prediction, healthcare use and mortality of elderly adults in the emergency department. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 462–9.
- Sri-on J, Tirrell GP, Vanichkulbodee A et al. The prevalence, risk factors and short-term outcomes of delirium in Thai elderly emergency department patients. *Emerg Med J* 2016; 33: 17–22.
- Juliebo V, Bjørø K, Krogseth M et al. Risk factors for preoperative and postoperative delirium in elderly patients with hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1354–61.
- Ely EW, Shintani A, Truman B et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753–62.
- Hosker CM, Bennett MI. Delirium and agitation at the end of life. *BMJ* 2016; 353: i3085.
- O'Sullivan D, Brady N, Manning E et al. Validation of the 6-Item Cognitive Impairment Test and the 4AT test for combined delirium and dementia screening in older Emergency Department attendees. *Age Ageing* 2018; 47: 61–8.
- Hendry K, Quinn TJ, Evans J et al. Evaluation of delirium screening tools in geriatric medical inpatients: a diagnostic test accuracy study. *Age Ageing* 2016; 45: 832–7.
- Bail K, Berry H, Grealish L et al. Potentially preventable complications of urinary tract infections, pressure areas, pneumonia, and delirium in hospitalised dementia patients: retrospective cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e002770.
- Hshieh TT, Yue J, Oh E et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 512–20.
- Watne LO, Wyller TB. Delirium – framleis underdiagnostisert. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138.
- iDelirium. The International Federation of Delirium Societies. www.idelirium.org (13.12.2018).
- Bellelli G, Morandi A, Di Santo SG et al. «Delirium Day»: a nationwide point prevalence study of delirium in older hospitalized patients using an easy standardized diagnostic tool. *BMC Med* 2016; 14: 106.
- Ryan DJ, O'Regan NA, Caoimh RÓ et al. Delirium in an adult acute hospital population: predictors, prevalence and detection. *BMJ Open* 2013; 3: e001772.
- Bellelli G, Morandi A, Davis DH et al. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing* 2014; 43: 496–502.
- Evensen S, Forr T, Al-Fattal A et al. Nytt verktøy for å oppdage delirium og kognitiv svikt. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 299–300.
- Pendlebury ST, Klaus SP, Mather M et al. Routine cognitive screening in older patients admitted to acute medicine: abbreviated mental test score (AMTS) and subjective memory complaint versus Montreal Cognitive Assessment and IQCODE. *Age Ageing* 2015; 44: 1000–5.
- Reynish EL, Hapca SM, De Souza N et al. Epidemiology and outcomes of people with dementia, delirium, and unspecified cognitive impairment in the general hospital: prospective cohort study of 10,014 admissions. *BMC Med* 2017; 15: 140.
- I trygge hender. <https://www.pasientsikkerhetsprogrammet.no> (13.12.2018).

SKAL PASIENTEN DIN VIDERE TIL SPESIALIST?



Eller ønsker du å få tilgang til bildene?

Unilabs Røntgen startet i 2018 med tjenesten PACSonWEB som er en nettbasert bildevisning. Dette erstatter CD for dem som trenger bildene etter undersøkelsen.

Som henviser gir PACSonWEB deg tilgang til bilder og beskrivelser på undersøkelser til pasienter du har henvist til oss.

Du kan også enkelt legge til undersøkelser for pasienter du selv ikke har henvist hvis pasienten har betalt for bildene selv ved hjelp av pasientens delingskode.

Det kreves ingen installasjon på din datamaskin, og du kan enkelt opprette egen konto her: <http://bilder.unilabs.no>.

OTTO A. SMISETH

otto.smiseth@ous-hf.no
Hjerte-, lunge- og karklinikken
Oslo universitetssykehus
Universitetet i Oslo

SVERRE E. KJELDSSEN

Hjertemedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus
Universitetet i Oslo

ØYVIND SENSTAD ANDERSEN

Hjerte-, lunge- og karklinikken
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Universitetet i Oslo

NISHA MISTRY

Hjertemedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål
LHL-sykehuset

ARNE S. WESTHEIM

Hjertemedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål

HELGE SKULSTAD

Kardiologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Universitetet i Oslo

EINAR GUDE

Kardiologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon

BAKGRUNN

Om lag halvparten av alle med hjertesvikt har normal ejeksjonsfraksjon i venstre ventrikkel, og hjertesvikten tilskrives stiv hjertemuskel. Vanligste årsak er hypertensjon med ventrikkelhypertrofi.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Litteratursøk ble gjort i PubMed. Etter utvelgelse ble totalt 15 artikler om hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon inkludert. I tillegg inkluderte vi ni artikler fra eget litteraturarkiv.

RESULTATER

Diagnosen hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon forutsetter kliniske funn forenlig med hjertesvikt og objektive tegn på diastolisk dysfunksjon. Viktigste objektive tegn er økt fylningstrykk i venstre ventrikkel estimert ved ekkokardiografi. Ventrikkelhypertrofi og økte natriuretiske peptider understøtter diagnosen.

FORTOLKNING

Man behandler bakenforliggende tilstander og symptomer og bruker i hovedsak samme medikamenter som ved hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon.

HOVEDBUDSKAP

Hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon forårsakes som regel av hypertensjon, som gir hypertrofisk og stiv venstre ventrikkel

Diagnosen stilles ut fra kliniske funn og ekkokardiografi

Behandlingen er symptomatisk og med samme medisiner som ved hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon

Tidsskriftet er det tidligere publisert en artikkel om hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (1). Artikkelen gikk inngående inn på cellulære og molekylære mekanismer, men omtalte i mindre grad årsaker, diagnostikk og behandling. Hjertesvikt med normal eller bevart ejeksjonsfraksjon er en vanlig tilstand som norske leger trenger oppdatert kunnskap om for å håndtere pasientene korrekt.

Kunnskapsgrunnlag

Vi søkte i Pubmed med søkeordene «heart failure preserved ejection fraction» OR «HFpEF» OR «diastolic heart failure» AND «randomized clinical drug trial» OR «metaanalyse» OR «mechanism» OR «diagnostics». Søket ble av-

sluttet 7.11.2018 og var avgrenset til artikler publisert på engelsk, men ellers ikke avgrenset til artikkeltype eller tid for publisering. Vi fikk 602 treff. Artiklenes relevans ble først vurdert på bakgrunn av tittel og sammendrag og 89 artikler ble valgt ut. 38 av disse ble gjennomlest i fulltekst og 15 ble inkludert. Vi inkluderte artikler med ny og oppdatert informasjon om forekomst, sykdomsmekanisme og diagnostikk basert på kvalitet og størrelse, samt alle prospektive randomiserte behandlingstudier av hjertesviktmedikamenter (angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer, angiotensinreseptorblokker og aldosteronantagonist) med overlevelse som endepunkt. Ingen studier med β -adrenerge reseptorblokkere ble funnet. Eksklusjonskriteriene var gamle, utdaterte og lite informative studier samt oversiktsartikler og metaanalyser som ikke bidro med ytterligere informasjon.

Vi inkluderte også ni artikler fra eget litteraturarkiv, inklusive tre store randomiserte komparative medikamentstudier som var utført på høyrisiko hypertensive pasienter for å sammenligne sykkelighet og dødelighet. Tabell 1 viser oversikt over de mest sentrale artiklene (2-8).

Litteraturen har for øvrig vært vurdert av to av forfatterne som har ledet utarbeidningen av de siste europeiske/amerikanske retningslinjene for evaluering av diastolisk funksjon (Otto A. Smiseth) og som har organisert flere megastudier om hypertensjon (Sverre E. Kjeldsen), som er vanligste årsak til hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon.

Hjertesvikt – forekomst og definisjoner

Hjertesvikt er et klinisk syndrom som kan oppstå ved en rekke hjertesykdommer. Prevalensen i vestlige land er 1-2 % hos voksne og øker til rundt 10 % hos individer over 70 år (9).

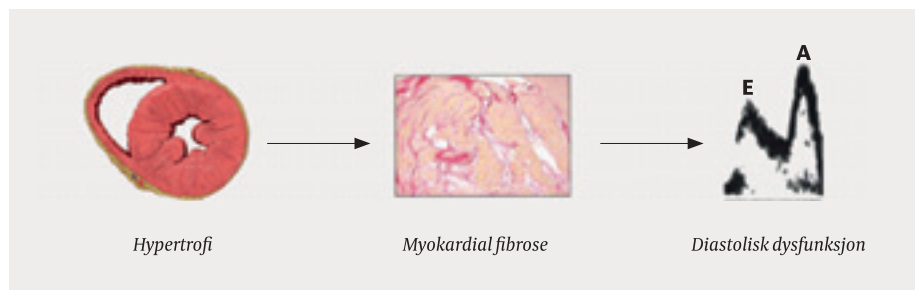
Hjertesvikt har tradisjonelt vært tilskrevet systolisk dysfunksjon med redusert pumpekraft i venstre ventrikkel målt som redusert ejeksjonsfraksjon. Imidlertid viser en rekke studier at nesten halvparten av alle med hjertesvikt har normal ejeksjonsfraksjon, og disse pasientene har tilnærmet samme dårlige prognose som de med redusert ejeksjonsfraksjon (10). Tilstanden tilskrives diastolisk dysfunksjon og ble derfor tidligere omtalt som diastolisk hjertesvikt. Denne betegnelsen brukes nå mindre, fordi pasientene ofte også har lett nedsatt systolisk funksjon selv om ejeksjonsfraksjonen er normal. Med normal eller bevart ejeksjonsfraksjon menes verdier ≥ 50 %. Enkelte kliniske studier har brukt verdier ≥ 40 % som definisjon på bevart ejeksjonsfraksjon.

Årsaker til hjertesvikt

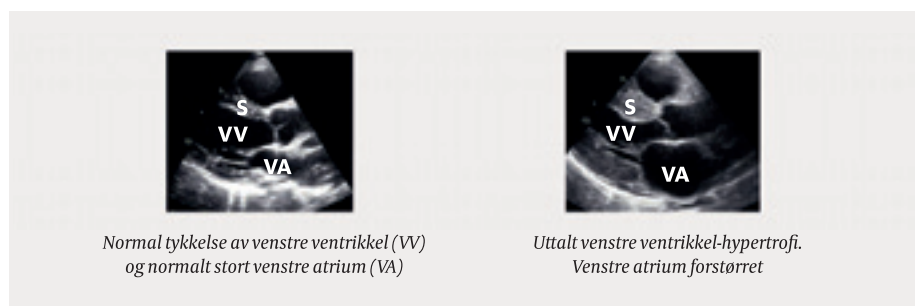
I Framingham-studien hadde 74 % av alle som utviklet hjertesvikt, enten hypertensjon alene eller hypertensjon kombinert med koronarsykdom (11). Ved hypertensjon er det relativt lik forekomst av hjertesvikt med normal og nedsatt ejeksjonsfraksjon (10). Koronarsyk-

Tabell 1 De mest sentrale arbeidene som inngår i denne oversiktsartikkelen om hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF) og høyrisiko hypertensjon. n = antall pasienter i studien, RCT = randomisert kontrollert studie. Perindopril og benazepril er ACE-hemmere; candesartan, irbesartan, losartan og valsartan er angiotensinreseptorblokkere; spironolakton er aldosteronantagonist; atenolol er β -adrenerge reseptorblokker; amlodipin er kalsiumantagonist.

Studie (akronym)	Første-forfatter (Ref)	Års-tall	n	Type studie	Aktivt medikament	Kommentar
Medikamentelle randomiserte overlevelsesstudier av pasienter med HFpEF						
The CHARM-Preserved Trial	Yusuf S (2)	2003	3 023	RCT	Candesartan	Nøytral mot placebo
The PEP-CHF Study	Cleland JG (3)	2006	850	RCT	Perindopril	Nøytral mot placebo
The I-PRESERVE Study	Massie BM (4)	2008	4 133	RCT	Irbesartan	Nøytral mot placebo
The TOPCAT Study	Pitt B (5)	2014	3 445	RCT	Spironolakton	Nøytral mot placebo
Medikamentelle randomiserte endepunktstudier av pasienter med høyrisiko hypertensjon						
The LIFE Study	Dahlöf B (6)	2002	9 193	RCT	Losartan superior til atenolol	
The ASCOT-BPLA Study	Dahlöf B (7)	2005	19 257	RCT	Perindopril+amlodipin superior til atenolol+tiazid	
The ACCOMPLISH Study	Jamerson K (8)	2008	11 506	RCT	Benazepril+amlodipin superior til benazepril+tiazid	



Figur 1 Fra hypertensjon til diastolisk dysfunksjon: Prinsippfigur som til venstre viser hypertrofi (CC BY 2.5), i midten myokardial fibrose (rødt) (12) og til høyre transmitrale blodstrømhastigheter typisk for diastolisk dysfunksjon. E og A er henholdsvis tidligdiastolisk og atrieindusert transmitral blodstrømhastighet.



Figur 2 Venstre panel viser todimensjonal ekkokardiografi av et normalt hjerte. Høyre panel viser hjerte med hypertrofisk venstre ventrikel (VV) og forstørret venstre atrium (VA). S = septum.

dom og klaffefeil er andre viktige årsaker til hjertesvikt. Hos kreftpasienter kan cytostatika og strålebehandling føre til hjertesvikt under behandlingen eller senere i forløpet.

Hypertensjon kan i tillegg til direkte effekt på myokard og koronarkar gi nyresvikt som kan forverre hjertesvikt ved væskeretensjon og forverre prognosen (9). Hypertensjon disponerer dessuten for atrieflimmer som kan utløse eller forverre hjertesvikt. Høy alder, diabetes og fedme er assosiert med hjertesvikt med normal ejejsjonsfraksjon.

I noen tilfeller skyldes hjertesvikt med normal ejejsjonsfraksjon spesifikke kardiomyopati. Vanligst er hypertrofisk kardiomyopati med eller uten fortykket septum. Avleiringsykdommene amyloidose og Fabrys sykdom er sjeldne årsaker, men begge har spesifikk terapi og er derfor viktig å diagnostisere. Konstriktiv perikarditt kan gi hjertesvikt med normal ejejsjonsfraksjon.

Patofysiologi

Venstre ventrikel-hypertrofi spiller en viktig rolle for utvikling av diastolisk dysfunksjon og hjertesvikt (figur 1) (12). Ventrikelhypertrofi påvises ved ekkokardiografi (figur 2).

Hovedmekanismen for hjertesvikt med normal ejejsjonsfraksjon er økt stivhet i venstre ventrikel som gjør at det trengs høyere trykk enn normalt for å fylle ventrikkelen. Det økte fylningstrykket forplanter seg bakover til lungesirkulasjon og gir dyspné og redusert anstrengelsestoleranse. Den økte stivheten i venstre ventrikel skyldes delvis forsinket myokardial relaksasjon på grunn av redusert hastighet på reopptak av kalsium. Patologisk hypertrofi øker dessuten ventrikkelenes stivhet på grunn av økt veggtykkelse og fordi det enkelte muskelement er stivere som følge av interstitiell fibrose og endringer av det intracellulære proteinet titin (figur 1). Dette står i motsetning til fysiologisk hypertrofi hos atleter, der myokards elastisitet er bevart og diastolisk funksjon er normal (13).

En normal venstre ventrikel fylles dels ved at blodet suges inn fra atriet på grunn av negativt trykk i ventrikkelen tidlig i diastolen. Denne mekanismen kan falle bort ved hjertesvikt og bidrar da til økt fylningstrykk (14).

Som vist i flere kliniske studier, kan blodtrykkssenkende behandling redusere hypertrofi og interstitiell fibrose og dermed redusere ventrikkelenes stivhet (6, 12, 15). Ventrikelhypertrofi kan redusere den koronare

gjennomstrømningsreserven, og dette kan bidra til utvikling av hjertesvikt med normal ejejsjonsfraksjon (16).

Måling av systolisk og diastolisk funksjon

Systolisk funksjon måles ved ejejsjonsfraksjon, som er venstre ventrikkels tømning i prosent av endediastolisk volum. En svakhet ved ejejsjonsfraksjon er at den i hovedsak avspeiler ventrikkelenes kortaksefunksjon, mens det oftest er lengdeakseforkortningen som er redusert i tidlige stadier av systolisk dysfunksjon (17, 18). Dette fordi longitudinale myokardfibre dominerer i venstre ventrikkels subendokard, som er den mest vulnerable delen av ventrikkelveggen. Det skyldes at den innerste del av veggen er mest utsatt for hypoperfusjon ved hypertrofi eller koronarsykdom. En annen årsak til at ejejsjonsfraksjonen kan være normal ved systolisk dysfunksjon, er at konsentrisk hypertrofi gir reduksjon i endediastolisk volum. Da vil selv et lite slagvolum gi høy ejejsjonsfraksjon (13).

Ultralyd av myokardiale kontraksjoner (strain) er en mer sensitiv metode til å påvise lettere grader av systolisk dysfunksjon og er særlig egnet til å påvise redusert lengdeakseforkortning (13, 19). Foreløpig betraktes dette likevel som en supplerende metode, mens ejejsjonsfraksjon fortsatt er hovedparameter for vurdering av systolisk funksjon (13).

Lettere grader av diastolisk dysfunksjon er et vanlig bifunn ved ekkokardiografi. Det ses ved normal aldring og er vanlig ved diabetes og hypertensjon som et signal om subklinisk affeksjon av hjertefunksjonen, men uten at det er uttrykk for hjertesvikt. Ved betydelig grad av diastolisk dysfunksjon blir fylningen av venstre ventrikel inadekvat og medfører kompensatorisk økning i ventrikkelenes fylningstrykk som forplanter seg bakover inn i lungekretsløpet og gir sviktsymptomer (20). Figur 3 viser diastolisk funksjon målt med dopplerekkokardiografi.

Diagnostikk

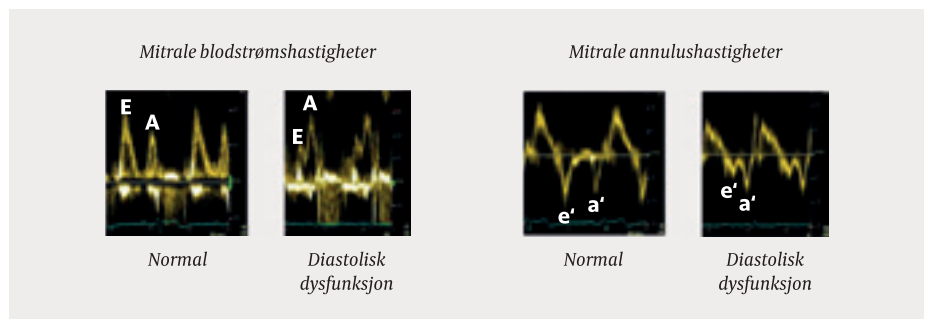
Diagnosen hjertesvikt bygger på en samlet vurdering av kliniske funn og spesialundersøkelser. Hovedsymptomer er redusert anstrengelsestoleranse og funksjonsdyspné. Hjertebank og svimmelhet forekommer også. Vik-

tige tegn er stuvningsfysikalia over lungene, som skyldes venstre ventrikkel-svikt, og perifere ødemer, lever- og halsvenestuvning som tegn på høyre ventrikkel-svikt, oftest sekundært til venstre ventrikkel-svikt. Den kliniske presentasjonen er i hovedsak lik ved hjertesvikt med redusert og normal ejeksjonsfraksjon. Det er viktig å vurdere om symptomene kan skyldes koronarsykdom.

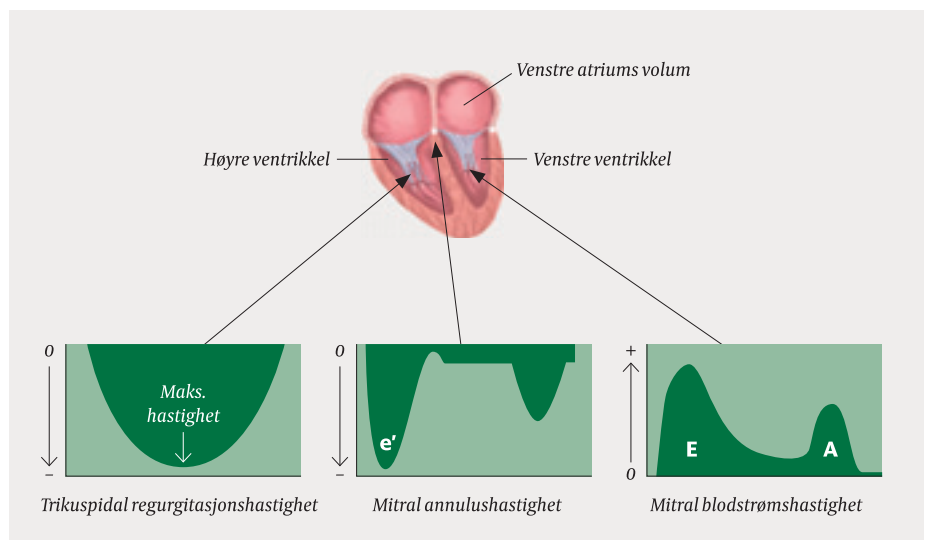
Dersom pasienten har sykehistorie forenlig med hjertesvikt, herunder koronarsykdom, hypertensjon og gjennomgått kreftbehandling, vil henvisning til ekkokardiografi være neste skritt for å avklare om pasienten har hjertesvikt. Det bør tas elektrokardiogram blant annet for å kunne påvise atrieflimmer, tegn på ventrikkelhypertrofi og spor etter infarkt. Hos pasienter uten hjertesykdom i sykehistorien og uten typiske kliniske tegn, vil bestemmelse av N-terminalt forstadium til B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) være nyttig (9). Ved økte verdier henvises pasienten til ekkokardiografi. Dersom NT-proBNP er normal, bør man vurdere om symptomene skyldes ikke-kardiale tilstander som lungesykdom, anemi, hypotyrose og overvekt. Ved fortsatt tvil bør pasienten henvises til ekkokardiografi. Måling av NT-proBNP er nyttig først og fremst fordi normale verdier gjør det mindre sannsynlig at pasienten har hjertesvikt.

Dersom ekkokardiografi viser redusert ejeksjonsfraksjon, håndteres pasienten deretter (9). Diagnosen hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon forutsetter at følgende tre kriterier er tilfredsstillt: Pasienten må ha symptomer eller tegn på hjertesvikt, ejeksjonsfraksjon må være $\geq 50\%$ og det må foreligge objektive tegn på diastolisk dysfunksjon. Viktigste objektive tegn er økt fylningstrykk, som i de fleste tilfeller kan påvises ved ekkokardiografi (21).

Fylningstrykk (preload) for venstre ventrikel måles ved venstresidig hjertekateterisering som endediastolisk trykk eller ved høyresidig hjertekateterisering som innkilt lungearterietrykk som reflekterer gjennomsnittstrykk i venstre atrium. Fordi invasivt trykk er lite tilgjengelig, brukes vanligvis ekkokardiografi til å vurdere fylningstrykket, slik det er beskrevet i de europeisk-amerikanske retningslinjene (20) og illustrert i figur 4. Man bruker venstre atriums volum som indikator på kronisk trykknivå, mitrale blodstrømhastigheter som indikator på det aktuelle diastoliske trykket, mitral annulushastighet (e') som indikator på myokards relaksasjon og systolisk trikuspidal-hastighet til å estimere lungearterietrykk. Ved å kombinere disse ekkokardiografiske para-



Figur 3 Diastolisk funksjon ved dopplerekkokardiografi: Mitral blodstrømhastighet er ventrikkelens fylningshastighet. Mitral annulushastighet måler ventrikkelens forlengelseshastighet i diastolen og forkortningshastighet i systolen. Registreringene er fra en person med normal hjertefunksjon og fra en med diastolisk dysfunksjon. Reduksjon i tidligdiastoliske hastigheter og kompensatorisk økning i atrieinduserte hastigheter er typisk for tidlige stadier av diastolisk dysfunksjon.



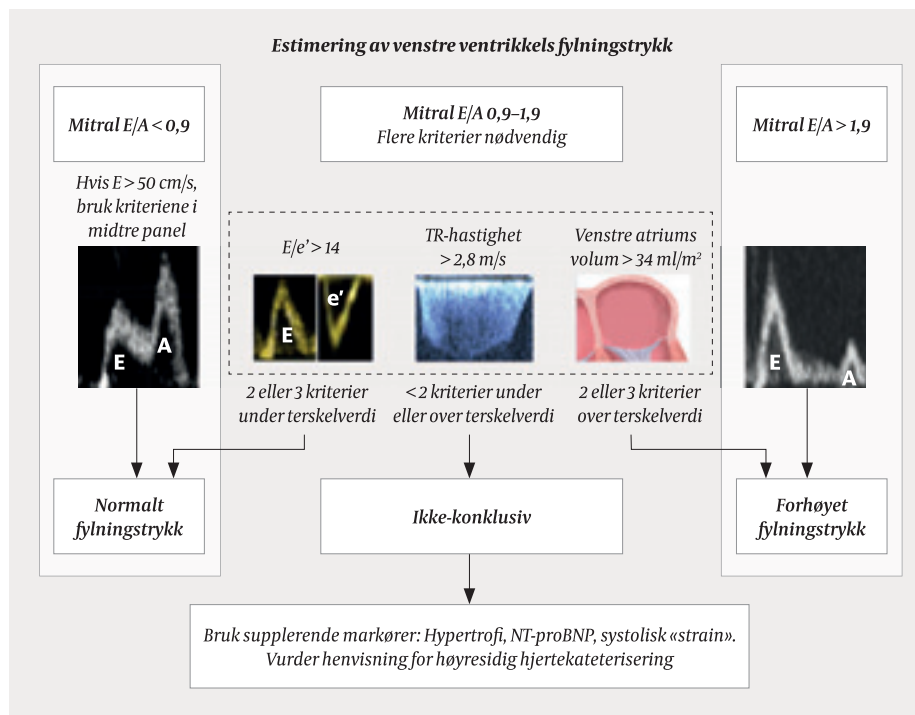
Figur 4 Ekkokardiografi til estimering av venstre ventrikkels fylningstrykk. Trikuspidal regurgitasjonshastighet: De fleste med hjertesvikt og mange normale har en liten trikuspidalinsuffisiens. Maksimumshastigheten på denne ved doppler brukes til å beregne systolisk lungearterietrykk. Mitral annulushastighet: e' representerer ventrikkelens forlengelseshastighet og reflekterer myokards relaksasjon. Mitral blodstrømhastighet: Uttrykker hvor raskt venstre ventrikkel fylles. E og e' er tidligdiastoliske hastigheter, og A er hastighet ved atriets kontraksjon. Venstre atriums volum: Forstørret venstre atrium er assosiert med økt fylningstrykk. Hvit, fylt sirkel indikerer mitralannulus.

metrene vil man hos de fleste som utredes for hjertesvikt kunne konkludere om fylningstrykket er normalt eller økt (figur 5). Dette er dokumentert i multisenterstudier med invasivt trykk som gullstandard (21, 22).

Ekkokardiografiske estimater av fylningstrykk har en nøyaktighet på 85–90 % (21). Det betyr at estimatet vil være feil hos minst én av ti pasienter. Ved atrieflimmer er de ekkokardiografiske estimatene usikre. Noen pasienter kan dessuten være satt på hjertesviktmedisiner som har redusert fylningstrykket til normale verdier. Derfor er helhetsvurdering av kliniske funn og annen diagnostisk informasjon viktig. Funn av ventrikkelhypertrofi og

økning av natriuretiske peptider understøtter diagnosen. Røntgen thorax med påvisning av lungestuvning og eventuelt pleuravæske underbygger hjertesviktdiagnosen.

Hjertekateterisering med påvisning av forhøyet fylningstrykk i venstre ventrikkel er fortsatt gullstandard i diagnostikken og bør vurderes når vanlig utredning er inkonklusiv. Ved høyresidig hjertekateterisering kan man også påvise pulmonal vaskulær sykdom (lungeemboli, pulmonal arteriell hypertensjon, interstitielle lungesykdommer og revmatisk assosierte vaskulopatier) som kan gi hjertesviktsymptomer, men hvor man finner normale fylningstrykk i venstre ventrikkel samti-



Figur 5 Skjematisk fremstilling av hvordan ekkokardiografi brukes til å estimere venstre ventrikkels fylningstrykk. I tillegg til mitral E/A-ratio brukes de tre kriteriene: $E/e' > 14$, TR-hastighet $> 2,8$ m/s og venstre atriums volum > 34 ml/m², til å vurdere fylningstrykket. Modifisert fra O.A. Smiseth (6). E og e' er tidligdiastoliske hastigheter, og A er hastighet ved atriets kontraksjon. TR = trikuspidal regurgitasjon. Figuren er rettet og oversatt fra en tidligere artikkel av Smiseth (6) (CC BY 4.0).

dig med høye systoliske trykk i lungearterien. Det er alltid viktig å tenke på mindre vanlige årsaker som konstriktiv perikarditt og avleiringsykdommer.

Fordi fylningstrykk kan være normalt i hvile og forhøyet bare under anstrengelse, kan ekkokardiografi med belastning være til hjelp. Dette er en relativt krevende test som brukes lite, men som bør brukes mer. Høyresidig hjertekateterisering under belastning bør vurderes når andre undersøkelser ikke fører frem.

Medikamentell behandling

Med unntak for enkelte avleiringsykdommer, finnes ingen spesifikk behandling av hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon. Man behandler årsaker og bakenforliggende tilstander, og disse er i hovedsak de samme som ved hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon, det vil si hypertensjon og koronarsykdom. Derfor brukes i hovedsak samme medisiner som ved hjertesvikt med redusert

ejeksjonsfraksjon (9, 23). ACE-hemmere eller angiotensinreseptorblokkere og betablokkere anbefales hos pasienter med hypertensjon for å få kontroll på blodtrykket. Aldosteronantagonister er også aktuelle å bruke (9, 23). Diuretika anbefales som del av antihypertensiv behandling (tiazyd) og for symptomlindring ved væskeoverskudd.

Randomiserte studier har ikke vist at noen av de vanlige blodtrykks- eller hjertesviktmedikamentene er bedre enn andre ved behandling av hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon (2-5). Det er solid dokumentasjon for at medikamentell behandling av hypertensjon reduserer sykkelighet og dødelighet, spesielt ved komplisert hypertensjon med høy risiko (6-8), ved diabetes, koronarsykdom og etter gjennomgått hjerteinfarkt samt ved hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon. Det er sannsynlig at disse medikamentene reduserer mortalitet også ved hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon. Behandlingen styres etter symptomer og kliniske tegn. Både europeiske og amerikanske retningslinjer anbefaler målblodtrykk $\leq 130/80$ mm Hg. Kalsiumantagonist tolereres vanligvis godt som tilleggsmedikament for å oppnå dette.

For transtyretin amyloid kardiomyopati er det nylig dokumentert at medikamentet tafamidis reduserer mortalitet (24), men det gjenstår å definere medikamentets plass i klinisk rutine. Man bør være oppmerksom på at pasienter med kardial amyloidose kan ha intoleranse for de vanlige hjertesviktmedisinene og kan reagere med hypotensjon. Dette bør rette oppmerksomheten mot avleiringsykdommer og man bør vurdere videre utredning mot spesifikk diagnose. For Fabrys sykdom finnes enzymerstattende behandling.

Mottatt 19.6.2018, første revisjon innsendt 4.12.2018, godkjent 23.1.2019.

OTTO A. SMISETH

er dr.med., professor og klinikkleder. Han forsker på hjertesvikt. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SVERRE E. KJELDSSEN

er dr.med., professor og overlege. Han forsker på hypertensjon og hypertensiv hjertesykdom. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Bayer, Merck, Sanofi og Takeda og honorar fra Takeda for studiekomiteearbeid.

ØYVIND SENSTAD ANDERSEN

er stipendiat og LIS-lege. Han forsker på hjertesvikt. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

NISHA MISTRY

er ph.d. og overlege. Hun forsker på hjerteinfarkt og hypertensjon. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ARNE S. WESTHEIM

er dr.med. og tidligere overlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Novartis Norge.

HELGE SKULSTAD

er dr.med., førsteamanuensis og seksjonsleder. Han forsker på hjertesvikt. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EINAR GUDE

er dr.med. og overlege. Han forsker på hjertesvikt og hjertetransplantasjon. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Røe AT, Sjaastad I, Louch WE. Hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon. *Tidsskr Nor Legeforen* 2017; 137. doi: 10.4045/tidsskr.16.1068.
- 2 Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
- 3 Cleland JG, Tendera M, Adams J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338–45.
- 4 Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456–67.
- 5 Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383–92.
- 6 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- 7 Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- 8 Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
- 9 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
- 10 Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251–9.
- 11 Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (suppl A): 6A–13A.
- 12 Díez J, Querejeta R, López B et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002; 105: 2512–7.
- 13 Smiseth OA, Torp H, Opdahl A et al. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 2016; 37: 1196–207.
- 14 Smiseth OA. Evaluation of left ventricular diastolic function: state of the art after 35 years with Doppler assessment. *J Echocardiogr* 2018; 16: 55–64.
- 15 Devereux RB, Bella J, Boman K et al. Echocardiographic left ventricular geometry in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *Blood Press* 2001; 10: 74–82.
- 16 Mohammed SF, Majure DT, Redfield MM. Zooming in on the microvasculature in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e003272.
- 17 Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 447–56.
- 18 Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK et al. Geometry as a confounder when assessing ventricular systolic function: Comparison between ejection fraction and strain. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 942–54.
- 19 Urheim S, Edvardsen T, Torp H et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 1158–64.
- 20 Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277–314.
- 21 Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1937–48.
- 22 Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 961–8.
- 23 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017; 136: e137–61.
- 24 Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007–16.

BEATHE SITTER

beathe.sitter@ntnu.no
 Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk
 NTNU

TORILL E. SJØBAKK

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk
 NTNU

HENRIK BO W. LARSSON

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk
 NTNU
 Enhed for funktionel billediagnostik
 Klinik for klinisk fysiologi, nuklearmedisin og PET
 Rigshospitalet, Glostrup
 Danmark

KJELL ARNE KVISTAD

Klinikk for bildediagnostikk
 St. Olavs hospital

Klinisk MR-spektroskopi av hjernen

Magnetresonansspektroskopi (MR-spektroskopi) gir informasjon om ulike vevsmetabolitter og er et supplement til ordinære diagnostiske MR-undersøkelser. I denne artikkelen beskrives funn ved MR-spektroskopi for de sykdommene hvor metoden har størst klinisk relevans.

Det er i store trekk de samme teknologiske og fysiske prinsippene bak MR-spektroskopi som bak MR-bildedannelse. Protoner (hydrogenkjerner) har magnetiske egenskaper i et sterkt magnetfelt og er kilde til signalene ved begge metoder. Alle protoner i et vannmolekyl vil ha like magnetiske egenskaper, og de utgjør den viktigste kilden til signal ved MR-avbildning. Protoner i forskjellige molekyler har litt forskjellige magnetiske egenskaper, og denne forskjellen gjør at små molekyler i kroppen kan detekteres med MR-spektroskopi. Et MR-spekter vil derfor vise molekyler i vev, forutsatt at molekylerne er mobile og til

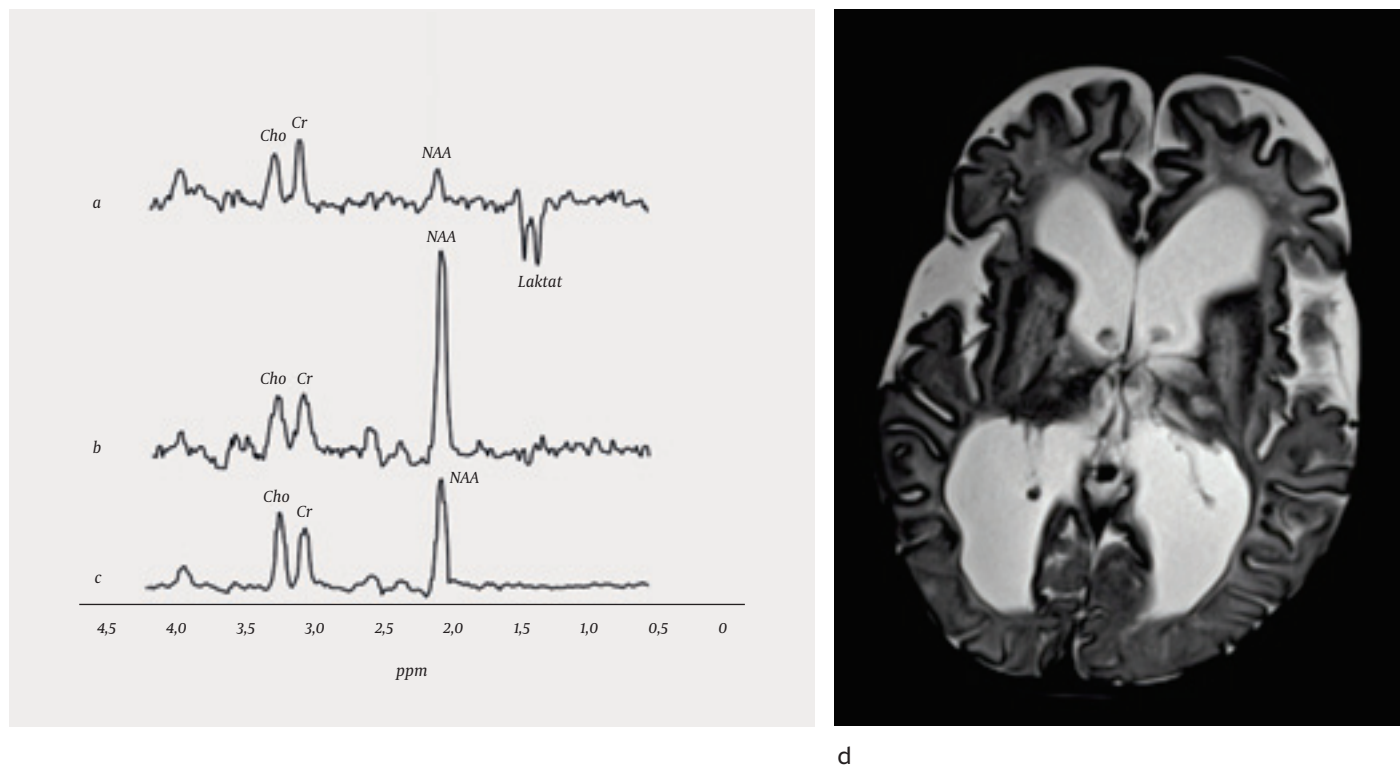
stede i en målbar mengde (> 1 mmol/l) (1). Molekyler differensieres av frekvensforskjeller langs x-aksen, mens toppenes areal tilsvare konsentrasjonen av molekylet (figur 1). Enkelte sykdommer kan karakteriseres med MR-spektroskopi, enten gjennom påvisning av molekyler som normalt ikke ses i friskt vev, eller ved at den relative konsentrasjonen av metabolitter er ulik den man ser i tilsvarende friskt vev (1, 2). I tillegg til vannsignalet er de dominerende toppene i MR-spektre av hjernen fra kreatin, kolin og N-acetylaspartat. Avhengig av undersøkelsesbetingelsene kan man også påvise metabolitter som har lavere konsentrasjoner i normalt hjernevev, som myo-inositol og glutamin/glutamat. I normalt hjernevev er mengden laktat vanligvis for lav til å kunne påvises med MR-spektroskopi, mens lipider er bundet i faste, immobile strukturer og kan derfor normalt ikke detekteres med denne teknikken.

MR-spektroskopi kan vise metabolske endringer som forutgår strukturelle sykdomsforandringer i vev (1). Da klinisk MR-bildediagnostikk kom i bruk i midten av 1980-årene, ble det forventet at også MR-spektroskopi ville bli et sentralt diagnostisk verktøy, spesielt innen onkologi. Disse tidlige forventningene ble i

liten grad oppfylt. Teknikken brukes i dag som et supplement til MR-avbildning, først og fremst ved sykdommer i sentralnervesystemet. For noen få tilstander kan funn ved MR-spektroskopi ha direkte konsekvenser for videre oppfølging og behandling av pasienten. Metoden har størst klinisk nytte ved mistanke om nevrometabolske sykdommer og hjerne-svulster (2). Ved St. Olavs hospital benyttes MR-spektroskopi rutinemessig for diagnostikk og oppfølging av pasienter med slike tilstander. I denne artikkelen beskriver vi funn ved MR-spektroskopi for disse sykdommene basert på vår erfaring og utvalgt litteratur.

Nevrometabolske sykdommer

Nevrometabolske sykdommer utgjør en stor og heterogen gruppe medfødte tilstander. Insidens for disse tilstandene enkeltvis er svært lav, mens samlet insidens er estimert til å være 1 per 800–2 500 fødsler (3, 4). De fleste pasienter med nevrometabolsk sykdom har forsinket utvikling eller nevrologiske symptomer og tegn som nyfødt eller i tidlig barnealder. Unntaksvis kan nevrometabolske sykdommer også debutere i voksen alder. Mange



Figur 1 MR-spektre fra a) pasient med Leighs syndrom, b) pasient med Canavans sykdom og c) frisk person samt d) T2-vektet MR-bilde av pasient med Canavans sykdom. Alle spektre er tatt opp med lang ekkotid (135 ms). Kolin (Cho), kreatin (Cr), og N-acetylaspartat (NAA) vises i alle spektre, og endringer i disse kan ofte knyttes til patologi. Tilstedeværelse av laktat kan ses ved Leighs syndrom (a). Ved Canavans sykdom (b) er signalet fra N-acetylaspartat mye mer dominerende enn i spekteret fra frisk kontroll (c). Vann gir et sterkt signal ved 4,7 ppm (parts per million) som undertrykkes og som er utenfor det viste området. Spektrene er skalert i forhold til signalet fra kreatin.

nevrometabolske sykdommer gir uspesifikke strukturelle forandringer i sentralnervesystemet som kan karakteriseres med MR-avbildning, men det kan være vanskelig å stille en sikker diagnose kun fra bildefunn. For enkelte nevrometabolske tilstander kan derfor MR-spektroskopi være nyttig på grunn av evnen til å beskrive hjernevevets sammensetning av metabolitter. Noen få sykdommer har en helt sykdomsspesifikk profil ved MR-spektroskopi (5), mens andre har en MR-spektroskopi-profil som kombinert med bildefunn og resultater av kliniske undersøkelser er spesifikk for tilstanden (2). Vanlige endringer i patologiske MR-spektre er redusert mengde N-acetylaspartat, redusert eller økt mengde kolin, økt mengde myo-inositol og tilstedeværelse av laktat. Eksempler på nevrometabolske sykdommer som MR-spektroskopi kan bidra til å karakterisere, er mitokondrielle sykdommer og enzymatiske defekter (figur 1a og 1b).

Enzymatiske defekter

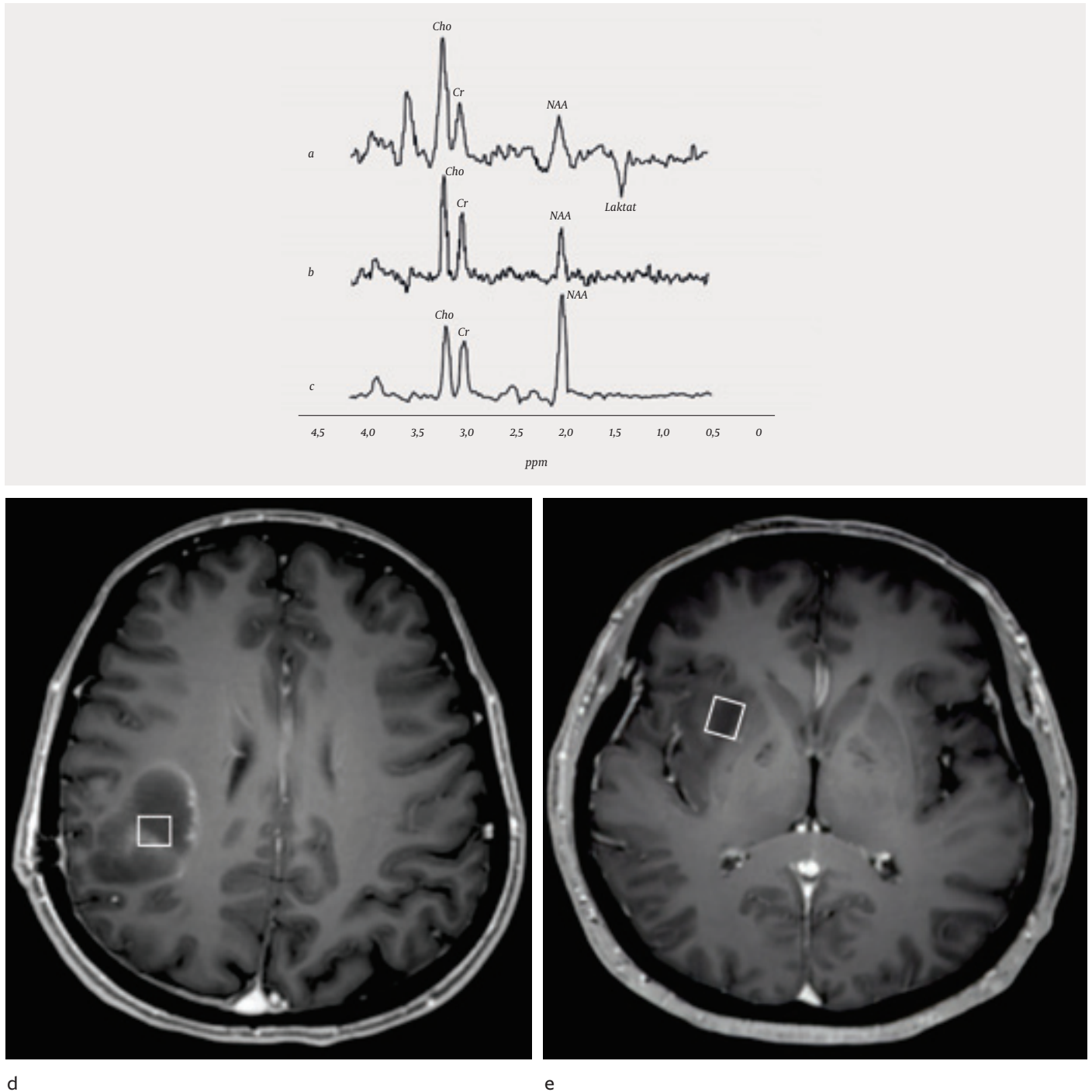
Enzymatiske defekter kan medføre svikt i cellulære prosesser dersom et spesifikt enzym

mangler eller er defekt. Alvorlighetsgrad avhenger av hvilket enzym som er defekt, og det kliniske bildet ved sykdommer i denne gruppen er høyst varierende. Canavans sykdom er en leukodystrofi, hvor hvit substans blir ødematøs, og det dannes væskefylte hulrom (figur 1d). Pasienter med Canavans sykdom har spesifikke genmutasjoner som medfører mangel på enzymet aspartoacylase, som er essensielt for spaltning av N-acetylaspartat til aspartat og acetat. Enzymmangelen medfører opphoping av N-acetylaspartat i hjernen og hindret syntese av myelin. Den vanligste formen av sykdommen opptrer ved seks måneders alder og gir omfattende svikt i nevrologiske funksjoner (6). Sykdomstegn er irritabilitet, hypotoni og dårlig overkroppskontroll. Sykdommen medfører sterkt redusert utvikling hos barnet, og kan gi økt hodeomkrets, dårlig øyemotorikk, blindhet, epilepsi, muskelstivhet og spasmer. Forventet levetid er omkring ti år. MR-spektroskopi av pasienter med Canavans sykdom viser sterkt forhøyet signal fra N-acetylaspartat (figur 1b). Canavans sykdom er eneste kjente metabolske sykdom

som medfører en økning i mengde av N-acetylaspartat.

Mitokondriesykdommer

Mitokondriesykdommer er en heterogen sykdomsgruppe som gir progressiv eller intermitterende hjerneskade (7). MR-avbildning viser varierende funn med ødem og vevsdestruksjon, men bilateral affeksjon av basalgangliene er typisk. Sammen med MR-avbildning og kliniske funn kan MR-spektroskopi bidra til å identifisere og karakterisere mitokondrielle sykdommer. Det mest gjennomgående funnet ved MR-spektroskopi er tilstedeværelse av laktat på grunn av endret intracellulær energiproduksjon, ofte fulgt av redusert N-acetylaspartat, som indikerer celletap. Leighs syndrom er en mitokondriopati som kan gi utviklingsforsinkelse, spastisitet og hjernestammedysfunksjon. MR-avbildning viser typisk symmetriske signalforandringer i basalgangliene, thalamus og hjernestammen. Laktat i MR-spektre fra disse områdene styrker mistanken om Leighs syndrom (figur 1a).



Figur 2 MR-spektre av a) høygradig gliom, b) lavgradig gliom og c) frisk person samt T1-vektede MR-bilder med lokalisering av volum for MR-spektroskopi for d) det høygradige gliomet (a) med perifert kontrastopptak, og e) det lavgradige gliomet (b) som ikke tar opp kontrast. Alle spektre er tatt opp med lang ekkotid (135 ms). I spekteret fra frisk kontroll (c) har toppen for N-acetylaspartat (NAA) høyere intensitet enn toppene for kolin (Cho) og kreatin (Cr), mens kolin ved 3,2 ppm er den mest dominerende toppen i spektrene fra både høygradig (a) og lavgradig gliom (b). I høygradig gliom (a) ses også en topp med negativ intensitet fra laktat ved 1,3 ppm. Spektrene er skalert i forhold til signalet fra kreatin.

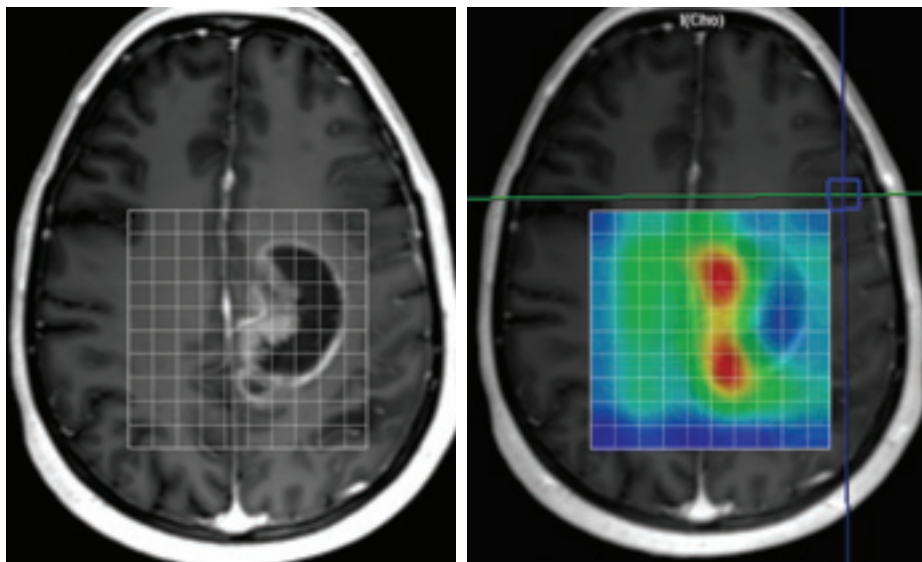
Hjernesvulster

Hvert år diagnostiseres omtrent 300 pasienter i Norge med malign primær hjernesvulst, hvorav rundt 250 er høygradige gliomer (8). MR-spektroskopi kan bidra til å skille mellom hjernesvulst og andre typer lesjoner som abscess og subakutt infarkt (9). Generelt har hjernesvulster forhøyet mengde kolin, laktat og mobile lipider samt redusert mengde N-acetylaspartat og kreatin sammenlignet med tilsvarende normalt vev. Kolinmengden øker med malignitetsgraden, og forholdet mellom kolin og kreatin, og mellom kolin og N-acetylaspartat, er signifikant høyere i høygradige enn i lavgradige gliomer (figur 2) (10). Laktat og mobile lipider kan påvises i glioblastomer, men er også vanlig i metastaser.

Høygradige gliomer behandles vanligvis med kirurgi etterfulgt av radiokjemoterapi. Radiokjemoterapi kan føre til ødem med kontrastopptak i operasjonsområdet, såkalt pseudoprogresjon. Dette er vanskelig å skille fra reell tumorprogresjon på MR-bilder, men MR-spektroskopi kan bidra til å differensiere tumorvekst fra strålereaksjon og pseudoprogresjon. Typisk viser et MR-spekter ved tumorprogresjon høye mengder kolin, mens områder med pseudoprogresjon viser laktat og mobile lipider som tegn på nekrose. MR-spektroskopi brukt i tillegg til MR-diffusjon er vist å kunne øke nøyaktigheten i diskriminering mellom pseudoprogresjon og reell tumorprogresjon (11). Som selvstendig modalitet har MR-spektroskopi moderat nøyaktighet i tumordiagnostikk, men kan være verdifull i kombinasjon med MR-avbildning (9).

Praktisk gjennomføring

Kvaliteten på MR-spektre og MR-bilder bestemmes av de samme faktorene, hvorav noen er mer kritiske for MR-spektroskopi. Pasientbevegelser, blodstrøm og cerebrospinalvæskestrøm samt nærhet til fett, luft og bein er faktorer som kan forvrengte magnetfeltet så mye at det blir ødeleggende for spekterkvaliteten. Metabolittene som er kilder til signal ved MR-spektroskopi, foreligger i lave konsentrasjoner, noe som setter en nedre grense for opptakstiden og størrelsen av volumet for opptaket (12). MR-spektroskopi fra et enkelt volum er teknikken som er enklest å gjennomføre, og vanligvis er volumstørrelsen 1–8 cm³. Videre stiller MR-spektroskopi høye krav til magnetfeltets homogenitet for å kun-



Figur 3 Kjemisk skift-avbildning av glioblastom: a) kontrastforsterket T1-vektede bilde, med angitt volum for kjemisk skift-avbildning, og b) kolin-kart fra kjemisk skift-avbildning som viser nivå av kolin i volumet for den spektroskopiske undersøkelsen. Fargekartet angir nivå av kolin, fra lavt (blått) til høyt (rødt), og i dette eksempelet er det påvist høye nivåer av kolin (rødt) i medial del av glioblastomet.

ne differensiere metabolitter basert på de små forskjellene i resonansfrekvens. Det er derfor rutine å gjennomføre en ekstra optimalisering av magnetfelthomogenitet («shimming») over det valgte volumet for MR-spektroskopi.

Forskning og fremtidig potensiale

Vi opplever at forventningene til MR-spektroskopi i klinisk praksis igjen er stigende. Dette skjer av to årsaker. Den ene er økt utbredelse av MR-skannere med høy feltstyrke (3 og 7 tesla). Høyere feltstyrke muliggjør deteksjon av metabolitter med lav konsentrasjon og differensiering av toppler som overlapper ved lavere feltstyrke. Kjemisk skift-avbildning kan være en aktuell teknikk for å få til dette (figur 3). Metoden utføres over flere volumer, typisk 1 cm³, dekker et helt snitt eller volum av hjernen, og inneholder informasjon om regionale variasjoner i metabolittmengder. Ved St. Olavs hospital brukes denne teknikken ved omtrent halvparten av MR-spektroskopiundersøkelsene av hjernesvulster.

Den andre årsaken er teknologiske forbedringer med raskere opptaksteknikker. En ny gruppe av opptaksmetoder, såkalte editingssekvenser, er utviklet for å målrettet og

spesifikt påvise enkeltmetabolitter (13). For eksempel kan denne typen metoder brukes til å påvise 2-hydroksyglutarat, og dermed kreftceller med isositratdehydrogenase-mutasjon. Forbindelsen finnes i opptil 80 % av gliomer av grad 2 og 3 (13). Svulster med denne mutasjonen er mer følsomme for radiokjemoterapi, og mutasjonen er forbundet med forbedret prognose. En annen type teknikk måler tilstedeværelsen av forbindelser indirekte gjennom å utnytte at forbindelsene interagerer med vann (14). Spesifikke endringer i vannsignalet, pH og proteininnhold kan bestemmes på denne måten, og disse bestemmelsene kan muligens gi viktig informasjon ved behandling av hjernesvulster.

Teknikken *funksjonell MR-spektroskopi*, som tilsvarer *funksjonell MR-avbildning*, åpner helt nye muligheter for å undersøke dynamiske metabolske forhold ved normal fysiologi og patofysiologi. Dynamisk MR-spektroskopi under endring av stimuli har vist at laktat og glutamat i synssentrum øker og minker med henholdsvis visuell stimulering og hvile (15). MR-spektroskopi har i dag en stor og økende forskningsmessig betydning, og vi tror at MR-spektroskopi vil få en større klinisk betydning i nær fremtid.

Mottatt 15.12.2017, første revisjon innsendt 23.3.2018, godkjent 17.12.2018.

BEATHE SITTER

er førsteamanuensis ved NTNU. Hun har ph.d. i medisinsk teknologi, og forskningsfeltet hennes er MR med hovedvekt på MR-spektroskopi. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TORILL E. SJØBAKK

er senioringeniør i MR Cancer-gruppen ved NTNU. Hun har ph.d. i medisinsk teknologi med studier av MR-spektroskopi i diagnostikk av hjernetumorer. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HENRIK BO W. LARSSON

er dr.med., spesialist i klinisk fysiologi og nukleærmedisin, og overlege ved Rigshospitalet i København. Han er professor ved NTNU og Københavns Universitet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KJELL ARNE KVISTAD

er dr.med., spesialist i radiologi og seksjonsoverlege ved St. Olavs hospital. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Ross B, Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec* 2001; 265: 54–84.
- 2 Oz G, Alger JR, Barker PB et al. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology* 2014; 270: 658–79.
- 3 Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000; 105: e10.
- 4 Sanderson S, Green A, Preece MA et al. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child* 2006; 91: 896–9.
- 5 Cecil KM, Lindquist DM. Metabolic disorders. I: Blüml S, Panigrahy A, red. *MR spectroscopy of pediatric brain disorders*. New York, NY: Springer, 2013: 401.
- 6 Hoshino H, Kubota M. Canavan disease: clinical features and recent advances in research. *Pediatr Int* 2014; 56: 477–83.
- 7 Saneto RP, Friedman SD, Shaw DW. Neuroimaging of mitochondrial disease. *Mitochondrion* 2008; 8: 396–413.
- 8 Helsedirektoratet. Pakkeforløp for hjernekreft. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-hjernekreft> (1.12.2017).
- 9 Brandão LA, Castillo M. Adult brain tumors: clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimaging Clin N Am* 2013; 23: 527–55.
- 10 Usinskiene J, Ulyte A, Bjørnerud A et al. Optimal differentiation of high- and low-grade glioma and metastasis: a meta-analysis of perfusion, diffusion, and spectroscopy metrics. *Neuroradiology* 2016; 58: 339–50.
- 11 Zeng QS, Li CF, Liu H et al. Distinction between recurrent glioma and radiation injury using magnetic resonance spectroscopy in combination with diffusion-weighted imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 151–8.
- 12 Cecil KM. Proton magnetic resonance spectroscopy: technique for the neuroradiologist. *Neuroimaging Clin N Am* 2013; 23: 381–92.
- 13 Verma G, Mohan S, Nasrallah MP et al. Non-invasive detection of 2-hydroxyglutarate in IDH-mutated gliomas using two-dimensional localized correlation spectroscopy (2D L-COSY) at 7 Tesla. *J Transl Med* 2016; 14: 274–81.
- 14 Jones KM, Pollard AC, Pagel MD. Clinical applications of chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI. *J Magn Reson Imaging* 2018; 47: 11–27.
- 15 Schaller B, Mекle R, Xin L et al. Net increase of lactate and glutamate concentration in activated human visual cortex detected with magnetic resonance spectroscopy at 7 tesla. *J Neurosci Res* 2013; 91: 1076–83.

MARJUT SARJOMAA

sarm@sthf.no
Medisinsk klinikk
Sykehuset Telemark

BERNARD MAJAK

Seksjon for patologi
Sykehuset Telemark

THOMAS LUDOLPH

Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt
Gastroenterologie
Kreiskrankenhaus Frankenberg
Tyskland

MAGNUS LØBERG

Institutt for helse og samfunn
Universitetet i Oslo
Avdeling for transplantasjonsmedisin
Oslo universitetssykehus

Forstørrede lymfeknuter og utslett hos en mann fra et middelhavsland

En mann fra et middelhavsland hadde tilbakevendende forstørrede lymfeknuter, feber og utslett. Kasuistikken illustrerer en uvanlig sykdom i Norge og utfordringer ved utredning og behandling.

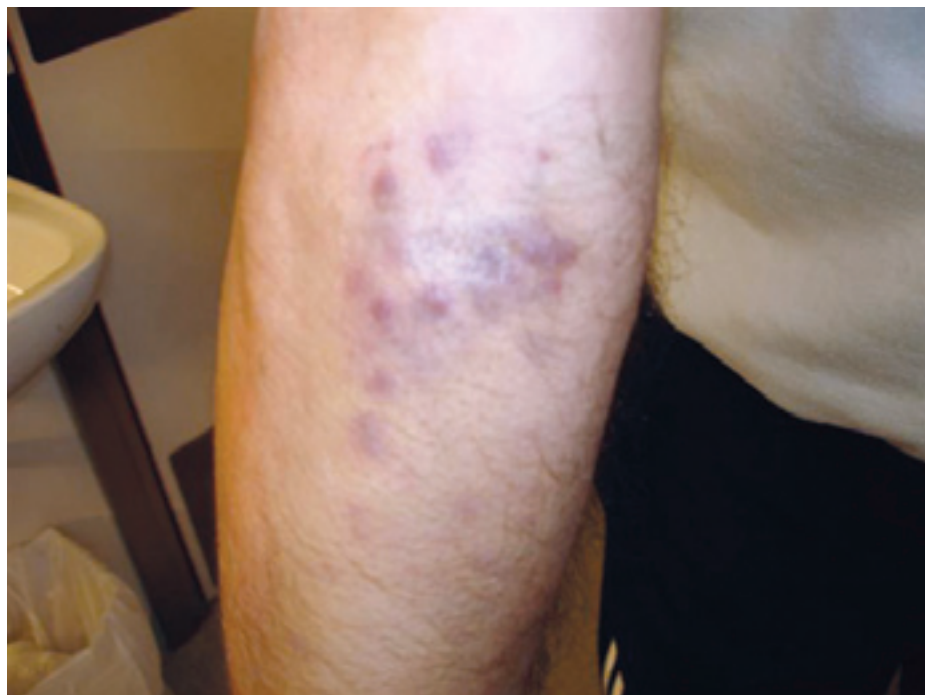
En mann med opprinnelse fra et middelhavsland hadde vært bosatt i Norge i mange år da han ble henvist fra fastlege til kirurgisk poliklinikk grunnet forstørrede lymfeknuter i høyre armhule. Disse hadde pasienten oppdaget omtrent to uker tidligere. Han hadde ingen feber eller allmennsymptomer. Ved undersøkelse var det multiple lymfeknuter, og den største lymfeknuten var 3 cm i diameter. I armhulen og på ryggen hadde han pustler som ga mistanke om en hudinfeksjon med stafylokokker. Blodprøver var normale bortsett fra CRP som var 15 mg/l (referanseområde < 5 mg/l). SR var 11 mm/time (< 13 mm/time). Ultralyd av armhulen viste patologisk forstørrede lymfeknuter. CT av thorax og abdomen to uker senere viste flere forstørrede lymfeknuter lokalt i høyre armhule og flere grensestore lymfeknuter retroperitonealt, for øvrig normal lever og milt. Cytologisk undersøkelse av finnålsaspira-

sjon fra den største lymfeknuten tre uker etter første konsultasjon viste lymfoplasmacytoide celler og epiteloide celler. Det var ingen syrefaste staver i Ziehl-Neelsen-farget cytologivæske av lymfeknuten, og mykobakteriedyrkning var negativ. Det ble ikke påvist antistoffer mot hiv. Pasienten ble behandlet med dikloksacillintabletter for hudabscessene, som deretter forsvant. Før planlagt lymfeknutebiopsi hadde lymfeknutene avtatt betydelig i størrelse, og man valgte derfor å avlyse inngrepet.

Hudforandringer med små pustler kan gi mistanke om hudabscesser med gule stafylokokker. En bakteriologisk dyrkningsprøve kan avklare det. Lymfeknuter vil være forstørrede ved en slik bakteriell infeksjon. Der infeksjon ikke kan forklare forstørrede lymfeknuter, er cytologi og histologi av lymfeknuten viktig for å utelukke lymfom eller metastaser fra kreftsykdom. Hos personer fra land med høy forekomst av tuberkulose må lymfeknutetuberkulose utelukkes med Ziehl-Neelsen-farging og mykobakteriedyrkning.

To og et halvt år senere ble pasienten innlagt akutt med feber, frostrier, nattesvette, kvalme og oppkast, som han hadde vært plaget av i to uker. Han hadde hatt et ufrivillig vekttap på 10 kg det

siste halve året. Ved innkomst fant man igjen lymfeknutesvulst i høyre armhule. Temperaturen var 38,1 °C målt rektalt, men for øvrig var intet unormalt ved klinisk undersøkelse. Laboratorieprøver viste SR 33 mm/t (< 13 mm/t), Hb 11,2 g/dl (13,4–17 g/dl), leukocytter $5,7 \cdot 10^9/l$ ($3,5\text{--}11 \cdot 10^9/l$), trombocytter $219 \cdot 10^9/l$ ($145\text{--}348 \cdot 10^9/l$), kreatinin $54 \mu\text{mol/l}$ ($60\text{--}105 \mu\text{mol/l}$), s-kalsium $2,11 \text{ mmol/l}$ ($2,15\text{--}2,51 \text{ mmol/l}$), alkalisk fosfatase 357 U/l ($35\text{--}105 \text{ U/l}$), ALAT 114 U/l ($10\text{--}70 \text{ U/l}$), LD 191 U/l ($105\text{--}205 \text{ U/l}$), glukose $4,9 \text{ mmol/l}$ ($4\text{--}6 \text{ mmol/l}$), albumin 33 g/l ($36\text{--}45 \text{ g/l}$) og CRP 121 mg/l (< 5 mg/l). CT tatt under innleggelsen viste lymfeknutesvulst i høyre armhule, forstørret milt ($13 \times 15 \text{ cm}$), økt antall og størrelse av lymfeknuter ved leverhilus, retroperitonealt, langs bekkenkar og i begge lysker. Mantoux' prøve var normal, og s-ACE 101 U/l ($20\text{--}110 \text{ U/l}$). Det var derfor ikke sterk mistanke om tuberkulose eller sarkoidose. Beinmargsbiopsi fra hoftekam tatt under oppholdet viste ingen tegn til lymfom eller sarkoidose, men enkelte dysplastiske trekk som ut fra kliniske undersøkelser ble oppfattet som reaktive forandringer. Det ble fjernet en lymfeknute fra høyre armhule, og histologisk undersøkelse beskrives slik: «Lymfeknute fra høyre aksille med eiendommelig karproliferasjon i sinus og perilymfatisk vev.» Etter ti dager hadde man ikke kommet frem til endelig diagnose, og pasienten ble skrevet ut



Figur 1 Bilde av pasientens underarm. Det ses blålige-fargede knuter i huden.

uten behandling. Sarkoidose ble regnet som mest sannsynlig selv om nivået av angiotensinkonverterende enzym (ACE) var normalt.

Sarkoidose blir ofte oppdaget som et tilfeldig funn på røntgen thorax. Symptomene er uspesifikke og inkluderer tretthet, irritasjons-hoste, nattesvette, feber og vektnedgang. Hyppigste funn på røntgen thorax er bilateral hilusadenopati og både diffuse og fokale lungeparenkymforandringer. ACE er den viktigste biokjemiske testen. Ved Löfgrens syndrom, som er en akutt form, forekommer bilateral hilusadenopati, erythema nodosum og leddsmertor. Det finnes ingen definitive diagnostiske tester for sarkoidose (1). Hos denne pasienten var den tentative diagnosen basert på det kliniske bildet og eksklusjon av sentrale differensialdiagnoser. Biopsi fra lymfeknuten og beinmargsbiopsi ga ikke holdepunkter for lymfom. Det var vanskelig å tolke funnet i lymfeknutebiopsien, men den ble ikke sendt videre til fornyet vurdering.

Videre poliklinisk utredning med serumelektroforese viste ingen monoklonal komponent, hvilket utelukket myelomatose, mens immunglobuliner var innenfor normalområdet. CT av thorax og abdomen et halvt år etter første innleggelse viste progresjon av lymfeknutesvulst i begge armhuler og abdominalt. Pasienten motsatte seg ny bein-

margsbiopsi, og det ble derfor bare tatt sternalmargsaspirasjon, som viste normale funn. Serologisk fant man at pasienten hadde gjennomgått infeksjon med Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus og hepatitt B. For øvrig var det ved serologisk undersøkelse ingen tegn til syfilis, hepatitt A eller C, toksoplasmose eller borreliose. Mycoplasma pneumoniae-PCR og gjentatt hiv-test var negativ, og det samme var revmatoid faktor (RF), antinukleære antistoffer (ANA) og antistoffer mot sykliske citrullinerte peptider (anti-CCP). En revmatologisk sykdom som leddgikt var derfor lite sannsynlig.

Tre år etter første konsultasjon ble pasienten innlagt akutt med hoste. Røntgen ga mistanke om pneumoni. Behandling med G-penicillin (5 mill. IE \times 4 intravenøst) var vellykket. Under innleggelse utviklet han nyresvikt med kreatinin 471 μ mol/l (60–105 μ mol/l) og urea 38,2 mmol/l (3,5–8,1 mmol/l). Man fant ingen pre- eller postrenal årsak til nyresvikten, og det var ikke behov for dialyse. Det ble tatt nyrebiopsi, som viste nyrevev med granulomatøs, interstiell nefritt, og det ble startet behandling med kortikosteroider, først metylprednisolon intravenøst (1 g daglig i tre dager) og deretter prednisolon peroralt (60 mg daglig med nedtrapping). På steroidbehandling gikk nyresvikten tilbake. Gastroskopi, som ble utført på grunn av fall i Hb fra 12,8 g/dl til 9,5 g/dl, var helt normal. Pasienten ble skrevet ut med prednisolonkur i nedtrappende doser.

Sarkoidose var en av differensialdiagnosene sammen med mulig medikamentell eller infeksjøs årsak for lungeaffeksjon og nefritt med nyresvikt. I anamnesen var det ingen holdepunkter for nye medikamenter, og infeksjøs årsak ble ikke bekreftet i nyrebiopsien. Man konkluderte med at pasienten mest sannsynlig hadde sarkoidoserelatert nefritt.

Det følgende året ble pasienten fulgt opp regelmessig på kreftpoliklinikken. Prednisolondosen ble trappet ned, men han var avhengig av en vedlikeholdsdose på 10 mg daglig for å unngå symptomer med feber og slapphet. Han gikk 10 kg opp i vekt som bivirkning av kortison og utviklet hypertensjon som krevde medikamentell behandling.

Ett år etter oppstart av høydosebehandling med kortison ble mannen igjen akutt innlagt på sykehuset. Denne gangen hadde han temperatur på 40,2 °C, kvalme og oppkast, og smerter i begge flanker. Han hadde helt nylig kommet hjem fra ferie i hjemlandet. Det ble startet antibiotikabehandling med G-penicillin og tobramycin intravenøst. CRP steg til 260 mg/l, og blodkulturer viste oppvekst av *Salmonella enteritidis*. Behandlingen ble etter resistensbestemmelse skiftet til ciprofloksacin (400 mg intravenøst tre ganger daglig), og pasienten ble raskt symptomfri. En måned senere hadde han tilbakefall av symptomer og ble igjen innlagt med salmonellasepsis, som responderte godt på ciprofloksacin. Ytterligere en måned etter ble han akutt innlagt med leddsmertor, som ble tolket som reaktiv artritt etter salmonellainfeksjon. Han viste i tillegg frem noen uvanlige utslett på underarmen, som ble tolket som mulig prednisolonbivirkning.

To måneder etter siste innleggelse ble pasienten innlagt med symptomer på luftveisinfeksjon uten respirasjonssvikt, og man startet med både sepsisbehandling og behandling med oseltamivir. Fem dager tidligere var han vaksinert for ny influensa (H1 N1). Virusprøve fra nese og svelg var positiv for H1 N1, noe som betydde at han ikke hadde fått effekt av vaksinen etter så kort tid. Han ble etter et kort opphold utskrevet med beskjed om å fortsette oseltamivirbehandlingen hjemme.

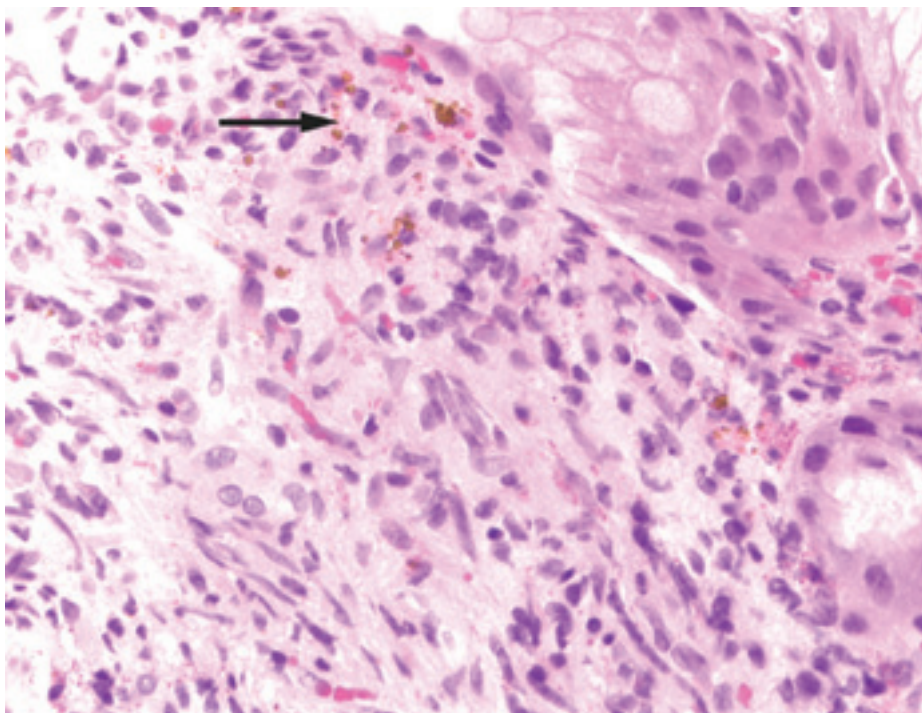
Etter denne episoden ble han ikke ordentlig bra. Han ble nok en gang innlagt og gastroskopert, og i ventrikkelen så man tre rødlige, puteformede forandringer med hemangiomaktig utseende. Forandringene ble biopsert. Ved sammenligning av makroskopisk gastroskopifunn med endoskopiatlas så man at funnet var patognomisk for gastrointestinal manifestasjon av Kaposi sarkom (2). Patologen ble bedt om å undersøke ventrikkelbiopsier med tanke på dette. Pasienten viste også frem blålige hudforandringer

både på høyre underarm og venstre vrist som hadde økt i størrelse de siste fem månedene (figur 1). Hudforandringer på armen ble biopsert, og histologisk undersøkelse bekreftet Kaposi sarkom både i ventrikkel- (figur 2) og hudbiopsi. Begge biopsiene viste HHV-8-positivitet (humant herpesvirus 8). Lymfeknutebiopsien fra fem år tidligere ble revurdert til også å være forenelig med Kaposi sarkom (figur 3). Etter at diagnosen var stilt, ble det startet behandling med liposomal doksorubicin intravenøst. På tross av behandlingen utviklet sykdommen seg videre med spredning til leveren, og pasienten døde litt over to år etter at diagnosen var stilt.

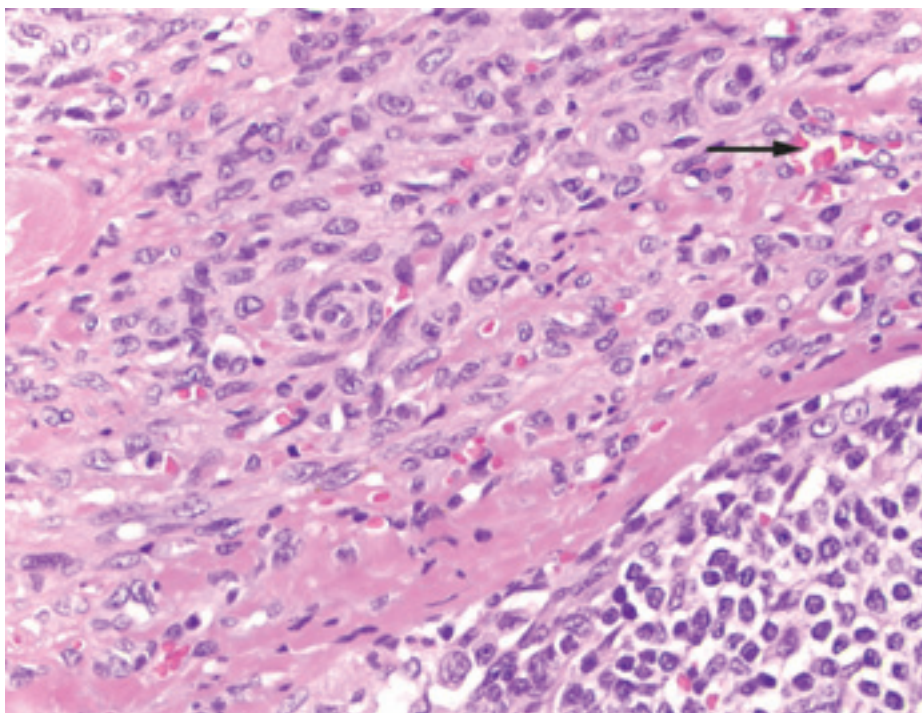
Diskusjon

Hos vår pasient var tilbakevendende feber og forstørrede lymfeknuter de dominerende symptomer og funn over lang tid. Underveis mistenkte man sarkoidose med nyreaffeksjon, da det passet godt med sykehistorien, og man ikke fant annen sannsynlig diagnose. Etter langvarig utredning fikk pasienten påvist klassisk Kaposi sarkom med affeksjon av hud og viscera (ventrikkelen). Immunsuppressiv behandling er en medvirkende faktor for klinisk sykdomsutvikling av Kaposi sarkom, men vår pasient ble først behandlet med kortison når sykdomsbildet allerede var fullt utviklet. Kortison kan likevel ha hatt betydning for utvikling av lesjoner på huden og viscera (3). Over flere år hadde pasienten mange innleggelser med infeksjoner, men vi fant aldri tegn til immunsvikt. Nyrebiopsien ble revurdert av en patolog etter at diagnosen Kaposi sarkom var stilt, men patologen kunne ikke finne typiske histopatologiske tegn passende til denne sykdommen. Det er usikkert om Kaposi sarkom kan forklare hele sykdomsforløpet hos denne pasienten. Underveis hadde han flere alvorlige infeksjonssykdommer og fikk påvist interstitiell nefritt av usikker årsak. Noen av disse samtidige tilstandene kan neppe forklares med Kaposi sarkom, og de kan dermed forvirre klinikerer i det diagnostiske arbeidet. Fem år før diagnosetidspunktet ble det tatt en lymfeknutebiopsi fra armhulen som ble beskrevet som eiendommelig, men hvor man ikke kom til noen klar konklusjon. Ved regransking viste den seg å være forenelig med Kaposi sarkom. Kanskje kunne diagnosen vært stilt tidligere om denne biopsien hadde blitt sendt til second opinion.

Kaposi sarkom er en multifokal, lavgradig, vaskulær tumor som involverer hud, mukosa



Figur 2 Biopsi fra ventrikkelslimhinnen med kapillær proliferasjon, ekstravaserte erytrocytter og hemosiderin (pil). En mitose i spoleformet, stromal celle. HE-farget (hematoksylin-eosin).



Figur 3 Lymfeknute med kapillær proliferasjon. Spoleformede celler og ekstravaserte erytrocytter i kapselen (pil). Normal lymfoid follikkel nederst til høyre. HE-farget (hematoksylin-eosin).

og viscera (3). Sykdommen ble først beskrevet i fem kasuistikker av den østerrikske legen Moritz Kaposi i 1872, og han kalte tilstanden «idiopathic multiple pigmented sarcoma» (4, 5). I kasuistikkene beskrev han ødem og blå-lilla noduler på huden, mest på hendene og føttene. Ved mikroskopisk undersøkelse av hudbiopsier beskrev han små runde celler (spolceller), små hemorragiske områder med noduler og pigment (hemosiderin). Alle pasientene døde i løpet av to-tre år.

I 1994 identifiserte man herpesviruslignende DNA-sekvenser hos aidspasienter som var assosiert med Kaposi sarkom (6), og disse ble kalt humant herpesvirus 8 (HHV-8). HHV-8 er medlem av gammaherpesvirusfamilien. Gammaherpesvirus forårsaker svulster, lymfoproliferative sykdommer og lymfomer hos mennesker og dyr. Man mistenker at HHV-8 ble spredt fra dyr i Afrika til mennesker i middelhavslanndene. De fleste primære HHV-8-infeksjoner er asymptomatiske (3). Eksakt virus-transmisjon er ikke kjent, men virus spres ved seksuell omgang, og man finner virus også i spytt. Mor-barn-transmisjon av virus er påvist i Afrika (7). HHV-8 er nødvendig, men ikke tilstrekkelig, for utvikling av Kaposi sarkom (3).

Sykdomsutvikling er avhengig av medvirkende faktorer som kronisk inflammasjon og immunsuppresjon (8). Hiv fremmer HHV-8-virusreplikasjonen indirekte ved å nedregulere immunsystemet og med produksjon av cytokiner. Kaposi sarkom er den vanligste svulsten hos pasienter med aids, men hiv kan ikke alene forårsake Kaposi sarkom (6).

Det er stor variasjon i prevalens av HHV-8, fra høyendemiske områder i Afrika sør for Sahara (30–70 %) via intermedieær høy prevalens i middelhavslanndene (5–20 %) til lav prevalens i Nord-Europa og Japan (< 5 %) (3, 9). HHV-8-prevalens gjenspeiler forekomsten av Kaposi sarkom i disse landene. Det rapporteres årlig bare tre-ni tilfeller av Kaposi sarkom til Kreftregisteret i Norge (2003–2012) (10).

Man deler sykdommen inn i fire former basert på epidemiologi, tilgrunnliggende årsak og klinisk utbredelse. Det er stort overlapp mellom formene både når det gjelder klinikk og prognose, men de mer indolente forløpende tilfellene har mest hudforandringer, mens de mer aggressivt forløpende i større grad involverer mucosa og viscera. *Klassisk Kaposi sarkom* forekommer oftest hos eldre menn fra Øst-Europa og middelhavslanndene. *Endemisk Kaposi sarkom* var den vanligste formen i Afrika før aids-epidemien. I Uganda utgjorde Kaposi sarkom 3–9 % av alle krefttilfeller i 1971. *Aidsassosiert Kaposi sarkom* har blitt den dominerende formen i Afrika fra 1980-årene. *Aidsassosiert Kaposi sarkom* har et mer aggressivt forløp enn endemisk Kaposi sarkom, men kan bremses eller gå i regress ved god hiv-behandling. *Iatrogen Kaposi sarkom* sees hos immunsupprimerte organtransplanterte pasienter, spesielt hos etniske grupper som er utsatt for klassisk Kaposi sarkom i middelhavslanndene (3). Den aktuelle pasienten passer best inn i kategorien klassisk Kaposi sarkom, hovedsakelig på bakgrunn av herkomst og fravær av hiv-infeksjon og iatrogen immunsuppresjon.

Histopatologiske funn er identiske ved de fire formene, og det typiske histologiske funnet er spolceller. Sykdommen progredierer i tre histologiske stadier: Det første kalles «patch stage» og er preget av flate, makuløse forandringer. Neste stadium kjennetegnes av plakk, mens det siste, tumorstadiet, preges av nodulære lesjoner. De histologiske forandringene kan lett oversees (5).

Behandling av Kaposi sarkom varierer avhengig av den kliniske formen og symptomer. Ved fravær av symptomer kan behandling avventes. Aktuelle behandlingsformer er kirurgisk eksisjon, lokalbehandling med interferon alfa-2b, strålebehandling og systemisk kjemoterapi (5). Siden det ikke finnes behandling for å eradikere HHV-8, er det omdiskutert om

Kaposi sarkom kan kureres (11). Kaposi sarkom som er begrenset til huden, responderer normalt godt på kjemoterapi, mens nodulære lesjoner er assosiert med kortere progresjonsfri overlevelse (12). Det finnes få retningslinjer for behandling, og forløpet av sykdommen ved ulike former for behandling er hovedsakelig beskrevet i retrospektive observasjonelle studier med sprikende funn. I en studie hadde 55,5 % av pasientene progresjon av sykdommen, og 2,3 % var døde av Kaposi sarkom etter median oppfølging på 28 måneder (12). I en annen studie var median progresjonsfri overlevelse 11,7 måneder etter systemisk kjemoterapi, mens halvparten var døde innen 28,5 måneder (13). I en studie fra Italia fant man at bare 12,2 % av pasienter med Kaposi sarkom døde av tilstanden. Imidlertid var dette en kohort av eldre pasienter (median alder ved tidspunkt for død var 82 år for kvinner og 85 år for menn), og de fleste døde av hjerte- og karsykdommer (14).

Konklusjon

Kasuistikken beskriver et langtrukket og utfordrende diagnostisk arbeid som til slutt endte med at pasienten ble diagnostisert med Kaposi sarkom. Kaposi sarkom er en sjelden forekommende kreftform i Norge. De fleste tilfeller forekommer hos middelaldrende menn fra middelhavslanndene og hos pasienter med aids (10). Siden tilstanden er sjelden, og fordi både klinikk og histopatologiske funn er uspesifikke, kan diagnostikken være krevende.

Pasientens pårørende har samtykket til at artikkelen publiseres.

Mottatt 13.6.2018, første revisjon innsendt 8.11.2018, godkjent 29.11.2018.

MARJUT SARJOMAA

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

BERNARD MAJAK

er ph.d., spesialist i patologi og Fellow of the International Academy of Cytology.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

THOMAS LUDOLPH

er spesialist i gastroenterologi og klinikksef.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MAGNUS LØBERG

er førsteamanuensis og forsker. Han jobbet tidligere som lege i spesialisering på medisinsk avdeling ved Sykehuset Telemark.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Talmadge E, King, Jr. Clinical manifestations and diagnosis of pulmonary sarcoidosis. UpToDate. (7.11.2018).
- 2 Silversten FE, Tytgat GNJ. Atlas of gastrointestinal endoscopy. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1991: 170.
- 3 Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. N Engl J Med 2000; 342: 1027-38.
- 4 Braun M. Classics in Oncology. Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin by Kaposi. CA Cancer J Clin 1982; 32: 340-7.
- 5 Pantanowitz L, Grayson W, Simonart T et al. Pathology of Kaposi's sarcoma. J HIV Ther 2009; 14: 41-7.
- 6 Chang Y, Cesarman E, Pessin MS et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science 1994; 266: 1865-9.
- 7 Bagni R, Whitby D. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus transmission and primary infection. Curr Opin HIV AIDS 2009; 4: 22-6.
- 8 Pantanowitz L, Moses AV, Dezube BJ. The inflammatory component of Kaposi sarcoma. Exp Mol Pathol 2009; 87: 163-5.
- 9 Mwakigonja AR, Pyakurel P, Kokhaei P et al. Human herpesvirus-8 (HHV-8) sero-detection and HIV association in Kaposi's sarcoma (KS), non-KS tumors and non-neoplastic conditions. Infect Agent Cancer 2008; 3: 10.
- 10 Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2012 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Krefregisteret, 2014. (29.11.2018).
- 11 Jakob L, Metzler G, Chen KM et al. Non-AIDS associated Kaposi's sarcoma: clinical features and treatment outcome. PLoS One 2011; 6: e18397.
- 12 Sen F, Tambas M, Ciftci R et al. Factors affecting progression-free survival in non-HIV-related Kaposi sarcoma. J Dermatolog Treat 2016; 27: 275-7.
- 13 Rescigno P, Di Trolio R, Buonerba C et al. Non-AIDS-related Kaposi's sarcoma: A single-institution experience. World J Clin Oncol 2013; 4: 52-7.
- 14 Ascoli V, Minelli G, Kanieff M et al. Cause-specific mortality in classic Kaposi's sarcoma: a population-based study in Italy (1995-2002). Br J Cancer 2009; 101: 1085-90.



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.

 Tidsskriftet

SILJE AGNETHE STOKKE KVISTAD

sgns@helse-bergen.no
 Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin
 Haukeland universitetssjukehus
 Universitetet i Bergen

MARIA WINTHER GUNNES

Barne- og ungdomsklinikken
 Haukeland universitetssjukehus

KRISTIN GJERDE HAGEN

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin
 Haukeland universitetssjukehus

SIGBJØRN BERENTSEN

Seksjon for forskning og innovasjon
 Haugesund sjukehus

En tre år gammel gutt med ryggsmarter, feber og colafarget urin

Anemi hos barn er en vanlig problemstilling. Årsaken er noen ganger vanlig og lett å diagnostisere, slik som jernmangel eller infeksjon. Andre ganger møter man sjeldne tilstander som utfordrer klinikerne, slik vår kasuistikk illustrerer.

En tre år gammel gutt ble vurdert ved legevakten grunnet mage- og ryggsmarter. En uke før dette hadde han hatt øye- og ørebetennelse og var blitt behandlet med peroralt penicillin og fucidin øyedråper med god effekt. Han hadde nå feber, ryggsmarter og misfarget urin. Urinstiks viste hemoglobin 3+, nitritt 1+, protein 1+. C-reaktivt protein (CRP) var 119 mg/l (< 5 mg/l).

Legevaktlege mistenkte urinveisinfeksjon, men ønsket å utelukke glomerulonefritt. Pasienten ble henvist til barneavdeling.

Ved innkomst ble tidligere sykehistorie gjennomgått. Som ettåring hadde han vært innlagt med

sepsis uten sikkert infeksjonsfokus. Samme året hadde han fått diagnostisert astma og hadde siden hatt hyppige luftveisinfeksjoner. Han brukte inhalasjonssteroider fast (flutikason 50 µg x 2) og adrenergikum (salbutamol 0,1 mg x 4). De siste månedene hadde han hatt intermitterende smerter i begge knær og var henvist til barnepoliklinikk.

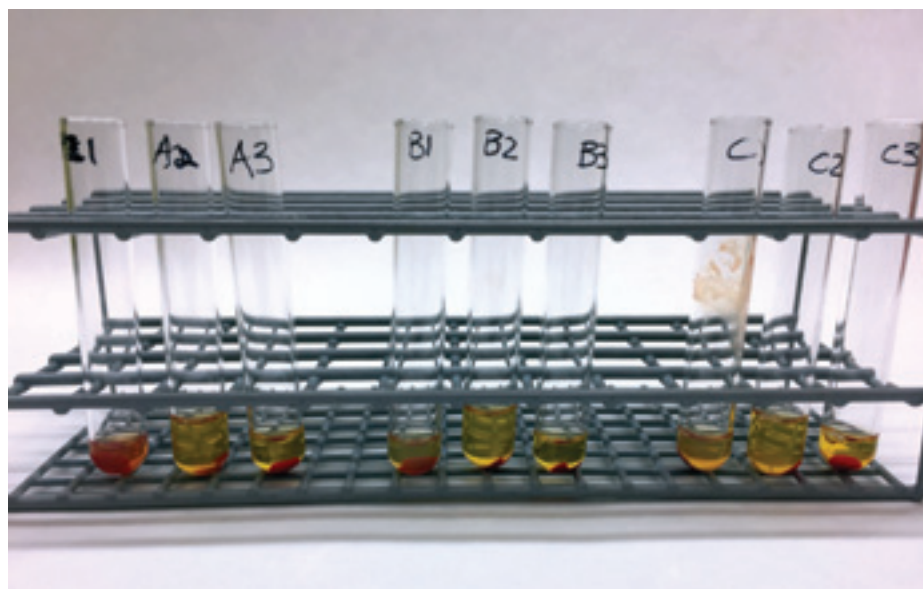
Blodprøver viste hemoglobin 11,4 g/dl (10,6–13,8 g/dl), leukocytter $10,2 \cdot 10^9/l$ (5,5–12,5 · $10^9/l$), trombocytter $226 \cdot 10^9/l$ (228–435 · $10^9/l$) og CRP 142 mg/l. Urinstiks viste hemoglobin 1+, leukocytter 1+ og protein 1+. Vakthavende barnelege vurderte det som en sannsynlig pyelonefritt og barnet ble utskrevet med peroral mecillinamkur 10 mg/kg x 3.

To dager senere kom gutten til planlagt undersøkelse på poliklinikken for utredning av knesmertene. Han var nå ikterisk og med betydelig redusert allmenntilstand og ble innlagt. Han var afebril og sirkulatorisk stabil, men hadde lett takykardi med puls 135/minutt (70–110/min) og blodtrykk 90/50 mm Hg (80–105/40–60). Blodprøver viste hemoglobin 7,0 g/dl, CRP 83 mg/l og leukocytter $15,9 \cdot 10^9/l$. Det ble startet intravenøs behandling med ampicillin og gentamicin. Flere diagnoser ble nå vurdert, blant

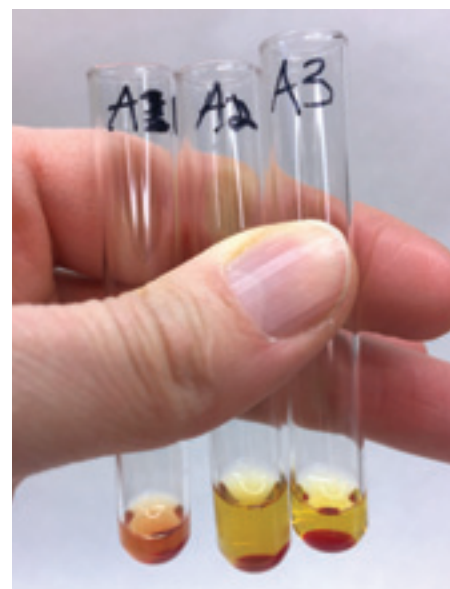
annet glomerulonefritt, hemolytisk-uremisk syndrom og sepsis.

Utslag på «blod» på urinstiks indikerer oftest erytrocytter i urinen (hematuri), men kan alternativt skyldes fritt hemoglobin (hemoglobinuri), som sannsynligvis forelå her. Forskjellen kan vanligvis lett avklares ved urinmikroskopi, som dessverre ikke ble utført. Akutt glomerulonefritt hos barn presenterer seg oftest med hematuri og symptomer på væskeoverskudd, og noen kan ha nyresvikt. Vanligste etiologi hos barn er streptokokk-infeksjon i hals eller øvre luftveier. Hemolytisk-uremisk syndrom rammer i hovedsak barn i alderen 1–5 år og kjennetegnes av triaden hemolytisk anemi, trombocytopeni og akutt nyresvikt. Pasientene har ofte hematuri (1).

Ultral lyd av abdomen viste en moderat forstørret milt. Ultralyd av knær var upåfallende. Bilirubin var 75 µmol/l (< 19 µmol/l), laktatdehydrogenase 1 700 U/l (< 400 U/l), haptoglobin < 0,10 g/l (0,4–1,9 g/l), trombocytter $248 \cdot 10^9/l$ og retikulyocytter $95 \cdot 10^9/l$ (36–60 · $10^9/l$). Blodutstryk viste ingen schistocytter som forventet ved hemolytisk-



Figur 1 Hele oppsettet for Donath Landsteiners test. Det er hemolyse i glass A1 som er forenlig med positiv test.



Figur 2 Hemolyse i glass A1 er forenlig med positiv Donath Landsteiners test.

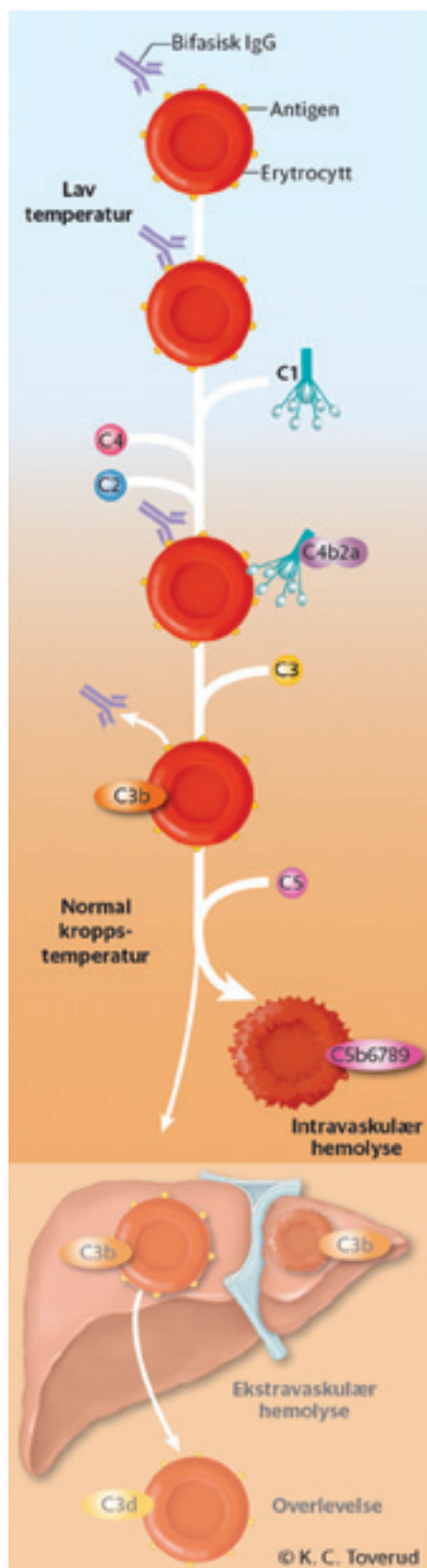
Tabell 1 Forløp av verdier på hemolyseparametere under tilstanden.

	Hemoglobin (g/dl)	Bilirubin (19 µmol/l)	Laktatdehydrogenase (U/l)
Dag -1	11,4	-	-
Dag 1	7,0	75	Ikke analysert pga. hemolyse
	6,6		
	6,3		
Dag 2	6,0	40	1745
	6,5	25	1592
Dag 3	4,6	11	1206
Kontroll etter blodtransfusjon	7,3		
Dag 4	6,6	21	
Dag 5	6,3	6	863
Dag 6	6,8	9	739
Dag 7	7,7		
Dag 8	7,7	7	
Dag 9 Utreise	8,6		
Dag 17	11,3	3	
Dag 24	12,5		
Dag 43	13,7		

uremisk syndrom, men granulocytose og monocytose forenlig med infeksjon eller inflammasjon. Polyspesifikk («enkel») direkte antiglobulintest var positiv. Monospesifikk («utvidet») direkte antiglobulintest var positiv på C3c og C3d, forenlig med autoimmun hemolytisk anemi med komplementaktivering.

Høyt bilirubinnivå ses ved leverpatologi og hemolyse. Differensialdiagnostikken kan søkes avklart ved spesifikt å måle ukonjugert (indirekte reagerende) og konjugert (direkte reagerende) bilirubin. I praksis kommer man vanligvis til målet ved å sammenholde totalbilirubinverdier med andre leverprøver (først og fremst transaminaser) og hemolyseparametere (haptoglobin, laktatdehydrogenase og eventuelt absolutt retikulocyt-tall). I dette tilfellet var det høye bilirubinnivået helt klart forårsaket av hemolyse.

Ved autoimmun hemolytisk anemi foreligger det autoantistoff mot erythrocytter, og sykdomsgruppen inndeles i varmeantistofftype, kuldeantistofftype og blandet type. Tilstanden er sjelden hos barn (2). Når en anemi er vist å være hemolytisk, utføres direkte antiglobulintest (DAT, tidligere kalt direkte Coombs' test) for å påvise autoimmun patogenese med immunoglobulin og/eller komplementprotein på erythrocyttoverflaten. Monospesifikk direkte antiglobulintest viser vanligvis IgG på erythrocyttoverflaten ved varmeantistofftypen, men



ikke ved kuldeantistoffmediert sykdom (3, 4). Positiv prøve på komplementprotein C3d og eventuelt C3c viser komplementaktivering, som alltid foreligger ved autoimmun hemolytisk anemi av kuldeantistofftype.

Vurderingen var nå at barnet hadde hemolytisk anemi som komplikasjon til infeksjon. Ved nye blodprøver om kvelden var det ytterligere fall i hemoglobinnivå fra 7,0 g/dl til 6,3 g/dl. Dette ble vurdert som sannsynlig fortynning etter væsketilførsel.

På dag 2 etter innkomst hadde gutten god allmenntilstand, men stigende puls til 140–150/min ved aktivitet. Han vegret seg for å tisse grunnet smerter. Urinen var colafarget uten koagler. Gutten var tydelig ikterisk, men ble vurdert som klinisk stabil og man besluttet å vente med blodtransfusjon.

Autoimmun hemolytisk anemi kan være primær eller sekundær til andre tilstander, oftest lymfoproliferativ sykdom eller en autoimmun tilstand som systemisk lupus erythematosus, revmatoid artritt eller andre. Tilstanden kan også utløses av antibiotika eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler. I noen tilfeller kan en akutt infeksjon være årsak til tilstanden. I en fransk kohortstudie med 265 barn med autoimmun hemolytisk anemi var tilstanden postinfeksjøs hos 10 %, assosiert med annen immunologisk sykdom hos 53 % og primær i 37 % av tilfellene (2).

Tredje dag var allmenntilstanden forverret, og gutten klaget nå over smerter i ledd og hode. Han var blek og hadde økende takykardi med puls 150/min og blodtrykk 74/33 mm Hg. Nye blodprøver viste hemoglobin 4,6 g/dl, og han fikk transfusjon av erythrocytter 5 ml/kg med bruk av blodvarmer. Det ble nå gjort ny vurdering av årsak til den au-

Figur 3 Komplementmediert hemolyse induisert av bifasisk IgG (Donath-Landsteiners antistoff). Ved temperatur under normal sentral kroppstemperatur bindes antistoffet til erythrocyttoverflaten. Antigen-antistoff-komplekset binder komplementprotein kompleks C1, som deretter fikserer og aktiverer C2 og C4. Etter oppvarming til 37 °C sentralt i kroppen bindes og spaltes C3. Dette fører til videre aktivering av den klassiske reaksjonsveien, mens IgG nå løsner fra celleoverflaten. Påfølgende binding og spaltning av C5 utløser den terminale komplementkaskaden med dannning av membranattakk-komplekset (C5b6789) og intravaskulær hemolyse. I mindre grad blir C3b-opsoniserte erythrocytter også fagocyttert i det mononukleære fagocyttsystemet (ekstravaskulær hemolyse). På overlevende erythrocytter spaltes C3b til blant annet C3c og C3d, som kan påvises ved direkte antiglobulintest (DAT) (3).

toimmune hemolytiske anemien. Flere tilstander ble vurdert, herunder autoimmune sykdommer, malignitet og immundefekter som autoimmunt lymfoproliferativt syndrom (ALPS) eller alvorlig kombinert immunsvikt (severe combined immune deficiency, SCID). Man hadde ikke utelukket at tilstanden kunne skyldes infeksjon eller være utløst av mecillinambehandling. Det ble bestilt revmatologiske prøver, blodprøver med henblikk på Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus og parvovirus, prøver fra nasopharynx med tanke på *Mycoplasma pneumoniae*, tarmpatogene mikrober samt lymfocyttkvantitering og væskestrømscytometrisk subklassifisering av lymfocytter i blod. Etter å ha konferert med Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin ble kuldeagglutinin-titrering rekvirert, da sekundært kuldeagglutinin-syndrom var en mulig differensialdiagnose. Etter transfusjon steg Hb til 7,3 g/dl.

Ved autoimmun hemolytisk anemi av kuldeantistofftype forårsaker autoantistoffet oftest agglutinerings av røde blodceller og kalles da kuldeagglutinin. Kuldeagglutinin binder seg til overflateantigen I eller i på erythrocytene (4, 5). Primær kuldeagglutinin sykdom er forårsaket av lymfoproliferativ benmargssykdom, men forekommer ikke hos barn. Sekundært kuldeagglutinin syndrom kan skyldes eksempel *Mycoplasma pneumoniae* eller Epstein-Barr-virus. Ved disse tilstandene finner man i tillegg til positiv direkte antiglobulintest for C3d et kuldeagglutinin titer på minst 64, oftest langt høyere (4, 5).

I løpet av de neste dagene sank hemoglobinnivået igjen til 6,3 g/dl. Svar på kuldeagglutinin titering viste titer < 4 (< 32), og dette stemte ikke med kuldeagglutinin syndrom. Ved ny, samlet vurdering av kliniske funn og analysesvar fant man at det hele kunne være forenlig med en uvanlig diagnose, paroksysmal kuldehemoglobinuri.

Paroksysmal kuldehemoglobinuri er en sjelden type autoimmun hemolytisk anemi. Hemolysen skyldes et bifasisk IgG-autoantistoff som kan påvises ved en spesiell laboratorieundersøkelse, Donath-Landsteiners test.

Grunnet sterk klinisk mistanke om paroksysmal kuldehemoglobinuri ble det rekvirert Donath-Landsteiners test. Testen hadde kun et par ganger tidligere blitt utført ved laboratoriet, og prosedyre for testen ble innhentet og gjennomgått av leger og bioingeniør (6). Testen var klart positiv og bekreftet tilstanden (figur 1, figur 2). Man klarte ikke

å påvise utløsende agens eller underliggende sykdom.

Etter at diagnosen var stilt, ble gutten holdt borte fra kulde, kalde drikker og is, og det tilkom ingen ytterligere hemolyse. Allmenntilstanden ble gradvis bedre, hemoglobinnivået steg de neste par dagene til 7,7 g/dl, og det var en betydelig retikulocytose. Ni dager etter innkomst ble han utskrevet i god form, med tilbud om åpen retur ved nye symptomer på anemi. Det ble avtalt ukentlige kontroller med hematologiske prøver, hemolyseprøver (tabell 1) og direkte antiglobulintest. Foreldrene ble instruert i at barnet skulle unngå kuldeeksponering.

Ved kontroll åtte dager etter utskrivning var hemoglobinnivået 11,3 g/dl. Haptoglobin var 0,26 g/l og direkte antiglobulintest var fortsatt positiv på C3d. Laktatdehydrogenase og bilirubin var normalisert. Svar på komplementfaktorer tatt under oppholdet forelå nå og viste C3 1,19 g/l (0,83–1,65 g/l), C4 0,2 g/l (0,13–0,36 g/l) og hemolytisk aktivitet/CH50 viste 10–50 %, som er noe nedsatt.

Først seks uker etter sykdomsdebut var direkte antiglobulintest negativ, og det ble utført kuldeprovokasjonstest. Barnet fikk da gå utendørs i 5–10 °C i 10–20 minutter og spise en is. Han ble deretter observert på avdelingen. Hemoglobin holdt seg stabil på 13,7 g/dl, og urinstiks var negativ. Ved vurdering to dager senere var det fortsatt ingen klinisk endring, blodprøvene var normale og barnet ble oppfattet som friskt.

Diskusjon

Denne kasuistikken beskriver en uvanlig årsak til anemi. Av autoimmune hemolytiske anemier utgjør kuldeantistofftype 25 % og omfatter primært kronisk kuldeagglutininsykdom, sekundært kuldeagglutininsyndrom og paroksysmal kuldehemoglobinuri. De to førstnevnte er nylig omtalt i Tidsskriftet og vil ikke bli beskrevet her (5). I en stor fransk kohortstudie fant man kuldeantistofftype hos 11 % av barn med autoimmun hemolytisk anemi (2).

Paroksysmal kuldehemoglobinuri, første gang beskrevet av Julius Donath og Karl Landsteiner i 1904 (7), forekommer ekstremt sjelden hos voksne, men har vært antatt å utgjøre 1–5 % av tilfellene med autoimmun hemolytisk anemi hos barn (4, 8). De siste årene har det i flere studier vært rapportert høyere forekomst, opptil 32 % av tilfellene med hemolytiske anemi hos barn (9). Dette skyldes trolig

Tabell 2 Formålet med Donath-Landsteiners test er å bekrefte at det foreligger et IgG-autoantistoff av type bifasisk hemolysin som binder til erythrocytter ved lav temperatur (4 °C), mens hemolysen først skjer når prøven inkuberes varmt. Testen utføres i fersk serumprøve som skilles varmt. Pasientserum tilsettes vaskede P-positive erythrocytter (prøve fra blodgiver) i tre parallelle oppsett (glass A1–3, B1–3 og C1–3). Testen er positiv dersom pasientens serum med eller uten tilsatt komplement (normalt serum) gir hemolyse i et eller begge glassene som først er inkubert på is og deretter ved 37 °C (A1 og A2). Det skal ikke være hemolyse i noen av de andre glassene (6).

Glass merket A	Glass merket B	Glass merket C
Isbad i 30 minutter 37 °C i 60 minutter	Isbad i 90 minutter	37 °C i 90 minutter
A1 Pasientserum P+ celler	B1 Pasientserum P+ celler	C1 Pasientserum P+ celler
A2 Pasientserum Normalt serum P+ celler	B2 Pasientserum Normalt serum P+ celler	C2 Pasientserum Normalt serum P+ celler
A3 Normalt serum P+ celler	B3 Normalt serum P+ celler	C3 Normalt serum P+ celler

økt oppmerksomhet på diagnosen og lettere tilgjengelig Donath-Landsteiners test (8). Tilstanden forekommer vanligvis hos små barn (median alder fem år), men er rapportert i alle aldersgrupper og er vanligere hos gutter (gutt:jente-ratio 2:1) (8).

Paroksysmal kuldehemoglobinuri hos barn debuterer vanligvis 1–2 uker i etterkant av en infeksjon, oftest øvre luftveisinfeksjon. En rekke etiologiske agens er beskrevet, herunder varicellavirus, parvovirus, Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus, adenovirus, Mycoplasma pneumoniae og Haemophilus influenzae (8, 10). I mange tilfeller greier man ikke påvise etiologisk agens.

Patogenesen beror på at et polyklont IgG-autoantistoff binder seg til P-antigenet på overflaten av erythrocyttene ved temperaturer under normal sentral kroppstemperatur. Slike temperaturer forekommer vanligvis i ansikt og ekstremiteter i kalde omgivelser eller i øvre gastrointestinalkanal ved inntak av kald drikke eller iskrem (10). Etter oppvarming vil antigen-antistoff-komplekset aktive komplementsystemet, og resultatet er intravaskulær hemolyse (figur 3).

Det kliniske bildet domineres av anemisymptomer, gjerne med ikterus og hemoglobinuri. Episodene med intravaskulær hemolyse vil ofte manifestere seg ved magesmerter, feber og colarfarget urin. Hos barn har det vært beskrevet palpabel lever og milt i 25 % av tilfellene, og leukocytose forekommer hyppig (8).

Laboratoriemessig foreligger hemolytisk anemi med lav hemoglobin og haptoglobin

samt forhøyet laktatdehydrogenase og bilirubin. Hemoglobinnivået vil i mange tilfeller være svært lavt, gjerne under 5 g/dl. Kompensasjon fra benmargen gir oftest retikulocytose, som hos vår pasient, men retikulocytopeni kan også forekomme. Blodutstryket kan vise sfærocytter, anisocytose og polykromasi, men i mindre grad enn ved autoimmun hemolytisk anemi av varmeantistofftype (10). Direkte antiglobulintest er vanligvis IgG-negativ fordi autoantistoffet elueres ved den patogenetiske prosessen, men er nesten alltid positiv på C3d og ofte på C3c på grunn av komplementaktivering (3, 10).

Diagnosen bekreftes ved Donath-Landsteiners test (tabell 2). Metoden ble beskrevet første gang i 1904 og er svært spesifikk (10). Sensitiviteten er imidlertid begrenset og falskt negative resultater forekommer relativt ofte, fordi pasientens blod har lite gjenværende komplement. For å øke sensitiviteten kan prøven tilsettes komplement i form av normalt ferskt serum. Ved vårt laboratorium er det nå innført prosedyre for Donath-Landsteiners test.

Paroksysmal kuldehemoglobinuri er vanligvis selvhelbredende, og hovedbehandlingen er å hindre kuldeeksponering så lenge autoantistoffet er aktivt. I akuttfasen kan imidlertid hemolysen være alvorlig og inntre raskt med et betydelig hemoglobinfall på kort tid. Dødsfall er rapportert (8). Oftest vil det være behov for transfusjoner. Spesielle forholdsregler bør tas under transfusjonen, og det anbefales bruk av blodvarmer, pasienten

må holdes varm og det må ikke gis transfusjon i kald ekstremitet (4). Hos de fleste vil tilstanden gå over etter noen uker. Residiverende eller kronisk forløp er svært sjelden og har stort sett vært beskrevet hos voksne med til grunnliggende malignitet (11). Kortikosteroider er ikke vist å ha effekt, mens rituksimab eller eculizumab har vært forsøkt i enkelte tilfeller, med varierende effekt (3, 10).

Konklusjon

Paroksysmal kuldehemoglobinuri er en sjelden form for postinfeksiøs anemi hos barn. Donath-Landsteiners test er diagnostisk. Alle pasienter med autoimmun hemolytisk anemi må utredes nærmere for å bestemme subtype, da denne klassifiseringen har avgjørende terapeutiske konsekvenser.

Pasientens foresatte har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Takk til bioingeniør Kari Moe ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin på Haukeland universitetssykehus for analyse og fotografering av testresultat.

Mottatt 20.6.2018, første revisjon innsendt 30.11.2018, godkjent 7.12.2018.

SILJE AGNETHE STOKKE KVISTAD

er lege i spesialisering i immunologi og transfusjonsmedisin og ph.d.-stipendiat.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIA WINTHER GUNNES

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

KRISTIN GJERDE HAGEN

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

SIGBJØRN BERENTSEN

er dr.med., spesialist i indremedisin og var tidligere seksjonsoverlege og førsteamanuensis. Han har forsket på autoimmun hemolytisk anemi med hovedvekt på kuldeagglutinin sykdom.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Maria Winther Gunnes og Kristin Gjerde Hagen har bidratt like mye til denne artikkelen.

LITTERATUR

- Norsk barnelegeforening. Akuttveileder i pediatri. Utg. 2013-2015. (30.11.2018).
- Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica* 2011; 96: 655-63.
- Berentsen S. Role of complement in autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother* 2015; 42: 303-10.
- Berentsen S, Sundic T, Hervig T et al. Autoimmun hemolytisk anemi. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 2226-31.
- Nordtveit S, Lerum TV, Ghanima W et al. En mann i 50-årene med feber og anemi. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.17.0460.
- Fung MK, red. Technical Manual. 19. utg. Bethesda, MD: AABB, 2017: 400-1.
- Donath J, Landsteiner K. Ueber paroxysmale Hämoglobinurie *Muenchener medizinische Wochenschrift* 1904; 36: 1590-3.
- Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev* 2008; 22: 1-15.
- Göttsche B, Salama A, Mueller-Eckhardt C. Donath-Landsteiner autoimmune hemolytic anemia in children. A study of 22 cases. *Vox Sang* 1990; 58: 281-6.
- Shanbhag S, Spivak J. Paroxysmal cold hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29: 473-8.
- Prince SD, Winestone LE, Nance SJ et al. Recurrent Donath-Landsteiner hemolytic anemia: a pediatric case report. *Transfusion* 2017; 57: 1401-6.

JENS VIKSE

jensvikse@gmail.com
Seksjon for klinisk immunologi
Stavanger universitetssjukehus

MARTE ZAKARIASSEN SÆVERÅS

Diagnostisk senter
Stavanger universitetssjukehus

EVA MARIANNE STAAL

Nyreseksjonen
Stavanger universitetssjukehus

LASSE G. GØRANSSON

Nyreseksjonen
Stavanger universitetssjukehus
Klinisk institutt 1
Universitetet i Bergen

Lilla urinpose-syndrom

Endret urinfarge kan iblant ses ved tilstander som er assosiert med økt renal utskilling av endogene eller eksogene pigmenter. Lillafarget urin kan skape hodebry, men bør lede tanken mot en spesifikk tilstand.

En mann i 70-årene med myelodysplastisk syndrom, kronisk nyresykdom stadium 5 og permanent urinkateter på grunn av benign prostatahyperplasi, ble innlagt i medisinsk avdeling grunnet avtagende urinproduksjon, anemi og slapphet. Blodprøver viste makrocytær anemi med hemoglobin 6,3 g/dl (13,5–16,5 g/dl) og gjennomsnittlig celledolum i de røde blodcellene (MCV) 104 fl (83–97 fl), uten øvrige nyttilkomne avvik. Det var ikke tegn til jern-, vitamin B₁₂- eller folatmangel, og heller ikke holdpunkt for hemolyse eller blødningsanemi. Anemien ble tilskrevet en kombinasjon av kronisk nyresykdom og myelodysplasi. Pasientens slapphet ble antatt å være forårsaket av anemi, og han ble innlagt for transfusjon og observasjon.

Det var ikke mulig å påvise sikkert avta-

gende urinproduksjon, men neste dag tilkom lillafarget urin i kateterposen (figur 1). Han hadde ikke inntatt mat, drikke eller medikamenter som kunne gi pigmenturi, som for eksempel rødbeter eller rifampicin. Transfusjonen ble gjennomført uten problemer eller tegn til hemolytisk transfusjonsreaksjon. Blodprøver viste ingen tegn til hemolyse, raddomyolyse eller hyperbilirubinemi, som kan føre til henholdsvis hemoglobinuri, myoglobinuri og bilirubinuri.

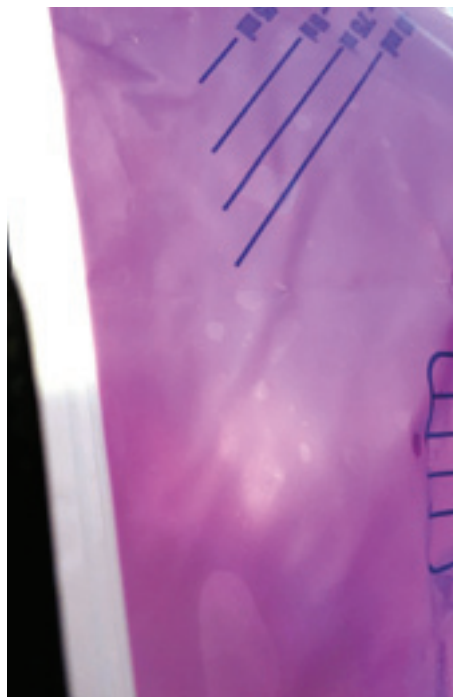
Funnene var forenlige med lilla urinpose-syndrom, som er vårt forslag til norsk term for det engelske *purple urine bag syndrome* (PUBS). Tilstanden kan ses ved bakteriuri med visse patogener. Strimmelundersøkelse av urin var positiv for leukocytter med negativ nitritt, og urindyrkningen viste signifikant vekst av både *Proteus vulgaris* og *Enterococcus faecalis*. Begge bakteriene er assosiert med lilla urinpose-syndrom (1), og funnet støttet derfor diagnosen. Bakteriurien ble tolket som kolonisering av permanent urinkateter uten behov for antibiotikabehandling. Kateteret ble skiftet og urinfargen ble normalisert. Vi fant ingen direkte sammenheng mellom pasientens anemi og utviklingen av lillafarget urin.

Diskusjon

Lilla urinpose-syndrom ble først beskrevet i 1978 (2), og skyldes bakteriuri med mikrober som kan omdanne metabolitter av den essensielle aminosyren tryptofan til pigmenter som skilles ut i urin. Pigmentdanningen skjer gjennom flere steg (figur 2). Først deaminerer bakterier i tarmfloraen tryptofan til indol, som absorberes til sirkulasjonen. I leveren konjugeres indol til indoksylsulfat som utskilles i urinen (1). Noen bakterier, inkludert *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* og *Providencia spp.*, produserer enzymer som omdanner indoksylsulfat til indoksylin i urinveiene (1, 3). I alkalisk urin oksideres indoksylin til indirubin og indigo, pigmenter med henholdsvis rød og blå farge, som sammen resulterer i lillafargen (3).

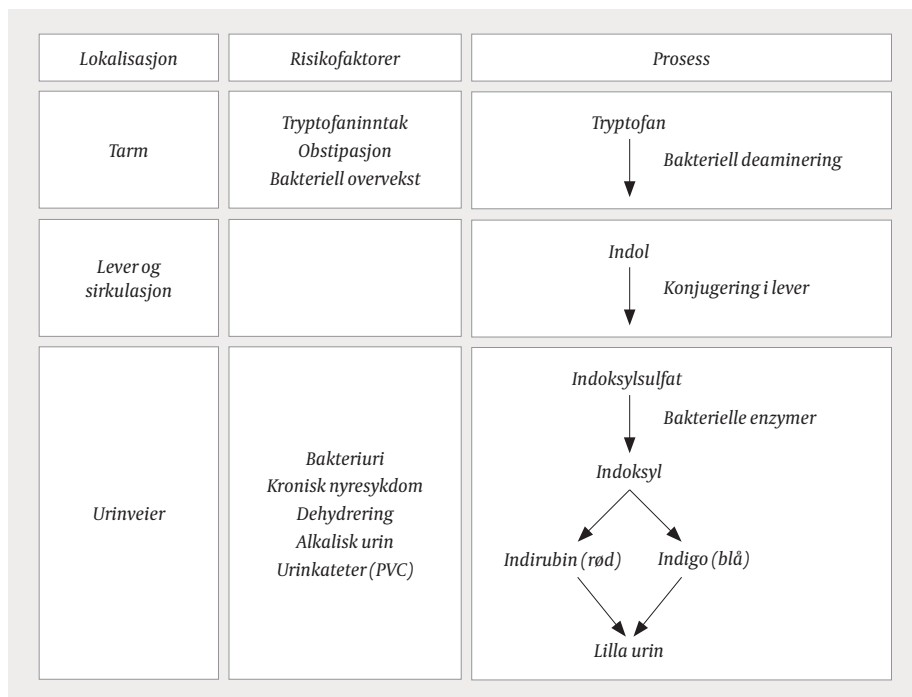
Som navnet tilsier blir tilstanden i hovedsak sett hos pasienter med urinkateter. Det har blitt antatt at en reaksjon med plastkomponenter som polyvinylklorid i kateterslangen er nødvendig for å produsere den aktuelle urinfargen (3, 4), men denne teorien har blitt utfordret, da lillafarget urin også har blitt observert hos pasienter uten urinkateter (5, 6).

Til tross for at mange pasienter har perma-



Figur 1 Utsnitt av pasientens kateterpose med lillafarget urin.

nent urinkateter og bakteriuri med ovennevnte mikrober, er lilla urinpose-syndrom en relativt uvanlig tilstand. Dette kan virke paradoksalt, men kan til dels forklares av at ikke alle stammer av de relevante bakteriene produserer de nødvendige enzymene for pigmentproduksjon (7). I tillegg må sannsynligvis en kombinasjon av flere faktorer være til stede for at pigmentproduksjonen skal være tilstrekkelig til å gi en synlig fargeendring (7). Faktorer som signifikant bakteriuri med høyt antall bakterier, adekvat tryptofaninntak, per-



Figur 2 Stegene i utvikling av lilla urinpose-syndrom (LUPS). Figuren er omarbeidet etter Kalsi og medarbeidere (3).

manent urinkateter, alkalisk urin, obstipasjon og kronisk nyresykdom, vil alle kunne bidra til økt pigmentkonsentrasjon i urin (7). Obstipasjon og bakteriell overvekst i tarmen medfører økt bakteriell deaminering av tryptofan til indol som gir økt plasmakonsentrasjon og derav økt renal utskilling (1, 7). Nyresvikt reduserer renal utskilling av indoksylsulfat og forsinket eliminering av dette pigmentsubstratet gir bakteriene i urinen bedre tid til enzymatisk omdanning og pigmentasjon (3). Behandlingen innebærer skifte av urinkate-

ter, noe som hos vår pasient førte til normalisering av urinfargen. Antibiotikabehandling gis etter standard retningslinjer ved symptomer og funn forenlig med urinveisinfeksjon.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Mottatt 29.8.2018, første revisjon innsendt 24.9.2018, godkjent 23.11.2018.

JENS VIKSE

er lege i spesialisering i revmatologi.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARTE ZAKARIASSEN SÆVERÅS

er spesialist i indremedisin og lungesykdommer, og overlege.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredragshonorar fra Astra Zeneca og Meda.

EVA MARIANNE STAAL

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

LASSE G. GØRANSSON

er spesialist i indremedisin og i nyresykdommer, er seksjonsoverlege og professor II.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Hadano Y, Shimizu T, Takada S et al. An update on purple urine bag syndrome. *Int J Gen Med* 2012; 5: 707-10.
- Barlow GB, Dickson JAS. Purple urine bags. *Lancet* 1978; 311: 220-1.
- Kalsi DS, Ward J, Lee R et al. Purple urine bag syndrome: A rare spot diagnosis. *Dis Markers* 2017; 2017: 9131872.
- Lin CH, Huang HT, Chien CC et al. Purple urine bag syndrome in nursing homes: ten elderly case reports and a literature review. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 729-34.
- Ga H, Kojima T. Purple urine bag syndrome. *JAMA* 2012; 307: 1912-3.
- Komiyama A. Purple diaper syndrome in geriatrics. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1954-5.
- Al Montasir A, Al Mustaque A. Purple urine bag syndrome. *J Family Med Prim Care* 2013; 2: 104-5.

Er det intensjonen som teller?

Et nytt medikament er tilgjengelig. Det ble testet i et randomisert kontrollert forsøk, som viste 3 % bedring i femårsoverlevelse sammenlignet med et eldre medikament. Det er vanligvis underforstått at denne forskjellen er beregnet ut fra prinsippet om behandlingsintensjon (intention to treat, ITT), og mange studier rapporterer utelukkende behandlingsintensjonseffekten. Men er det bare dette effektmålet vi er interessert i?

Ideen bak behandlingsintensjonseffekten (ITT-effekten) er enkel: Vi randomiserer pasienter til forskjellige behandlinger, la oss si med et nytt og et gammelt medikament. Deretter studerer vi forskjellen i behandlingseffekt mellom de som ble randomisert til det nye medikamentet og de som ble randomisert til det gamle medikamentet (figur 1). Effektmålet er tiltalende fordi det kan tolkes kausalt, og i tillegg er det ukomplisert å beregne.

Det er likevel viktig å forstå at behandlingsintensjonseffekten ikke måler effekten av behandlingen i seg selv, men effekten av å bli randomisert til behandling. Grunnen er at noen pasienter ikke følger behandlingsregimet de ble randomisert til. For eksempel glemmer noen pasienter å ta medisinerne sine, og noen pasienter tar andre medisiner enn de som ble forskrevet. Behandlingsintensjonseffekten må derfor tolkes varsomt, spesielt i såkalte ikke-underlegenhetsstudier (1). Anta at vi skal sammenligne to kolesterolsenkende medikamenter. Det gamle medikamentet gir en mild og ufarlig bivirkning slik at 20 % ikke tar medikamentet som foreskrevet. Det nye medikamentet har ikke denne bivirkningen, og bare 10 % av pasientene tar ikke dette medikamentet som foreskrevet. En randomisert studie rapporterer at det nye medikamentet ikke er underlegent etter å ha regnet ut en behandlingsintensjonseffekt. Men kanskje er effektmålet påvirket av forskjellen i etterlevelse? Hvis alle tok medikamentet som foreskrevet i hver gruppe, ville det kanskje vise seg at det gamle medikamentet er bedre enn det nye. Og hva hvis denne trivielle

bivirkningen lett kan unngås med et enkelt hverdagslig tiltak?

Realistisk effektmål?

Mange mener likevel at behandlingsintensjonseffekten gir et realistisk effektmål: Vi kan ikke forvente at alle pasienter følger behandlingsplanen i en vanlig klinisk hverdag, og behandlingsintensjonseffekten «tar høyde for dette». Men selv om vi ikke forventer full etterlevelse i vanlig klinisk praksis, er ikke behandlingsintensjonseffekten nødvendigvis representativ, og den løser ikke problemene knyttet til generaliserbarhet i randomiserte kliniske studier. Tvert imot er det mange grunner til å anta at behandlingsintensjonseffekten ikke er representativ (2).

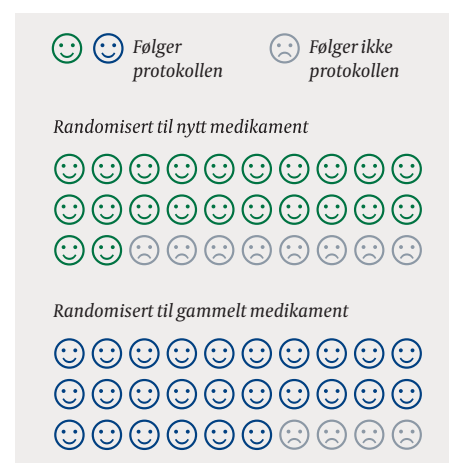
Det er også vanlig å anta at behandlingsintensjonseffekten er et konservativt effektmål. Argumentet er gjerne at den reelle effekten blir utvannet fordi noen pasienter ikke følger behandlingsplanen. Dette er antagelig riktig i mange scenarioer, men forklaringen er bare garantert å være gyldig hvis vi antar at effekten har samme retning hos alle individer. La oss si at et antikoagulerende medikament har gunstig behandlingsintensjonseffekt på overlevelsen til pasienter med atrieflimmer. For å hevde at effekten er konservativ, må vi egentlig anta at alle pasientene har gunstig effekt av antikoagulasjon på overlevelse. I metodelitteraturen kalles dette at effekten er *monoton*, og en slik *monotonisitet* er ikke opplagt. Blant annet er det mulig at et fåtall pasienter som får antikoagulasjonsbehandling, dør tidlig av hjerneblødning.

I de mange situasjonene hvor behandlingsintensjonseffekten er et konservativt mål, har vi likevel et problem når vi skal studere bivirkninger av medisiner, fordi vi risikerer å systematisk underestimere dem.

Tolk tallene varsomt

Hvis jeg var pasient og skulle velge mellom medikamenter, ville jeg helst ha sammenlignet et hypotetisk scenario der alle tok det nye medikamentet som foreskrevet med et annet scenario der alle tok det gamle medikamentet som foreskrevet. Problemet er selvfølgelig at det er umulig å observere slike scenarioer. I stedet har det vært vanlig å gjøre enkle per protokoll-analyser, dvs. å begrense analysen til kun å omfatte de pasientene som til enhver tid har full etterlevelse. Slike analyser er ikke ideelle fordi de rammes av seleksjonsskjevhet: Pasientene med full etterlevelse har ofte en annen sykdomsrisiko enn pasientene med manglende etterlevelse.

Den beste strategien er trolig å beregne flere



Figur 1 Hva skal vi gjøre med pasientene som ikke følger protokollen? Når vi beregner behandlingsintensjonseffekter, inkluderes disse pasientene i analysen. Når vi beregner tradisjonelle per protokoll-effekter, ekskluderes disse pasientene fra analysen.

effektmål og å vurdere svakhetene ved de ulike målene. Vi bruker altså flere metoder for å nærme oss det riktige svaret. Før et legemiddel får markedstillatelse, stilles det krav om at både behandlingsintensjonseffekter og per protokoll-effekter oppgis. De siste årene har det dessuten blitt utviklet flere nye statistiske metoder (kausale modeller) for å beregne per protokoll-effekter. Disse metodene krever mye sterkere antagelser enn metodene for behandlingsintensjonseffekter, men de reduserer problemene med seleksjonsskjevhet sammenlignet med tradisjonelle per protokoll-analyser (3). Etter min mening kan slike metoder gi viktig tilleggsinformasjon i mange kliniske studier.

MATS JULIUS STENSrud

m.j.stensrud@medisin.uio.no

er lege og postdoktor ved Avdeling for biostatistikk, Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo. Han er for tiden på et Fulbright-opphold ved Harvard T.H. Chan School of Public Health i USA.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikt: Hans arbeidssted har mottatt penger fra Norges forskningsråd til prosjektet «Analyzing clinical health registries: Improved software and mathematics of identifiability» (NFR239956/F20).

LITTERATUR

- 1 ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline: statistical principles for clinical trials (E9). ICH, 1998. (8.1.2019).
- 2 Hernán MA, Hernández-Díaz S. Beyond the intention-to-treat in comparative effectiveness research. *Clin Trials* 2012; 9: 48–55.
- 3 Hernán MA, Robins JM. Per-protocol analyses of pragmatic trials. *N Engl J Med* 2017; 377: 1391–8.

På lag med fremtiden

Dr. Sverre Håkon Evju i Narvik omtaler seg som kronisk positiv. Med den innstillingen har han blitt en viktig pådriver for endring og utvikling mot fremtidens Helse-Norge.

Ja, hvorfor vil dere intervju meg? Jeg blir litt undrende til sånt, starter Evju ut.

Han kommer rett fra nattevakt, med litt sparsommelig nattesøvn. Vi sitter på kontoret på legevakten i Narvik. Det banker på døren, og en av sykepleierne fra akuttmottaket rett borti gangen kommer inn med en kaffekanne og to små kakestykker.

– Vi sku' bære komme med litt forsyning her. Skal dokker ha litt mer kaffe?

– Det var nå veldig snilt, hallo, ser du for noen fantastiske kolleger jeg har her?

– Jammen, vi e jo heldig som har han Sverre Håkon, så det e det som e greia her, sier hun, og smiler på vei ut døren.

En arbeidsdag i endring

Sverre Håkon Evju vokste opp med en mor som var sykepleier, og en far som arbeidet

nær fulltid som dyrlege. I mangel på barnehageplass ble unge Evju en tid plassert i pappas dyrlegebil og fraktet med på oppdrag for folk og fe. I ettertid er arbeidsmoral og høflighet noe av det viktigste han har med seg hjemmefra.

Da tiden kom for utdanningsvalg, var det et retningsvalg inn i dyrenes eller menneskenes verden. Etter lengre tids interne runder med seg selv, landet han på at mennesker var hans vei å gå. Slik ble det medisinstudiet. Etter den nødvendige turnusregla, tok han noen lange steg i retning kardiologi.

– Men da tiden var inne for siste del av spesialiseringen, fikk vi vår førstefødte. Og det ble for meg uaktuelt å skulle bedrive hasardiøs pendling mellom Narvik og Tromsø.

En kommunal fastlønnsstilling var tilgjengelig på Ankenes. Der har Evju vært siden og

har ikke angret ett sekund. Likevel har ikke virkeligheten vært til å unngå.

– Det er klart jeg har merket at hverdagen for fastlegen har endret seg. Det er mindre og mindre pasientkontakt og stadig flere administrative oppgaver. Fortsetter det sånn, risikerer vi å bli en fastlegebyråkrat, ikke en fastlege for pasientene.

I dag jobber han 50 % på Ankenes og har takket ja til halv stilling som kommuneoverlege i Narvik.

– Faren med 50/50 er at det fort blir 80/80. Men vi får se.

Tilbudene har vært der, om å bevege seg helt vekk fra klinisk praksis og inn i mer administrative arbeidsforhold. For Evju handler det til stadighet om veivalg. Han gir ikke slipp på klinikken så lett.

– Jeg vet fra tidligere når jeg har vært borte fra det kliniske og hatt mer administrative



oppgaver, at det er veldig krevende å komme tilbake. Det er ferskvare. Så jeg prøver nok en gang en balansekunst.

Inkluderende makt

Med unntak av noen studieår har han hele tiden holdt seg i hjemtraktene. Det er ikke mangel på ambisjoner det er snakk om. Evju er full av blomstrende ideer for Helse-Norges fremtid, et engasjement alle som møter ham får ta del i.

– De som skal lage nye rutiner eller nye utforminger mener det utvilsomt godt, men de er langt fra der faget utøves. For meg er det viktig å være til stede der det kliniske foregår dersom jeg skal kunne påvirke planarbeidet.

For Sverre Håkon Evju er det avgjørende at endringene i Helse-Norge kommer innenfra.

– Vi kan ikke holde fast i at ting skal være som før og bli forbanna for at de ikke er det. Men de endringene det er behov for, får mye større gjennomslagskraft hvis alle er med på det. Det handler ikke bare om å inkludere, men å lytte fra starten av, sier Evju.

Han kaller det for *Including Power*, men tar seg i det:

– På godt norsk må de som skal være med på endringene inkluderes og være med fra starten av. Det fungerer ikke å komme med pålegg. Å gjøre det sammen har større virkning enn å si «skal» og «må». Endringene må komme fra bunnen og opp. Den typen inkludering har det vært et ganske stort fravær av.

«Vi kan ikke holde fast i at ting skal være som før og bli forbanna for at de ikke er det»

De enkle løsningene

Mange kjenner Evju best fra engasjementet for nettopp det prehospitalt. Som han selv sier, er det viktig å ha begge føttene på jorden.

– Får du ikke gjort noe med A-en, hjelper det ikke å ha PET-skan på sykehuset. Det er det som har vært mitt engasjement både med akuttmedisinkursene og med villmarksmedisin. Det aller viktigste er det første tiltaket som gjøres.

Det handler om å se muligheter, ikke begrensninger.

Tilfeldighetene ville det slik at en amerikansk kollega som hadde havnet i Narvik introduserte den nokså nyutdannede Evju for Advanced wilderness life support (AWLS). Etter å ha blitt lokket med over Atlanteren på en konferanse om temaet, var doktoren

fra Narvik solgt. Det siste drøye tiåret har 11 kurs i Villmarksmedisin vært holdt i røff natur utenfor Narvik.

– Kurset kan være et påfyll til allerede dyktige helsearbeidere. Det er akuttmedisin «utenfor boken». Vi jobber med å improvisere og stole på egne ferdigheter i utfordrende situasjoner med lite ressurser, sier Evju.

– Vi er verken anestesileger eller eksperter på noen måte. Men vi driller på de enkle tingene. Da blir det enklere å gjøre valg når du senere står i virkelige situasjoner. Make it simple, make it work! Æ e en enkel mainn.

Smartere ressursbruk

Vi forlater legevakten og tar en rundtur i Narvik. Furumoen, tomten til det nye sykehuset (UNN Narvik), står åpen og klar. Tunnelgjennomslaget er gjort, den som skal føre blålysene gjennom berget fra E10, Hålogalandsbrua, og rett til akuttmottaket.

Godt oppi fjellsiden og med dagslyset på vår side er det rom for vidstrakte tanker. Ennå ligger tomten brakk, men anleggsmaskinene, brakkene og det påfallende tunellhullet i fjellet vitner om at endring er på vei.

– Jeg prøver å løfte blikket litt og se en større sammenheng. Det er en utfordring at helseøkonomien er bygd opp i ulike siloer. Vi klarer ikke få dratt ut hele potensialet når alle verner om egne budsjetter. Det investeres mangfoldige milliarder i nye sykehusbygg. Hvordan skal vi klare å tilpasse oss og møte de utfordringene som kommer de neste tiårene? Vi må i hvert fall samarbeide på tvers av siloene.

Ingen kan spå inn i fremtiden. Men Evju har stått i stormen før og forsøkt å stille spørsmål. Da den nye sykehusplanen kom i 2015, var det sykehusalliansens oppgave å stille spørsmål, prøve å få alle kortene på bordet. Den gang var det store spørsmålet om et akutt-sykehus kunne være et akutt-sykehus uten akuttkirurgi. Debatten raste.

Evju ble for mange i Nordland kjent i den perioden for sitt engasjement i sykehusalliansen. Han ble kåret *Årets nordlending 2015* etter å ha stått i spissen for det han understreker ikke var et sololøp.

– Vi var heller ikke en aksjonistgruppe, men vi ønsket å få fakta på bordet. Vi skrev helt bevisst «Blør vi saktere?» med spørsmålstegn, ikke utropstegn.

I dag, noen år etter den forrige nasjonale sykehusplanen, opplever Evju at vinden har snudd. Generellkirurgi kan se ut til å overleve. Lokalsykehusenes funksjon ser ut til å bli anerkjent som en viktig ressurs, og ikke en lurvete utgiftspost.

– Tonen overfor mindre sykehus har endret seg. Større miljøer sitter på spesialiserte

funksjoner, og nå ser flere ut til å verdsette den avlastende funksjonen lokalsykehusene har.

Debatten rundt forrige sykehusplan har lagt seg. Nå er det nye temaer som diskuteres. Men Evju har prosessen fra forrige omgang fortsatt friskt i minne.

– At Marit Hermansen og styret i Legeforeningen den gang tok seg tid til å komme opp hit til Nord-Norge og lytte, var avgjørende. Måten de gikk til kildene i distriktet for å inkludere oss, var så viktig. Jeg føler en evig kjærlighet til foreningen etter det, sier Evju.

«Det handler ikke bare om å inkludere, men å lytte fra starten av»

Ingen rører fjellet

Vi kjører noen høydemeter til opp i fjellsiden. Her er ny vei, anleggsvirksomhet, nye hus. Narvikfjellet og Narvik fikk i 2018 status som lokalitet for Norges søknad om alpint-VM i 2027. Her er det allerede tydelig smurt tjukt med kløkt og kapital oppetter berget.

Det bygges ny gondolbane. Hyttefelt utvikles, butikk og kafé, skiutleie og hva-enn-du-kan-tenke-deg er i ferd med å komme på plass.

Ikke uventet har Evju hatt en finger med i spillet også her. Da søknaden skulle ha et helsekapittel, kom kompetansen godt med.

– Nok en gang har det vært utrolig å se hvor mange dyktige folk som stiller opp og vil få til noe.

Narvik er for de fleste kjent som utskips-havn for malm fraktet fra gruver i Nord-Sverige. Det er fortsatt toneangivende for byen.

Ellers har Narviks næringsliv fått kjenne på det siste tiårets svingninger i verdensmarkedet.

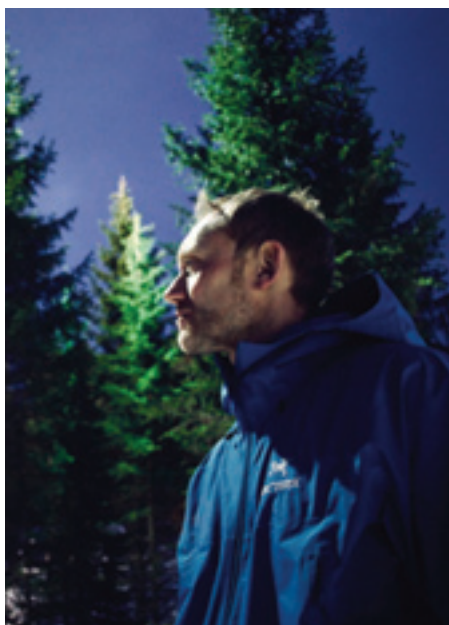
Mange arbeidsplasser forsvant da Hurtigruta etter 100 år i Narvik valgte å flytte hovedkvarteret til Tromsø for å spare på kostnadene. Flere hundre arbeidsplasser forsvant i 2012 da solcelleeventyret til REC bukket under i finanskrisen.

– Vi har måttet tenke nytt om hva vi har å by på. For hva er det de ikke kan ta fra oss? Narvikfjellet. De investeringene som gjøres her er virkelige investeringer for fremtiden.

Smart samhandling

Dagens brennhete sak er at ordningen med et felles akuttmedisinsk mottak, FAM, tas med over i det nye sykehuset. Samlokalisert legevakt og akuttmottak er på sin plass i en by som Narvik, mener Evju.

– Avstand betyr noe, og på et felles mottak



SVERRE HÅKON EVJU

Født 1971

Gift, 2 barn

Psykologi grunnfag, Universitetet i Tromsø 1990–91

Medisinsk embetsstudium, Universitetet i Tromsø 1994–2001

Spesialist i allmenntilleggsmedisin 2011

Kursansvarlig villmarksmedisin (AWLS), Universitetet i Tromsø 2013–d.d.

Medlem i Sykehusalliansen 2015–d.d.

Styremedlem Universitetssykehuset Nord-Norge 2018–d.d.

Styremedlem i Norsk Legevaktforum 2015–d.d.

får vi raskt tak i dyktige og erfarne medarbeidere. Mange sykehus har gått vekk fra denne løsningen, men i en by som vår er det et viktig sentrum for kompetansedeling og effektiv ressursbruk.

I høst stod Evju i bresjen for en nasjonal helsekonferanse i Narvik, med navnet Fremtidens (smart-) helsetjeneste. Målet var å vise at man i Narvik tør å tenke annerledes.

«Måten de gikk til kildene i distriktet for å inkludere oss, var så viktig. Jeg føler en evig kjærlighet til foreningen etter det»

– Samhandlingsreformen er én ting, men nå må vi få det til. Make it happen.

Det handler om smart teknologi og smart samhandling. Ideene er mange. Evju har visjoner om at Narvik kan bli arenaen for å eksperimentere med fremtidens helseløsninger.

– SUBSS, sier Evju, og blunker med øyet.

– Altså: et Simulerings-, Utviklings- og BeredskapssamtreningsSenter. På Universitetet i Tromsøs avdeling Narvik ligger det et uforløst potensial i teknologiutdanningene, som med sin kunnskap vil kunne stå for drift og utvikling. Kobler man dette sammen med helse, brann, politi og helseutdanninger sitt behov for øvingslokaler, blir mulighetene mange.

For Evju er det enkelt. Det handler om å bedre samhandling på skadested. Det

handler om at alle nødetatene kjenner til de samme algoritmene, og det handler om å redde liv.

– Det handler om å ha en arena for å trene, vedlikeholde og utvikle kunnskap, også digitalt. For helsearbeidere i kommune, distrikt og spesialisthelsetjeneste – alle sammen.

– Når politi- og brannvesen er samkjørt med de algoritmene helsevesenet bruker, så vil det øke sannsynligheten for bedre behandling av pasienten på skadestedet. Det koker ned til funksjonalitet og bruk av ressurser. Men jeg tror det vil gå seg til, der er jeg kronisk fremoverlent og positiv.

Håndfast avkobling

Vi kjører ned mot Narvik sentrum. I løpet av et par svinger har Evju løst litt familielogistikk på telefonen, vist frem universitetets lokaler og pekt på utsikten her fra høyden. Han er effektiv som få, men også klar over at et utrettelig engasjement kan bli hans bane om han ikke er på vakt.

Det går litt i bølger, men noen ganger må han bare trekke ut pluggen. Koble fra. Trene. Være med familien, som er hans personlige «dockingstasjon». Han liker å reise til familiehuset på Tjeldøya, hytta uten strøm og vann på fjellet, eller svigerfamilien i Gudbrandsdalen.

– Å måke, skyve stein, arbeide med noe fysisk, det gjør meg godt. En fin og håndfast avkobling fra fastlegekontorets milligram og mikroenheter på medikament og helse. Det er godt å bare få se ting gjort.

CHRISTINA SVANSTRØM
christina@svanstrom.no

Håp – selv når det nesten ikke finnes

Pasienter med dødelige diagnoser trenger håp. Legens innstilling kan bety mye for å finne mening med tilværelsen når tiden er begrenset.

Legens blikk flakker mellom pasienten – min kone – og arket han har i hånden. Han har fått den utakknemlige oppgaven å formidle svaret på vevsprøven til pasienten, som nylig er operert for en svulst. Han har aldri snakket med henne tidligere.

Legen begynner med å beskrive diagnosen, en alvorlig kreftsykdom. Så fortsetter han med kort beskrivelse av det begrensede behandlingstilbudet, før han avslutter med å snakke om hvor lei seg han er, og hvor vanskelig det er å måtte gi en slik beskjed. Deretter ser han igjen ned i bordplaten før han trykker oss raskt i hånden. Vi går ut av rommet – sønderknuste begge to – og uten håp i sikte.

«Hva får så oss leger til å oppføre oss som guder som tror vi vet når noen skal dø, og tror at vi vet at livet frem til døden vil bli ulevelig?»

Ikke legens opplevelse, men pasientens Det viktige her er ikke legens ubehjelpelige bemerkning om eget ubehag, men at han ikke tok utgangspunkt i pasientens situasjon – tilsynelatende helt uten forståelse for hva en slik beskjed innebærer for den og dem det gjelder.

Hva får så oss leger til å oppføre oss som guder som tror vi vet når noen skal dø, og tror at vi vet at livet frem til døden vil bli ulevelig? Essensen i den beskjeden vi fikk var at livet kom til å bli så ille at det var like

godt å dø med en gang. Slik virket i hvert fall samtalen på oss. Ikke ett ord om at livet, til tross for diagnosen, fortsatt var noe å leve for. Pasienten fikk inntrykk av at det livet som sto foran henne neppe ville vare mer enn få måneder, selv om det ikke ble sagt.

Min kone levde i to år etter denne første beskjeden. Det er betydelig lenger enn median overlevelse for denne svulsttype. I denne perioden måtte hun mobilisere mye mental kraft for å leve livet maksimalt og samtidig forberede seg på døden. Jeg vet det ville vært lettere for henne dersom legen som formidlet diagnosen samtidig kunne ha gitt henne en eller annen form for håp. For hva visste legen om denne unike pasientens sykdom, eller hennes evner til å mobilisere håp, til å fylle livet med aktiviteter, og til å bidra til mening med trening, kosthold og mental mobilisering?

Så godt som mulig

Leger som ikke evner å installere håp ved dødelig sykdom, burde ikke overbringe diagnoser. Med håp mener jeg ikke falske forhåpninger knyttet til mirakuløse behandlingsformer, men håp om å få et så godt og så langt liv som mulig. Leger må kunne si noe om at noen pasienter vil leve lengre enn gjennomsnittet, og at mange lever ganske gode liv til tross for at de har en uhelbredelig sykdom. Mye kan være friskt og gi mening, selv i en kropp med veldig syke organer.

I de to årene som pasienten fikk leve etter at diagnosen var fastslått, var hun i kontakt med over 15 leger, og alle disse passet på å si noe som ga håp eller trøst. De støttet hennes aktive holdning til det hun kunne gjøre: trene, reise, være sammen med familien så langt kreftene rakk. Ikke i strid med realitetene, men innenfor en medisinsk virkelighet, for denne unike pasienten, på dette tidspunktet i forløpet. Det støttet henne til å gjøre riktige ting for å opprettholde funksjon, og mening fra time til time, dag til dag.

Min erfaring er likevel at historien fra det første møtet ikke er enestående. Jeg følger

selv opp pasienter med spredning av uhelbredelig kreft. De forteller om lignende historier. De kan stå på legemidler som har positive effekter på helsen, som forlenger deres liv, og som får svulster til å bli mindre. Det er pasientene lykkelig for, men de undrer seg over at noen av legene som følger dem ikke ser ut til tro på disse effektene. De gleder seg ikke med pasienten, men gir heller inntrykk av at dette er for godt til å være sant.

«Mye kan være friskt og gi mening, selv i en kropp med veldig syke organer»

Respekt for usikkerheten

Det vil aldri bli mulig for leger å fastslå hvor lenge pasienter med alvorlig kreftsykdom vil leve. Vi kan predikere, estimere, anta, tro og tippe, og kan synes vi er flinke hvis vi treffer godt i et estimat. Vi bør ha større respekt for usikkerheten, og la den komme pasienten til gode. Å installere håp er ikke en urealistisk optimisme, men å støtte pasienten i deres bestrebelsers i å finne måter å fortsette å leve med mening. Å ikke installere håp stenger for dette.

I etiske regler for leger står det i paragraf 1: «En lege skal verne menneskets helse. Legen skal hjelpe syke til å gjenvinne sin helse.» Vår families opplevelse var på utsiden av dette idealet.

Det er vi leger som sitter med kunnskapen om pasientenes sykdom. De er prisgitt våre vurderinger, og vår bruk av ord. De lytter intenst til det vi sier, og forsøker å forstå hva det betyr. Dødelige diagnoser må ikke bli absolutte dødsdommer – så gode dommere er vi ikke.

ANONYM

Forfatteren er anonym, men vedkommendes identitet er kjent for redaksjonen.

Ett fordypningsspørsmål eller 25 raske svar?

Klinisk arbeid er travelt arbeid. Vi trenger gode oppslagsverk som beslutningsstøtte. Nye læringsmål vektlegger tidkrevende tilnærming som få har tid til, og nasjonal tilgang til internasjonale oppslagsverk står i fare.

1. mars 2019 iverksettes andre del av den nye spesialistutdanningen for leger med tilhørende læringsmål og aktiviteter. Et imponerende stort arbeid har vært lagt ned, og oppgaven har vært vanskelig. Det er bra at man prøver å definere sitt fag og sin egen spesialitet, og det er bra at man har idealer man skal prøve å nå opp til.

Men listen over læringsmål er lang og krevende (1), og de neste årene vil vise om dette er en forskrift som lar seg oppfylle i praksis. Når jeg leser listen *en bloc*, får jeg en viss åndenød, og jeg spør meg selv: Hvor mange av oss erfarne spesialister mestrer alle læringsmålene? Legges listen for høyt, så å si? Vil vi som veiledere trekkes inn i en kontrollfunksjon som skygger for felles undring over vanskelige dilemmaer?

«25 raske svar vil bidra mer til kvalitetsheving av egen praksis enn dybdeanalyse av ett spørsmål»

Det vil bli vanskelig å kontrollere om LIS-legen virkelig har oppfylt læringsmålene. Jeg synes det er uhyre viktig at både veiledere og kandidater melder fra om sprik mellom liv og lære når forskriften iverksettes. Forskriften bør også revideres dersom den vekker vettug kritikk. Ingen er tjent med en uoppnåelig liste med læringsmål som avkrysses fordi man er kompis med kandidaten.

Som et bidrag til nyansering av forventninger til LIS-legen, vil jeg gripe fatt i læringsmål for felles kompetansemødel. Slik lyder læringsmål 32: «Selvstendig kunne formulere gode, søkbare spørsmål fra egen praksis, gjennomføre søk i relevante kilder, kritisk vurdere forskningsgrunnlaget ved hjelp av sjekklister, og bruke konklusjonene til å forbedre egen praksis (kunnskaps sirkelen).»

For å oppnå læringsmålet skal man gå kurs og gjennomføre prosjektoppgave «Kunnskap og forbedring». Denne aktiviteten vil gi spesialistkandidaten innsikt i en tidkrevende viktig akademisk aktivitet, men dette vil neppe bli en anvendelig metode for kvalitetsheving i praksis. I klinikken er tid dyrebart, og presset er stort. Da kan man ikke tillate å fortape seg i tidkrevende analyser – dét overlater vi til egne spesialister som utvikler retningslinjer og oppslagsverk.

Som klinikere er vi da desto mer forpliktet til å kunne bruke oppslagsverkene og retningslinjene og å gjøre hyppige raske oppslag. 25 raske svar vil bidra mer til kvalitetsheving av egen praksis enn dybdeanalyse av ett spørsmål etter ideell metode for kritisk vurdering. Klinikerne må vite hvor gode oppslagskilder finnes og kunne

navigere raskt innenfor de forskjellige verktøyene. Klinikerne må kjenne til oppbygning av elektroniske oppslagsverk, fanestrukturer og bruk av søk. Klinikerne må kjenne til styrken og begrensningene av oppslagsverket vi bruker og skjønne når våre spørsmål hører til medisinsk basiskunnskap og når de berører forskningsfronten. Dette sammenfaller med læringsmål 30 for LIS-leger: «Kunne forbedre behandling av pasienter ved å bruke relevante og pålitelige elektroniske oppslagsverk, beslutningsstøtte, og nett- og smarttelefonverktøy som støtter pasientens egenbehandling (kunnskapskilder).»

På Helsebiblioteket i Folkehelseinstituttet finnes oppslagsverket Best Practice fra BMJ Evidence Centre. Med to tastetrykk får du svar på spesifikke spørsmål om diagnostisering, epidemiologi, differensialdiagnoser, trinnvis behandling, komplikasjoner, prognose og så videre. Her finnes også en fane (kalt *Emerging*) som omtaler mulige behandlingsmuligheter i fremtiden. Oppslagsverket er spesielt utviklet for primærhelsetjenesten og dekker over 4 000 diagnoser og 3 000 diagnostiske tester. Det inkluderer Cochrane Clinical Answers og gir tilgang til systematiske oversikter og internasjonale retningslinjer. Svarene er lett tilgjengelige i trinnvis og spesifisert svar, dels i stikkordsform.

UpToDate er et annet høyt skattet oppslagsverk som Helsebiblioteket kjøper nasjonal tilgang til. Oppslagsverket forener klinisk erfaring med forskningsbasert kunnskap. En studie viste at over 85 % (2) av turnuslegers kliniske spørsmål gir treff her, også på sjeldne tilstander. Oppslagsverket dekker over 10 500 kliniske temaer innen 25 spesialiteter, og brukes av 1,5 millioner klinikere i 186 land. Oppslagsverket oppdateres kontinuerlig og gir modifiserte GRADE-evidensgraderinger og anbefalinger.

Det nærmer seg tid for å reforhandle avtalene mellom Helsebiblioteket og oppslagsverkene. Prisen på UpToDate vil formodentlig skrus opp. Samtidig kuttes budsjettet i Folkehelseinstituttet. Helsebiblioteket ønsker å beholde sine internasjonale oppslagsverk. Vi ønsker også å utvide porteføljen til å kjøpe nasjonal tilgang til Norsk Elektronisk Legehåndbok – et svært populært norsk utviklet oppslagsverk. Men til det trengs det friske midler. Jeg vil minne om vårt nye læringsmål 41 for allmennmedisin: «Kjenne til og selvstendig kunne bruke relevante allmennmedisinske kunnskapskilder, retningslinjer og beslutningsstøtteverktøy.»

Dagens budsjettssituasjon truer den nasjonale tilgangen til UpToDate eller Best Practice. Innkjøp av nasjonal lisens for Norsk Elektronisk Legehåndbok krever enda større satsinger. Tar Helse- og omsorgsdepartementet ansvaret for riktige prioriteringer som støtter opp under den nye spesialistreformen?



ALEXANDER WAHL

alexanderwahl32@gmail.com

er veileder og spesialist i allmennmedisin og arbeider på Kurbadet Legesenter. Han er også redaktør for primærhelsetjenesten i Helsebiblioteket ved Folkehelseinstituttet.

Foto: privat

LITTERATUR

- 1 Forskrift om spesialistutdanning og spesialistgodkjenning for leger og tannleger (spesialistforskriften). (6.3.2019).
- 2 Ahmadi SF, Faghankhani M, Javanbakht A et al. A comparison of answer retrieval

through four evidence-based textbooks (ACP PIER, Essential Evidence Plus, First Consult, and UpToDate): a randomized controlled trial. *Med Teach* 2011; 33: 724–30.

Hva tenker pasienten om legens helse?

I møtet mellom pasient og lege er det ikke bare legen som tar stilling til pasientens helse, men også omvendt.

Dette fremkommer i en kanadisk studie der 20 pasienter ble intervjuet om sine oppfatninger av legers helse og velvære (1).

Flere studier tyder på at det er en sammenheng mellom legers helse og jobbtilfredshet og kvaliteten på pasientbehandlingen. Dette har vært målt både ved å spørre leger hvordan de opplever denne sammenheng og ved å måle behandlingsresultater eller antall feil opp mot hvordan leger svarer på ulike spørreskjemaer (2, 3).

Ved å spørre pasientene får vi ytterligere en måte å forstå disse sammenhengene på, og i analysene av de kanadiske pasientenes svar fremkom tre hovedtemaer.

For det første beskriver pasientene at de legger merke til ulike tegn hos legen. Det kan være ting som er lette å se, som utseende, arbeidstempo og ulike tegn på stress. Det kan også være mer subtile tegn, særlig når lege og pasient kjenner hverandre. Da beskriver pasienter at de kan fornemme endringer i følelsesmessig stabilitet eller opptreden hos legen.

«Flere studier tyder på at det er en sammenheng mellom legers helse og jobbtilfredshet og kvaliteten på pasientbehandlingen»

På bakgrunn av slike tegn gjør pasienten seg opp en mening om hvordan legen har det, og dette kan påvirke både pasienten og behandlingen. Pasienter som tror at legen ikke har det bra kan være mer usikre på behandlingen de blir tilbudt. De kan lure på om legen henviser til riktig instans, om vedkommende har tilstrekkelig kompetanse og om han eller hun gjør feil. Det kan dermed påvirke pasientens tillit til råd og behandlingsplan. På den annen side sier noen pasienter at leger som tilsynelatende sliter kan være mer til å stole på, siden de kan erfare hva slags utfordringer pasienten har. Bekymring for legens helse kan gjøre at pasienten føler omsorg og vil ta vare på legen. Noen beskriver at de vil skåne legen ved å ikke overbelaste vedkommende med alle sine plager. Det vil altså si at pasienten kan sette egne behov til side for å ivareta legen.



Illustrasjon: Gregory Baldwin / NTB Scanpix

Samtidig beskriver pasienter at inntrykket av at legen ikke har det bra kan bli mindre viktig når forholdet varer over tid.

For det tredje viser studien at pasienter oppfatter en gjensidig sammenheng mellom behandlingen de får og legers helse og jobbtilfredshet. De beskriver at leger også har behov for ivaretagelse av egen helse, og at forventningene fra pasienter og samfunn kan gjøre det vanskelig. De peker på at leger bør være modeller for det de anbefaler sine pasienter: å sette grenser for arbeidet, å håndtere stress og å ha god balanse i livet. De beskriver på den ene siden at leger som ikke har det bra kan sette pasienter i fare, og på den andre at det å sette pasienten først kan begrense legers evne til å ivareta egne behov.

Denne studien viser altså at pasienters opplevelse av hvordan legen har det kan påvirke tiltroen til den behandlingen de får, og det kan også gjøre at pasienten nedtoner egne behov og ber om mindre behandling enn de trenger. Dersom dette stemmer, er det en av flere viktige grunner til at vi ser på hva som kan gjøres for å sikre legers helse og jobbtilfredshet.

KARIN ISAKSSON RØ

karin.ro@legeforeningen.no

LEFO – Legeforskningsinstituttet

LITTERATUR

- 1 Lemaire JB, Ewashina D, Polachek AJ et al. Understanding how patients perceive physician wellness and its links to patient care: A qualitative study. *PLoS One* 2018; 13: e0196888.
- 2 Angerer P, Weigl M. Physicians' psychosocial work conditions and quality of care: a literature review. *Professions and Professionalism* 2015; 5: 1–20.
- 3 Casalino LP, Crosson FJ. Physician satisfaction and physician well-being: should anyone care? *Professions and Professionalism* 2015; 5: 1–12.

Drypp

Drypp er et folkelig uttrykk for både transitorisk iskemisk attack og lett hjerneslag. Uttrykket mangler en presis definisjon, og leger bør unngå å bruke det.

Et transitorisk iskemisk attack (TIA) er en forbigående episode med akutte nevrologiske utfall som skyldes kortvarig cerebral iskemi (1). Symptomene skal definisjonsmessig gå helt tilbake innen 24 timer, men vanligvis er varigheten mye kortere – som oftest under 60 minutter. Et gjennomgått anfall øker risikoen for et hjerneinfarkt de neste dagene og ukene, og kan være et forvarsel om et hjerneslag, men i seg selv ikke et hjerneslag (2). Ved hjerneslag har pasienten bestående utfall og en permanent vevsskade, enten på grunn av blodpropp eller blødning.

Hjernerdrypp

Et *drypp* er ifølge ordbøkene det samme som et lett slagtilfelle (3, 4). I praksis brukes termen imidlertid ofte synonymt med transitorisk iskemisk attack. Det vil si at *drypp* kan være en samlebetegnelse for både et TIA, der symptomene går helt tilbake, og et lettere hjerneslag med bestående symptomer.

Ordet *drypp* er trolig dannet av *hjerne-drypp*. Eldste treff på sistnevnte i Nasjonalbibliotekets digitale bibliotek er fra 1972. En mulig forklaring på at man begynte å bruke ordet *hjernerdrypp*, kan være at man visste at

hjerneslag kan komme av en blødning. Så har man dannet *hjernerdrypp* for å betegne et lett tilfelle av hjerneblødning, med god språklig støtte ettersom *drypp* betegner en liten mengde av noe som flommer – en dråpe, rett og slett. Uttrykket oppsto på en tid da avanserte radiologiske undersøkelser ikke var tilgjengelige. I dag vet vi at det er misvisende, fordi TIA vanligvis ikke skyldes blødning, men en liten blodpropp.

Siden gikk det som det ofte gjør med sammensatte ord i flittig bruk. Man klarte seg med hoveddelen, sisteleddet *drypp*, på samme måte som med *fører for bilfører*, *skute for seilskute* osv.

«Uttrykket oppsto på en tid da avanserte radiologiske undersøkelser ikke var tilgjengelige»

Lette og milde hjerneslag

På slagenheter brukes uttrykkene *lette hjerneslag* og *milde hjerneslag* om de hjerne-slagene som gir mild funksjonssvikt, med lav skår på National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (5). Norsk hjerneslagregister bruker uttrykket *lett hjerneslag* om NIHSS-skår ≤ 5 , mens et TIA definisjonsmessig vil gi 0 i NIHSS-skår i og med at symptomene går helt tilbake.

Med økende bruk av MR i utredningen har det vist seg at opptil halvparten av pasientene med TIA har avvik på diffusjonsvektet MR som et tegn på permanent iskemisk hjerneslag (1). Funnene har gitt

grunnlag for en vevsbasert TIA-definisjon, hvor man istedenfor 24-timersgrensen heller bruker radiologisk utredning til å skille mellom TIA og hjerneinfarkt (1).

En andel av pasientene med TIA har altså diffusjonsavvik på MR, men det er nok ikke denne nye, vevsbaserte TIA-definisjonen som er årsaken til at ordbøkene har kategorisert *drypp* som lette hjerneslagtilfeller.

Ulik forståelse

Drypp er et upresist uttrykk i spennet mellom et TIA og et lett hjerneslag, og kan forstås ulikt av leger, pasienter og pårørende. Leger bør derfor unngå å bruke det. Det er bedre å forklare et TIA som en liten blodpropp som løste seg opp igjen før det skjedde noen skade, og lette hjerneslag som «små blodpropper» eller «små blødninger».

KASHIF WAQAR FAIZ

kashif.faiz@ahus.no

er ph.d., spesialist i nevrologi og master i helseadministrasjon. Han er seksjonsleder, overlege og forsker ved Akershus universitetssykehus.

LITTERATUR

- 1 Kvistad CE, Thomassen L, Moen G et al. Diffusjonsvektet MR ved transitorisk iskemisk anfall. Tidsskr Nor Legeforen 2015; 135: 835–6.
- 2 Nasjonal faglig retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag. Oslo: Helsedirektoratet, 2017.
- 3 Øyri A. Norsk medisinsk ordbok. 9. utg. Oslo: Samlaget, 2011: 257.
- 4 Drypp. I: Det norske akademis ordbok. (1.2.2019).
- 5 NIH Stroke Scale. I: Veileder i akuttnevrologi. 9. utg. Oslo: Norsk nevrologisk forening, 2016: 65–8. (1.2.2019).

Houston, vi har en lang rekke problemer

Russeren Jurij Aleksejevitsj Gagarin var det første mennesket som reiste til det ytre rom i 1961. Tre år tidligere, i nr. 5/1958, trykte Tidsskriftet i spalten Excerpta en tekst om de mange problemene mennesker vil støte på i forsøket på å erobre verdensrommet (Tidsskr Nor Lægeforen 1958; 78: 200–1).

Mennesker i verdensrommet?

Nå når satellittene svirrer om vår klode, har menneskenes gamle drøm om en tur ut i verdensrommet fått ny næring. I en nøktern lederartikkel peker imidlertid British Medical Journal (Brit. Med. J. II: 1041, 1957) på at det fremdeles er en lang rekke problemer som venter på sin løsning før vi har erobret verdensrommet.

Det første gjelder størrelsen av satellitten. Major David G. Simons som nylig tilbrakte 20 timer over 30 000 meters høyde, var lukket inne i en sylindrisk kapsel så vidt stor nok til at han kunne strekke bena. Dessuten måtte den for å være lufttett og ikke gå i filler på grunn av det lave eksterne lufttrykk veie minst 320 kg. Så har man problemet med akselerasjonen ved take-off. Den amerikanske satellitt ventet man ville forlate jorden med en akselerasjon på bare 2,4 m/sekund (1/4 g), men denne ville øke etter som drivstoffet ble brukt opp, og sluttakselerasjonen av satellitten opp til sin sirklingshastighet på 8 km i sekundet vil gi mer enn mennesket kan tåle i sittende stilling. I ryggleie kan det tåle 10 g i nesten 2 minutter og 7 g i litt over 10 minutter, så vår satellitt med passasjerer må ha en diameter som iallfall er så lang som passasjerene, og det betyr mer luftmotstand under take-off og mer drivstoff for å overvinne den.

De medisinske problemer som vil melde seg når mennesket kommer ut i verdensrommet, avhenger av definisjonen av «rommet». Der er en interplanetær luft, hvis beregnede tetthet er omkring ett vannstoffatom pr. cm³, og slutten av atmosfæren går nesten umerkelig over i den, så det er vanskelig å si hvor det ene slutter og det andre begynner. Over 15 000 m høyde er lungene ikke i stand til å oppta surstoff fra atmosfæren fordi trykket i denne høyde (87 mm Hg) er like trykket av vanddampen og CO₂ i alveolene. Over 19 000 m er atmosfæretrykket bare 47 mm Hg, og legemsvæskene er på kokepunktet, som de også vil være i «det tomme rom».

Over 24 000 m blir trykk-kabin, slik den nå brukes i større fly, umulig på grunn av den sterke varmeutvikling ved den nødvendige

kompresjon av luft fra utsiden; dessuten er der i denne høyde nok ozon i luften til å være giftig. Det blir nødvendig med en hermetisk lukket kabin, og den reisende må ha med seg nok surstoff for reisen, sammen med et kullsyre- og vanddamp-resorberende middel. Over 37 km høyde begynner den kosmiske stråling å gjøre seg fullt gjeldende. Over 45 km høyde blir det nødvendig å beskytte seg omhyggelig mot solens ultrafiolette stråler, og over 120 km høyde er der ikke nok friksjon i atmosfæren til å brenne opp meteorene, slik at disse kan gjennomhulle kabinen og redusere trykket i den til «romforhold».

«Nå når satellittene svirrer om vår klode, har menneskenes gamle drøm om en tur ut i verdensrommet fått ny næring»

Meteoriter er av alle størrelser, fra mindre planeter til de minste støvpartikler, men det er god plass i verdensrommet, og de største er sjeldne nok til at man kan se bort fra kollisjonsfaren i forhold til andre farer som truer den reisende. Man har beregnet at en satellitt med radius på 50 cm og ½ mm tykk aluminiumsvegg vil gjennomhulles av en meteor av gjennomsnittsstørrelse hver 5. dag. Derfor er det foreslått at et romskip skulle ha en ekstra vegg, som sto noe utenfor hovedveggen, for å ta av for disse kollisjoner. Men hva hvis kabinen likevel gjennomhulles? Eksperimenter har vist at hvis lufttrykket avtar til null på et øyeblikk, vil man ha bare 15 sekunder til rekompresjon antagelig i trykkdrakt. Major Simons har under sin ballongoppstigning en trykkdrakt som ikke var oppblåst, men som kunne blåses opp på et øyeblikks varsel; denne var imidlertid det mest ubehagelige ved hele turen.

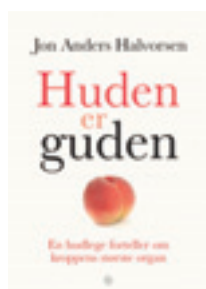
Så har vi «vektløsheten» som vil inntre så snart rakettmotoren stoppes. Til forskjell fra høy g er det en tilstand man ikke kan imitere på jorden for noen særlig lang tid.

Passasjerer i et fly kan imidlertid gjøres «vektløse» i en del minutter hvis det flys i en parabellignende bane like den en stein får når den kastes, og bruker akkurat så meget motorkraft at luftmotstanden overvinnes. Gerathewohl (Astronautica acta 1: 32, 1955) som foretok et eksperiment med 16 mennesker på denne måte, fant at 8 av dem likte det, 3 var upåvirket av forsøket og 5 ble luftsyke.

Ross (Bull. Brit. Interplanetary Soc. 1: 49, 1946) beregnet at hver passasjer i et romskip trenger 2,7 kg pr. dag av mat, vann og surstoff, så det ville ikke bli så meget for en reise til månen og tilbake, som vil ta en god uke. For lengre reiser, som til Mars, som vil ta over 2 år, utarbeidet Bowman (J. Brit. Interplanetary Soc. 12: 159, 1953) et skjema for å ta med planter, helst excellente alger, for å absorbere kullsyre, gi fra seg surstoff og sørge for næring, og således danne et lukket system hvor romskipet ble omdannet til en miniatyrokopi av selve jorden. En persons totalbehov ville da bli 11 kg alger i 200 l vann. Algene kunne fores med passasjerenes ekskrementer, og, hevder Bowman, de måtte kunne fjerne alle spor av sitt måltid på 24 timer og så være ferdig til å spises selv. Denne utregning kan være teknisk korrekt, men ikke desto mindre lyder det en god del verre enn å drikke sitt eget badevann.

Til slutt kommer problemet med å komme tilbake til jorden i livet. Dette er virkelig litt av et problem, for en hvilken som helst ting som suser inn i atmosfæren med en fart på 8 km i sekundet eller mer, vil gå opp i røyk hvis ikke noe gjøres for å hindre det. Vinger vil kunne være til noe hjelp, og aerodynamikerne har gitt seg i kast med problemet å få spredd varmen ved utstråling og bortledning fra vingenes forkant. Ikke meget varme kan ledes inn i romskipet, skjønt mennesket kan tåle en lufttemperatur på 90° i 40 minutter og 115° i 20 minutter når det er lett kledd og i ro. Det foreligger så mange forslag til løsning på dette problem at vi kan anta, som når der foreligger mange behandlingsforslag ved en sykdom, at ingen av dem kan være noe særlig gode.

Sterk formidler av viktig kunnskap



HUDEN ER GUDEN

Jon Anders Halvorsen
364 s, ill. Oslo: Kagge Forlag,
2018. Pris NOK 399
ISBN 978-82-489-2227-8

Huden er guden er litterær sakprosa som også kan betegnes som brukslitteratur. Spesialist i hudsykdommer Jon Anders Halvorsen tar oss med på en reise fra eggcellens befruktning, gjennom fosterstadiets utvikling og til hvordan og hvorfor huden fungerer. Vi får høre om symbioseforhold og samspill med andre viktige organer samt et historisk innblikk i hvorfor menneskekroppen er som den er.

Innledningsvis presenteres nysgjerrighetsvekkende refleksjoner rundt viktigheten av hud, hvorfor vi er skapt med hud og hvorfor det er så viktig å ta vare på den. Videre tar forfatteren oss med inn i hvordan huden dannes og hvordan den er bygd opp.

I sindige og folkelige ordelag forsøker forfatteren å la leserne forstå. Hvordan man forstår innledningen, er essensielt for videre forståelse av tematikken.

Boken inneholder flere småtoppede høydepunkter. Vi får klarhet i historiske myter, hvorfor og hvordan enkelte diagnoser har fått sine navn, og hvor ny forskning og oldtidens myter har møttes og banet vei for dagens behandlingsmodeller. I en jungel av diagnoser forsøker man å forenkle disse aspektene for leseren.

Til slutt får vi en gjennomgang av hudens normale funksjon i alle livets stadier samt sykdommer ut fra kroppens kronologiske alder. Avslutningen er imidlertid noe brå.

Boken er oversiktlig og lettlest og uten krav til spesielle grunnkunnskaper. Likevel kan enkelte temaer være utfordrende å forstå, spesielt for unge lesere. Språket er forholdsvis enkelt, tatt i betraktning hvor mange temaer man er innom og diagnoser

som blir omtalt. Medisinske betegnelser er ofte satt i parentes, slik at lesere som vil finne foto, eller ytterligere informasjon, kan finne frem til dette.

Forfatterens egne erfaringer gjennom mange år som hudlege er bokens styrke. Man ser lett at forfatteren besitter god faglig og historisk kunnskap. Han går inngående gjennom fysiologiske prosesser i all slags typer hud. Ulike etnisiteters hud forklares, ikke bare den hvite huden, men også den mørke, lysbrune og brune hud. Skjønnhetsbehandlinger og nymotens behandling med laser, botox og «fillers» tas opp på en opplysende måte, uten å stigmatisere.

Boken er skrevet for et bredt allment publikum og passer såvel til fine frognerfruer som til sterke rørleggere.

Etter å ha reflektert rundt bokens innhold er jeg faktisk enig – huden er guden!

PRABA ARULANANDAM

Fastlege, Mortensrud Medisinske Senter
Oslo

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

God bok om gruppeterapi



GRUPPETERAPI

Synnøve Ness Bjerke
Grunnleggende om hvorfor
og hvordan. 300 s, tab, ill.
Oslo: Gyldendal, 2018.
Pris NOK 649
ISBN 978-82-05-50243-7

Denne boken vil gi praktisk og klinisk hjelp til de som vil lære om gruppeterapi. Målgruppen er behandlere innen psykisk helsevern og rusbehandling. Forfatteren peker på kost-nytte-fordelen med gruppeterapi, og inkluderer med det også helsemyndigheter i målgruppen. Hun er siviløkonom med spesialitet organisasjon og ledelse, lege og spesialist i psykiatri.

Gruppeterapi består av 16 kapitler fordelt på fire deler med følgende overskrifter:

Bakgrunn, Brukerperspektiv, Generell gruppeteori og gruppedynamikk og Hva gjør man?

I et vedlegg presenteres en ordliste, forslag til videre lesning, til informasjonsskriv, terapikontrakt, evaluerings- og referatskjema.

Boken favner vidt og gir i første del en relativt grundig innføring i gruppens betydning for mennesker, gruppeterapiens historie, forskning og anvendelse av gruppeterapi i Norge. Del to består av beretninger fra fire brukere om gruppeprosesser som har vært viktige for dem og betydningsfulle opplevelser under terapiene. De trekker frem felles sentrale temaer og avslutter med råd til terapeutene om ting som kan forbedres. Del tre er i sin helhet viet gruppeteori i forskjellige typer grupper, med en presentasjon av teoriene til Foulkes, Yalom, MacKenzie, Bion og Nitsun. Del fire er mer praktisk orientert med anvisninger av hvordan man starter og leder en gruppe, hvilke utfordringer man kan møte, når man skal søke veiledning og kanskje også hjelpe folk til å slutte i gruppen.

Forfatteren har fått med mye viktig informasjon både om historien bak gruppetterapi, om bruken i dag og av den teoretiske forståelsen og praktiske utøvelsen av gruppetterapi. Spesielt liker jeg at hun tar inn resultater fra empirisk kvalitativ og kvantitativ forskning, et område som har vært forsømt, men det er registrert en øket aktivitet gjennom de siste tiårene. Det tjener henne også til ære at hun tar brukerperspektivet alvorlig. Boken kan sterkt anbefales som en begynnerbok på grunn av sin brede orientering, men den kan også gi mye til mer rutinerne utøvere av faget. Potensielle gruppedeltagere har også mye å hente. Forfatterens entusiasme for og oppfordring om mer utdanning og større bruk av grupper innen helsetjenesten er på sin plass og støttes fullt ut av denne anmelderen.

STEINAR LORENTZEN

Professor emeritus, Universitetet i Oslo

Molekylær fylogenetikk



THE TANGLED TREE

David Quammen
A Radical New History of Life. 461 s, ill. London: William Collins, 2018.
 Pris GBP 20
 ISBN 978-0-00-831068-4

Livet på jorda oppsto for rundt fire milliarder år sidan. Kva har hendt på vegen? Kva veit vi om korleis alle dei ulike livsformene vi kjenner i dag har utvikla seg?

Først lanserte Charles Darwin ei forklaring i sitt verk om artanes opphav. Foreldre overfører sine eigenskapar uforandra til avkommet, med ein og annan mutasjon innimellom, og slik kan artane etter kvart endre seg, hevda han. Han teikna også opp det velkjende evolusjonstreet.

David Quammen er ein populærvitenskapleg forfattar som forsøker å summere opp det som har hendt sidan Darwin. Boka *The Tangled Tree* er basert på kjeldegjennomgang og intervju med framstående forskarar. Ein av dei er Carl Woese (1928–2012) som analyserte 16 S ribosomalt RNA frå ulike prokaryote organismar, og fann ei gruppe som ikkje høvde saman med bakteriar. Denne gruppa kalla han *Archaea*. I dag reknar ein med at vi har tre hovudformer for liv: *Bacteria*, *Archaea* og *Eukarya*.

Vidare skildrar Quammen korleis arve-materiale ikkje berre vert overført vertikalt, frå foreldre til avkom, men også horisontalt, beinveges mellom organismar (HGT, *horizontal gene transfer*). Quammen gjenfortel fleire store oppdagingar på feltet: Korleis Fred Griffith på 1920-talet synta at virulenseigenskapar kunne overførast mellom pneumokokkar, og at Oswald Avery i 1944 fann ut at det dreidde seg om overføring av DNA (noko vi kallar for transformasjon). Vi kan òg lese om andre mekanismar for DNA-overføring mellom bakteriar. Ein observasjon gjort av Mutsuhiro Watanabe er av direkte medisinsk interesse: at resistens mot fleire antibiotika kan overførast i ein jafs. Lynn Margulis sin påstand, at mitokondriar og kloroplastar opphavleg er bakteriar som har

invadert eukaryote celler (i ein prosess kalla endosymbiose), vert etter kvart ålment akseptert.

Med DNA-sekvensering har ein funne ut at vårt DNA inneheld sekvensar som stammar frå bakteriar og virus. Om lag 8 % av vårt DNA ser ut til å koma frå retrovirus. Enkelte viktige enzym, t.d. enzymet som styrer utvikling av placenta, kan vera produsert av slike «framande» genar.

Darwin sitt evolusjonstre har måtta teiknast om mange gonger, og synest nå å vera meir som eit nettverk – eit flokete tre, som i tittelen. Quammen legg kanskje vel stor vekt på horisontal genoverføring, men uansett må livsformene på jorda vera genetisk temmeleg samanfiltra, og denne samanfiltringa går framleis føre seg.

Boka er ein skikkeleg murstein, men er drivande godt skriven. Stutte, greie kapittel som tek for seg både forskarane og arbeidet deira. Ho vil vera til glede for alle med interesse for biologi. Sjølv greidde eg ikkje leggja bort boka før ho var slukt frå perm til perm.

EIRIK HOLTEN

Pensjonert mikrobiolog
 Hagan

Nøkkel til bedre behandling av kronisk smerte?



SMERTEPSYKOLOGI

Egil A. Fors, Tore C. Stiles, red
 248 s, tab, ill. Oslo: Universitetsforlaget, 2017.
 Pris NOK 449
 ISBN 978-82-15-02402-8

Smertepsykologi henvender seg til helsearbeidere som arbeider med pasienter med kroniske ikke-krefrelatererte smerter. Den er en antologi hvor ulike fagfolk i feltet har beskrevet forskjellige metoder for behandling av kronisk smerte, inkludert medikamentell behandling. Boken gir en oversikt

over et utvalg av behandlingsmetoder, og er i så måte en introduserende lærebok om disse metodene. Den er også et oppslagsverk, men jeg synes det var nyttig å lese igjennom hele for å få et overblikk, og lære noe nytt hele veien. Jeg vil også anbefale andre lesere å gjøre det samme.

Kroniske smerter er et stort helseproblem som medfører lidelse og økonomisk tap for både individ og samfunn. Tradisjonell medikamentell behandling har ikke vist seg å være effektiv behandling for mange av pasientene, og det går ofte år før pasienter med kronisk smerte får stilt riktig diagnose. Kanskje kan *Smertepsykologi* bidra til å øke interessen og kunnskapen om behandlingsmetoder. Jeg tror alle legekolleger, uansett fagfelt, har svært godt av å lese den.

Språket er godt og presenterer tydelig klassifisering og definisjon av hvilken type smerte den omhandler. De forskjellige behandlingsforslagene er presentert med referanser i de aller fleste kapitlene. Det blir derfor ganske tydelig i en liten begrenset del

der forventede referanser er utelatt. Layout er bra, men noen skjønnhetsfeil på noen sider finnes uten at innholdet forringes.

Jeg savner to felt som ikke er omtalt. Det ene er norske retningslinjer for behandling av kronisk smerte, og det andre er tilgjengelighet av terapimetoder presentert i boka (dvs. hvilke fagmiljøer i Norge har kompetanse på de forskjellige metodene).

Smertepsykologi er svært relevant i allmennpraksis. For leger innenfor somatiske fag er boken også svært nyttig og dekker et felt som statistisk sett forekommer hyppig i klinisk virksomhet. Jeg vil også tro at andre helsefaggrupper vil ha stor nytte av innholdet, spesielt siden terapeuter kan være både leger og andre fagfolk. Den gir en praktisk fremstilling av et komplekst tema på en fin måte, og gir klinikerne en liten introduksjon til evidensbaserte alternativer for behandling av kroniske smerter.

ELLEN A. A. JAATUN

Ph.d., St. Olavs hospital

UNIVERSITETET I OSLO

www.med.uio.no/disputaser/



NORA JOHANSEN

Late effects in women after risk-reducing salpingo-oophorectomy to prevent hereditary ovarian cancer: Cardiovascular risk, sexual functioning, and use of hormone replacement therapy. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 14.2.2019.

Bedømmelseskommité: Angelica Lindén Hirschberg, Karolinska Institutet, Sverige, Mette H. Moen, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og Jens Bollerslev, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Trond Melbye Michelsen, Tom G. Tanbo og Astrid H. Liavaag.

CECILIE HASSELØ THAULOW

Metabolites of heroin in post-mortem samples: The pharmacokinetic interaction with ethanol and measurements in several different matrices. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 19.2.2019.

Bedømmelseskommité: Henrik Druid, Karolinska Institutet, Institutionen för onkologi-patologi, Sverige, Ola Dale, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og Marianne Klemp, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Vigdis Vindenes, Jørg Mørland, Gudrun Høiseith, Marte Handal og Jannike Mørch Andersen.

IDA STORHAUG FRØYSNES

Novel therapeutic approaches in peritoneal metastasis from colorectal cancer. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 22.2.2019.

Bedømmelseskommité: Olivier Glehen, Lyon Sud Charles Mérieux Medical Faculty, University Lyon 1, Frankrike, Karen-Lise Garm Spindler, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, Danmark, og Øyvind Sverre Bruland, Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Kjersti Flatmark, Stein Gunnar Larsen og Yvonne Andersson.

OLE JØRGEN KAASBØLL

Studies of the structure-activity relationships, signaling properties and functions of Connective Tissue Growth Factor. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 25.2.2019.

Bedømmelseskommité: Roel Goldschmeding, Department of Pathology, University Medical Center Utrecht, Nederland, Brahim Chaour, State University of New York (SUNY), Downstate Medical Center, USA, og Kåre-Olav Stensløkken, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Håvard Attramadal, M. Shakil Ahmed og Thor Edvardson.



Det skapende universitet

http://www.ntnu.no/kalender#tag=disputaserdmf

MARTINA REITEN BOVIM

Complications, pain and emotional distress after stroke. Utgår fra Institutt for nevrologi og bevegelsesvitenskap. Disputas 25.1.2019.

Bedømmelseskommité: Gillian E. Mead, University of Edinburgh, Storbritannia, Rolf Salvesen, Universitetet i Tromsø - Norges arktiske universitet, og Lars Jacob Stovner, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Torunn Askim og Bent Indredavik.

OLA KLEVELAND

Interleukin-6 receptor inhibition in non-ST-elevation myocardial infarction - Results from a randomized clinical trial. Utgår fra Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk. Disputas 21.2.2019.

Bedømmelseskommité: Peter Libby, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA, Sigrun Halvorsen, Universitetet i Oslo, og Sigurd Loe Steinshamn, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Rune Wiseth og Jan Kristian Damås.

HANNE TØNDEL

Image-Guided Radiotherapy for Prostate Cancer and Side Effects after Treatment. Utgår fra Institutt for klinisk og molekylær medisin. Disputas 26.2.2019.

Bedømmelseskommité: Taran Paulsen Hellebust, Universitetet i Oslo, Camilla Thellenberg Karlsson, Umeå universitet, Sverige, og Birger Henning Endreseth, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Jo-Åsmund Lund, Arne Solberg og Stein Kaasa.

MARIA RYSSDAL KRABY

Tumor Vasculature in Subtypes of Breast Cancer. Utgår fra Institutt for klinisk og molekylær medisin. Disputas 13.2.2019.

Bedømmelseskommité: Farid Moinfar, Medical University of Graz, Østerrike, Torill Sauer, Universitetet i Oslo, og Sverre Helge Torp, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Anna Bofin, Signe Opdahl, Lars Andreas Akselsen og Hege Russnes.

LENA HOEM NORDHAUG

Headache Attributed to Traumatic Injury to the Head. Epidemiological Evidence and Natural Course. Utgår fra Institutt for nevrologi og bevegelsesvitenskap. Disputas 22.2.2019.

Bedømmelseskommité: Tor Ingebrigtsen, Universitetet i Tromsø, Kjersti Aaseth, Akershus universitetssykehus, og Tore Wergeland Meisingset, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Mattias Linde og Anne Vik.

UNIVERSITETET I BERGEN

www.uib.no/info/dr_grad/



TEMSUNARO RONGSEN-CHANDOLA

Rotavirus Vaccines in India. Utgår fra Institutt for global helse og samfunnsmedisin. Disputas 5.2.2019.

Bedømmelseskommité: Jaqueline Tate, Centers for Disease Control and Prevention, USA, Andreas Christensen, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og Anne Hatløy, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Tor Arne Strand og Nita Bhandari.

IRENE HANA FLØNES

Mitochondrial mechanisms in neurodegeneration.

Utgår fra Klinisk institutt 1. Disputas 13.2.2019.

Bedømmelseskommité: Anthony Schapira, University College London, Storbritannia, Leonidas Stefanis, University of Athens Medical School, Hellas, og Marit Grønning, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Charalampos Tzoulis, Kristoffer Haugavoll, Ole-Bjørn Tysnes og Christian Dölle.

TOR-ARNE HEGVIK

Attention-deficit/hyperactivity disorder and autoimmune diseases: etiological relationships and therapeutic possibilities. Utgår fra Institutt for biomedisin. Disputas 15.2.2019.

Bedømmelseskommité: Samuele Cortese, University of Southampton, Storbritannia, Eivind Ystrøm, Universitetet i Oslo, og Marte-Helene Bjørk, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Jan Haavik, Tetyana Zayats, Kari Klungøy og Eystein Sverre Husebye.

UNIVERSITETET I TROMSØ

Norges arktiske universitet
https://uit.no/tavla



ELISE THORESEN SLETTEN

Significance of progestin therapy in endometrial proliferative diseases. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 8.2.2019.

Bedømmelseskommité: Bjørn Hagen, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Pernilla Dahm-Kähler, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Sverige, og Marit Helene Hansen, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet.

Veiledere: Anne Ørbo og Anne Beate Vereide.

ANNONSER

ADVOKATFIRMAET
KVANDE & CO

Advokat og lege Georg Kvande
Advokat Anette Lilleengen Kvande

HELSERETT
ERSTATNINGSRETT
ALMINNELIG PRAKSIS

Bistand til helsepersonell og
pasienter i sivile og
strafferettslige spørsmål

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

www.advokatkvande.no

SYK – SKADET – UFOR

Vi har spesialisert oss innen trygderett
og personskadeerstatning.

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

Advokatfirmaet
Andersen
M.S.A.

Skippergata 33
0154 OSLO

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

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



FØLG OSS PÅ
@TIDSSKRIFTET

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

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

 Tidsskriftet

Legejobber



Foto: Thinkstock

11

stillingsannonser i denne utgaven

Informasjon om priser og formater finner du på legejobber.no

Legejobber.no er Tidsskriftets stillingsportal for leger.

Som **JOBBSØKER** kan du på Legejobber.no enkelt søke etter ledige jobber etter spesialitet, geografisk område eller i fritekst.

Ønsker du å motta varsel om ledige stillinger innefor et bestemt område? På Legejobber.no kan du abonnere på ledige stillinger.

Som **ANNONSØR** kan du nå bestille annonsen døgnet rundt via legejobber.no. Du registrerer nettannonsen og papirannonsen samtidig.

ALLMENNMEDISIN

**Ledig fastlegehjemmel**

Det er ledig fastlegehjemmel ved Hegren Legesenter i Aksdal.

For fullstendig utlysning og mer informasjon:
www.legejobber.no eller på www.tysver.kommune.no

Søknadsfrist: 31. mars 2019

**Larvik kommune****Fastlege**

Nordbyen Legesenter, Larvik, søker deg som er interessert i å bygge opp din egen legehjemmel og drive den sammen med oss i et driftig helsehus.

Søknadsfrist: 16.04.2019

**RAKKESTAD
KOMMUNE**

Rakkestad kommune ligger midt i Østfold fylke med kort avstand til Østfoldbyene. Kommunen har ca. 8000 innbyggere. Næringsgrunnlaget er jord- og skogbruk og industri. Kommunen har et godt utbygd tilbud på alle sine velferdsområder. Organisatorisk er kommunen inndelt i 9 seksjoner som yter tjenester til kommunens innbyggere.

Fastlegehjemmel

Bygdelegene i Rakkestad søker etter lege med langsiktig interesse for allmennmedisin. Den ledige listen har 1080 pasienter. I dag er det knyttet 7,5 timer i helsestasjons- og skolehelsetjenesten til hjemmelen, men det stilles ikke krav om det. Hjemmelen er ledig og med mulighet for tiltredelse fra 01.06.2019.

Bygdelegene er et veldrevet fire-legers kontor organisert som DA, samt turnuslege. Det er kollegial fraværdeknning legene imellom.

Kontaktinformasjon:

Oddvar Ekeberg, Fastlege/ kommunelege, mobil: 90654576
 Anne Merete Thorsen, Fastlege/skolelege, mobil: 95900047

Søknad fremmes via stillingsannonsen på vår hjemmeside www.rakkestad.kommune.no og ledige stillinger.

Søknadsfrist: 22.04.2019



Tokke kommune ligg i Vest-Telemark, midt mellom aust- og vestlandet. Kommunen har 2230 innbyggjarar og eit areal på 980 km². Kommunehuset er lokalisert på Dalen, i nærleiken av det historiske Dalen Hotel og Telemarkskanalen. Tokke kommune er ein kraftkommune og Statkraft Region Sør-Noreg har eit av sine to regionkontor i kommunen. I Tokke ligg òg Vest-Telemark vidaregåande skule som er kåra til ein av dei beste vidaregåande skulane i landet.

Ledig fastlege, LIS 3 ved Tokke legekantor ID 608

Det er ledig fastlegeheimel frå september 2019. Godt opparbeidd liste med for tida 680 pasientar.

Arbeidsoppgåver:

- Kurativ verksemd
- Inntil 7,5 timer offentleg arbeid i veka som tilsynslege ved Tokke helsesenter
- Deltaking i interkommunalt legevaktssamarbeid med Vinje

Kontaktinformasjon:

- Kommuneoverlege og fagansvar: Lars Håvard Eriksen Tlf. 954 18 400.
- Avdelingsleiar helse: Marianne Skriudalen Tlf. 957 83 173

For fullstendig kunngjeringstekst og link til søknadsskjema, sjå Legejobber.no eller kommunen sine nettsider.

Søknadsfrist: 10. april 2019.

**Mandal kommune****Ledig fastlegehjemmel**

ved Sjøsandens legesenter fra 1. april 2019 / etter avtale. Legesenteret er velorganisert i flotte og velutstyrte lokaler. Det har 6 fastleger og dyktige legesekretærer. Senteret er en privat fastlegevirksomhet organisert som DA. Ny kollega forutsettes å tre inn på lik linje med etablerte kollegaer. Hjemmelen har ca 1200 pasienter. Det forutsettes deltakelse i interkommunal legevakt. Kompetanse, erfaring og personlig egnethet vektlegges. Det kreves godkjent politiattest. Tildelingen skjer iht til gjeldende lover, forskrifter og avtaleverk. For mer informasjon kontakt Geir Storaker, telefon 913 91182 (etter kl 16). Elektronisk søknadsskjema og fullstendig utlysningstekst på www.mandal.kommune.no.

Søknadsfrist: 22.04.2019

VIKARIAT I PRIVAT PRAKSIS**Haram kommune****Årsvikariat for fastlege**

Ledig vikariat ved Vatne legekantor i Haram kommune, med start snarast råd. Fastlegeavtale med fastløn.

Søknadsfrist: 31.03.2019

Ledig vikariat ved Legehuset Hokksund

Det er ledig vikariat i forbindelse med sykehusstjeneste som ledd i spesialisering. Vikariatet forløper ved Legehuset Hokksund i Øvre Eiker kommune f.o.m. 01.05.19 t.o.m. 31.07.19 i en 100% stilling. Hjemmelen er forøvrig utlyst med tiltredelse for påtroppende fastlege etter endt vikar, vikaren kan naturligvis også søke på stillingen. Listestørrelse er 1300 pasienter. Vi er et stort legekantor med 6 fastleger, 1 rullende vikar og 1 turnuslege, hyggelige medarbeidere. Tilknyttet stillingen er også 5% stilling som lege ved helsestasjon for ungdom. Vi har en sentral beliggenhet bare 100 meter fra togstasjonen i Hokksund og tog går hver time til Oslo S(52 minutter). Søkere må ha gjennomført turnustjeneste og ha rett til refusjoner fra HELFO. Det er gode inntjeningsmuligheter som vikar.

Håper noen dyktige kolleger kan ta kontakt for snarlig tiltredelse!
Med vennlig hilsen
Aje Paul Singh Dhillon
Kontakt: Lege Aje Paul Singh Dhillon, Tlf: 95063316,
aje.paul.singh@gmail.com

PSYKIATRI**Overlege / Spesialist i psykiatri**

DPS Elverum-Hamar, Enhet for akutt - **Søknadsfrist: 9. april 2019**

Informasjon om våre ledige stillinger, se www.sykehuset-innlandet.no/jobb



frantz.no

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

RUS OG AVHENGIGHETSMEDISIN

Trasoppklinikken er en ISO-sertifisert stiftelse som inngår i tverrfaglig spesialisert rusbehandling (TSB) innenfor Helse Sør-Øst RHF. Stiftelsen er ideologisk knyttet til 12-trinnsmodellen, men har i dag en integrert modell, der de fleste anerkjente metoder innen rus- og avhengighetsmedisin/psykologi benyttes. Målgruppen er voksne med alkohol- og medikamentavhengighet/blandingsmisbrukere og deres familier/pårørende. Klinikken har kompetanse til å vurdere henvisninger. Det tilbys polikliniskbehandling, dagbehandling for ruspasienter og familiemedlemmer, samt langtidsbehandling ved døgnklinikken med 35 plasser hvorav 6 plasser til elektiv avrusning.

Lege i spesialisering 100%

Som lege i spesialisering vil du arbeide ved klinikkens tre avdelinger utifra krav i spesialiseringen og behov i avdelingens drift. Arbeidet er dels selvstendig og dels i tverrfaglige team. Det hører med til LIS-stilling å gi undervisning og kunne få tilleggsoppgaver ut fra kompetanse og ferdigheter. Vi ønsker at alle legene på klinikken bidrar aktivt i fagutviklings- / forbedringsarbeid.

Vi kan tilby:

- Arbeid i en klinikk med tung erfaring og høye ambisjoner, pensjonsordning i KLP.
- Lønn etter avtale

Nærmere opplysninger kan fås ved henvendelse til overlege/leder for fag og forskningsenhet Shahram Shaygani (920 51 842), eller avdelingsleder Berit Frogner (908 73 538).

Søknad sendes post@trasoppklinikken.no. **Søknadsfrist: 10. april 2019**

FORSKJELLIGE STILLINGER

GÖTEBORGS
UNIVERSITET

38 000 studenter och 6 000 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.

Institutionen för kliniska vetenskaper,
Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet,
söker:

PROFESSOR

i kirurgi, kärlkirurgi, ortopedi eller anestesi och intensivvård med inriktning traumatologi, förenad med befattning som specialist- eller överläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Anställningen är placerad vid institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien.

Ref nr: PAR 2018/1445

Sista ansökningsdag för anställningen är: 2019-05-02

För mer information se Göteborgs universitets hemsida:
www.gu.se/omuniversitetet/aktuellt/lediga-jobb

LEDIGE STIPENDIER – LEGATER – FOND

Utlysning av lederstipend 2019 - Utdanningsfond I

Det er for 2019 avsatt til sammen kr 300 000 i lederstipend til leger. Det kan søkes om stipend på inntil kr 40 000. Retningslinjer for tildeling av lederstipend

- For å kunne motta lederstipend må utdanningen minst være 30 studiepoeng
- Søknaden må inneholde et personlig søknadsbrev, søkers CV, en beskrivelse av den aktuelle lederutdanningen, hvilket beløp det søkes om og en konkret og detaljert oversikt over hvilke utgifter som ønskes dekket gjennom stipendet.
- Stipendet skal fortrinnsvis gå til yngre leger som ønsker å ta lederutdanning
- Søknaden vil ikke bli vurdert dersom søker allerede har blitt tildelt lederstipend fra sentralstyret samme år.
- Det er en forutsetning for tildeling av stipend at ikke mottaker er omfattet av fullt finansierte ledelsesordninger.
- Det kreves dokumentasjon på opptak og fullføring av studium.
- Bekreftelse på gjennomført kurs/utdanning fremlegges og rapport avgis ved fullføring
- Utgifter må dokumenteres med originalbilag
- Stipendet må anvendes innen ett år fra tildelingstidspunkt.

Søknadsfrist er den 20. april 2019.

Søknad sendes: legeforeningen@legeforeningen.no merket lederstipend Utdanningsfond I eller til Den norske legeforening v/ Medisinsk fagavdeling Postboks 1152 sentrum, 0107 Oslo

Helse Sør-Øst RHF søker:



- 100 % avtalehjemmel for spesialistpraksis i psykiatri lokalisert til Bydel Nordre Aker, Oslo
- 40 % avtalehjemmel i psykiatri lokalisert til Oslo
- 30 % avtalehjemmel i psykiatri lokalisert til Oslo
- 40 % avtalehjemmel/seniorpolitikk i øyesykdommer/ generell oftalmologi lokalisert Tønsberg
- 50 % avtalehjemmel/seniorpolitikk i hudsykdommer lokalisert Hønefoss
- 100 % avtalehjemmel for spesialistpraksis i ØNH lokalisert til Horten
- 100 % avtalehjemmel for spesialistpraksis i hudsykdommer lokalisert til Elverum
- 100 % avtalehjemmel for spesialistpraksis i hudsykdommer lokalisert til Lillehammer

Fullstendig stillingsannonse og elektronisk søknadsskjema: helse-sorost.no/ledigstilling

Søknadsfrist: 16. april 2019

HELSE ● ● ● SØR-ØST

Utlysning av sentralstyrets lederstipend 2019

Gjennom budsjettvedtak er det bevilget kr 60 000 til lederutdanning for tillitsvalgte som tar formalisert/studiepoenggivende lederutdanning. Det deles ut to stipend à kr 30 000.

- Utdanningen må være minst 30 studiepoeng.
- Søknaden må inneholde et personlig søknadsbrev, søkers CV, en beskrivelse av den aktuelle lederutdanningen, hvilket beløp det søkes om og en konkret og detaljert oversikt over hvilke utgifter som ønskes dekket gjennom stipendet.
- Stipendet skal fortrinnsvis gå til yngre leger som ønsker å ta lederutdanning.
- Søknaden vil ikke bli vurdert dersom søker allerede har blitt tildelt lederstipend fra Utdanningsfond i samme år.
- Sentralstyret vurderer søknadene og tildeler stipendier.
- Det er en forutsetning at søkeren har hatt tillitsverv over lengre tid (to år). Medlemmer av sentralstyret, medlemmer av styrene i avdelingene, yrkesforeningene, fagmedisinske foreningene, spesialforeninger og andre organer i Legeforeningen, samt tillitsvalgte etter hovedavtalene, kan søke. Også medlemmer som har verv i faglige organer kan søke (spesialitetskomiteer mv.).
- Bekreftelse på gjennomført kurs/utdanning fremlegges og rapport avgis ved fullføring
- Utgifter må dokumenteres med originalbilag
- Stipendet må anvendes innen ett år fra tildelingstidspunkt.

Utbetalingen av stipend innberettes som trekkfri utgiftsgodtgjørelse fra Legeforeningen. Utbetalingen medfører ikke skatteplikt for mottaker forutsatt at det dokumenteres overfor skattemyndighetene at beløpet er utgifter knyttet til utdanningen.

Søknadsfrist er den 20. april 2019. Søknad sendes: legeforeningen@legeforeningen.no merket sentralstyrets lederstipend eller til Den norske legeforening v/ Medisinsk fagavdeling, Postboks 1152 sentrum, 0107 Oslo

ANESTESIOLOGI/SMERTEBEHANDLING

MAGNAT MEDISINSKE SENTER
Tverrfaglig avtalehjemlet smerteklinikk

www.magnatcenter.no - Adr. Drammensveien 130, inngang B8
Tlf. 22 60 62 00 - E-post. medisinske@magnat.nhn.no

Ansvarlig spesialist Lars Rustad


Smerteklinikken

Dag A. Kaare. Spesialist i anesthesiologi.
Dr.med. Morten Vinje. Spesialist i anesthesiologi.
Kirkeveien 64 A, 0364 Oslo. Telefon 23 20 28 00. Telefaks 23 20 27 99.



SMERTE-MEDISINSK INSTITUTT
Multidisiplinær avtalehjemlet smerteklinikk
Anestesileger med kompetanseområde smertemedisin
Dr.Med. Tore Hind Fagerlund
Dr. Wenche Sabel
Psykiater: Prof. Lars Tanum
Psykolog: Dr.Psychol Gunnar Rosen
Fysioterapeut: Sara Maria Allen
Adr. Sørkedalsveien 10 D, 0369 Oslo
Tlf. 23 33 42 50 – Mail adr. resepsjon@smi.nhn.no

INDREMEDISIN

Barstad, Johannes E./Barmed AS



A. Tidemandsgt. 20, 2000 Lillestrøm. Arbeids-EKG/24-timers BT/
spirometri/hjerterytmeregistrering mm. Generell indremedisin.
Timebestilling/Kort ventetid/Tlf. 63 81 21 74/e-mail: post@barmed.nhn.no
Tilknytning NHN. **Driftsavtale.**

PSYKIATRI


Senter for Psykofarmakologi
www.psykofarmakologi.no

- PSYKOFARMAKOLOGISK POLIKLINIKK
- LEGEMIDDELANALYSER OG RUSMIDDELANALYSER
- FARMAKOGENETISKE ANALYSER

Postboks 23 Vinderen, 0319 Oslo • Telefon: 22 02 99 40
Ansvarlig spesialist: Dag Kristen Solberg
e-post: psykofarmakologi@diakonsyk.no

FORSKJELLIGE SPESIALITETER



RÅDGIVNING OG BEHANDLING AV RUSPROBLEMER

Et problematisk forhold til alkohol og medikamenter blir kartlagt og utredet som helseproblem. Behandlingsstedet er en livssynsnøytral, ideell stiftelse og har avtale med Helse Sør-Øst. Pasientene betaler egenandel som i spesialisthelsetjenesten ved poliklinisk behandling, ingen betaling ved innleggelser. Klinikken holder til i Apalløkkveien 8, 0956 Oslo. Telefon: 22 90 26 60. Hjemmeside: incognito.no
E-post: kontakt@incognito.no

Vil du
annonserere for din
spesialisttjeneste?

Kontakt oss på annonser@tidsskriftet.no,
så hjelper vi til med utforming.



AKTUELT I FORENINGEN

FRA PRESIDENTEN

Flere legeledere



MARIT HERMANSEN
PRESIDENT

Leger vil ledes godt. Da må vi også legge til rette for god ledelse. Legeforeningen skal arbeide for rammevilkårene, ledelsesfaget og utviklingsmulighetene for helseledere.

Jeg vil slå et slag for de gode lederne; på avdelingen og direktørens kontor, i kommunen og på legevakta, for fagsjefer, kvalitetsledere eller tillitsvalgte. Legeforeningen har ansvar for å bidra til en bedre helsetjeneste, og her er ledelse sentralt.

Våre dyktige lederkolleger står hver dag i spennet mellom tilbud og ressurser, personalansvar og medisinsk ansvar, eller innkjøp og personellmangel. Leger vil ledes godt. Da trenger vi god ledelse. Legeforeningen arbeider for rammevilkårene, ledelsesfaget og utviklingsmulighetene for helseledere. Men ikke bare det. Selv om du sitter øverst ved bordet, har du behov for en yrkesforening, en fagmedisinsk tilhørighet, og ikke minst det Legeforeningen yter juridisk og menneskelig. Dette er også Legeforeningens oppgave.

Det er verken nok å være bare lege eller bare leder. Leger må tilegne seg og utvikle lederkompetanse. Derfor har Legeforeningen etablert Helselederprogrammet som en pilot over tre år. Hensikten med Helselederprogrammet er å vise medlemmene i Legeforeningen hvilke ledelsestilbud som er tilgjengelige i ulike faser av en legekarriere – fra student til erfaren overlege.

Helselederprogrammet ledes av en styringsgruppe med sentrale tillitsvalgte. Programmet tilbyr ikke direkte noe til Legeforeningens medlemmer, men gir en oversikt over kurs, stipender, nettverk, ulike masterprogram og annet som Legeforeningen anbefaler. Hvilke anbefalinger Helselederprogrammet gir, endrer seg over tid og består både av tilbud fra andre og interne ressurser fra Legeforeningen selv.

Legeyrket gir muligheter for utvikling i hele karriereløpet. Ulike karrierefaser har ulike behov, og tilbud må tilpasses deretter. Helselederskolen er et kurs for unge studenter og leger, som Legeforeningen arrangerer sammen med Universitetet i Oslo (UiO). Vi ser også på muligheten for å etablere en helselederlinje i grunnutdanningen for helseprofesjonene – hvor studentene får en mastergrad i ledelse i tillegg til sin profesjonsutdanning. Allmennlegenes lederkurs på Våruka inngår i en masterutdanning ved UiO. Overlegeforeningen arrangerer nettverkssamlinger for ledere i sykehus, og det er en rekke kurs for tillitsvalgte i ulike deler av landet. Medlemmene kan søke ulike stipend for å ta lederutdanninger. Det er slike tilbud Helselederprogrammet viser frem. Medlemmene i Legeforeningen skal enkelt vite hvilke tilbud som er tilgjengelige for dem i ulike faser av sin karriere; det være seg formelle lederutdanninger eller relevant nettverksbygging.

Legeforeningen mener ledelse gjør en forskjell i helsetjenesten. Derfor må flere leger bli ledere og ta lederansvar på alle nivåer i helsetjenesten. En slik forskjell er at Legeforeningen og KS sammen har blitt enige om tre anbefalinger for ledelse, for å styrke ledelsen av de medisinske tjenestene i kommunene. En annen forskjell finner vi i Granavolden-erklæringen hvor regjeringen skriver at de vil sikre stedlig ledelse i sykehusene. Dette er viktige gjennomslag for pasientsikkerheten og gode arbeidsplasser.

Det er viktig at ledere gis tilstrekkelig rom og myndighet til å utøve god ledelse, hvis ikke blir det bare administrasjon. Legeforeningen jobber for rammevilkårene, for ledelsesfaget og for den norske modellen. Og så heier vi på de gode lederne.

Ser hele barnet

– Våre medlemmer er opptatt av å være talspersoner for alvorlig syke og kronisk syke barn, sier Barnelegeforeningens leder Ketil Størdal.

Barnelegeforeningen har de senere årene arbeidet for å ivareta de syke barna, men også for å få til gode ordninger for pleiepenger for foreldre med syke barn.

– I dette arbeidet har vi samarbeidet med pårørendegruppen, og for å få til resultater har vi arbeidet systematisk mot Stortinget, forteller Størdal.

Foreningen erfarte at regjeringen ikke var enig i endringene de mente måtte til for å gi barn og foreldre økonomisk trygghet i en vanskelig fase. Derfor rettet de arbeidet inn mot Stortingets helse- og omsorgskomite som så behovet for de forslåtte endringene. Det ble gjennomslag for endringer på tre av fire svake punkter.

– Det siste punktet arbeider vi med fremdeles, sier han.

Foreningen skal møte eldre- og folkehelseminister Åse Michaelsen om palliasjon for barn som er døende og som har alvorlig sykdom.

– Vi trenger snarest å få etablert barnepalliative team og et nasjonalt faglig nettverk for palliasjon til barn og unge, påpeker Størdal.

Dekker et bredt medisinsk område

Mange barn har sammensatte tilstander og pediatri har helt siden starten i 1919 vært en spesialitet hvor man ser hele barnet.

– Det er en stor utfordring at pediatrien dekker et bredt medisinsk område. Det skjer en stor utvikling i faget, og faget blir mer spisset, men vi må samtidig ivareta en bredde, understreker lederen.

Barneavdelingene behandler ungdom opp til 18 år.

At pediatri omfatter alle segmenter av sykdommer som barn og unge får under 18 år, synes Størdal er en seier for faget og for pasientene. Han er likevel bekymret for at overgangen fra helsetjenester for ungdom til tjenester for voksne noen ganger ikke er like sømløst.

– Dette kan vi få til bedre, det er ikke greit når diabeteskontrollen glipper, slik vi ser for ofte i denne overgangsfasen, sier han.

Størdal forteller at det å være barnelege krever dedikasjon og et godt engasjement.

– Vi ser at det er en stadig bedring i barnehelsen. De siste hundre årene har bedre



IVARETAR DE SYKE BARNA: Ketil Størdal leder Norsk barnelegeforening i jubileumsåret. Foto: Ellen Juul Andersen

ernæringsforhold, bedre sosiale forhold og ikke minst innføring av vaksineprogrammer medført store forbedringer. Meningitt er i dag for eksempel en sjeldenhet å se hos barn. Ny teknologi gir oss også muligheter til å hjelpe de aller minste pasientene våre på en måte som vi ikke kunne tidligere, sier han.

Mobiltilpasset veileder

Norsk barnelegeforening er opptatt av å være en pådriver for å utvikle gode fagmiljøer. Derfor engasjeres mange medlemmer i arbeidet med veiledere.

– Flere enn barnelegene har glede av å kjenne til disse. Særlig vil jeg fremheve *Veileder i pediatri* – en online app som vi har utarbeidet i samarbeid med Helsebiblioteket.

Det er én veileder for akutte tilstander og én for generell pediatri. Disse ligger på Helsebiblioteket, er gratis tilgjengelig for alle leger og oppdateres kontinuerlig. Veiledere for nyfødtdisin kommer også med fremover.

Størdal forteller at når det gjelder spesialisering, så er blant annet det å bli vaktkompetent på nyfødtdisin en flaskehals. Det er ikke er mange steder i landet hvor legene kan få praksis på de minste, syke barna.

– Dette er et paradoks, sier han

Mange medlemmer blir høykompetente innen deler av pediatrien. For å holde seg oppdatert, er deltakelse i kurs og konferanser viktig. Skal barnelegene fortsette å ha breddekompetanse, må det jevnlig opp-

dateringer til innenfor generell pediatri, påpeker foreningslederen.

– Etterutdanning er ett av flere satsingsområder som kan sikre at nivået på barneleger er høyt i Norge.

Barnelegeforeningen har også vært aktive i «Gjør kloke valg» – en kampanje for å få ned overbehandling og overdiagnostisering. Dette er blitt godt mottatt i barnelegemiljøet.

Jubileumsfeiring i juni

I 2019 fyller Barnelegeforeningen hundre år. Selve jubileumsmarkeringen er lagt til vårmøtet i Tønsberg 12.–14. juni. Ordinære år har foreningen to store arrangementer; pediaterdagene som arrangeres på et universitetssykehus i januar og vårmøtet som arrangeres på en av landets barneavdelinger i mai/juni.

– På denne måten får avdelingene vist seg frem, og det er svært nyttig og lærerikt, sier Størdal.

I forkant av disse møtene arrangerer foreningen også møter for avdelingsoverleger og leger med tilsvarende funksjoner.

Barnelegeforeningen har 1 062 medlemmer. Tre av fire nye spesialister i faget er kvinner.

– Dette er positivt, men det er samtidig viktig for arbeidsmiljøet at vi får leger av begge kjønn, sier Ketil Størdal.

ELLEN JUUL ANDERSEN

ellen.juul.andersen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Spesialistutdanningen 100 år

I 2018 fylte spesialistutdanningen 100 år. På Legeforeningens årlige lederseminar i januar ble det markert med et foredrag av historiker Per Haave, som er statsstipendiat og gjesteforsker ved Det medisinske fakultet ved Universitetet i Oslo (UiO).

Grunnlaget for spesialistutdanningen ble lagt allerede i 1880-årene, da det ble en økende opposisjon blant legene mot Det medisinske fakultets konservative holdning til medisinsk undervisning. Dette var en sterk medvirkning til dannelsen av Den Norske Lægeforening i 1886. Mot slutten av 1800-tallet begynte stadig flere privatpraktiserende leger å annonsere seg som spesialister. Dette vakte harme – spesielt i Legeforeningens ledelse, og i 1918 ble spesialistregler vedtatt og gjort gjeldende for hele landet fra 1919. Dermed ble det skapt en profesjonsstyrt legeutdanning utenfor universitetet, og medisinstudiet ble gjort om til grunnutdanning.

Legeforeningen arbeidet kontinuerlig med å gjøre spesialistutdanningen bedre. Spesialistkomiteene ble det viktigste og mest innflytelsesrike organet i utviklingen av regelverket og innholdet i spesialistutdanningen. Arbeidet i disse komiteene hvilte på en betydelig ubetalt innsats.

I 1965 ble de såkalte Bodø-reglene vedtatt. De nye reglene la grunnlaget for en mer systematisert utdanning. Spesialistutdanningen fikk et sterkere preg av utdanning, med teoretisk opplæring, obligatoriske kurs og undervisningsprogram.

Hovedansvaret for gjennomføringen av spesialistutdanningen lå lenge hos den enkelte overlege. Dette ble endret på 1980-tallet. Da gjorde Legeforeningen spesialistutdanningen mer målrettet, systematisk og effektiv. I 1989 fantes det dermed målbeskrivelser med ferdighets- og kunnskapskrav og gjennomføringsplaner for hver enkelt spesialitet. Med målbeskrivelsene ble det for første gang knyttet definerte læringsmål til spesialistutdanningen (1, 2).

Debatt om godkjenningen

I over 90 år var det Legeforeningen som godkjente spesialistene. Det var ikke opplagt at det skulle bli slik. Allerede i 1913 foreslo et utvalg i Legeforeningen å legge oppgaven til



UTVIKLING: Gjennom 100 år har spesialistutdanningen gått fra kollegial selvjustis til lovbasert spesialistkompetanse. Her fra hjerteavdelingen på Akershus universitetssykehus. Foto: Ahus

det daværende Helsedirektoratet. Den daværende medisinaldirektør Michael Holmboe mente derimot at foreningen selv var bedre skikket til å påta seg oppgaven. Dette ble også den løsningen Legeforeningen etter hvert selv skulle foretrekke.

Også i 1967 ble det debatt om hvem som skulle godkjenne spesialistene. Et offentlig utvalg leverte en innstilling om at Norge burde gjøre som sine naboland, og overlate spesialistutdanningen til staten. Utvalget var kritisk til at en «privat forening» kontrollerte et felt med en så stor samfunnsmessig betydning. Likevel lot daværende helsedirektør Karl Evang spørsmålet ligge.

I 1982 trådte en ny legelov i kraft. Et samlet utvalg gikk inn for at staten skulle få det formelle ansvaret for spesialistutdanningen. Samtidig mente utvalget at Legeforeningen hadde en unik erfaring og ekspertise på området, og foreslo derfor at foreningen fortsatt måtte spille en viktig rolle. Både Sosialdepartementet og Stortinget sluttet seg til. Som følge av legeloven skulle ikke landsstyret i Legeforeningen lenger bestemme spesialistutdanningens form og innhold, men gi anbefalinger til departementet. Foreningen skulle også godkjenne spesialister med delegert myndighet.

Presset øker

Utover i 1990-årene økte det politiske presset mot Legeforeningens rolle i spesialistutdan-

ningen, og etter flere debattrunder orienterte helseminister Bjarne Håkon Hanssen i 2009 om at Helsedirektoratet skulle overta ansvaret for spesialistutdanningen. Det var først og fremst godkjenningsordningen som ble opplevd som uheldig, fordi Legeforeningen ifølge departementet hadde så stor reell og potensiell makt at det svekket myndighetenes kontroll med utforming og organisering av spesialisthelsetjenesten.

Overtakelsen av spesialistgodkjenninger skjedde i 2011. Nå skulle ikke Legeforeningen lenger godkjenne spesialister eller resertifisere spesialister i allmennmedisin.

Til tross for at det er staten som nå godkjenner legespesialistene, gjør spesialistkomiteene fortsatt et viktig dugnadsarbeid. De utarbeider anbefalinger til læringsmål, læringsaktiviteter og vurderingsformer for den enkelte spesialitet. Disse blir deretter overlevert fra Legeforeningen til Helsedirektoratet.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

LITTERATUR:

- 1 Haave P. Spesialistutdanningen 100 år. Foredrag.
- 2 Spesialistutdanningen av leger. Oslo: Den norske legeforening, 2009. <https://legeforeningen.no/PageFiles/31669/Heftet%20.pdf> (11.3.2019).

Balanseskunstnerne

– Vi jobber for å muliggjøre balanseskunsten mellom det å være kliniker, forsker og underviser, sier Liv Ariane Augestad i LVS.

Den unge, engasjerte forskeren har ledet Foreningen for leger i vitenskapelige stillinger (LVS) i halvannet år.

– Hva legger du i balanseskunst?

– Jeg tenker at det ofte er slik at leger som forsker kan falle litt mellom to stoler. På klinikersiden tenker jeg at det særlig har konsekvenser for lønnsutviklingen eksempelvis fordi det tar lengre tid å bli spesialist, mens det på forskningsiden har konsekvenser for hvordan legen kan posisjonere seg i forhold til andre faggrupper som ikke bruker tid på klinisk erfaring. Skal man bruke tid på å opparbeide seg klinisk kompetanse, så sakker man på en måte tilbake i forskerkarrieren, selv om klinisk erfaring i mange tilfeller er en forutsetning for å få gjennomført forskningen.

– Hvorfor bør leger forske?

– Det er viktig at leger forsker fordi så mye av den kliniske virksomheten hviler på forskning. Samtidig bør det ikke være et skarpt skille mellom klinisk virksomhet og forskning. Mye av forskningen har jo nettopp rot i problemer i klinisk virksomhet. Det er også viktig for den offentlige helsetjenesten at leger har incentiver til å forske for å forske frem og ta i bruk ny kunnskap. Jeg mener dessuten at den beste måten å vurdere andres forskning og hvilke implikasjoner den har for klinisk virksomhet, er at man selv har forsket.

LVS

Foreningen for leger i vitenskapelige stillinger (LVS) er en yrkesforening under Den norske legeförening.

Foreningen organiserer leger som har hovedarbeidssted ved universiteter, høyskoler, forskningsinstitusjoner, o.l., samt leger som er ansatt i forskningsstillinger ved helseforetakene, og leger som har bistillinger ved forannevnte institusjoner.

Styret består blant av representanter fra alle universiteter med medisinstudium. Foreningen hadde per 1.2.2019 788 medlemmer, hvorav 334 er spesialister. I overkant av 40 prosent av medlemmene er under 50 år.

Foreningen avholder sitt årsmøte i april.



FORSKERNES TALSKVINNE: Liv Ariane Augestad og LVS ønsker mer fokus på antall ansatte i midlertidige stillinger ved universitetene. Foto: Lise B. Johannessen

– I en lederartikkel i foreningens medlemsblad LVS-info tar du opp utfordringen ved at svært mange forskere er ansatt i midlertidige stillinger. Gjør dere noe med dette?

– Vi forsøker å være pådrivere og i størst grad prøve å påvirke myndighetene som igjen påvirker universitetene. På vårt årsmøteseminar kommer rektor Svein Stølen ved Universitetet i Oslo (UiO). Vi har bedt ham redegjøre for UiOs strategi for å få ned andelen ansatte i midlertidig stilling. Det er ikke så lenge siden Legeföreningen og Spekter ble enige om at LIS-ene skal ha fast ansettelse. Jeg håper derfor at det, nå som det er stadfestet, også blir mer fokus på midlertidigheten ved universitetene. Finansiering av forskning er i stor grad basert på prosjekter, men det betyr ikke at forskernes ansettelsesforhold behøver å være prosjektbasert: Universitetene skal drive med forskning i overskuelig framtid, og trenger forskere.

Fra myndighetshold har man i lengre tid sagt at midlertidigheten i akademia skal ned, uten at mye har skjedd. Akkurat nå er det oppmerksomhet rundt temaet fordi den nye langtidsplanen for forskning og høyere utdanning nylig ble lagt frem i Stortinget. I den forbindelse har flere fra opposisjonen gitt uttrykk for at det er problematisk med midlertidighet, og har presset på for at det skal komme sterkere regulering. Slik saken står nå har forsknings- og høyere utdanningsminister Iselin Nybø ikke etterkommet dette kravet, men skal møte rektorene ved universitetene for å høre om deres planer for å få ned midlertidigheten.

Jeg har også et «hjerterbarn» når det gjelder medisinstudiet. Det er trist dersom framtidige leger i Norge går glipp av god undervisning fordi lønns- og arbeidsvilkårene gjør at universitet mister dyktige folk. Man vil jo gjerne ha de beste til å undervise – det påvirker hele helsevesenet. Det er dessuten veldig viktig at leger som underviser både har klinisk og vitenskapelig erfaring, og at de evner å formidle dette til studentene.

– Hva er foreningens hovedfokus og viktigste oppgaver nå og i tiden som kommer?

– Vår kjerneoppgave er å sørge for lønns- og arbeidsvilkår for leger som forsker. I tillegg spiller vi også en rolle når det gjelder forskningspolitikk. Myndighetene kommer stadig med nye reguleringer og forslag og vi prøver å gi innspill på alt som er relevant for medisinsk forskning. Det henger jo også sammen med legeforskernes arbeidsvilkår.

Trenger 600 nye allmennleger i spesialisering i året

Nå er det nedsatt et nytt universitets- og høyskolelovutvalg som skal se på endringer i universitets- og høyskoleloven. I den forbindelse har vi vært på møter med utvalget og kommet med våre innspill.

Vi har også invitert statsråd Iselin Nybø til vårt årsmøte nettopp for å prate om dette med midlertidighet. Hun hadde dessverre ikke anledning til å komme, men vi håper å få med en annen representant for myndighetene.

Tidligere har det vært vanskelig å få til endringer hva gjelder lønn ved universitetene. Siden 2016 har det kommet et betydningsfullt skifte i lønssystemet på universitetene, ved at lønnsmassen i Akademikerne fordeles lokalt. Her vil det bli en del arbeid framover for å sikre at legene kommer godt ut, eksempelvis at det å ha en spesialitet i større grad oppfattes som en kompetanse og gjenspeiles i lønnsnivået.

– Du overlater nå roret til andre?

– Jeg har vært med i styret en stund, og vil fortsatt gjerne bidra, men jeg synes også det er viktig å få inn nye folk. Jeg rykket nok opp som leder både fordi jeg virket litt engasjert og fordi det var et generasjonsskifte. Foreningen ble startet av noen ildsjeler på 1990-tallet, men det har vært rekrutteringsutfordringer i mellomgenerasjonen – kanskje relatert til midlertidighet og usikre arbeidsforhold? Nå har yngre krefter tatt over, men vi trenger å få flere engasjert for å få løftet våre saker både innad i Legeforeningen og utad mot universitet og myndigheter.

Samtidig synes jeg det er gøy. På den ene siden er det viktig å kjempe for arbeidsvilkårene for leger som forsker, på den andre siden er det viktig for den medisinen som utføres i Norge – fordi det stadig kommer mye ny forskning.

– Dere deler årlig ut Orkideprisen. Hvorfor er det viktig å ha en slik pris?

– Det har med det foreningen står for. Det er en pris for det man har gjort for å fremme leger som vil forske – en påskjønnelse for de som står på for fellesskapet og som drar andre med seg. Det er jo litt uselvvisk, og det synes jeg fortjener en oppmerksomhet.

LISE B. JOHANNESSEN

lise.berit.johannessen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Leger som går av med pensjon, fremtidig befolkningsvekst og reduksjon i arbeidsbelastningen blant fastleger, krever en solid økning i antallet ALIS-stillinger, viser ny rapport.

Rapporten som er utarbeidet av Helsedirektoratet, Legeforeningen og KS fremskriver behovet for allmennleger i spesialisering (ALIS) i et tiårsperspektiv (1).

600 flere ALIS er et konservativt anslag

Beregningene er basert på ulike scenarier. Samlet sett viser rapporten at 626 ALIS må på plass årlig for å erstatte leger som går av pensjon, håndtere fremtidig befolkningsvekst og redusere arbeidsbelastningen fra dagens høye nivå på 55, 6 timer i uken.

– Legeforeningen har krevd 500 nye ALIS i året. Disse tallene viser at vi trenger å øke rekrutteringstakten betydelig skal vi kunne levere gode legetjenester i kommunene de neste årene. Blir vi hengende etter fra starten av, vil legebehovet vokse seg større fra år til år. Det må handling til skal vi komme oss opp av hengemyra, sier Tom Ole Øren, leder i Allmennlegeforeningen.

De senere årene er det kommet flere kompetansekrav for leger som jobber i kommunen. Rapporten har derfor også beregnet kostnadene ved innføring av de nye kompetansekravene.

Rekrutteringstiltak for allmennleger

Legeforeningen, Helsedirektoratet og KS har jobbet frem enda en rapport om forslag til rekrutteringstiltak for allmennleger. Her beskrives rekrutteringstiltak for ALIS som er næringsdrivende, har fastlønn og ALIS uten-

for fastlegeordningen, eksempelvis sykehjem og Kommunal akutt døgnhet (KAD) (2).

– Her listes det opp mange gode tiltak som kommuner og staten kan benytte for å løse rekrutteringskrisen. Ikke minst bør kommunene se hvordan næringsdriftsmodellen kan gjøres mer attraktiv for unge leger, sier Tom Ole Øren.

Rapporten beskriver noen felles prinsipper som gjelder alle tre ansettelsesforhold. Blant annet at ALIS har eget listeanvar, men at disse legene kan tilbys kortere lister. Det er også viktig å tilrettelegge for at leger blir i jobben. Rapporten peker i tillegg på at rekrutteringstiltakene må ivareta kontinuiteten i relasjonen mellom lege og pasient og sikre stabilitet i legetjenesten.

– Det er viktig at tiltakene ikke bare løser en akutt krise her og nå. Stabilitet i legetjenestene er et mål i seg selv, understreker Øren.

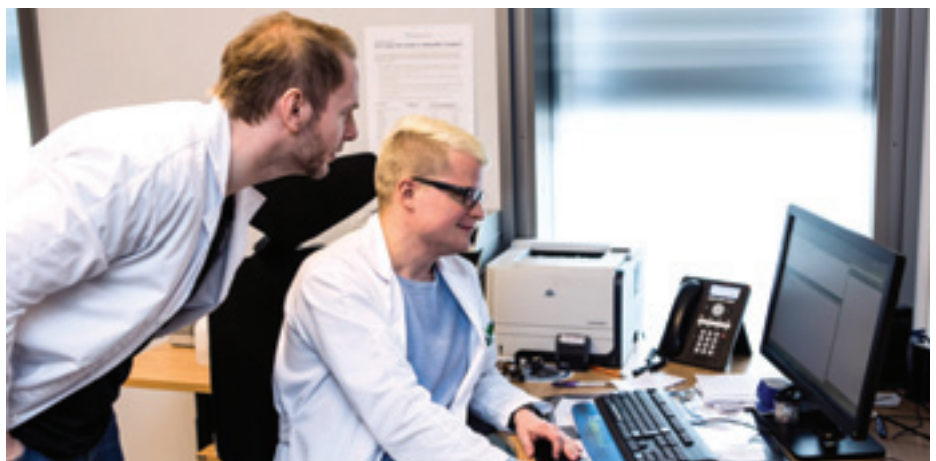
Rapportene er utarbeidet av en arbeidsgruppe med representanter fra staten, KS og Legeforeningen, også kalt trepartssamarbeidet. Uenigheter mellom partene er lagt inn som særmerknader i rapportene. Trepartssamarbeidet møtes jevnlig for å diskutere utfordringer og løsninger for fastlegeordningen og de kommunale legetjenestene.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

LITTERATUR

- 1 Spesialistutdanningen i allmennmedisin. Oslo: Helsedirektoratet, 2019.
- 2 Allmennleger i spesialisering (ALIS). Del 2 av 2. Oslo: Helsedirektoratet, 2019.



TRENGER FLERE ALIS: Beregningen av behovet er basert på ulike scenarier. Foto: Legeforeningen/Thomas Barstad Eckhoff

Fortsetter samarbeidet med den malawiske legeforening

Legeforeningen har siden 2015 finansiert et samarbeidsprosjekt med Society of Medical Doctors of Malawi (SMD). Hensikten var å styrke legenes faglige rolle i Malawi.

En viktig målsetting for prosjektet har vært at SMD skal være en organisatorisk og økonomisk bærekraftig forening etter prosjektets slutt. I tillegg skal foreningen være en arena for diskusjon av faglige og etiske spørsmål, kvalitet i helsetjenesten og legenes velferd.

I kontrakten Legeforeningen inngikk med SMD i 2015 ble de enige om at foreningen skulle oppfylle følgende mål i løpet av prosjektperioden:

Samarbeidsprosjektet med Society of Medical Doctors ble avsluttet høsten 2018. Evalueringen har vist at prosjektet har nådd målene om å styrke sekretariatet i SMD, øke rekruttering av medlemmer og å bli en dialogpartner med myndighetene i helse-spørsmål.

Legeforeningen ønsker nå å videreføre samarbeidet med et nytt treårs prosjekt med formål om å utvikle en spesialistutdanning for leger i Malawi gjennom Malawi College of Physicians and Surgeons.

Har styrket rollen som talerør opp mot myndighetene

Siden oppstarten av prosjektsamarbeidet har SMD viet mye ressurser til å styrke sin rolle i utviklingen av helsevesenet i Malawi og bedre legers arbeids- og lønnsforhold. Det siste har ofte skjedd i nært samarbeid med Doctors Union of Malawi, en fagforening for leger i spesialisering ved offentlige sykehus. Ett eksempel var en konflikt med myndighetene i 2015 da 51 nyutdannede leger ikke fikk turnusplass, samtidig som over 80 prosent av stillingene for legespesialister ikke var besatt.

I begynnelsen av prosjektperioden ansatte SMD to personer til sekretariatet, og de ser nå på muligheten for å ansette en lege. Flere av oppgavene sekretariatet påtar seg, krever god kjennskap til helsetjenesten. De har også styrket medlemstjenestene.

Målet var at 80 prosent av legene skulle være medlemmer ved prosjektslutt. Da prosjektet startet hadde foreningen



GOD DIALOG MED MYNDIGHETENE: Dr. Amos Nyaka, president i Society of Medical Doctors of Malawi (t.v.) med Dr Thompson Mpinganjira fra myndighetene her på den årlige konferansen i 2018. Foto: SMD

150 medlemmer. I 2018 var dette økt til 450, men samtidig var antall leger økt til 900. De fleste av disse er nyutdannede som sannsynligvis ennå ikke er kommet i jobb. Opprettelsen av et college og en bedre spesialistutdanning vil kunne bidra til at antallet medlemmer øke.

Et viktig grep foreningen har gjort for å styrke kommunikasjonen med medlemmene er å etablere en hjemmeside: www.smdmalawi.com. Her er det lagt opp til at leger kan melde seg inn elektronisk.

I Malawi er det store avstander, men ingen fungerende offentlig transport og det er dyrt å leie bil. Dette er et hinder for å oppsøke medlemmer. Foreningen har nå skaffet seg en liten bil som gjør det enklere å komme rundt og holde lokale medlemsmøter.

To spesialitetsforeninger; foreningene for obstetrik og gynekologi og for pediatri har valgt å knytte seg til Society of Medical Doctors. Dette er to av få spesialitetsforeninger i Malawi, og SMD hjelper dem med å avholde årsmøter og kommunisere med medlemmene. SMD arbeider med å lage avtaler med foreningene om en avgift for å benytte seg av sekretariatstjenestene.

Nytt, spennende prosjekt

SMD har i løpet av prosjektperioden oppnådd god dialog med myndighetene. Kontakten har blant annet dreid seg om å etablere en institusjon som kan ha ansvaret for

spesialistutdanningen. De er nå blitt enige med myndighetene om å etablere Malawi College of Physicians and Surgeons som skal ligge under Society of Medical Doctors.

En viktig grunn til at myndighetene tar foreningen med på rådslag om utviklingen av helsetjenesten og også har godtatt at colleget blir lagt under SMD, er at foreningen er en faglig forening.

Til tross for dette peker SMD på behovet for en sterk fagforening for leger i landet. Medical Doctors Union of Malawi finnes allerede, men denne foreningen har ligget brakk noen år og slitt med kapasitet og organisering. Etter at SMD de senere årene har fått konsolidert sekretariatet, ønsker de å se på hvordan de kan styrke forholdet til fagforeningen. SMD oppfordrer også sine medlemmer til å bli medlem i fagforeningen og vice versa.

Malawi College of Physicians and Surgeons (MCPS) skal være en uavhengig institusjon som vil begynne arbeidet sitt med å utvikle nasjonale standarder til spesialistutdanningene og krav til utdanningsinstitusjonene. Prosjektet vil totalt bestå av tre deler.

LISE B. JOHANNESSEN

lise.berit.johannessen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Fruktbare diskusjoner for å løfte faget

Med en felles målsetting om å styrke Legeforeningens faglige stemme møttes sentralstyret og fagstyret for første gang.

Fagrådet ble formelt opprettet i september 2018. Da ble også styret valgt med Cecilie Risøe som leder. Formålet med å opprette fagrådet er å bedre grunnen for en fornyet og styrket fagakse i foreningen.

Bred ekstern kontaktflate

Leder Cecilie Risøe, som selv har erfaring som leder i Norsk Cardiologisk Selskap og som sentralstyremedlem i Legeforeningen, orienterte sentralstyret om fagstyrets første måneder. Styret ble valgt 26. september i fjor.

– Vi har så langt jobbet for å få en bred ekstern kontaktflate, og vi har hatt flere møter og kommende avtaler – blant annet med Legemiddelverket og Sykehusinnkjøp, sa Risøe.

Hun fortalte også at de hadde fått flere henvendelser fra de fagmedisinske foreningene.

– Faktisk flere enn forventet. Vi har også lav terskel for å ta opp disse henvendelsene

på styremøtene. Det er gode saker. Jeg opplever at vi fyller en funksjon som ikke har vært i Legeforeningen før. Det er interessant, påpekte Risøe.

Imponert over arbeidet

Fagstyret jobber også for å få på plass sekretariatstøtte. Det jobbes også med andre organisatoriske saker, i tillegg til faglige diskusjoner, fortalte Risøe.

– Vi skal skape et klima der det å sitte i det fagmedisinske styret ikke er en plikt, men noe etterlengtet og som gir en følelse av at «nå er det endelig min tur». Vi er spente på sentralstyrets forventninger og samarbeidet, hvordan vi sammen kan bidra til å få det beste ut av Legeforeningen, sa Risøe.

Marit Hermansen understreket at hun var imponert over jobben fagstyret har lagt ned så langt.

– Dette illustrerer på mange måter den store viljen som er i Legeforeningen for å få til ting. I sentralstyret har vi også diskutert hvilke oppgaver vi skal fordele mellom oss og fagstyret, som gjør at alle lykkes, sa Hermansen.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling



**DEN NORSKE
LEGEFORENING**

SENTRALSTYRET 2017–2019

President Marit Hermansen
Visepresident Christer Mjåset
Ole Johan Bakke
Anja Fog Heen
Jon Helle
Anne-Karin Rime
Kirsten Rokstad
Eivind Valestrand
Tom Ole Øren

SEKRETARIATSLEDELSEN

Generalsekretær Geir Riise
Samfunnspolitisk avdeling,
avdelingsdirektør Jorunn Fryjordet
Jus og arbeidsliv, avdelingsdirektør
Lars Duvaland
Medisinsk fagavdeling, avdelings-
direktør Bjarne Riis Strøm
Økonomi- og administrasjons-
avdelingen, avdelingsdirektør
Erling Bakken

POSTADRESSE

Den norske legeforening,
Postboks 1152 Sentrum,
0107 Oslo

BESØKSADRESSE

Legenes hus, Akersgt. 2,
inngang fra Christiania torv, Oslo

Telefon: 23 10 90 00

Faks: 23 10 90 10

Oversikt over sentralstyrets
epostadresser, se
legeforeningen.no/sentralstyret
Ansattes epostadresser finnes på
legeforeningen.no/kontakt



GOD STEMNING: Det var gode diskusjoner og god stemning da sentralstyret og fagstyret hadde sitt første felles møte. Foto: Vilde Baugstø. Fra v. Thea Falkenberg Mikkelsen og Asbjørg Stray-Pedersen (fagstyret), Ole Johan Bakke, Tom Ole Øren, Kirsten Rokstad, Marit Hermansen og Christer Mjåset (sentralstyret), Ingvild Bauge, Cecilie Risøe, Petter Brelin, Ishita Barua, Ståle Onsgård Sagabråten (fagstyret), Anne-Karin Rime (S), Siri Tau Ursin (F), Gry Dahle (F) og Eivind Valestrand (S).

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, Gro Karine Rosvold
Birkeland, Kåre Inge
Bjørner, Trine
Bramness, Jørgen Gustav
Brantsæter, Arne Broch
Bratlid, Dag
Brattebø, Guttorm
Braut, Geir Sverre
Bretthauer, Michael
Brodal, Per Alf
Brustugun, Odd Terje
Braarud, Anne-Cathrine
Bøhmer, Ellen
Chaudhry, Farrukh Abbas
Christiansen, Rolf Espen Falk
Claudi, Tor
Dale, Ola
Dietrichs, Espen
Døllner, Henrik
Ebbing, Cathrine
Ellingsen, Christian Lycke
Engebreetsen, Lars
Engelsen, Bernt
Eri, Lars-Magne
Eskild, Anne
Flottorp, Signe Agnes
Flægstad, Trond
Fredheim, Olav Magnus
Fretheim, Atle
Frich, Jan

Fønnebø, Magne Vinjar
Førde, Reidun
Gilbert, Mads
Gillhus, 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.
Heier, Hans Erik
Holland, Åslaug
Hilt, Bjørn
Hjartåker, Anette
Hjelmesæth, Jøran Sture
Hofmann, Bjørn
Hokland, Bjørn M.
Holme, Øyvind
Holmøy, Trygve
Houge, Gunnar
Hunskår, Steinar
Husebekk, Anne
Høye, Sigurd
Høyemork, Siv Cathrine
Haarr, Dagfinn
Haave, Per
Haaverstad, Rune
Ihle-Hansen, Hege
Iversen, Ole-Erik
Jacobsen, Geir Wenberg
Jakobsen, Jarl Åsbjørn
Jenum, Anne Karen

Johansen, Rune
Johansen, Truls E. Bjerklund
Juel, Niels Gunnar
Jørgensen, Anders Palmstrøm
Kerty, Emilia
Kirkengen, Anna Luise
Kiserud, Torvid Waldemar
Kran, Anne-Marte Bakken
Kristiansen, Ivar Sønbo
Krohg-Sørensen, Kirsten
Krohn, Jørgen Gitlesen
Kurz, Kathinka Dæhli
Kvestad, Ellen
Kørner, Hartwig
Lang, Astri M.
Larsen, Alf Inge
Larsen, Øivind
Lassen, Hanne Løvdal
Lie, Anne Kveim
Lillebø, Kristine
Lærum, Ole Didrik
Løberg, Magnus
Madsen, Steinar
Mahesparan, Rupavathana
Meisingset, Tore Wergeland
Meland, Eivind
Midelfart, Anna
Mørch, Kristine
Nakken, Karl Otto
Nakstad, Per Hjalmar
Nessa, John N.
Nestaas, Eirik
Nielsen, Rune
Nilsen, Kristian Bernhard
Nordbø, Svein Arne
Nordrehaug, Jan Erik
Nylenna, Magne
Olsen, Anne Olaug
Os, Ingrid
Paulssen, Eyvind J.
Paus, Benedicte
Pihlstrøm, Lasse
Prescott, Trine
Pukstad, Brita Solveig
Raknes, Guttorm
Randsborg, Per-Henrik
Ranhoff, Anette Hylene
Reed, Wenche
Reiso, Harald

Retterstøl, Kjetil
Risnes, Kari Ravndal
Risøe, Cecilie
Rogde, Sidsel
Rogne, Tormod
Rosvold, Elin Olaug
Ræder, Johan C.
Rørtveit, Guri
Salvesen, Kjell Åsmund
Salvesen, Rolf
Samersaw-Lund, Miriam May Brit
Sandberg, Mårten
Schiøtz, Aina
Simonsen, Gunnar Skov
Skjeldestad, Finn E.
Slørdal, Lars Johan
Solberg, Steinar K.
Sorteberg, Angelica
Spigset, Olav
Staff, Annetine
Steinsvåg, Sverre K.
Stray-Pedersen, Asbjørg
Sundsford, Arnfinn S.
Søreide, Kjetil
Tanbo, Tom G.
Thommessen, Bente
Tjønnfjord, Geir E.
Tysnes, Ole-Bjørn
Uhligh, Tillmann Albrecht
Ulvestad, Elling
Valeur, Jørgen
Vettrhus, Morten
Wallenius, Marianne
Wergeland, Ebba
Westin, Andreas Austgulen
Wiseth, Rune
Wold, Cecilie Bendiksen
Wyller, Torgeir Bruun
Zahl, Per-Henrik
Zeiner, Pål
Øiesvold, Terje
Øksengård, Anne Rita
Ørstavik, Kristin
Øymar, Knut
Aasen, Tor
Aasland, Olaf
Aasly, Jan
Aavitsland, Preben



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

TIDSSKRIFTETS FORMÅL

Legeforeningen utgir Tidsskrift for Den norske legeforening som medlemsblad og medisinskvitenskapelig tidsskrift. Tidsskriftet skal:

- › være et organ for medisinsk utdanning som stimulerer til faglig vedlikehold og fornyelse for legen som allmenn kliniker
- › stimulere til medisinsk forskning og fagutvikling
- › bidra til holdningsdanning hos legene
- › videreutvikle etiske og kulturelle idealer i den medisinske tradisjon
- › fremme den helsepolitiske debatt

© Tidsskrift for Den norske legeforening

Gjengivelse av artikler, tabeller og illustrasjoner er kun tillatt med skriftlig tillatelse fra forfatterne og redaksjonen og med Tidsskrift for Den norske legeforening som kildeangivelse. Det gjelder både for trykt og elektronisk gjengivelse.

REDAKSJONEN

Sjefredaktør Are Brean

Assisterende sjefredaktør Ragnhild Ørstavik

Redaksjonssjef Merete Kile Holtermann

Digitalsjef Einar Ryvarden

Markedssjef Ellen Bye Knutsen

Vitenskapelig redaktør Siri Lunde Strømme

Medisinske redaktører

Lars Frich, Petter Gjersvik, Inge Rasmus Groote, Jon Magnus Haga, Erlend Hem, Mette Kalager, Marton König, Tor Rosness, Martine Rostadmo, Øyvind Stople Sivertsen, Ketil Slagstad, Kari Tveito, Liv-Ellen Vangsnes

Produksjonssjef Berit Seljebotn

Visuelt ansvarlig Lotte Grønneberg

Grafisk designer Hilde Lorentzen

Journalist Irene Thoresen Rønold

Manusredaktører

Marit Fjellhaug Been, Stig Rognes

Tekniske redaktører Julie Didriksen, Gunn Marit Seberg, Paulina Ślusarczyk

Redaksjonskonsulenter

Anne-Britt Dahl, Jorunn B. Kvarme

Markedskoordinatorer

Njål H. Anderssen, Tina Bjørnstad

Faste medarbeidere

Haakon B. Benestad, Kristoffer Brodwall, Kathrine Frey Frøslie, Ruth Halsne, Martin Hotvedt, Rita Gamlem Kristiansen, Charlotte Lunde, Stian Lydersen, Petter Morten Pettersen, Are Hugo Pripp, Kaveh Rashidi, Jannike Reymert, Jo Røislien, Rune Skogheim, Eva Skovlund, Christina Svanstrøm, Elisabeth Swensen, Magne Thoresen, Kari Toverud, Marit Tveito

Setterredaktører

Michael Bretthauer, Jan Frich, Pål Gulbrandsen, Magne Nylenna, Guri Rørtveit, Kristin Viste

Redaksjonskomité

Erik Magnus Berntsen, Mette Brekke (leder), Cathrine Ebbing, Kashif Faiz, Anne Høye, Ane Brandtzæg Næss, Torben Wisborg

KONTAKT

Legenes Hus

Akersgata 2
Postboks 1152 Sentrum
0107 Oslo

Sentraltbord: 23 10 90 00
www.tidsskriftet.no

redaksjonen@tidsskriftet.no
annonser@tidsskriftet.no
oversettelse@tidsskriftet.no

Utgifter

Den norske legeforening
Generalsekretær Geir Riise

Opplag 31 950

Antall utgivelser 18 numre per år
ISSN 0029-2001

Grafisk produksjon 07 Media

I NESTE NUMMER

Hodepine

CK-stigning etter trening

Vitamin D-tilskudd i høy dose

Oddsratio

Ord som forsvinner



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).

