



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING



Kan det være covid-19?

Ulike sykdomsbilder
ved koronasmitte

SIDE 624, 680, 683, 686, 688, 691

De 42 første pasientene med
covid-19 ved Bærum sykehus

SIDE 662

Koronapandemien endrer
helsevesenet

SIDE 622, 623, 626, 634, 638, 642, 644

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

Norges mest komplette oversikt
over ledige legejobber

Her finner du ledige stillinger i offentlig og privat sektor, i alle
helseforetak og kommuner i Norge

Få varsling på e-post om nye, relevante jobber

legejobber.no

Forskningsens fartshumper



ARE BREAN
SJEFREDAKTØR

Verden har aldri tidligere sett en så rask og massiv forskningsinnsats knyttet til ett enkelt område som nå. Koronavirusforskningen sprenger kapasiteten til tradisjonell kvalitetssikring. I flere mindre fagfelt er det nå ikke nok eksperter til å fagfelleverdure alt så hurtig som det kreves – for «alt» er viktig og må raskt ut.

En av konsekvensene er en enorm økning i antallet manuskripter publisert på såkalte preprint-servere, som tilbyr publisering uten fartsbegrensning. En av de største, medRxiv, rapporterer om over hundre ganger så mange nedlastinger som før pandemien. Men preprint-manuskripter er bare vurdert av forskerne selv, og har ikke passert forskningens fartshumper – den trauste og møysommelige vitenskapelige vurderingen som fagfeller og tidsskrift-redaksjoner står for. Når generelle aviser og medier uten trening i å kritisk vurdere vitenskap skal fortelle sine lesere om det siste nye, går det poenget lett hus forbi. Det har i mange tilfeller gitt medvind til både «fake news» og konspirasjonsteorier. Nå har flere preprint-servere selv tatt grep og stilt krav om ekstern vurdering av manuskriptene før de publiseres. Dermed nærmer de seg mer tradisjonell vitenskapelig publisering. Fartshumper er kjedelige for den som vil fort frem. Men de gjør verden tryggere for oss alle.

LES I DETTE NUMMERET

De første covid-19-pasientene ved et norsk lokalsykehus

Fra 9. til 31. mars ble 42 pasienter med covid-19 innlagt ved Bærum sykehus. 28 pasienter var menn og median alder 72,5 år. De vanligste symptomene var feber, redusert allmenntilstand, dyspné og hoste. Minst ni pasienter fikk et svært alvorlig sykdomsforløp. Med mulig unntak for NEWS2-skår var vanlig brukte kliniske skåringsverktøy lite egnet til å identifisere pasienter med høy risiko for alvorlig forløp. Artikkelen, som ble mottatt 2. april og fagfellevurdert, revidert og publisert på nett i løpet av syv dager, gir verdifull kunnskap om symptomer, funn og sykdomsforløp hos pasienter som innlegges med covid-19 på norske sykehus.

SIDE 662

Koronapandemien endrer helsevesenet

Driften ved alle norske sykehus er lagt om. Covid-19-pasienter får god palliativ behandling, pleie og omsorg samtidig som personalet beskyttes mot smitte. Pårørendes behov må også ivaretas. Kreftpasienter som får immunterapi og cellegift, og pasienter som bruker biologiske legemidler, antas å være særlig utsatt ved smitte. Fødeavdelinger må ha beredskap for fødende med koronasmitte.

Hvordan er situasjonen i fattigere deler av verden? «Dersom pandemien rammer så hardt som vi nå har grunn til å frykte, er det fare for at Afrika igjen blir liggende med brukket rygg», skriver infeksjonslege Marius Trøseid, som nylig arbeidet ved et lokalsykehus i Tanzania.

SIDE 622, 623, 626, 634, 638–45

Kryssimmunitet og antistoffer mot koronavirus

Det nye koronaviruset sars-CoV-2 rammer noen hardt, mens de fleste av oss synes å være beskyttet mot smitte og utvikler kun milde eller ingen symptomer. Kan antistoffer og T-celler mot sesongkoronavirus, altså en kryssimmunitet, helt eller delvis forklare denne observasjonen? Kan beskyttende antistoffer fra personer med gjennomgått covid-19-sykdom brukes til å behandle alvorlig syke covid-19-pasienter?

SIDE 650

FORSIDE



Illustrasjon © Mari Kanstad Johnsen

Hvem er smittet av sars-CoV-2? Det er ikke så enkelt å vite. De som blir syke, har gjerne uspesifikke symptomer. Feber, hodepine, sår hals og hoste kan like gjerne være tegn på annen luftveisinfeksjon. Noen har helt andre presenterende symptomer, som magesmerter, kvalme og oppkast. Eldre pasienter kan få akutt funksjonssvikt. Tap av luktesans kan være eneste symptom. Covid-19 kan også gi stille hypoksemi, som kan være fatalt og er lett å overse. Også ved negativ nasofarynksprøve kan det være covid-19. Alt dette er illustrert i fem korte kasuistikker i dette nummeret. Vi er glade for at travle klinikere har delt dem med oss og med verden. Forsiden er tegnet av Mari Kanstad Johnsen. Flere av hennes arbeider kan du finne her: marikajo.com

Fra redaktøren

- 621 De som står fremst
Are Breen

Leder

- 622 Kreftbehandling og covid-19
Odd Terje Brustugun
- 623 Når covid-19 møter afrikansk helsevesen
Marius Trøseid
- 624 COVID-19 anosmia
Therese Ovesen

DEBATT

Kommentarer

- 626 Samtykke og forskning på covid-19
Jacob C. Hølen
- Lazy blader
Ragnar Stien
- 627 Seksjon for behandlingsreiser svarer
Yndis Staalesen Strumse

Debatt

- 630 Dannelse i koronaens tid
Linn Getz
- 634 Pårørende til pasienter med covid-19 trenger oss
Kjell Erik Strømskag, Rigmor Opstad
- 635 Utprøvende behandling for covid-19 bør foregå i randomiserte studier
Marius Trøseid, Olav Lutro, Vidar Ormaasen
- 638 Pandemiberedskap på en fødeavdeling
Johan Kippervik, Tone Selmer-Olsen, Elisabeth B. Magnussen, Tone Shetelig Løvvik
- 642 Kronisk inflammatorisk tarmsykdom og covid-19
Bjørn Moum
- 644 Palliativ behandling av pasienter med covid-19
Anne-Tove Brenne, Arve Nordbø, Siri Steine, Anne Fasting, Maren Anne Berglund, Endre Røynstrand, Nina E. Hjorth
- 646 Legemiddelresistent epilepsi – ikke alltid riktig
Karl O. Nakken, Morten I. Lossius
- 648 Matintoleranse hos barn
Chandra Sekhar Devulapalli

Kronikk	
650	Koronaviruset – kryssimmunitet, flokkimmunitet og vaksineutvikling <i>Ludvig A. Munthe</i>
653	Valproatbehandling av fertile kvinner <i>Marte Helene Bjørk, Thorsten Alfons Gerstner, Erik Taubøll</i>

VITENSKAP

Fra andre tidsskrifter

658	Ingen effekt av antibiotika ved korsryggssmerter
659	Likevel ingen gevinst av vitamin C ved septisk sjokk
660	Blir beslutninger om behandlingsbegrensning fulgt?

Originalartikkel

662	Covid-19: Symptomer, forløp og bruk av kliniske skåringsverktøy hos de 42 første pasientene innlagt på et norsk lokalsykehus <i>Håkon Ihle-Hansen, Trygve Berge, Anders Tveita, Else Johanne Rønning, Per Erik Ernø, Elizabeth Lyster Andersen, Christian Hjorth Wang, Arnlfjot Tveit, Marius Myrstad</i>
-----	--

Kort rapport

669	Postoperativ smerte etter keisersnitt <i>Jenny Bjørnstad, Johan Ræder</i>
-----	--

Klinisk oversikt

672	Bakterielle odontogene infeksjoner <i>Mats Døving, Trude Handal, Pål Galteland</i>
676	Gastrisk adenokarsinom og proksimal ventrikkelpolypose – en sjelden form for arvelig magesekkreft <i>Tom Mala, Dag Tidemand Førland, Hildegunn Høberg Vetti, Caroline Ursin Skagemo, Hans Olaf Johannessen, Egil Johnson</i>

Kort kasuistikk

680	Covid-19 med akutte magesmerter som debutsymptom <i>Hilde Bastøe Sellevoll, Usman Saeed, Victoria Solveig Young, Gunnar Sandbæk, Karsten Gundersen, Tom Mala</i>
683	Covid-19 med nedsatt lukte- og smakssans som eneste symptom <i>Jøran Hjelmesæth, Dagfinn Skaare</i>
686	Covid-19 påvist hos eldre kvinne med akutt funksjonssvikt <i>Bjørn Erik Neerland, Andrea Dobloug, Kristin Grotle Nore, Espen Eliasson Mikaelsen, Arve Halsen, Marc Vali Ahmed</i>

688	Akutt lungesviktsyndrom hos covid-19-pasient med negative nasofarynksprøver <i>Marit Teigen Hauge, Einar Nilsen, Trond Nordseth</i>
691	Covid-19 med stille hypoksemi <i>William Ottestad, Mari Seim, Jens Otto Mæhlen</i>
693	Dislokasjon av kunstig linse <i>Olav Kristianslund, Marius Dalby, Liv Drolsum</i>

Medisin og tall

695	Kan vi stole på subgruppeanalyser? <i>Eva Skovlund</i>
-----	---

Fra laboratoriet

696	Hva er optimal folatstatus? <i>Anne-Lise Bjørke-Monsen, Renate Renstrøm</i>
-----	--

MAGASIN

Intervju

698	Olsvik og organismene <i>Martin Hotvedt</i>
-----	--

Legelivet

703	Spillegalskap <i>Alexander Wahl</i>
704	Når evidensen vakler <i>Andreas Nydal</i>

Språkspalten

705	Gresk hovud, norsk hovudbry <i>Ole Våge</i>
-----	--

Tidligere i Tidsskriftet

707	Den farlige vinterdåpen <i>Julie Didriksen</i>
-----	---

Tidligere i Æsculap

708	STEM NEI! <i>Synne Lofstad</i>
-----	-----------------------------------

Anmeldelser

709	Bøker
-----	-------

Ph.d.-disputaser

711	Avlagte doktoravhandlinger
-----	----------------------------

ANNONSER

- 714 Legejobber
719 Spesialister

AKTUELT I FORENINGEN

Fra presidenten

- 721 Helsetjenesten balanserer
Marit Hermansen

Aktuelt

- 722 Drar stor nytte av videokonsultasjoner under korona-pandemien
724 Forebyggende arbeidsmiljøarbeid i krisetider
726 – Stolte av medisinstudentene
727 Krever flere tiltak for å ivareta arbeidstakere under pandemien
Avtale med Virke om arbeidstidsordninger



Lytt til Tidsskriftets nye podkast

NY EPISODE HVER 14. DAG

I Stetoskopet snakker vi med norske leger om aktuelle problemstillinger og ny forskning.
Stetoskopet finner du der du laster ned podkast.

De som står fremst

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Helsearbeidere er på jobb der hvor smitterisikoen er høyest. De må beskyttes godt nok.

Klinisk arbeid har alltid vært risikofylt: Hver dag handler om å ta beslutninger på usikkert grunnlag. Med covid-19-pandemien har risikoen fått et nytt og skremmende aspekt: Hver dag på arbeid øker risikoen for å pådra seg smitte – og for å bringe den videre til andre pasienter eller hjem til egen familie. Det personlige ansvaret for helsearbeidere oppleves plutselig tredobbelte med ansvar for både pasientenes, egen og egne nærståendes helse.

Smitterisikoen er i høyeste grad reell. I Kina opplevde man i stor utstrekning at smitte ble overført fra helsepersonell til familie-medlemmer (1). I Italia er inntil midten av april 2020 nærmere 17 000 helsearbeidere smittet, og minst 125 leger har mistet livet (2). I enkelte stater i USA utgjør på samme tidspunkt helsearbeidere så mye som 20 % av alle smittede (3). I Storbritannia er antallet helsearbeidere døde av covid-19 minst 96 (4). Mørketallene antas overalt å være store. Risikoen har også et kjønnsaspekt: I USA er 73 % av covid-19-syke helsearbeidere kvinner (3), og i Italia er to tredjedeler av alle smittede helsearbeidere kvinner (2).

Samfunnet har et åpenbart moralsk ansvar for sine helsearbeideres sikkerhet – det er de som står fremst, og de som i samfunnets tjeneste daglig møter den høyeste smitterisikoen. Tragisk nok er det her det har sviktet i mange land. Mangelen på smittevernutstyr i helsevesenet har mange steder vært prekær. En undersøkelse utført i Storbritannia viste at nærmere halvparten av sykehuslegene som gjennomførte aerosolskapende prosedyrer hos covid-19-pasienter, manglet tilstrekkelig verneutstyr, og at nærmere halvparten av allmennlegene ikke hadde tilstrekkelig tilgang på standard munnbind (5). Italienske leger advarer om at mangel på smittevern for helsearbeiderne kan føre til kollaps i helsevesenet (6). Og i USA protesterer helsearbeidere over hele landet mot en omfattende mangel på elementært smittevernutstyr (7).

Gitt de internasjonale erfaringene er det forstemmende at vi heller ikke i Norge har maktet å tilstrekkelig beskytte de som står fremst i virusstriden. I midten av april 2020 rasjonerte noen av landets største helseforetak, Oslo universitetssykehus (OUS) og Akershus universitetssykehus (Ahus), personlig smittevernutstyr til helsearbeidere, samtidig som sykepleiere daglig rapporterte om mangel

på elementært utstyr som åndedrettsvern og munnbind (8). 57 % av helsearbeidere i Oslo som besvarte en undersøkelse i regi av Fagforbundet, hadde følt seg utrygge på jobb på grunn av pandemien, mens 36 % hadde opplevd brudd på smittevernreglene på arbeidsplassen (9). Og på St. Olavs hospital i Trondheim førte mangelen på elementært smittevernutstyr til at sykehuset ikke kunne gå tilbake til normal operasjonskapasitet som planlagt (10).

Vi hadde ingen overkapasitet i helsevesenet før dette begynte. Helsevesenet skal fortsette å behandle syke så lenge pandemien varer, og ikke minst etterpå. Derfor handler det ikke bare om samfunnets og arbeidsgivernes juridiske og moralske plikt til å beskytte helsearbeiderne. Det handler også om å sikre helsevesenets kapasitet. Og det handler om helsearbeidernes tillit til det systemet de er en del av. I Storbritannia har myndighetenes manglende evne til

«Gitt de internasjonale erfaringene er det forstemmende at vi heller ikke i Norge har maktet å tilstrekkelig beskytte de som står fremst i virusstriden»

å beskytte sine helsearbeidere fordypet kløften av mistillit mellom helsearbeidere og myndigheter i et allerede hardt prøvet National Health Service (NHS) (4, 5). Slike erfaringer må tas på alvor. Dette er ikke tidspunktet for helsemyndighetene til å stille urealistiske krav til sykehusene om å håndtere både pandemien og etterslepet av annen behandling samtidig (11), eller til å holde fast på en finansiering som gjør at fastlegekontorer må permittere ansatte midt i helsekrisen (12). Det er når det gjelder som mest, at tilliten settes på prøve.

I en tid der hundretusener av andre arbeidstagere tvinges ut av jobb for å minske smitterisiko, må helsearbeidere gå på jobb der hvor smitterisikoen er aller høyest. Ja visst er de helter. Men de er sårbare helter – og vi plikter å beskytte dem.



ARE BREAN

are.brean@tidsskriftet.no

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

Foto: Einar Nilsen

LITTERATUR

- Adams JG, Walls RM. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. JAMA 2020; 323: 1439–40.
- Nærmere 17.000 helsearbeidere smittet i Italia. Nettavisen 17.4.2020. Lest 22.4.2020.
- Jewett C, Szabo L. Coronavirus is killing far more US health workers than official data suggests. The Guardian 15.4.2020. Lest 22.4.2020.
- Marsh S. Doctors, nurses, porters, volunteers: the UK health workers who have died from Covid-19. The Guardian 21.4.2020. Lest 22.4.2020.
- Rimmer A. Covid-19: doctors still do not have #properPPE. BMJ 2020; 369: m1423.
- Lintern S. Coronavirus: Italian doctors warn protective equipment vital to prevent healthcare system collapse. The Independent 30.3.2020. Lest 22.4.2020.
- Jeffery A. Healthcare workers protest for vital protection equipment. CNBC 18.4.2020. Lest 22.4.2020.
- Lofstad R, Dønvald-Myhre I, Dorholt I. Sykepleiere er redde. Dagbladet 21.4.2020. Lest 22.4.2020.
- Fossheim K, Fjelltveit I, Braaten M et al. Føler seg utrygge på jobb: – Fikk beskjed om å bruke skotrekke som munnbind. TV2.no 13.4.2020. Lest 22.4.2020.
- Dommerud T. Sykehusene forbereder seg på normal drift. Mangel på smittevernutstyr gjør det vanskelig. Aftenposten 16.4.2020. Lest 22.4.2020.
- Fagereng K, De Romijn B. Urealistisk oppdrag til sykehuset fra helseminister Bent Høie. Stavanger Aftenblad 19.4.2020. Lest 22.4.2020.
- Klev NK. Paradoksalt med permitteringer i fastlegjetjenesten. Dagens Medisin 21.4.2020. Lest 22.4.2020.

Kreftbehandling og covid-19

Også i pandemiåret 2020 vil over 34 000 personer i Norge få en kreftdiagnose. Hvordan skal vi sikre disse pasientene tilfredsstillende behandling og oppfølging?

Kreftleger er vant til å prioritere, og ordene *nytte*, *ressurs* og *alvorlig* er en frekvent del av vårt vokabular. I løpet av noen få uker i mars har ordet *ressursknapphet* blitt mer påtrengende. Det er ikke lenger dyre kreftlegemidler vi diskuterer mest. Pandemien gjør at kvaliteten på tilbudet må senkes.

Det er sjelden «blålys-problematikk» innen onkologi, men det meste haster likevel. Utredning skal gå raskt, kurerende behandling må igangsettes, og lindrende behandling skal også tilbys. Hvordan skal dette håndteres i et helsesystem på bristepunktet?

Erfaringer fra kreftomsorgen i det covid-19-rammede Italia begynner å komme. Man er bekymret for forsinkelser som vil kunne ha vesentlig betydning for prognose (1). Også andre aspekter rundt kreftomsorgen vil påvirkes. Målet må være å balansere kapasitetsutfordringer med kvalitet for å sikre at pasientene får en likeverdig behandling, uavhengig av om diagnosen er covid-19 eller annen alvorlig sykdom, som for eksempel kreft (2).

Her hjemme er alle kreftscreeningprogram satt på vent. Dette er det eneste kreftspesifikke tiltaket som er nevnt i Helsedirektoratets notat om prioritering av helsehjelp under covid-19-pandemien (3). Formålet er å redusere kontaktpunkter inn mot helsevesenet og å spare ressurser.

Utredning ved mistanke om kreft bør ikke forsinkes unødig. Vi kan likevel måtte akseptere at terskelen heves. Ved lav mistanke, for eksempel et lite suspekt mammografifunn, kan utredningen trolig utsettes uten at det går vesentlig ut over prognosen. Generelt bør man fokusere på det som er nødvendig for å legge en initial behandlingsplan, og unngå overutredning. Overføring av pasienter mellom sykehus bør unngås om mulig.

Behandling med kurasjonsmål skal prioriteres høyt. De fleste kreftoperasjoner bør gjøres innen korte tidsfrister. Unntak kan være lavrisiko-prostatakreft, små brystsvulster og annet. Internasjonale organisasjoner som American College of Surgeons har foreslått triage av kreftkirurgi (4). Nyttens av adjuvant cellegiftbehandling bør veies mot risikoen for innleggelseskrevende komplikasjoner som nøytropen feber og eventuell intensivbehandling. I noen tilfeller kan adjuvant behandling utsettes eller sløyfes uten stor risiko for prognosetap.

Den store gruppen kreftpasienter som får livsforlengende behandling i form av cellegift og immunterapi, er en spesiell utfordring. Ved innleggelser er tverrfaglig diskusjon omkring prognose og forventet behandlingseffekt essensielt. Man bør ha i mente risikoen for underbehandling som kan påvirke utfall og gi redusert livskvalitet.

En tidlig artikkel fra Kina viste at av 32 covid-19-pasienter som hadde alvorlig underliggende sykdom og lå på respirator, overlevde kun én (5). Det kan derfor være grunn til å samtale med kreftpasienter og pårørende, også før påvist covid-19, om at respiratorbehandling kanskje ikke vil være hensiktsmessig.

For å redusere belastningen på poliklinikker kan intravenøs behandling erstattes med peroral medikasjon, eventuelt subkutane injeksjoner. Vedlikeholdsbehandling kan stoppes tidligere enn vanlig. Stråleterapi kan generelt gis med færre fraksjoner og høyere fraksjonsdose enn ellers. Alle disse tiltakene kan kreve økt årvåkenhet i oppfølgingen, blant annet for å sikre etterlevelse ved peroral behandling og for å fange opp symptomendringer.

«Strengte begrensninger på oppmøte for pårørende kan være spesielt utfordrende»

Ved kontroller kan fysisk oppmøte i stor grad erstattes med telefonkonsultasjon. Erfaringen etter få uker er at pasienter har stor aksept for dette. Anamneseopptaket må være fokusert på å sikre innhenting av informasjon som ellers ville kunne blitt kommunisert ikke-verbalt. Ofte skal det gis negativ informasjon som kan være krevende å forholde seg til via telefon. Strengte begrensninger på oppmøte for pårørende kan være spesielt utfordrende innen kreftområdet, der de fleste konsultasjoner gjøres med ektefelle eller andre til stede. Slike fellesmøter sikrer god overføring av informasjon og kan være trøstende og angstdempende. Ved telefonkonsultasjoner kan bruk av høyttaler gjøre det mulig for pårørende å delta i samtalen. Digital hjemmeoppfølging kan være spesielt nyttig.

Også i 2020 vil over 10 000 pasienter dø av kreftsykdom. Omsorg mot livets slutt skal selvsagt ha høy prioritet. Dersom pandemien utvikler seg som man har sett i andre land, blir dødsårsaksregistreringen viktig. Vil kreftdødeligheten gå ned i 2020 på grunn av økt covid-19-dødelighet?

Ved fare for ekstrem ressursknapphet kreves rask omstilling og tydelige prioriteringer, men også redusert kvalitetsforventning (6). Pasienter må informeres grundig om grunnlaget for avvik fra standardbehandling. Kreftforeningen ga tidlig inngående informasjon om situasjonen (7). For personell på kreftavdelinger er samhold, hvile og egenpleie samt ledelsens omsorg for medarbeiderne viktigere enn noen gang – for å sikre at pasientene får best mulig behandling, tross alt.

ODD TERJE BRUSTUGUN

otr@vestreviken.no

er dr.med., spesialist i onkologi og overlege ved Onkologisk seksjon, Vestre Viken, Drammen sykehus. Han er leder i Norsk lungkreftgruppe.

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

LITTERATUR

- Pellino G, Spinelli A. How COVID-19 outbreak is impacting colorectal cancer patients in Italy: A long shadow beyond infection. *Dis Colon Rectum* 2020; 63.
- Francesco C, Pettke A, Michele B et al. Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect. *Ann Oncol* 2020; 31.
- Prioritering av helsehjelp i Norge under covid-19 pandemien. Notat. Oslo: Helse-direktoratet, 2020. Lest 26.3.2020.
- COVID-19 Guidelines for Triage of Cancer Surgery Patients. Chicago, IL: American College of Surgeons, 2020. Lest 26.3.2020.
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
- Ueda M, Martins R, Hendrie PC et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 1–4.
- Kreftforeningen. Korona og kreft. Lest 26.3.2020.

Når covid-19 møter afrikansk helsevesen

Afrika sør for Sahara har lenge vært spart for covid-19, men pandemien kjenner ingen grenser. En solidarisk respons på pandemien er avgjørende for global helse, internasjonal økonomisk utvikling og vår alles sikkerhet.

I vinter har jeg jobbet ved et sykehus i rurale Tanzania, i Manyara-regionen, seks timer sør for Arusha. Det føltes litt paradoksalt å reise fra et land nesten uten påviste koronatilfeller og hjem til karantene i pandemiens nye episentrum. Under mellomlanding i Addis Abeba følte vi på et reelt og rasjonelt stigma: Europeere er mulige smittebærere, og afrikanerne holder avstand og dekker seg til med masker eller sjal. Smitten burde helst vært stoppet ved grensene, da muligheten for smittevern, diagnostikk og intensivbehandling er svært begrenset ved de fleste afrikanske sykehus. Vi ser nå at dette ikke er mulig. Covid-19 sprer seg overalt.

I løpet av februar og mars merket vi tydelig hvordan pandemien nærmet seg, og jeg ble involvert i opplæring og planlegging av covid-19-respons ved sykehuset. Men hvordan planlegge for isolering av pasienter når det allerede ligger 10–15 pasienter på hvert rom? Hvordan skille koronavirus fra lungebetennelse eller hjertesvikt uten virusdiagnostikk? Hvordan behandle intensivpasienter uten respirator, eller med oksygenkolber som jevnlig går tomme selv i en normalsituasjon? Hvordan vaske hender uten såpe eller håndsprit? Hvordan beskytte seg uten personlig smittevernutstyr? Og hvordan hindre at smittefrykt blant leger og sykepleiere fører til handlingslammelse og enda flere dødsfall? De fleste afrikanere har erfaring med to virusinfeksjoner, hiv og ebola, og mange frykter at koronaviruset skal være en like stor trussel (1). Den største trusselen er kanskje at et allerede overbelastet helsevesen risikerer å falle sammen. Det er viktig å legge gjennomførbare og tydelige planer, men evenen til å respondere varierer fra land til land (2).

Det diskuteres i afrikanske og internasjonale medier om mulige årsaker til at Afrika så lenge har vært spart for pandemien. Det har vært spekulert i at viruset ikke trives like godt i varmt klima (3), selv om spredning av viruset i Thailand tyder på det motsatte. Mest sannsynlig ser vi en forsinkelse av pandemien, delvis grunnet geografisk avstand fra resten av verden og delvis strenge grensekontroller med temperaturmålinger og helsesjekk fra slutten av januar ved flere flyplasser. Mange land har inntil nylig vært i beredskap grunnet ebolaepidemien og iverksetter respons ut fra dette, selv om tiltakene varierer fra land til land og fra område til område. Flere og flere afrikanske land har stengt grensene for personer fra land med

høy forekomst av covid-19. I Norge frarådes vi å reise til utlandet for å hindre at vi bringer smitte hjem igjen. Slik situasjonen er nå, er risikoen enda større for at nordmenn og andre europeere sprer viruset til land som ikke har ressurser til å håndtere en pandemi.

Afrika sør for Sahara har en relativt ung befolkning, og det er mulig at viruset vil ramme mildere av den grunn. Men mange barn har allerede mistet mor og far i hivepidemien og risikerer nå å miste besteforeldrene sine i covid-19-pandemien. Og ingen vet hva som vil skje når covid-19 møter hiv- og tuberkulose-pandemien. Covid-19 er nå påvist i mer enn halvparten av kontinentets nasjoner. Algerie, Egypt, Sør-Afrika og stadig flere nasjoner har påvist innenlands spredning av viruset. Underrapporteringen er sannsynligvis stor grunnet manglende testkapasitet og diagnostikk. Sør-Afrika har erklært koronavirus som en nasjonal krise.

«Mange barn har allerede mistet mor og far i hivepidemien og risikerer nå å miste besteforeldrene sine i covid-19-pandemien»

Hivepidemien satte utviklingen i Afrika sør for Sahara flere tiår tilbake. Den ga en sykdomsrammet befolkning, et overbelastet helsevesen og økonomisk resesjon. Dersom pandemien rammer så hardt som vi nå har grunn til å frykte, er det fare for at Afrika igjen blir liggende med brukket rygg. Hivepidemien var et altoverskyggende problem inntil tilgang til antiretroviral behandling stabiliserte situasjonen på kontinentet. Norske sykehus har nå startet å rekruttere pasienter til en WHO-koordinert behandlingsstudie av covid-19-pasienter, der blant annet malariamiddelet hydroksyklo-rokin skal prøves ut (4). Det er viktig at vi gjennomfører studien og rapporterer resultater så raskt som mulig, slik at ny behandling kan komme på plass, også i land som ellers vil ha store problemer med å bekjempe pandemien. Medisinsk forskning har aldri hastet mer enn nå.

Den internasjonale kampen om personlig smittevernutstyr er foruroligende. Det er forståelig at flere land har nok med å møte sine egne utfordringer, men behovet for internasjonal bistand under og etter pandemien må ikke undervurderes. Å svare kraftfullt og solidarisk på covid-19-pandemien er avgjørende for global helse, økonomisk utvikling og internasjonal sikkerhet. Dette gjelder vår felles trygghet.

MARIUS TRØSEID

marius.troseid@medisin.uio.no

er spesialist i infeksjonssykdommer, overlege og førsteamanuensis ved Klinisk immunologi og infeksjonssykdommer, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Agyeman AA, Laar A, Ofori-Asenso R. Will COVID-19 be a litmus test for post-Ebola sub-Saharan Africa? J Med Virol 2020; 89.
- 2 Gilbert M, Pullano G, Pinotti F et al. Preparedness and vulnerability of African countries against importations of COVID-19: a modelling study. Lancet 2020; 395: 871–7.
- 3 Hopman J, Allegranzi B, Mehtar S. Managing COVID-19 in low- and middle-income countries. JAMA 2020; 323.
- 4 WHO 2020. Master Protocol. A Multi-centre, Adaptive, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients.

COVID-19 anosmia

Does such a phenomenon exist? If so, what is the correct approach?

Smell disorders (hyposmia, anosmia) occur among 15–20 % of the general population (1–3). The term anosmia means complete loss of the ability to smell. In our daily clinical work, anosmia is the term used to describe the inability to smell ourselves or our surroundings. Fragments of olfaction (sense of smell) may be preserved but are generally useless in a social context. The prevalence of anosmia is 2–5 % (1–3). Loss of olfactory input has several consequences: we no longer receive information about potential hazards such as smoke, fire, leakage of chemicals and poisonous substances, as well as spoiled food, leading to anxiety and stressful alertness. In addition, the smell of food is absent or distorted to such a degree that sufferers are unable to prepare and enjoy a meal. In one-third of patients, this hedonic loss gives rise to depression (2, 4). In many cases, the patient's primary complaint is loss of taste (ageusia). The underlying mechanism is that the sense of smell adds all the subtle elements of taste beyond sour, salt, sweet, and bitter. As clinicians, we should be very aware of anosmic symptoms.

The causes of anosmia are many, the foremost of which is chronic rhinosinusitis. However, the second most frequent underlying mechanism is post-infectious – meaning that a viral upper airway infection (common cold) may induce permanent anosmia. Viral infections are responsible for approximately 20 % of all cases of anosmia. Influenza virus is a well-known species; however, several other viruses play a role – in fact, more than 200 viruses are listed as potential 'villains'. According to the literature, coronaviruses account for 10–15 % of cases (5). The mechanisms underlying post-infectious anosmia are not fully understood. Most likely, the neuroepithelium embedded in the nasal mucosa is damaged directly by the microorganisms, or the pathogenesis involves immunological processes (6, 7).

In the current pandemic, symptoms of anosmia should not be unexpected. On the other hand, other viruses may also be part of the scenario. Therefore, as doctors, we are indeed challenged. When

confronted with a patient with acute/subacute onset of anosmia/ageusia, what should we do? If other signs of COVID-19 are present, we know what to do. But in the absence of these symptoms, we are somewhat at a loss.

Monosymptomatic anosmia has been reported in cases of COVID-19 (8), therefore the current advice should be to suspect COVID-19 in monosymptomatic cases of anosmia and encourage the patients to isolate themselves and their cohabitants (5). Otherwise, contamination on a larger scale may emerge. Treatment with nasal steroids is not recommended because of uncertainty with regard to their benefits (co-occurring hay fever and chronic rhinosinusitis receive standard treatment) (5).

«In my opinion, monosymptomatic anosmic patients ought to undergo COVID-19 testing»

In my opinion, monosymptomatic anosmic patients ought to undergo COVID-19 testing. Self-isolation has many consequences. Overall, it is of the utmost importance to register individuals who have tested positive to COVID-19 in order to regain normal social conditions at the end of this scourge. We must expect COVID-19-positive individuals to develop immunity, and as such they will be ideal as the first line in re-establishing normality worldwide. Furthermore, a vaccine may be in the pipeline; if immunity has already been obtained through primary infection, costs could be reduced and vaccination programmes focused on populations without immunity.

This article is published in English only.

THERESE OVESEN

theroves@rm.dk

Department of Clinical Medicine

Aarhus University

Denmark

clinical ENT professor at Aarhus University, Denmark since 2002. She initiated smell and taste research in 2011, and established the Flavour Institute in 2015 at the Department of Clinical Medicine, Aarhus University, and the Flavour Clinic in 2016 at the West Jutland Regional Hospital, Denmark.

The author has completed the ICMJE form and declares no conflicts of interest.

REFERENCES

- 1 Fjaeldstad A, Stankovic J, Onat M et al. Patients and experiences from the first Danish Flavour Clinic. *Dan Med J* 2020; 67 In press.
- 2 Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl* 2017; 54: 1–30.
- 3 Brämerson A, Johansson L, Ek L et al. Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *Laryngoscope* 2004; 114: 733–7.
- 4 Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chem Senses* 2014; 39: 185–94.
- 5 ENT UK. Covid-19. Lest 3.4.2020.
- 6 Jafek BW, Murrow B, Michaels R et al. Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses* 2002; 27: 623–8.
- 7 Chen M, Reed RR, Lane AP. Chronic inflammation directs an olfactory stem cell functional switch from neuroregeneration to immune defense. *Cell Stem Cell* 2019; 25: 501–513.e5.
- 8 Hjelmæsæth J, Skaare D. Loss of smell or taste as the only symptom of COVID-19. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0287.

legejobber.no

Norges mest komplette stillingsportal for leger

UTVALGTE STILLINGER

VESTRE VIKEN HF

Overlege, patologi

Frist 31. mai

LYNGDAL KOMMUNE

To ledige fastlegehjemler

Frist 8. mai

ST. OLAVS HOSPITAL HF

Overlege. medisinsk biokjemi

Frist 15. mai

HELSE NORD-TRØNDELAG HF

Lege i spesialisering, radiologi

Frist 17. mai

OSLO KOMMUNE, BYDEL GRORUD

Fastlegehjemmel

Frist 26. mai

UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE HF

Overlege, lungesykdommer

Frist 15. mai

LYNGEN KOMMUNE

Vikarlege

Frist 15. mai

KARMØY KOMMUNE

Fastlege

Frist 21. mai

GÖTEBORGS UNIVERSITET

Professor, onkologi

Frist 8. mai

ØYGARDEN KOMMUNE

Fastlegeheimlar

Frist 15. mai

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

I debattartikkelen «Pasientsamtykke i pandemiforskningen» spør Cathrine Ebbing og Mette Brekke om det er på tide å gjøre unntak fra samtykkekravet i helseforskningsloven for å forske på covid-19. Her får de svar fra en ansatt i REK:

Samtykke og forskning på covid-19

Forskning på Covid-19 er svært viktig for hele samfunnet og en forutsetning for å kunne bekjempe pandemien. De Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) har innført hastebehandling av slike prosjekter (1).

«Samtykke er en grunnverdi, og det er all grunn til at det fortsatt skal være hovedregel, selv om samfunnet nå er i en krise»

Hastebehandlingen er mulig fordi både sekretariat og komité har mobilisert, men den foregår fortsatt innenfor forsvarlige rammer. Historien bør ha lært oss at det nettopp er i krisetider at risikoen øker for at samfunnets kortsiktige interesser kan overstyre menneskerettighetene og våre grunn-

verdier. Samtykke er en slik grunnverdi, og det er all grunn til at det fortsatt skal være hovedregel, selv om samfunnet nå er i en krise.

REK har hjemmel til å tilgjengeliggjøre data som normalt samles inn i helsetjenesten, til forskning uten samtykke. Det vil også kunne være aktuelt for forskning på covid-19, og det vil svare ut noe av forfatterens ønsker. Vi har også sett eksempler på intensivforskning der man kan benytte utsatt samtykke. Da kan helsepersonell/ forsker samle inn data, etter godkjenning fra REK, og spørre om samtykke til å bruke disse når pasienten igjen blir samtykkekompetent. Hvis pasienten dør, vil man kunne spørre pårørende i ettertid. Får forsker samtykke kan det forskes, hvis ikke må data slettes. Utsatt samtykke vil være aktuelt for denne situasjonen, ikke minst fordi pårørende kanskje ikke er tilstede på grunn av smittevernstiltak.

REK mottar mange og gode søknader om covid-forskning. Det pågår en viktig forskningsdugnad der helsepersonell, forskere, pasienter og forvaltning bidrar på en måte som bør gjøre oss stolte. Skal denne forskningen også gjøre oss stolte i ettertid, er det i alles interesse at den ble gjennomført forsvarlig.

Dette innlegget er ikke diskutert med hele REK og må leses som forfatterens egne synspunkter.

JACOB C. HØLEN

jacob.holen@medisin.uio.no

er sekretariatsleder ved Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk sør-øst.

Forfatteren har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Regionale komiteer for forskning og medisinsk faglig etikk. Aktuelle meldinger. <https://rekportalen.no/> Lest 16.3.2020.

Lazy bladder

Jeg har med stor interesse lest Tidsskriftets serie om vannlatingsforstyrrelser hos barn (1, 2, 3). I første artikkel (1) omtales den «late» blæren nærmest i forbifarten, og da som en blæreforstyrrelse forårsaket av en uvane blant aktive barn til å undertrykke blærerefleksen når de ellers er opptatt med for dem viktige ting.

«Er denne tilstanden (som vi døpte 'battered child' blære) så sjelden at den ikke bør nevnes i en oversikt som denne eller er den ukjent blant uro-pediatere?»

Jeg har liten eller ingen erfaring med barneurologi, men blant mine voksne pasienter har jeg sett noen få med helt identiske funn som ved «lazy bladder» hos barn: Meget store blærevolum, langsom urinflow (bukpresstømming), til dels store residualurinmengder men likevel sjelden infeksjon, ingen tegn til andre sykkelige tilstander hverken i urinveier eller nervesystem. Alle mine pasienters urinveisavvik ble oppdaget tilfeldig, pasientene selv var svært fornøyd med sin tilstand som nå ble benevnt «selskapsblære». Alle hadde hatt enuresis i sin barndom, og alle hadde konvertert sine urinveisproblemer til «lazy

bladder» i barndommen. Denne barndommen var alle påfallende uvillige til å snakke om, men etter hvert kunne de berette om til dels groteske avstraffelser når den stakkars nattevæter hadde hatt «uhell»: Juling inntil nesten bevisstløshet, hånden lagt på varm kokeplate, spyling med kaldt vann i badekaret med pyjamasen på for deretter å bli lagt til sengs i den «tilgriset» sengen. På Pavlovsk vis greide de så å undertrykke vannlatingstrangen til den forsvant og fortsatte å være borte for resten av livet.

Mitt spørsmål til forfatterne er: Er denne tilstanden (som vi dømte «battered child» blære) så sjelden at den ikke bør nevnes i en oversikt som denne eller er den ukjent blant uro-pediatere?

RAGNAR STIEN

ragnarstien@hotmail.com
er pensjonert uronevrolog.
Forfatteren har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Lie A, Gjerstad AC, Fossum V et al. Vannlatingssforstyrrelser hos barn – en praktisk tilnærming. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.18.0565.
- 2 Aden P, Gjerstad AC, Skari H et al. Nevrogene blæreforstyrrelser hos barn. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.18.0347.
- 3 Skari H, Urdal A, Hagen TS et al. Kirurgisk behandling ved urininkontinens hos barn. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.18.0536.

I en lederartikkel i Tidsskriftet nr. 3/2020 skrev Petter Gjersvik at stadig færre pasienter med psoriasis har behov for behandlingsreiser til Syden. Han mente dette bør få følger

for ordningen. Her får han svar fra Yndis Staalesen Strumse ved Seksjon for behandlingsreiser ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Seksjon for behandlingsreiser svarer

Takk for ditt initiativ til debatt. Du etterspør oppdatert dokumentasjon på våre psoriasis-pasienters grad av utslett ved ankomst på en behandlingsreise. Vi samler vi for tiden data på PASI som en intern kvalitetssikring, men

«Selv om behandlingsreise en gang ble iverksatt som et alternativ til sykehusopphold i Norge, er det funnet en ikke ubetydelig tilleggseffekt av klimaforskjellen, samt effekten av den helhetlige tilnærmingen i i dag tilbyr i dette behandlingsprogrammet»

dette foreligger per i dag ikke som dokumentasjon på vitenskapelig nivå. Vi anser det her som vesentlig at datainnsamlingen pågår i minimum et helt år, siden det vil kunne være variasjoner mellom gruppene, bl.a. påvirket av årstid. Vi vil understreke at

våre uttakskriterier vedrørende PASI ikke er blitt endret. Pasientene mottar instruksjoner om intensivt avskjellende behandling før utreise for effektiv utnyttelse av behandlingsoppholdet. Sistnevnte forhold vil kunne medvirke til lavere PASI ved ankomst i forhold til søknadstidspunkt.

Det er verdt å merke seg at selv om behandlingsreise en gang ble iverksatt som et alternativ til sykehusopphold i Norge, er det funnet en ikke ubetydelig tilleggseffekt av klimaforskjellen, samt effekten av den helhetlige tilnærmingen vi i dag tilbyr i dette behandlingsprogrammet. Dokumentasjon av denne effekten foreligger ikke bare på PASI, men også på flere andre nivåer av helse, helt ned på cytokinnivå (1). Les gjerne mer om vår forskning på vår hjemmeside <https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/direktorens-stab/stab-fag-pasientsikkerhet-og-samhandling/avdeling-for-utenlandskontor-og-behandlingsreiser/behandlingsreiser#forskning-pa-effekt-av-behandlingsreiser>

YNDIS STAALSEN STRUMSE

ystrumse@ous-hf.no
er medisinsk rådgiver/MD ph.d. ved Seksjon for behandlingsreiser, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.
Forfatteren har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Søyland E, Heier I, Rodríguez-Gallego C et al. Sun exposure induces rapid immunological changes in skin and peripheral blood in patients with psoriasis. Br J Dermatol 2011; 164: 344–55.

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

Amputasjon av underekstremiteter: Økt forekomst av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette utgjør en klasseeffekt. For å redusere risikoen skal pasienten veiledes om rutinemessig forebyggende fotpleie. Hjertesvikt: Begrenset erfaring ved hjertesvikt NYHA klasse I-II, og ingen erfaring ved NYHA klasse III-IV. **Øvrig:** Pga. virkningsmekanismen vil pasienter teste positivt for glukose i urinen. Inneholder laktose og skal ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Inneholder 23 mg natrium pr. tablett, dvs. praktisk talt natriumfritt. Pasienten bør informeres om risiko for hypoglykemi, spesielt ved bruk sammen med sulfonylurea eller insulin. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se A10B K03. Empagliflozin kan øke diuretisk effekt av tiazid og loopdiuretika, og kan øke risiko for dehydrering og hypotensjon. Samtidig bruk med insulin eller insulinstimulerende legemidler, som sulfonylurea, kan øke risikoen for hypoglykemi, og lavere dose av insulin eller insulinstimulerende legemiddel kan være nødvendig. In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. Empagliflozin er substrat for P-gp, BCRP, opptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Effekt av UGT-induksjon på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig bruk med kjente UGT-induktorer bør unngås pga. mulig risiko for redusert effekt. Ingen klinisk relevante endringer er sett ved samtidig administrering med probenecid, en hemmer av UGT-enzymet og OAT3. Interaksjonsstudie med gemfibrozil, en in vitro-hemmer av OAT3- og OATP1B1/OATP1B3-transportører, viste ingen klinisk relevante endringer. Hemming av OATP1B1/OATP1B3-transportører ved samtidig administrering av rifampicin viste ingen klinisk relevante endringer. Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til empagliflozin ikke påvirkes av samtidig bruk av metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydroklortiazid, og at empagliflozin ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoksin, diuretika og orale prevensjonsmidler. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Ingen data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist negative effekter på postnatal utvikling, men ingen skadelige effekter på tidlig fosterutvikling. Bør ikke brukes under graviditet. **Amming:** Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amming. **Fertilitet:** Effekt på human fertilitet er ukjent. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter. **Bivirkninger:** Frekvensintervaller angis som følger: Svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ukjent frekvens (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Organklasse: Hud. Vanlige: Bivirkning: Pruritus (generell), utslett. Mindre vanlige: Bivirkning: Urticaria. Ukjent frekvens: Bivirkning: Angioødem. Organklasse: Infeksiøse. Vanlige: Bivirkninger: Urinveisinfeksjon (inkl. pyelonefritt, urosepsis). Vaginal candidiasis, vulvovaginit, balanitt og andre genitale infeksjoner. Ukjent frekvens: Bivirkning: Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren). Organklasse: Kar. Mindre vanlige: Bivirkning: Hypovolemi. Organklasse: Nyre/urinveier. Vanlig: Bivirkning: Økt urinering. Mindre vanlige: Bivirkning: Dysuri. Organklasse: Stoffskifte/ernæring: Svært vanlige: Bivirkning: Hypoglykemi ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. Vanlige: Bivirkning: Tørste. Sjeldne: Bivirkning: Diabetisk ketoacidose. Organklasse: Undersøkelser: Vanlige: Bivirkning: Økte serumlipider. Mindre vanlige: Bivirkning: Økt hematokrit, økt serumkreatinin/ redusert GFR. **Overdosering/ Forgiftning:** **Symptomer:** Enkelt doser opptil 800 mg viste ingen toksisitet hos friske, og gjentatte daglige doser på opptil 100 mg viste ingen toksisitet hos pasienter med diabetes mellitus type 2. **Behandling:** Iht. klinisk status. Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt. **Se Giftinformasjonens anbefalinger: A10B K03. Pakninger og priser:** 10mg: 30 stk. (blistre) 384125. Pris (kr): 458,30. 90 stk. (blistre) 027051. Pris (kr): 1302,40. 25 mg: 30 stk. (blistre) 045475. Pris (kr): 458,30. 90 stk. (blistre) 585516. Pris (kr): 1302,40. **Refusjon:** Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale. **Refusjonskoder:** ICPC kode T90: Diabetes type 2. ICD kode E11: Diabetes mellitus type 2. **Vilkår:** 232 Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. **Sist endret:** 13.11.2019. **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 14.10.2019.



Jardiance®
(empagliflozin)

EVNEN TIL Å OPPNÅ MER ENN Å REDUSERE HbA1c, VEKT OG BLODTRYKK¹

For dine pasienter med diabetes type 2 og kardiovaskulær sykdom.

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

38%

RRR i kardiovaskulær død
(95% KI 0,49-0,77, $p<0,0001$ ARR = 2,2 %) ^{1,2}

35%

RRR i hospitalisering for hjertesvikt
(95% KI 0,50-0,85, $p=0,0017$ ARR = 1,4 %) ^{1,2}

39%

RRR i forekomst eller forverring av nefropati
(95% KI 0,53-0,70; $p<0,001$ ARR 6,1 %) ^{1,2}

Standarbehandling inkluderte²:

- ✓ Statin
- ✓ ACE-hemmer/All-blokker
- ✓ Betablokker
- ✓ Platehemmer
- ✓ Glukosesenkende legemidler

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

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

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

Referanser:

1. JARDIANCE® (empagliflozin) SPC, 14.10.2019, avsnitt 4.1, 4.2, 4.8, 5.1.

2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22):2117-2128.

JAR200108-100556



Dannelse i koronaens tid

I ulike roller og sammenhenger utfordres leger for tiden på måter få av oss har erfart tidligere. La oss holde hodet kaldt og hjertet varmt.

Som gruppe betraktet er leger kompetitive. Men nå er Birken avlyst. Samtidig konfronteres vi med noen av tilværelsens grunnvilkår: usikkerhet, avmakt, sårbarhet, avhengighet, dødelighet. Kort sagt: eksistensiell uro. Sammen mobiliserer vi i etterkrigstidens største og lengste dugnad for å stoppe usynlige inntrengere som hverken er levende eller døde.

Om hva skjer?

Litt for mange av oss går i skyttergravene. Derfra kryper vi opp og sikter på hverandre. Vi kjemper om å ha rett, å få rett – og om å vise det til verden. I ulike åpne og lukkede medier og kommentarfelt kommer vi med overraskende bastante, skråsikre og polariserende argumenter knyttet til pandemien. Vi maler faglige fiendebilder, kaller hverandre for selvoppnevnte eksperter, tåkelegere og dommedagsprofeter. Jeg aner tendens til faglig klikkdannelse og kollegial underminering.

«Jo mer uhensiktsmessig støy vi lager, jo mindre tillit får beslutningstakerne til vår profesjonalitet, og jo mindre blir vi lyttet til»

Først ulmet det. Så brøt brannen ut under møtet mellom Fredrik Solvang og Gunhild Nyborg i NRK Debatten 17. mars 2020. Norges befolkning ble rystet og splittet av programmet, og det samme ble legestanden. Bak den ene frontlinjen samlet de seg som mente at Debatt-sendingen representerte et journalistisk og medisinsk faglig havari. På den andre siden hevdet mange leger at Sannheten om pandemien alvorlighet endelig var forløst.

I fortsettelsen er det vanskelig å føre et konstruktivt, nyansert ordskifte. Enkelte

debattanter virker tidvis mer opptatt av å hakke i stykker andres synspunkter enn å bidra til utvikling av ny innsikt.

I kraft av å være en profesjon har vi et samfunnsoppdrag. Nå innebærer det å spille (hver)andre gode og være på samme lag i arbeidet med å forstå og takle pandemien.

Jeg er ikke opptatt av mangelen på gyldig medisinsk faktakunnskap, men av måten vi fører debatt på under press. Ingen av oss kjenner den pandemiske fasiten. Det er legitimt å teste ulike kunnskapskilder, tankerekker og scenarier. Samtidig må vi stille krav til konstruktiv, kritisk tenkning. Ordet «kritisk» henviser da ikke til det å kritisere andre, men til profesjonalitetens kjerne: dannelse. Nettopp i krisesituasjoner kommer menneskelig dannelse til sin rett.

Og hva innebærer dannelse? En relevant og tankevekkende åttepunkts liste over ønskelige profesjonelle evner finnes i rapporten *Kunnskap og dannelse for et nytt århundre* (ramme 1) (1).

Vi behøver ikke være «eksperter» for å bidra til debatten. Det er lov å undre seg, tenke høyt og å ta feil, så lenge argumentasjonen er gjennomtenkt og oppriktig. Det er også lov å uttale seg med snert og stil, så lenge vi ikke hoverer for mye over (hver) andre.

Jeg tok selv tydelig stilling til den omtalte debatten 17. mars, og noen kan mene at jeg nå kaster stein i glasshus. Hendelsen fikk meg i hvert fall til å betrakte det pågående ordskiftet i lys av dannelsesbegrepet. Kanskje kan noen av refleksjonene være til nytte?

Pandemidebatten preges av dikotomier som bidrar til uheldig polarisering. Hva som er «feil» og «sant» i en kompleks og dynamisk situasjon, er sjelden entydig. Det samme kan man si om nå/aldri og lykkes/mislykkes. La det dernest ikke gå for mye prestisje i sakene ved å spille «mitt syn» og «ditt syn» opp mot hverandre – i håp om en dag å kunne si: «Du tok feil. Hva var det jeg sa?»

Mitt dikotomivarsel gjelder også kategorisering av «eksperter» versus «ikke-eksperter». Hva som utgjør relevant ekspertise, og for hvem, avhenger både av spørsmålsstillingen og sammenhengen. Samtidig kan vi diskutere i hvilken grad, og eventuelt når og hvordan, leger kan kompromisere med vitenskapelig konsistens for å trenge igjennom med et velment budskap. Spørsmålet har relevans langt ut over pandemidebatten.

I omtale av noe abstrakt eller overveldende bruker vi gjerne metaforer som kan gjøre fenomenet mer gjenkjennbart og forståelig. At ord skaper virkelighet, vet både filosofer og sosiologer. Er pandemien en krig?

«Ingen av oss kjenner den pandemiske fasiten. Det er legitimt å teste ulike kunnskapskilder, tankerekker og scenarier»

«When my information changes, I alter my conclusions. What do you do, sir?» (2). Hvorvidt vi her har med et autentisk sitat å gjøre, er omdiskutert, men mentaliteten er forbilledlig. Det står respekt av toneangivende fagfolk og politikere som våger å være usikre, som diskuterer, justerer og tviler seg fram til en strategi. Dette skjer nå i Norge,

Ramme 1

Dannelsesutvalgets liste over ønskelige profesjonelle evner (1)	
1	Evnen til å forholde seg prøvende og nysgjerrig til omverdenen og til å stille interessante spørsmål om denne verden
2	Evnen til å sette faktaopplysninger inn i videre rammer, samle informasjon fra en rekke kilder og vurdere denne informasjonen på presise og fruktbare måter
3	Evnen til å underkaste et tema vedvarende og disiplinert analyse, og der det er nødvendig, med flere enn én metode eller én forståelsesform
4	Evnen til å forbinde og integrere ulike forståelsesrammer og på den måten skape kunnskap eller persepsjoner som ikke var tilgjengelig ved bruk av bare én linse
5	Evnen til å uttrykke ens tanker presist og overbevisende
6	Evnen til å ta initiativet og mobilisere egen tankekraft uten å vente på instruksjoner fra andre. Å kunne strekke seg intellektuelt
7	Evnen til å arbeide med andre på måter som frembringer et resultat som ikke kunne vært skapt på egen hånd
8	Evnen til å se seg selv som medlem av et større fellesskap, lokalt, nasjonalt og globalt, og erkjennelsen av at ens egne krefter og talenter står i tjeneste for et større, felles gode

med hele nasjonen påkoblet, minutt for minutt. Vi kan og bør bidra til å informere de sentrale beslutningsprosessene. Men jo mer uhensiktsmessig støy vi lager, jo mindre tillit får beslutningstakerne til vår profesjonalitet, og jo mindre blir vi lyttet til.

Vi lever på eksistensielt grunnfjell nå. Med ekstra behov for å bli sett og verdsatt. Jeg tenker: Når vi mennesker opptre impulsivt, arrogant og/eller sprer frykt, er det ofte fordi vi er utilpasse og redde. Jeg skal forsøke å implementere innsikten i egen

debattpraksis, blant annet slik: Når jeg blir så emosjonelt engasjert i en debatt at jeg får hjertebank, og trangen til å sette inn et verbalt nådestøt i et kommentarfelt melder seg, da setter jeg mobilen i karantene.

Etter pandemien kommer også en tid. En av lærdommene vi da kan ta fram, er at vitenskapsteori, kritisk tenkning og dannelsen bør få en bredere plass i den medisinske grunnutdanningen.

Mottatt 25.3.2020, godkjent 27.3.2020.

LINN GETZ

Linn.getz@ntnu.no

er lege og professor i medisinske atferdsfag ved Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie, NTNU. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Kunnskap og dannelsen foran et nytt århundre. Innstilling fra Dannelsesutvalget for høyere utdanning, 2009: 9-10. Lest 23.3.2020.
- 2 Quote Investigator. Lest 24.3.2020.

ANNONSE



Nytt fra NAV

Covid-19 pandemien

Det har kommet flere midlertidige regler blant annet angående sykepenger, pleiepenger og omsorgspenger. Følg med på **www.nav.no** for oppdatert informasjon.

Digital søknad og legeerklæring ved pleiepenger

Alle foreldre kan søke digitalt, unntatt frilansere og selvstendig næringsdrivende. Denne gruppen vil få tilgang til digital løsning i løpet av 2020. For å få tilgang til søknaden på **www.nav.no** må forelderen logge seg inn med bankID. For at NAV skal kunne behandle søknaden må legeerklæringen inneholde en beskrivelse av barnets medisinske tilstand.

Legeerklæring ved søknad om ekstra omsorgsdager for kronisk sykt eller funksjonshemmet barn.

Nå er legeerklæringen skilt ut i et eget skjema, som du finner på **www.nav.no** (Blankett NAV 09-06.09).

Nytt EØS-skjema for detaljert legeerklæring

NAV har koblet seg på ny løsning for elektronisk utveksling av trygdeopplysninger med andre EU/EØS-land.

I forbindelse med dette er det utarbeidet et nytt skjema for detaljert legeerklæring som vil brukes i hovedsak i forbindelse med søknader om uføretrygd til andre EU/EØS-land.

Dette skjemaet vil etter hvert erstatte dagens blankett E 213, men i en overgangsperiode vil begge være i bruk. Hvilket skjema som skal brukes i hver enkelt sak vil presiseres i bestillingen fra NAV. Utfylling av det nye skjemaet honoreres etter takst L180.

Grunnstønad til fordyret kosthold på grunn av glutenfri diett

Fra 1. april 2020 er satsen redusert til sats 2 for personer i aldersgruppen 5-30 år. Øvrige aldersgrupper får sats 1.

For mer informasjon se **www.nav.no/lege** eller ring NAV's Lege og behandlertelefon 55 55 33 36

C Eliquis «Bristol-Meyers Squibb, Pfizer»:

T TABLETTER, filmrasierte 2,5 mg og 5 mg: Hver tablett inneholder: Apiksaban 2,5 mg, resp. 5 mg, laktose, hjelpestoffet. 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 gult 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 (f.eks. nylig gjennomgått kirurgi, traumer, immobilisering). Forebygging av residerende DVT og LE (VTE): Normaldosering: 2,5 mg 2 ganger daglig. Når forebygging av residerende DVT og LE er indisert, bør dosen på 2,5 mg 2 ganger daglig initieres etter fullført 6 måneders behandling med apiksaban 5 mg 2 ganger daglig eller med en annen antikoagulant (se SPC for mer informasjon). Samlet behandlingsvarighet bør tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordel med behandling mot risiko for blødning. Forebygging av VTE hos voksne ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi: Normaldosering: 2,5 mg 2 ganger daglig. 1. dose 12-24 timer etter kirurgisk inngrep. Tidspunkt må bestemmes ut fra vurdering av potensiell fordel av tidlig antikoagulasjon som VTE-profylakse og risiko for post-kirurgisk blødning. Etter elektiv hofteprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 32-38 dager. Etter kneprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 10-14 dager. **Overgang fra/till andre preparater:** Endring fra parentale antikoagulantia til Eliquis (og omvendt) kan gjøres ved neste planlagte dose; disse legemidlene bør ikke administreres samtidig. Ved endring av behandling fra vitamin K-antagonist (VKA) til Eliquis bør warfarin eller annen VKA-behandling seponeres og Eliquis igangsettes når internasjonalt normalisert ratio (INR) er <2. Ved endring fra Eliquis til VKA-behandling bør administrering av Eliquis fortsettes i minst 2 dager etter start av VKA-behandling. Etter 2 dagers samtidig administrering bør en INR-prøve tas før neste planlagte dose av Eliquis. Samtidig administrering bør fortsettes inntil INR er ≥2. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt leverfunksjon: Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Ingen dosejustering nødvendig. Brukes med forsiktighet ved forhøyede leverenzymmer eller forhøyet totalbilirubin. Nedsatt nyrefunksjon: Ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon uten andre kriterier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt) er dosejustering ikke nødvendig. Men ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og serumkreatinin ≥133 µmol/liter forbundet med alder ≥80 år eller kroppsvekt ≤60 kg, er dosereduksjon nødvendig, 2,5 mg 2 ganger daglig anbefales. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR 15-29 ml/minutt) gjelder følgende anbefalinger: Ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF: Laveste dose, 2,5 mg 2 ganger daglig. For behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av residerende DVT og LE (VTE) eller ved forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp): Apiksaban brukes med forsiktighet. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med CICR <15 ml/minutt, eller hos pasienter på dialyse, og apiksaban er derfor ikke anbefalt. Barn og ungdom <18 år: Ingen data tilgjengelig. Eldre: NVAF: Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier). VTEt og VTE: Ingen dosejustering nødvendig. **Dosereduksjon ved spesielle kriterier:** Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med NVAF: Til pasienter med minst 2 av følgende karakteristika; alder ≥80 år, kroppsvekt ≤60 kg, eller serumkreatinin ≥133 µmol/liter, anbefales 2,5 mg 2 ganger daglig. Pasi-enter som gjennomgår konvertering: Apiksabanbehandling kan startes opp eller fortsettes hos pasienter med NVAF som kan ha behov for konvertering. Hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, bør minst 5 doser apiksaban 5 mg 2 ganger daglig (2,5 mg 2 ganger daglig hos pasienter som oppfyller kriteriene for dosereduksjon (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier og Nedsatt nyrefunksjon)) gis før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulasjon. Dersom konvertering er nødvendig for 5 doser apiksaban kan gis, bør en metningsdose på 10 mg gis, etterfulgt av 5 mg 2 ganger daglig. Doseringsregimet bør reduseres til en metningsdose på 5 mg etterfulgt av 2,5 mg 2 ganger daglig dersom kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier og Nedsatt nyrefunksjon). Metningsdosen bør gis minst 2 timer før konvertering. Før konvertering bør det bekreftes at apiksaban er tatt som foreskrevet. Beslutninger vedrørende behandlingsoppstart og -varighet bør ta hensyn til etablerte anbefalinger i retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling hos pasienter som gjennomgår konvertering. Administrering: Svelges med et glass vann. Kan tas med eller uten mat. Kan knuses eller oppløses i vann, 5% dekstrose i vann (DSW) eller eplejuice, eller blandes med eplemos og gis umiddelbart. Kan knuses og oppløses i 60 ml vann eller DSW og gis umiddelbart gjennom nasogastrisk sonde. Knuste tabletter er stabile i vann, DSW, 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 hjerte-, spinal- eller øyrekirurgi, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte afofagvaricer, 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.), heparinderivatet (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 på, potensielt høyere blødningsrisiko. Selv om behandling med apiksaban ikke krever rutinemessig monitorering av ek-sponering, 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. Mekanismen hjertekaffar: Bruk av Eliquis er ikke anbefalt. Pasienter med antifosfolipid syndrom: Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) inkl. apiksaban, er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipid syndrom. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Behandling med DOAK kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K-antagonist. 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 hemostase er etablert. Midlertidig seponering: Seponering av apiksaban påg. 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 gjenoppnås så raskt som mulig. Spinal/epiduralanestesi eller punktsjon: Når neuroaksial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunksjon utføres, er pasienter som behandles med antitrombotiske midler for forebygging av tromboemboliske komplikasjoner i faresonen for å utvikle epiduralt- eller spinalt hematoma, som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av innlagt epiduralkateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemo-stasen. 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 interven-sjon må legen vurdere mulig nytte mot risiko hos antikoagulerende pasienter eller hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av apiksaban samtidig med innlagt epidural eller intratekalkateter. I tilfeller hvor det er et slikt behov, og basert på generelle PK-data, skal det være et tidsintervall på 20-30 timer (dvs. 2 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 blokkade er begrenset, og ekstra forsiktighet anbefales ved bruk ved neuroaksial blokkade. Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi: Ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller pulmonal embolektomi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått under disse kliniske forholdene. Pasienter med aktiv kreft: Effekt og sikkerhet ved behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av residerende DVT og LE (VTE) ved aktiv kreft er ikke fastslått. Nedsatt nyrefunksjon: Se Dosering. Eldre: Øldere kan ikke blødningsrisiko. Forsiktighet utvises ved samtidig bruk av ASA hos eldre, påg. po-tensielt høyere blødningsrisiko. Kroppsvekt: Lav kroppsvekt (<60 kg) kan øke blødningsrisikoen. Nedsatt leverfunksjon: Apiksaban er ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Bør brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Pasienter med forhøyede leverenzym ALAT/ASAT >2 x ULN eller totalt bilirubin ≥1,5 x ULN var ekskludert i kliniske studier. Brukes med forsiktighet i denne populasjonen. For behandlingsstart bør det utføres en leverfunksjonstest. Hjelpebruddskirurgi: Ingen data foreliggende, og bruk er ikke anbefalt. Laboratoriepara-rametre: Små og varierende forandringer i koagulasjonstester ved forventet terapeutisk dose. Hjelpestoffer: Inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Hemmere av CYP3A4 og P-gp: Samtidig bruk av preparater som er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, som azolantimykotika (f.eks. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol og posakonazol) og hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir) anbefales ikke, da det kan føre til en forbedring i AUC og 1,6 x økning i Cmax for apik-saban. Aktive substanser som ikke anses som sterke CYP3A4- og P-gp-hemmere (f.eks. diltiazem, naproxen, klaritromycin, amiodaron, verapamil, kinidin), er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av apiksaban i mindre grad, og ingen dosejustering er nødvendig. Diltiazem 360 mg 1 gang daglig, ga 1,4 og 1,3 x økning i hhv. gjennomsnittlig AUC og Cmax for apiksaban. Naproxen 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. Induktører av CYP3A4 og P-gp: Samtidig bruk av sterke CYP3A4- og P-gp-induktører (ri-fampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av apiksaban. Hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktører av både CYP3A4 og P-gp, bør imidlertid apiksaban brukes med forsiktighet for forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, for forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF, og for forebygging av residerende DVT og LE. Apiksaban er ikke anbefalt for behandling av DVT og LE hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktører av både CYP3A4 og P-gp, da effekten kan bli påvirket. Antikoagulantia, plateaggregas-jonshemmere, 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. ASA. Etter operasjoner er andre midler som hemmer blodplateaggregering eller andre antitrombotiske midler ikke anbefalt ved samtidig bruk av apiksaban. Hos pasienter med atrieflimmer og tilstander som krever mono- eller dobbelterapi med platehemmer, bør en nøye vurdering av potensiell fordel mot potensiell risiko utføres før denne behandlingen kombineres med apiksaban. Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apiksaban. Legemidler forbundet med alvorlige blødninger som ikke er anbefalt samtidig med apiksaban, er f.eks. trombolytiske agens, GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tienopridin, diprydamol, dekstran, sulfinyprazon, vitamin K-antagonister og andre orale antikoagulantia. Aktivt kull: Administrering av aktivt kull reduserer apiksabaneksponering. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Ingen data på bruk hos gravide. Anbefales ikke under graviditet. Amming: Utskilles i melk hos dyr. Det er 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 behandlingen med apiksaban skal avsluttes. Fertilitet: Studier på dyr viste ingen effekt på fertilitet. **Bivirkninger: Forebygging av VTE hos voksne som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp):** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymf: Anemi. Gastrointestinale: Kvalme. Hjerte/kar: Blødning, hematoma. Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymf: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, hematochezi. Hjerte/kar: Hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Immunsystemet: Pruritus. Kjønnsganer/byst: Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning. Lever/galle: Unormal leverfunksjonstest, økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod, økt y-GT, økt ALAT. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvre: Blødninger etter operasjon (inkl. hematoma etter operasjon, sårblødning, hematoma på punksjonstедt og blødning på innstikkested for kateter), sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkl. hematoma på snittstedet), operasjonsblødning-er. 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, hematoma, hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Lever/galle: Økt y-GT. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvre: Blødning i øyet (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymf: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Hemoroidblødninger, blødning i munn, hematochezi. Hjerte/kar: Intraabdominal blødning. Hud: Hudutslett. Immunsystemet: Hypersensitivitet, allergisk ødem, anafylaksi, pruritus. Kjønnsganer/byst: 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 administreringsstедt, traumatisk blødning, blødninger etter operasjon (inkl. hematoma etter operasjon, sårblødning, hematoma på punksjonstедt og blødning på innstikkested for kateter), sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkl. hematoma på snittstedet), operasjonsblødninger. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Retroperito-neal blødning. Luftveier: Blødning i luftveiene. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. **Behandling av DVT og LE, og forebygging av residerende DVT og LE (VTEt):** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymf: Anemi, trombo-cytopeni. Gastrointestinale: Kvalme, gastrointestinal blødning, blødning i munn, rektalblødning, tannkjøttblødning. Hjerte/kar: Blødninger, hematoma. Hud: Hudutslett. Kjønnsganer/byst: Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning. Lever/galle: Økt y-GT, økt ALAT. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Hemoroidblødninger, hematochezi. Hjerte/kar: Hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Immunsystemet: Hypersensitivitet, allergisk ødem, pruritus. Lever/galle: Unormal leverfunksjonstest, økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod. Luftveier: Hemop-tyse. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Undersøkelser: Okkult blod. Øye: Blødning i øyet (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Blødning på administreringsstедt, traumatisk blødning, blødninger etter operasjon (inkl. hematoma etter operasjon, sårblødning, hematoma på punksjonstедt og blødning på innstikkested for kateter), sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkl. hematoma på snittstedet), operasjonsblødninger. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Luftveier: Blødning i luftveiene. Nevrologiske: Hjerneblødning. **Overdosering/Forgiftning:** Overdose kan føre til økt blødningsrisiko. Ved blødningskomplikasjoner må behandling avsluttes og årsaken utredes. Passende behandling, f.eks. kirurgisk hemostase eller transfusjon av ferskfrosset plasma, bør vurderes. Hvis livstruende blødning ikke kan kontrolleres ved disse metodene, kan administrering av protrombinkomplekskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa vurderes. Ved alvorlige blødninger bør det vurderes å konsultere en koagulasjonspesialist, avhengig av lokal tilgjengelighet. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A F02 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper: Klassifisering:** Potent, oral, reversibel, direkte og meget selektiv aktiv hemmer av faktor Xa. Krever ikke antitrombin III for antitrombotisk aktivitet. Virkningsmekanisme: Hemmer fritt og trombebundet faktor Xa, og protrombinaseaktivitet. Ingen direkte effekter på blodplateaggregasjon, men hemmer indirekte trombinindusert blodplateaggregasjon. Hindrer generering av trombin og utvikling av blodpropp ved å inhibere faktor Xa. Anti-trombotisk effekt i forebygging av arterielle og venøse tromboser ved doser som bevarte hemostasen er vist i dyremodeler. Absorpsjon: Absolutt biotilgjengelighet er tilnærmet 50% for doser opptil 10 mg. Absorberes raskt med Cmax etter 3-4 timer. Lineær farmakokinetikk med doseproporsjonale økninger med eksponering for orale doser opptil 10 mg. Oppløsningsbegrenset absorpsjon med begrenset biotilgjengelighet ved doser ≥25 mg. Proteinbindning: Ca. 87%. Fordeling: Vd ca. 21 liter. Halveringstid: Ca. 12 timer. Metabolisme: Flere eliminasjonsveier. Metaboliseres i hovedsak via CYP3A4/ CYP3A5 med mindre bidrag fra CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2J2. Hoveddelen av legemiddelrelatert komponent i human plasma er uendret apiksaban uten sirkulerende metabolitter. Apiksaban er substrat for transportproteiner, P-gp og brystkæft resistensprotein (BCRP). Utskilles: Ca. 25% gjennfinnes som metabolitter, størsteparten i feces. Total clearance er ca. 3,3 liter/timer. Utskilts via nyrene står for ca. 27% av total clearance. Utskiltes også via galle og direkte fra tarmen. **Pakninger og priser: 2,5 mg:** 10 stk.1 (blister) kr 158,20. 20 stk.1 (blister) kr 280,10. 60 stk.1 (endose) kr 767,70. 168 stk.1 (blister) kr 2084,20. **5 mg:** 14 stk.2 (blister) kr 206,90. 28 stk.2 (blister) kr 377,60. 56 stk.2 (blister) kr 718,90. 100 stk.2 (endose) kr 1255,30. 168 stk.2 (blister) kr 2084,20. 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 trombo-embolisk 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 gult venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter. Refusjonssprofylakse 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 ICDP -20 og ICD -20:** 136 Refusjon utvises selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

Referanse: **1.** Eliquis (apixaban) preparatomtale, gjeldende per 01.07.2019. **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, gjeldende per 02.07.2018. **4.** Lixiana (edoxaban) preparatomtale, gjeldende per 21.06.2019.

HVILKE VURDERINGER VILLE DU SELV HA GJORT?

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



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

Praktisk og nyttig informasjon ved bruk av ELIQUIS¹

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

Pårørende til pasienter med covid-19 trenger oss

Pasienter, pårørende og intensivpersonell er i en uvant situasjon under covid-19-pandemien. Kontakten med de pårørende må sikres.

Pårørendes plass og rolle på intensivavdelingene har endret seg mye de to siste tiårene. Fra å ha begrenset adgang til avdelingene og manglende nærhet til sine nærmeste har ektefelle, partner, mor, far, søsken og noen ganger nære venner blitt en viktig del av behandlingen og omsorgen. Intensivpersonell har både kunnskap og forståelse for dagens praksis, der nesten fri tilgang til informasjon og nærvær er en del av behandlingen. Dette er særlig viktig i usikre og eksistensielle situasjoner. Å involvere pårørende er en like stor del av sykepleiernes og legenes faglige grunnlag som kunnskap om riktig antibiotika og korrekt dosering av noradrenalin. Vi har registrert få artikler eller innslag om pårørendes plass i forbindelse med behandling av covid-19-syke pasienter (1).

Pårørendes behov

De pårørendes behov deles ofte i fire kategorier (2). De nærmeste pårørende trenger kognitiv, emosjonell, sosial og praktisk støtte. Behovet for god og forståelig medisinsk informasjon er nesten ubegrenset. Denne informasjonen bør gis ansikt til ansikt av en lege som i det daglige har ansvar for pasienten. I tillegg må sykepleierne gi informasjon om stell og prosedyrer.

Før pårørende går inn på intensivrommet må de forberedes. De må informeres om hva de kommer til å få se og særlig om hvordan deres kjære ser ut. Når de pårørende sitter inn hos pasienten, er det viktig at de blir informert om det tekniske utstyret og får

forklart hvorfor alle ledninger, slanger, pumper osv. er viktige.

Ved alle viktige endringer hos pasienten skal pårørende kontaktes. Eventuelle praktisk behov blir kartlagt, og et vanlig spørsmål er hva de pårørende tror er viktig for pasienten i denne situasjonen. Fundamentet for all pårørende kontakt er at informasjon skal være korrekt, realistisk og samtidig bringe håp inntil alt håp er ute (3).

Utfordringer ved covid-19

Som helsepersonell på intensivavdelinger er vi vant til å forholde oss til alvorlig syke og døende pasienter. Det er krevende, men vi har gode rutiner og flinke helsearbeidere med lang erfaring. Men covid-19 er noe annet. Den utfordrer vår oppfatning av gullstandard for god omsorg.

Det er særlig fire forhold som gjør det ekstra krevende. For det første er total-situasjonen nasjonalt og internasjonalt ny og utfordrende. Det er lagt strenge reguleringer og begrensninger i livene våre, og mange av oss er usikre og redde. Det gjelder også de pårørende. For det andre gjør karantenetiltakene at pårørende isoleres i den kanskje vanskeligste perioden i livene deres. For det tredje er selve sykdommen og utviklingen annerledes og skremmende. Forverring av lungefunksjon går fort og er dramatisk. For det fjerde gjør smitteregimet at de nærmeste ikke får komme på avdelingen og sitte ved sengen. De er faktisk så strengt at de får ikke komme inn på sykehuset. Denne avstanden både geografisk og organisatorisk er en utfordring i seg selv. Den fører til en femte utfordring, som gjelder behovet for å se og ta på den kjære. Alt dette forsterkes dersom pasienten dør.

Slik gjør vi det ved Molde sjukehus

Vi ble tidlig klar over den nye situasjonen for pasient, pårørende og pårørendeomsorg, og den bekymret oss. Etter at de viktige store

grepene med alle smittetiltak, organisering og tilrettelegging på Intensivavdelingen samt opprettelse av kohortavdeling for pasienter med covid-19, foreslo derfor noen av oss at sykehuset burde planlegge og etablere et mottak for pårørende. Forslaget fikk umiddelbart støtte av ledelsen, og det ble funnet gode lokaler. En erfaren anestesilege og intensivsykepleier fikk ansvar for å organisere tilbudet i samarbeid med seksjonsleder ved Intensivavdelingen.

Til å begynne med var det ikke noe tidspress, ettersom de pårørende satt i karantene og den daglige informasjonen ble gitt per telefon. Lokalene vi fant, har en egnet størrelse, ligger isolert fra resten av sykehuset og har egen inngang. Samtidig er de knyttet til hovedhuset, slik at intensivpersonell kan gå tørrskodd mellom bygningene. Det er pc-er med tilgang til journal og annen informasjon. Møbleringen er slik at nødvendig avstand kan holdes selv med fem personer til stede. Dette gir mulighet for at pårørende kan møte de som behandler og steller pasienten. Vi som organiserer tilbudet, er der uten noen form for tidsbegrensninger, også utenom normal arbeidstid. Hovedansvarlig for tilbudet vil så lenge det er mulig være unntatt direkte klinisk arbeid. Det er også muligheter for audiovisuell kontakt mellom pasient og pårørende. I starten foregikk dette via smarttelefoner. Litt å spise og drikke er selvfølgelig tilgjengelig.

De foreløpige erfaringene med tilbudet er svært positive. Både pårørende og de pasientnære helsearbeiderne har uttrykt glede og lettelse over endelig å kunne møtes ansikt til ansikt. Det ble en annen ro over informasjonen og lettere å stille oppfølgende spørsmål. Det var et høydepunkt når pasient og pårørende kunne kommunisere via skjerm, med konkret informasjon og veiledning for de pårørende både før, under og etter samtalen.

Mottatt 2.4.2020, første revisjon innsendt 3.4.2020, godkjent 3.4.2020.

KJELL ERIK STRØMSKAG

kjeer-st@online.no

er spesialist i anestesilogi og overlege ved Molde sjukehus.

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

RIGMOR OPSTAD

er intensivsykepleier ved Molde sjukehus.

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

LITTERATUR

- 1 Frivold G, Lind R. Pårørende kan rammes hardt. Dagens Medisin 31.3.2020. Lest 1.4.2020.
- 2 Verhaeghe S, Defloor T, Van Zuuren F et al. The needs and experiences of family members of adult

- patients in an intensive care unit: a review of the literature. J Clin Nurs 2005; 14: 501–9.
- 3 Verhaeghe ST, van Zuuren FJ, Defloor T et al. How does information influence hope in family

- members of traumatic coma patients in intensive care unit? J Clin Nurs 2007; 16: 1488–97.

Utprøvende behandling for covid-19 bør foregå i randomiserte studier

Norske infeksjonsmedisinere har laget en kunnskapsoppsummering over antivirale og immunmodulerende legemidler med mulig effekt mot covid-19-infeksjon. Norge har som første land i verden startet inklusjon av pasienter til en WHO-koordinert behandlingsstudie. Inntil resultatene av denne og andre studier foreligger, er denne type behandling å oppfatte som utprøvende og eksperimentell.

Covid-19-pandemien utvikler seg raskt, og flere kolleger, politikere og andre opinionsledere har tatt til orde for å starte med eksperimentell behandling i mangel av bedre alternativer. Donald Trump har foran åpent kamera gått imot sin egen smitteverneksperter Anthony Fauci og anbefalt bruk av hydroksyklorokin, til tross for manglende dokumentasjon. Under ebolautbruddet i 2014 ble en rekke medisiner prøvd ut, men på en usystematisk måte, og man satt igjen med lite kunnskap om hva som virket. Vi må unngå å gjenta denne feilen i vår iver etter å hjelpe pasienter med covid-19.

Vi har deltatt i en arbeidsgruppe av norske infeksjonsmedisinere som har utarbeidet

en oversikt over aktuelle behandlingsmuligheter ved covid-19-infeksjon (1). Felles for disse midlene er at de ser ut til å kunne hemme viruset, sars-CoV-2, in vitro og at de er testet ut på mennesker for andre problemstillinger, som malaria, hiv og ebola. For noen av disse midlene har vi lovende data, men foreløpig ingen data som gir støtte for at de virker på kliniske endepunkter ved covid-19.

Remdesivir er et foreløpig uregistrert legemiddel som opprinnelig ble utviklet mot ebolainfeksjon (2). Det har et bredt spektrum av antiviral aktivitet, også mot respiratoriske koronavirus som sars-CoV og mers-CoV. I makakmodeller med mers-CoV hemmet remdesivir virusreplikasjon og minsket lungeskade hos apene (3). Verdens helseorganisasjon (WHO) har fremhevet legemidlet som ett av de mest lovende mot covid-19. Remdesivir inngår i den WHO-koordinerte behandlingsstudien ved norske sykehus.

Klorokin og hydroksyklorokin har vist seg å blokkere virusinfeksjon i sars-CoV-2 infiserte celler i laboratoriestudier (4). I en mye omtalt fransk studie med kun 20 pasienter ble det rapportert at hydroksyklorokin kan redusere virusbærerskap i nesa. Studien manglet imidlertid en skikkelig kontrollgruppe, og det ble heller ikke rapportert om noen effekt på selve sykdommen, altså viruslungebetennelsen (5). I tillegg må det nevnes at det var 26 inkluderte pasienter som startet behandling, men seks falt bort fra studien av ulike grunner, og seks pasienter fikk behandling også med azitromycin (5). I en systematisk

oversiktsartikkel fremheves viktigheten av å inkludere klorokin i kliniske studier av covid-19-infeksjon (6). I Norge vil hydroksyklorokin inngå i den WHO-koordinerte behandlingsstudien ved norske sykehus.

Lopinavir/ritonavir har vært i klinisk bruk i om lag 20 år ved behandling av hiv. Det er påvist in vitro-aktivitet av lopinavir mot både sars-CoV og mers-CoV, men med moderate effekter i de konsentrasjoner som kan forventes å oppnås i klinisk bruk. En helt nylig publisert randomisert åpen studie med 200 pasienter der halvparten fikk lopinavir/ritonavir, viste ingen forskjell i mortalitet, øvrige kliniske endepunkter eller clearance av virus (7). Lopinavir/ritonavir inngår som en av armene i WHO-studien, men er foreløpig ikke planlagt å inngå i den norske delen av studien.

Vår klare anbefaling er at disse medikamentene skal brukes innenfor rammene av kontrollerte studier. Kunnskapsoppsummeringen er et levende dokument som planlegges å bli jevnlig oppdatert i løpet av den pågående pandemien med den til enhver tid tilgjengelige kunnskapen om aktuelle terapimuligheter (1). Vi håper at vi etter hvert kan komme med terapianbefalinger basert på oppdatert kunnskap. Akkurat nå er det opp til oss selv å skaffe til veie denne kunnskapen. Ved norske sykehus bør inklusjon til WHO-studien prioriteres, slik at vi raskt kan avklare om noen av disse midlene virker mot covid-19-infeksjon.

Mottatt 29.3.2020, godkjent 31.3.2020.

MARIUS TRØSEID

marius.troeid@medisin.uio.no

er spesialist i infeksjonsmedisin, overlege og førsteamanuensis ved Klinisk immunologi og infeksjonssykdommer, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

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

OLAV LUTRO

er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og overlege ved Infeksjonssykdommer, Stavanger universitetssykehus. Han er leder for Norsk forening for infeksjonsmedisin.

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

VIDAR ORMAASEN

er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og overlege ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

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

LITTERATUR

- 1 Trøseid M, Berdal JE, Mørch K et al. Antivirale og immunmodulerende midler ved COVID-19. Oversikt over aktuelle behandlingsmuligheter for pasienter innlagt ved norske sykehus. Lest 31.3.2020.
- 2 Mulangu S, Dodd LE, Davey RT et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. N Engl J Med 2019; 381: 2293–303.
- 3 Sheahan TP, Sims AC, Graham RL et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med 2017; 9.
- 4 Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020; 30: 269–71.
- 5 Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020; 55.
- 6 Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020; .
- 7 Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 382.

Ozempic® (semaglutid): Dosering, refusjonsvilkår og utvalgt sikkerhetsinformasjon^{1,2,3}

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

START

0,25 mg
én gang pr uke
i 4 uker

TITRÉR

0,5 mg
én gang pr uke
i minst 4 uker

VEDLIKEHOLD

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

Refusjonsberettiget bruk²

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

Refusjonskode:

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

Vilkår:

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

Utvalgt sikkerhetsinformasjon³

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	Lett, moderat eller alvorlig nedsatt Begrenset erfaring med alvorlig nedsatt nyrefunksjon	Terminal nyresykdom*
Hjertesvikt	NYHA klasse I-III	NYHA klasse IV
Leverfunksjon	Mild, moderat og alvorlig nedsatt Begrenset erfaring ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, forsiktighet bør utvises	

* eGFR (ml/min $1,73 \text{ m}^2$) < 15

Referanser: 1. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 18.10.2018) 2. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10b/j06-1> (06.08.2019) 3. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 18.10.2018)

▼ Ozempic «Novo Nordisk»

C Antidiabetikum, GLP-1-reseptoragonist.

ATC-nr.: A10B J06

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: Semaglutid 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 $\geq 1/100$ til $< 1/10$. De fleste tilfellene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad og av kort varighet.

Indikasjoner: 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. 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 tiiazolidindion, kan gjeldende dose av metformin og/eller tiiazolidindion beholdes uendret. Når semaglutid gis i tillegg til eksisterende behandling med sulfonyleurea eller insulin, bør det vurderes å redusere dosen av sulfonyleurea 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 sulfonyleurea eller insulin, kan det imidlertid være nødvendig med egenmålinger av blodglukose for å justere dosen av sulfonyleurea 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 uønskagt 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 sulfonyleurea eller insulin kan gi økt risiko for hypoglykemi. Risikoen kan reduseres ved å minske dosen sulfonyleurea 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 sulfonyleurea eller insulin, bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk 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 sulfonyleurea. **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Gastrointestinale: Oppkast, magesmerter, abdominal distensjon, forstoppelse, dyspepsi, gastritt, gastroesofageal 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: Tretthet. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Hjerte/kar: Økt hjertefrekvens. Nevrologiske: Dysgeusi. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet. **Sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$):** Immunsytemet: Anafylaktisk reaksjon. **Overdosering/Forgiftning:** Overdoser 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 blodglukose på en glukoseavhengig måte ved å stimulere insulinsekresjon og senke glukagonsekresjon når blodglukosen er høy. Mekanismen med blodglukose senkning involverer også en mindre forsikelse i magetømming i den tidlige postprandiale fasen. Ved hypoglykemi reduserer semaglutid insulinutskillelse, og svekker ikke glukagonutskillelse. Semaglutid reduserer fastende og postprandial glukosekonsentrasjon og HbA_{1c}. Semaglutid reduserer kroppsvekt og kroppsfettmasse via nedsatt energiinntak, som involverer en generelt 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 V_d 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 fettresidene. Enzymet nøytral endopeptidase (NEP) antas å være involvert i metabolismen. **Utskillelse:** Ca. $2/3$ utskilles i urin (3% uomdannet) og ca. $1/3$ i feces. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap ($2-8^\circ\text{C}$). La pennen borte fra kjøleelementet. Skal ikke fryses, og skal ikke brukes dersom preparatet har vært froset. Etter første gangs bruk: Oppbevares ved høyst 30°C eller i kjøleskap ($2-8^\circ\text{C}$). La pennen henstille på den 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 sulfonyleurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene.

Refusjonskode:

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

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



Novo Nordisk Scandinavia AS

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



▼ **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 vekttrap

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/t/medisin/blaarev-register/a10bj06-1> (06.08.2019) 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)

Pandemiberedskap på en fødeavdeling

Koronasmitte på en fødeavdeling kan få store konsekvenser både driftsmessig og rent medisinsk. En kvinne med kjent koronasmitte fødte nylig ved vår avdeling, og vi håper våre erfaringer og forberedelser kan være til hjelp for andre avdelingens pandemiberedskap.

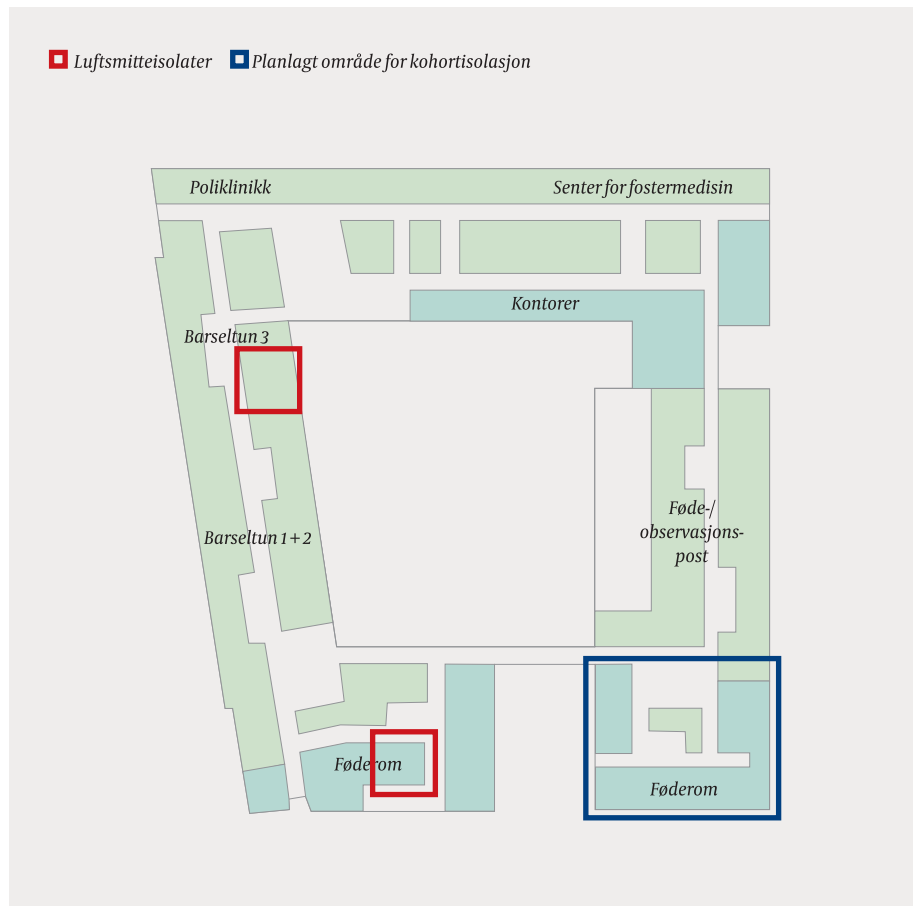
Koronapandemien gir uvante utfordringer i alle ledd av helsetjenesten. Norske fødeavdelinger forventes ikke å bli hardest rammet, men har mange døgnopphold i forbindelse med fødsel, og ikke-planlagte polikliniske konsultasjoner i ukene før fødsel. Mange fødeavdelinger er arealmessig små og har varierende isolasjonsfasiliteter. Tilgangen på jordmødre er begrenset, både ved små og store avdelinger, og jordmødre kan ikke erstattes av tilfeldige sykepleiere fra andre avdelinger.

På bakgrunn av de omfattende smittevern- og karantenebestemmelsene har scenarioet med koronasmitte på en slik avdeling store potensielle konsekvenser. Fødeavdelingen ved St. Olavs hospital er en del av Kvinneklinikken og en av landets større fødeavdelinger, med omkring 3 700 fødsler årlig. Avdelingen ivaretar lokal- og regionsykehusfunksjoner for fødselshjelp. Som sykehusets øvrige avdelinger har også Fødeavdelingen de siste ukene jobbet med å forberede eventuelt mottak av koronasmittede pasienter. Vi har testet flere pasienter, men foreløpig har ingen fått påvist koronasmitte.

En høygravid kvinne med kjent koronasmitte

En kommunal smittevernoverlege kontaktet nylig fødeavdelingens koordinerende jordmor om at de hadde diagnostisert en gravid kvinne i 30-årene med sars-CoV-2 og symptomer på covid-19 (1). Hun var gravid i uke 37, hadde et mildt til moderat sykdomsforløp og var under hjemmebehandling.

Kvinnen var tredjeangsfødende med et normalt forløpende svangerskap, men med en tidligere komplisert obstetrisk historie bak seg. Første fødsel ble utført med keisersnitt grunnet protrahert fødselsforløp og



Figur 1 Etasjeskisse for observasjonspost, føde- og barselavdelinger og Senter for fostermedisin. Røde kvadrater er luftsmitteisolater. Blått rektangel er planlagt område for kohortisolasjon.

begynnende korioamnionitt, og andre fødsel med vakuumekekstraksjon pga. protrahert forløp. Begge fødslene startet spontant i svangerskapsuke 38–39 og det ble forløst spreke barn. Ut ifra tidligere sykehistorie kunne vi forvente at kvinnen kom i fødsel i nær framtid.

«Ettersom vi forventet at den aktuelle kvinnens fødsel var nært forestående, gjennomførte vi en fullskala 'scenariotrening'»

Før mottak av denne kvinnen hadde vi ferdigstilt første versjon av lokal beredskapsplan for Kvinneklinikken, med nødvendige retningslinjer for mottak/behandling av én eller flere koronasmittede pasienter. Ved

oppstart av dette arbeidet var isolasjon etter luftsmitteregime anbefalt. Underveis endret dette seg til dråpesmitteisolering (2).

Fødeavdelingen har to godkjente luftsmitteisolater, med nødvendig sluse, bad/WC og dekontaminator. Det ene isolatet er en fullverdig fødestue og det andre ligger i barselseksjonen (figur 1). Skulle vi motta flere koronapositive kvinner samtidig, tilsier vårt nye planverk kohortisolasjon av de (mistenkt) positive kvinnene.

Ettersom vi forventet at den aktuelle kvinnens fødsel var nært forestående, og med tanke på hennes forhistorie, gjennomførte vi en fullskala «scenariotrening» med tilkalling av gynekolog og barnelege og et fødselsforløp som utviklet seg slik at overflytting til operasjonsavdelingen (tre etasjer under føden) for umiddelbar keisersnittforløsning i narkose (katastrofekeisersnitt) ble nødvendig. Varsling av involvert personell (nyfødt-intensivavdeling, anestesi og operasjons-

avdeling) gjøres via lokal AMK-sentral som sender ut melding via egen samtalegruppe på nødnettsambandet.

I tiden fra smitten ble kjent til fødsel var lege og jordmor flere ganger i telefonisk kontakt med den gravide. Med bakgrunn i hennes tidligere fødsler ble forløsningsmåte drøftet: elektivt keisersnitt eller vanlig vaginal fødsel. Etter samtale med kvinnen valgte vi etter hennes ønske å planlegge vaginal fødsel, noe som er i henhold til nylig publiserte retningslinjer fra Norsk gynekologisk forening (3). Dette vurderte vi også som fornuftig smittevernmessig, for ikke unødig å utsette flere yrkesgrupper for smitterisiko.

Kvinnen kom inn i svangerskapsuke 38+6 med spontan fødselsstart, vel en uke etter påvist koronasmitte. Allmenntilstanden var god, hun hadde ikke feber, men sparsom tørrhoste.

Som beskrevet i våre planer ble hun møtt av jordmor ved klinikkens ambulanseinnegang. Der ble hun iført kirurgisk munnbind og fulgt direkte til isolatfødestuen, hvor hun var frem til barnet var født. Fødselen forløp ukomplisert, og barnet ble født midt i et vaktskifte. Både avtroppende og påtroppende jordmor var iført anbefalt verneutstyr (2) og var til stede da barnet ble født. Barnet var sprekt og ble værende hos mor, etter

anbefaling fra det nasjonale nyfødtsmedisinske miljøet (4). Hun ble utskrevet fjerde dag etter fødselen, etter et ukomplisert barselforløp.

Beredskap og scenariotrening

Etter lov om helsemessig og sosial beredskap (5) er kommuner, fylkeskommuner, regionale helseforetak og staten pliktige til å utarbeide beredskapsplaner for kriser og katastrofer. I helsevesenet er det ulik kultur for å opprette, vedlikeholde og trene etter slike planer. I en travel hverdag er det ofte vanskelig å finne rom for å prioritere dette. I tillegg er det utfordrende å formidle eksisterende planer. E-postboksen fylles fort, og nok en e-post om nok en endret prosedyre kan fort drukne mellom alt annet.

Under den pågående og hittil uforutsigbare koronapandemien har myndighetene åpnet opp for reduksjon i planlagt aktivitet. I tillegg til å redusere smittepresset bidrar dette til at vi har kunnet sette av personell til å jobbe målrettet med pandemiplanlegging.

I vårt helseforetak har avdelinger i ulik grad endret sine bemanningsplaner. Vår egen klinikk deler f.eks. opp legegruppen for å ha noen i beredskap dersom mange må i karantene eller blir syke. Dette er utfordrende og i varierende grad mulig

for de forskjellige personellgrupper, avdelinger, klinikker og sykehus. Jordmødre er, som intensivsykepleiere, en begrenset ressurs som ikke kan erstattes fra et sykehusinternt bemanningscenter.

Smittepasienter er ikke uvanlig i fødeavdelinger, men koronapandemiens omfang og mange ukjente faktorer nødvendiggjorde oppdatering av eksisterende rutiner og retningslinjer – og utforming av nye.

Vi har nå testet noen av disse både ved scenariotrening og med den første koronasmittede pasienten, som tross risikoanamnese fødte normalt. Det vil vise seg hvordan de nye planene står seg ved større pågang av koronasmittede gravide. Vi vil anbefale alle kollegaer å forberede seg grundig, ut fra de forutsetninger man har både infrastruktur- og personellmessig på det enkelte sykehus.

Vi har i våre pandemiforberedelser merket at råd og anbefalinger endres nesten daglig. Ikke minst ser vi at de rådgivende organer oppdaterer og omstrukturerer sine nettstedet flere ganger ukentlig. Illustrerende nok ble egen fagmedisinsk forenings første veiledning (3) oppdatert (6) i løpet av det døgnet denne kasuistikken ble til.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Mottatt 27.3.2020, godkjent 1.4.2020.

JOHAN KIPPVERVIK

johan.kippervik@stolav.no
er overlege ved Seksjon for gynekologisk kreft, St. Olavs hospital og Leder av Kvinneklubbens beredskapsutvalg.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TONE SELMER-OLSEN

er fagutviklingsjordmor ved Fødeavdelingen, St. Olavs hospital.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ELISABETH B. MAGNUSSEN

er ph.d. og seksjonsoverlege ved Fødeavdelingen, St. Olavs hospital.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TONE SHETELIG LØVVIK

er ph.d. og overlege ved Fødeavdelingen, St. Olavs hospital.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5: 536–44.
- 2 Norsk folkehelseinstitutt. Personlig beskyttelsesutstyr ved covid-19, inkludert råd om utvidet bruk og gjenbruk. Lest 11.3.2020.
- 3 Jacobsen AF, Findal G, Sitras V et al. Råd for håndtering av gravide med påvist/mulig CoVid19-infeksjon (koronavirus). Norsk gynekologisk forening. Lest 16.3.2020.
- 4 Norsk barnelegeforening. Informasjon, veiledere og prosedyrer for barn og Covid-19. Lest 13.3.2020.
- 5 LOV-2000-06-23-56. Lov om helsemessig og sosial beredskap (helseberedskapsloven). Lest 26.3.2020.
- 6 Findal G, Greve-Isdahl M, Sitras V et al. Koronavirus ved svangerskap og fødsel. Norsk gynekologisk forening. Lest 27.3.2020.

JEVTANA® (cabazitaxel)

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

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

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

Dersom pasienten fortsatt opplever noen av disse bivirkningene ved 20 mg/m² kan dosereduksjon til 15 mg/m² vurderes, ev. bør behandlingen avsluttes. Data for doser <20 mg/m² er begrenset. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Kabazitaksel metaboliseres i stor grad i lever. Ved total bilirubin >1 til <1,5 x ULN, eller ASAT >1,5 x ULN, reduseres dosen til 20 mg/m², og gis med forsiktighet og nøye overvåkning. Ved total bilirubin >1,5 til <3 x ULN reduseres dosen til 15 mg/m²; begrensede effektdata er tilgjengelig. Ved total bilirubin >3 x ULN skal ikke kabazitaksel gis. **Nedsatt nyrefunksjon:** Kabazitaksel utskilles minimalt via nyrene. Ingen dosejustering er nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon som ikke krever dialyse. Pasienter med nyresykdom i slutfasen må behandles med forsiktighet og monitoreres grundig under behandlingen. **Barn og ungdom <18 år:** Bruk er ikke relevant. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. **Eldre:** Ingen spesifikk dosejustering er anbefalt. **Tilberedning/Håndtering:** Det er viktig å utføre tilberedningsprosedyren korrekt. Hetteglassene med konsentrat og oppløsningsvæske inneholder et ekstra fyllevolum. Hele innholdet av oppløsningsvæsken på 5,67 ml skal tilsettes konsentratet i første fortynning for at konsentrasjonen av kabazitaksel i premiks skal bli 10 mg/ml. Se SPC eller pakningsvedlegg for detaljer og bruksanvisning. **Blandbarhet:** Preparatet må ikke blandes med andre legemidler unntatt de som brukes til fortynningen. Infusjonsbeholdere av PVC og infusjonssett av polyuretan må ikke brukes under tilberedning og administrering av infusjonsvæsken. **Administrering:** Gis som 1-tilmes i.v. infusjon. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for kabazitaksel, andre taksaner eller noen av hjelpestoffene, inkl. polysorbat 80. Nøytrofiltall <1500/mm³, alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin ≥3 x ULN), samtidig vaksinerings med gulftebrevaksine. **Forsiktighetsregler:** **Hypersensitivitetsreaksjoner:** Alle pasienter må premedisineres. Pasienten bør overvåkes nøye mht. hypersensitivitetsreaksjoner, særlig under 1. og 2. infusjon. Hypersensitivitetsreaksjoner kan inntreffe i løpet av noen få minutter etter oppstart av infusjonen, og fasiliteter og utstyr for behandling av hypotensjon og bronkospasme må derfor være tilgjengelig. Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, inkl. generalisert utslett/erytem, hypotensjon og bronkospasme, kan inntreffe og krever umiddelbar seponering av kabazitaksel og hensiktsmessig behandling. **Benmargssuppresjon:** Benmargssuppresjon manifestert som nøytropeni, anemi, trombocytopeni eller pancytopeni kan oppstå. **Nøytropeni:** Profylakse med G-CSF kan gis iht. gjeldende retningslinjer for å redusere risikoen for eller håndtere nøytropenikomplikasjoner (febril nøytropeni, vedvarende nøytropeni eller nøytropen infeksjon). Primærprofylakse med G-CSF bør overveies ved klinisk høyrisiko, f.eks. alder >65 år, redusert funksjonsevne, tidligere episoder med febril nøytropeni, omfattende tidligere strålingsfelter, dårlig ernæringsmessig status, eller annen alvorlig komorbiditet, som predisponerer for økte komplikasjoner av vedvarende nøytropeni. Profylakse med G-CSF begrenser insidens og alvorlighetsgrad av nøytropeni. Ukentlig måling av fullstendig blodtall er helt nødvendig under 1. behandlingssyklus og deretter før hver behandlingssyklus, slik at dosen kan justeres hvis nødvendig. Dosen bør reduseres dersom febril nøytropeni eller vedvarende nøytropeni inntreffer til tross for hensiktsmessig behandling. Behandlingen bør ikke gjenopptas før nøytrofiltallet er økt til ≥1500/mm³. **Gastrointestinale lidelser:** Abdominal smerte og ømhet, feber, varig forstoppelse, diaré, med eller uten nøytropeni kan være tidlige tegn på alvorlig GI- toksisitet og krever rask behandling. GI-blødning, perforering, ileus, kolitt, inkl. fatalt utfall, er sett. Forsiktighet anbefales ved høy risiko for GI-komplikasjoner, f.eks. nøytropeni, eldre, bruk av NSAID, antitrombotika, eller antikoagulanter, strålebehandling i bekkenet og tidligere GI-sykdom. **Kvalme, oppkast, diaré og dehydrering:** Ved diaré kan pasienten behandles med et vanlig brukt antidiarorikum. Diaré kan forekomme oftere hos pasienter som tidligere har gjennomgått stråling i mage-/underlivsregionen. Dehydrering er vanligst hos pasienter >65 år. Hensiktsmessige tiltak skal iverksettes for å rehydrere pasienten og for å overvåke og korrigere serumelektrolyttnivået, spesielt kalium. Behandlingsutsettelse eller dosereduksjon kan være nødvendig ved diaré grad¹ ≥3. Ved kvalme eller oppkast kan vanlig brukt antiemetikum gis. **Perifer nevropati:** Perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati (f.eks. parestesi, dysestesi) og perifer motorisk nevropati er sett. Pasienten bør rådes til å kontakte lege ved symptomer på nevropati som smerte, brennende følelse, prikking, nummenhet eller svakhet. Legen bør vurdere tilstedeværelse eller forverring av nevropati før hver behandling. Behandling bør utsettes inntil bedring av symptomene. Dosen bør reduseres fra 25 mg/m² til 20 mg/m² ved vedvarende perifer nevropati grad¹ >2. **Nyresvikt:** Nyresykdom er rapportert i forbindelse med sepsis, alvorlig dehydrering pga. diaré, oppkast og obstruktiv uropati. Nyresvikt (inkl. fatalt) er sett. Hensiktsmessige tiltak må iverksettes for å identifisere årsak og iverksette intensiv behandling av pasienten. Tilstrekkelig hydrering må sikres gjennom hele behandlingsforløpet. Pasienten bør rådes til å umiddelbart rapportere enhver signifikant endring i daglig urinivolum. Serumkreatinin bør måles ved baseline, ved hver blodtelling, og dersom pasienten rapporterer endring i urinutskillelse. Behandlingen bør stoppes ved nyresvikt grad¹ ≥3. **Respiratoriske sykdommer:** Interstiell pneumoni/pneumonitt og interstiell lungesykdom (inkl. fatalt) er sett. **Hjertearytmier:** Hjertearytmier er rapportert, takykardi og atrieflimmer er vanligst. **Eldre (>65 år):** Kan ha større sannsynlighet for å få enkelte bivirkninger, inkl. nøytropeni og febril nøytropeni, utmattelse, feber, diaré, obstipasjon, asteni, dyspné, UVI, dehydrering og svimmelhet. **Anemi:** Anemi er sett. Hemoglobin og hematokrit bør kontrolleres før behandling og ved tegn eller symptomer på anemi eller blodtap. Forsiktighet anbefales ved hemoglobin <10 g/dl og hensiktsmessige tiltak bør iverksettes etter klinisk indikasjon. **Hjelpestoffer:** Oppløsningsvæsken inneholder 573,3 mg 96% etanol, tilsv. 14 ml øl eller 6 ml vin. Skadelig for alkoholikere. Må tas i betraktning ved høyriskogrupper som pasienter med leversykdom eller epilepsi. **Evne til å kjøre bil og bruke maskiner:** Pasienter bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever bivirkninger som utmattelse og svimmelhet. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. In vitro-studier har vist at kabazitaksel hovedsakelig metaboliseres via CYP3A (80-90%) og hemmer CYP3A. **CYP3A-hemmere:** Sterke CYP3A-hemmere forventes å øke konsentrasjonen av kabazitaksel, og samtidig bruk bør unngås. Forsiktighet utvises ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere. **CYP3A-induktører:** Sterke CYP3A-induktører forventes å redusere konsentrasjonen av kabazitaksel, og samtidig bruk bør unngås. Samtidig bruk av johannesurt (prikkerperikum) bør unngås. **OATP1B1-substrater:** OATP1B1-substrater, som statiner, valsartan og repaglinid, anbefales ikke gitt 12 timer før til 3 timer etter infusjon. **Vaksiner:** Vaksinerings med en levende eller levende svekket vaksine bør unngås hos pasienter som er immunkompromitterte av kjemoterapeutika, pga. risiko for alvorlige eller fatale infeksjoner. Drepte eller inaktive vaksiner kan gis, responsen kan imidlertid være redusert. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Ingen data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet ved maternofoksiske doser og at kabazitaksel krysser placentabarrieren. Kan forårsake føtal skade, og anbefales ikke brukt under graviditet eller av kvinner som kan bli gravide. **Amming:** Utskillelse av kabazitaksel og metabolitter i morsmelk er påvist hos dyr. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes ved amming. **Fertilitet:** Dyrestudier har vist at kabazitaksel påvirker reproduksjonssystemet hos hannrotter og hannhunder. En effekt på fertilitet kan ikke utelukkes hos menn. Pga. mulige effekter på menns kjønnsceller og potensiell eksponering via seminalvæske, bør menn som behandles bruke sikker prevensjon i hele behandlingsperioden og i inntil 6 måneder etter siste dose. Pga. potensiell eksponering via seminalvæske, bør menn som behandles unngå at en annen person kommer i kontakt med ejakulatet gjennom hele behandlingsperioden. Menn anbefales å søke råd om lagring av spermier før behandlingen. **Bivirkninger:** Se SPC for utfyllende opplysninger. **Svært vanlige (≥1/10):** Blod/lymfte: Nøytropeni, anemi, leukopeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast, konstipasjon, abdominal smerte. Hud: Alopesi. Luftveier: Dyspné, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerte, artralgi. Nevrologiske: Dysgeusi. Nyre/urinveier: Hematuri. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi. Øvrige: Utmattelse, asteni, feber. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Blod/lymfte: Febril nøytropeni. Gastrointestinale: Dyspepsi, smerter i øvre del av magen, hemoroider, gastroesofageal reflukssykdom, rektal blødning, tørr munn, oppblåst mage. Hjerte/kar: Atrieflimmer, takykardi, hypotensjon, dyp venetrombose, hypertensjon, ortostatisk hypotensjon, hetetokter, flushing. Hud: Tørr hud, erytem. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Infeksjoner: Septisk sjokk, sepsis, cellulitt, urinveisinfeksjon, influensa, cystitt, øvre luftveisinfeksjon, herpes zoster, candidiasis. Kjønnorganer/bryst: Bekkensmerter. Luftveier: Orofaryngeal smerte, pneumoni. Muskel-skjelettsystemet: Smerte i ekstremitetene, muskelspasmer, myalgi, muskel-skjelett-brystsmerte, smerter i flanken. Nevrologiske: Perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati, svimmelhet, hodepine, parestesi, letargi, hypoestesi, isjias. Nyre/urinveier: Nyresvikt, inkl. akutt nyresvikt, dysuri, renal kolikk, pollakisuri, hydronefroze, urinretensjon, urininkontinens, obstruksjon i urethra. Psykiske: Øro, forvirring. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering, hyperglykemi, hypokalemi. Undersøkelser: Vektnedgang, ASAT-økning, transaminaseøkning. Øre: Tinnitus, vertigo. Øvrige: Perifer ødem, inflammasjon i mucosa, smerte, brystsmerte, ødem, kuldegysninger, uvelhet. Øye: Konjunktivitt, økt tåreflod. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Nyre/urinveier: Cystitt pga. radiation recall-fenomen, inkl. hemoragisk cystitt. **Ukjent:** Gastrointestinale: Kolitt, enterokolitt, gastritt, hypotropen enterokolitt, blødning, perforering, ileus, tarmobstruksjon. Luftveier: Interstiell pneumoni/pneumonitt, interstiell lungesykdom. **Overdosering/Forgiftning: Symptomer:** Forverring av bivirkninger som benmargssuppresjon og gastrointestinale lidelser. **Behandling:** Overvåkning på spesialavdeling, og terapeutisk G-CSF så fort som mulig. Symptomlindrende tiltak. Se Giftnifformasjonsanbefalinger for taksaner L01C D side c. **Oppbevaring og holdbarhet:** Skal ikke oppbevares i kjøleskap. **Efter åpning:** Hetteglassene med konsentrat og oppløsningsvæske må brukes umiddelbart. Se SPC eller pakningsvedlegg for oppbevaring og holdbarhet etter fortynning. **Pakninger og priser:** 1 sett (hettegl.) 50928,30 kr. **Sist endret:** 02.12.2019 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag) **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 16.07.2019.**

Kan forskrives på H-resept.

Ønsker du relevant faglige oppdateringer fra Sanofi, hold mobilkamera over firkanten og gi ditt samtykke.



CARD: A SUPERIORITY STUDY¹

Sammenlignet JEVTANA® med abiraterone eller enzalutamide hos pasienter med mCRPC* som tidligere hadde fått behandling med docetaxel, og som hadde sykdomsprogresjon i løpet av 12 mnd. på alternativ AR-rettet behandling.

JEVTANA® forbedret rPFS og OS signifikant sammenlignet med abiraterone eller enzalutamide:

- 46% relativ risikoreduksjon for radiografisk progresjon
- 36% relativ risikoreduksjon for død

Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS):

median rPFS 8.0 mnd. vs 3.7 mnd.
(HR=0.54, 95% CI: 0.40-0.73; P<0.001)¹

Overall survival (OS):

median OS 13.6 mnd. vs 11.0 mnd.
(HR=0.64, 95% CI: 0.46-0.89; P=0.008)¹

JEVTANA i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft som tidligere har gjennomgått et behandlingsregime med docetaxel

Bivirkninger

Alvorlige bivirkninger grad ≥ 3 oppsto i like stor utstrekning i begge behandlingsgruppene. Antallet bivirkninger som førte til død 30 dager etter at den siste behandlingen ble administrert, forekom mindre hyppig med Jevtana (7 pasienter [5.6%]) enn med AR-rettet behandling (14 pasienter [11.3%]).

n (%)	CBZ (N=126)	ARTA (N=124)
Samtlige bivirkninger	124 (98,4)	117 (94,4)
Samtlige bivirkninger grad 3 \geq	71 (56,3)	65 (52,4)
Samtlige alvorlige bivirkninger	49 (38,9)	48 (38,7)
Samtlige bivirkninger som førte til behandlingsavbrudd	25 (19,8)	11 (8,9)
Samtlige bivirkninger som førte til død (i løpet av 30 dager siden siste behandling ble administrert)	7 (5,6)	14 (11,3)

CBZ=cabazitaxel, ARTA=abirateron eller enzalutamid

Alvorlige bivirkninger

- Forekomsten av alvorlige bivirkninger var sammenlignbare i Jevtana gruppen (38.9%) og i gruppen som fikk AR-rettet behandling (38.7%)
- Bivirkninger som førte til behandlingsavbrudd var hyppigere i Jevtana gruppen (19.8%) sammenlignet med gruppen som fikk AR-rettet behandling (8.9%)
- Bivirkninger som førte til død i løpet av evalueringsperioden fra randomisering til 30 dager etter at den siste behandlingen ble administrert, forekom mindre hyppig med Jevtana (7 pasienter [5.6%]) enn med AR-rettet behandling (14 pasienter [11.3%])
- Bivirkninger grad 3 \geq som oppsto oftere med Jevtana versus i gruppen som fikk AR-rettet behandling var asteni, eller fatigue (i 4.0% vs. 2.4% av pasientene), diarè (3.2% vs. ingen pasienter), perifer nevropati (3.2% vs. ingen pasienter), og febril neutropeni (3.2% vs. ingen pasienter)
- Nøytropeni grad 3 \geq ble observert hos 55 av 123 pasienter (44.7%) som fikk Jevtana

References:

1. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer [published online ahead of print September 30, 2019]. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1911206

*mCRPC= metastaserende, kastrasjonsresistent, prostatakreft

Kronisk inflammatorisk tarmsykdom og covid-19

Pasienter med kronisk inflammatorisk tarmsykdom behandles ofte med immundempende medikamenter. Det gjør pasientene mer utsatt for infeksjon.

Mange pasienter med kronisk inflammatorisk tarmsykdom (IBD) henvender seg nå til sine behandlere og spør om de har økt risiko for covid-19 og om de har høyere risiko for et alvorlig forløp dersom de skulle få sykdommen. Min erfaring så langt er at få spør om de bør stoppe behandlingen av tarmsykdommen.

Økt risiko for covid-19?

Pasienter med inflammatorisk tarmsykdom i remisjon har ikke økt risiko for å bli smittet med sars-CoV-2 (1–3). Imidlertid mangler det data på hvordan den immunmodulerende og den immunsupprimerende behandlingen påvirker risikoen for alvorlig forløp dersom man blir smittet. Foreløpig er det dokumentert at eldre og personer med andre sykdommer (hjerte- og karsykdommer, diabetes, kronisk luftveissykdom og kreft) og røkere er utsatt for mer alvorlig infeksjon og har høyere dødelighet av covid-19 (4–7).

Ettersom den generelle risikoen for alvorlige infeksjoner (som luftveisinfeksjoner) er litt økt hos pasienter som får immunsupprimerende og/eller biologisk behandling (1–3), er det nærliggende å anta at dette også gjelder ved covid-19. Vi har foreløpig ikke grunnlag for å si at covid-19 medfører økt risiko for residiv av inflammatorisk tarmsykdom. Imidlertid er min kliniske erfaring at sesonginfluensa kan gi milde symptomer av tarmsykdom den første uken av sykdomsforløpet. Dette skjer oftest hos pasienter med ulcerøs kolitt.

Behandlingsanbefalinger

5-aminosalisylsyre-preparater (balsalazid, mesalazin) anses som trygge å bruke for personer med kronisk inflammatorisk tarmsykdom, også under et sykdomsforløp med covid-19 (1, 2).

Steroider som prednison og prednisolon bør reduseres og seponeres hvis mulig. Kortikosteroider synes generelt å øke risikoen for sekundærinfeksjoner ved influensa-infeksjoner. Det er vist nedsatt eliminering av sars-CoV-2 samtidig med komplikasjoner

av kortikosteroidbehandling hos overlevende (1–3).

Tiopuriner (6-merkaptopurin, azatioprin) hemmer kroppens immunrespons på virusinfeksjoner. Er det dermed nødvendig å seponere dem ved virusinfeksjoner, som for eksempel vanlig sesonginfluensa? Og vil det være nødvendig ved covid-19? Litt avhengig av dosering tar det flere måneder før tiopuriner er eliminert fra kroppen etter inntak, og på kort sikt vil det derfor ikke hjelpe å seponere dem. Ved en virusinfeksjon som lett og moderat influensasykdom er det altså ikke grunn til å stoppe behandlingen (2, 3). På grunn av usikkerheten som råder rundt covid-19, er det derimot anbefalt å stoppe tiopurinbehandling (1–3). Hos alvorlig og kritiske syke pasienter med kronisk inflammatorisk tarmsykdom er risikoen stor for bivirkninger og medikamentelle interaksjoner ved bruk av tiopuriner og metotreksat. Disse medikamentene skal derfor stoppes ved samtidig kritisk covid-19-sykdom (1, 3–7).

«Det mangler data på hvordan den immunmodulerende og den immunsupprimerende behandlingen påvirker risikoen for alvorlig forløp dersom man blir smittet»

Anbefalt dosering av azatioprin når det gis som antiinflammatorisk behandling for kronisk inflammatorisk tarmsykdom er 2,5 mg pr kg kroppsvekt daglig (8). Ved Oslo universitetssykehus, Ullevål brukes azatioprin hovedsakelig som tilleggsbehandling i en lav dose på 100 mg daglig for å hindre antistoffdannelse hos pasienter som bruker TNF-alfa-hemmere (9, 10). En slik lav dose av medikamentet vil derfor elimineres langt raskere enn azatioprin tenkt som antiinflammatorisk behandling i anbefalt dose.

Biologiske legemidler som brukes ved inflammatorisk tarmsykdom, er TNF-alfa-hemmere (adalimumab, infliximab, golimumab), ustekinumab og vedolizumab. Disse anses generelt som trygge. Det anbefales ikke å stoppe denne behandlingen selv om pasienten rammes av covid-19. Biologiske legemidler har en langvarig effekt, ofte gjennom flere måneder, det vil si at effekten av behandlingen vil vedvare selv i lang tid etter at behandlingen er seponert. Tofacitinib, som tilhører medikamentgruppen

Janus-kinasehemmere (JAK-hemmere), har i likhet med tiopuriner en hemmende effekt på den naturlige immunresponsen ved virusinfeksjoner. Denne behandlingsformen bør man derfor vurdere å seponere ved covid-19-infeksjon, og definitivt ved covid-19 sykdom.

Hvis det er indikasjon for å starte biologisk behandling hos en pasient med inflammatorisk tarmsykdom, bør man vurdere oppstartstidspunktet nøye. Er det forsvarlig å utsette behandlingen under den pågående covid-19-epidemien? Skal man kombinere behandlingen med tiopuriner eller metotreksat? I de tilfellene der oppstart er nødvendig, kan det være at man bør velge adalimumab uten immunsupprimerende tilleggsbehandling.

Den europeiske organisasjonen for Crohns sykdom og ulcerøs kolitt (ECCO) fraråder å bytte fra infusjonsbehandling med TNF-alfa-hemmer til subkutan TNF-alfa-hemmer hos stabile pasienter, dette for å unngå sykehusbesøk og redusere smitterisikoen (2). Medikamentbytte bør som før kun være på grunn av manglende behandlingsrespons, tap av effekt under pågående behandling eller bivirkninger. I så fall kan bytte til subkutan behandling ha sine fordeler: Smitterisikoen reduseres når telefonkonsultasjoner delvis erstatter oppmøte på sykehus.

Generelle anbefalinger

Vi anbefaler pasienter med kronisk inflammatorisk tarmsykdom å sørge for å ha nok medisiner for sin tarmsykdom hjemme og følge de generelle smitteforebyggende tiltakene og rådene fra Folkehelseinstituttet. Ved nærkontakt med en person som har fått påvist covid-19, bør pasienter med kronisk inflammatorisk tarmsykdom følges opp i henhold til nasjonale anbefalinger. Under spesielle omstendigheter bør de ha prioritet for å testes for covid-19. De samme nasjonale karantenebestemmelser gjelder for denne pasientgruppen som for alle andre. Reiser til endemiske områder frarådes.

Mottatt 18.3.2020, første revisjon innsendt 26.3.2020, godkjent 7.4.2020.

BJØRN MOUM

moum.bjorn@gmail.com
er professor og spesialist i fordøyelsessykdommer, med spesiell forskningsinteresse innenfor klinisk epidemiologi og behandling av Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 European Crohn's and Colitis Organization. 1st Interview COVID-19 ECCO Taskforce. Lest 31.3.2020.
- 2 European Crohn's and Colitis Organization. 2nd Interview COVID-19 ECCO Taskforce. Lest 31.3.2020.
- 3 IOIBD Update on COVID19 for Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Update: 26 March 2020. Lest 31.3.2020.
- 4 Centers for Disease Control and Prevention. People Who Are at Higher Risk for Severe Illness. Lest 31.3.2020.
- 5 Borén HK, Kjøstolsen GH, Aaløkken TM et al. En mann i 90-årene med feber og tørrhoste. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi:10.4045/tidsskr.20.0218.
- 6 Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med 2020; 46.
- 7 Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K et al. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. Lancet Infect Dis 2020; 20: S1473-3099(20)30195-X.
- 8 Torres J, Bonovas S, Doherty G et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohn's Colitis 2020; 14: 4-22.
- 9 Roblin X, Boschetti G, Williet N et al. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. Aliment Pharmacol Ther 2017; 46: 142-9.
- 10 Williet N, Roblin X. Trend towards dose reduction of azathioprine as monotherapy in inflammatory bowel disease patients: what about for combination therapy? Therap Adv Gastroenterol 2017; 10: 5-10.



Tidsskriftet på Facebook

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

Daglig oppdatering med nye artikler. Lik oss på Facebook, og du vil bli gjort oppmerksom på aktuelle saker.

Klikk deg inn, fordyp deg i interessante temaer og del viktige artikler.

Palliativ behandling av pasienter med covid-19

God palliasjon for pasienter kan sikres gjennom kunnskap, planlegging, beredskap og samarbeid på tvers av nivåer i helse-tjenesten. Dette er spesielt viktig under en pandemi.

Palliativ behandling har som mål å gi pasienter med livstruende sykdom god lindring og best mulig livskvalitet gjennom hele sykdomsforløpet. Tilnærmingen er vanligvis tverrfaglig, og man fokuserer på lindring av plager av fysisk så vel som psykisk, sosial og åndelig og eksistensiell natur. Man inkluderer også pasientens familie. God palliativ behandling handler om å ta vare på det livet og den livskvaliteten som er mulig å få til, og samtidig legge til rette for en god og verdig død. Beslutninger om behandlingsbegrensninger er sentrale for at pasienter ikke skal utsettes for nytteløse og belastende tiltak i siste fase av livet (1).

«Høyt symptomtrykk og rask utvikling vil kunne gjøre det vanskelig å følge vanlige retningslinjer»

Nå, under koronaviruspandemien, utfordres helsevesenet på flere måter. I spesialisthelsetjenesten vil et stort innrykk av alvorlig syke pasienter med covid-19 gi mindre tid og mulighet for personlig oppfølging av den enkelte pasient. Av smittevern hensyn er kontakt med pasientens familie betydelig redusert og dels erstattet av kontakt over telefon. Pasienter med covid-19 tas hånd om av helsepersonell med beskyttelsesutstyr og ansiktsmasker. Hos en del pasienter oppstår akutt forverring og terminal fase raskt, slik at man har kort tid til beslutninger om riktig behandlingsnivå ved ankomst til sykehuset. I kommunehelsetjenesten utfordres institusjonene og hjemmesykepleien på samme måte. Det er fra sentralt hold besluttet at pasienter med covid-19 som har fast opphold på sykehjem, ikke bør legges inn på sykehus (2). Et ikke ubetydelig antall av

disse forventes å dø av sykdommen, med de samme utfordringene knyttet til omsorg og lindring som hos pasienter på sykehus.

Hvordan gi god lindring ved livstruende covid-19

Pasienter med sars-CoV-2-infeksjon får ofte symptomer på luftveisinfeksjon med feber og hoste. Noen utvikler alvorlig lungebetennelse med akutt lungesviktsyndrom (ARDS) og organsvikt (3, 4).

For de sykeste pasientene vil dyspné være et hyppig forekommende symptom. Dyspné kan gi betydelig angst og uro, og hos noen også panikkanfall. Lindring av dyspné er derfor helt sentralt. Tiltak mot underliggende årsaker til dyspné med inhalasjonsmedisiner, diuretika og antibiotika er viktig i tidlige faser av covid-19, men har mindre plass i behandlingen av pasienter med langt-kommen respirasjonssvikt (5). Steroider er ikke anbefalt i lindrende behandling av covid-19-pasienter, og for de sykeste ARDS-pasientene som behandles med respirator, er det bare angitt en svak anbefaling i retningslinjene (6). I en irreversibel situasjon med betydelig symptombelastning vil morfin supplert med midazolam være førstevalg (5).

Det er viktig å understreke at høyt symptomtrykk og rask utvikling, som noen ganger sees ved covid-19, vil kunne gjøre det vanskelig å følge vanlige retningslinjer for gradert opptrapping av medikamentdoser til effekt. Akutt utvikling av multiorgansvikt med ødemer og sirkulasjonsforstyrrelser vil redusere effekten av medikamenter gitt parenteralt, og dosering må i større grad tilpasses effekt og ikke standard medikamentregimer. Dette understreker viktigheten av at det etableres gode kommunikasjonslinjer mellom de som har omsorg for pasienten og fagpersoner med kompetanse innen spesialisert palliasjon.

God palliasjon uavhengig av behandlingsnivå

Åpen og god informasjon om prognose og behandlingsvalg er sammen med forventningsavklaring med pasient og pårørende sentrale elementer innen palliasjon (7). Slik informasjon bør gis så tidlig som mulig i forløpet.

Under en pandemi kan triage bli en viktig og vanskelig oppgave dersom man må prioritere noen til livreddende behandling, mens andre blir vurdert til å ha for liten

sjanse for å overleve. Hvis denne siste gruppen og deres pårørende opplever at de heller ikke blir tilbudt tilstrekkelig lindring og mulighet for en verdig avslutning av livet, vil de kunne føle seg sviktet av helsetjenesten (8). Myndighetene frykter et verstefalls-scenario med høy dødelighet hos eldre og pasienter med kroniske sykdommer, hvorav mange ikke vil motta respiratorbehandling eller bli prioritert til intensivbehandling. Disse pasientene vil for en stor del behandles på vanlige sengeposter, på sykehjem og

«Utfordringen blir å sikre god palliativ omsorg til alle pasienter med covid-19, uavhengig av hvor de oppholder seg»

hjemme. Behovet for palliativ bistand hos døende pasienter vil være økende etter hvert som pandemien utvikler seg. Utfordringen blir å sikre god palliativ omsorg til alle pasienter med covid-19, uavhengig av hvor de oppholder seg. Dette vil kreve en endring i vår måte å arbeide på og stille nye krav til prioriteringer og samarbeidsformer både innad i og på tvers av nivåene i helsetjenesten. For pasienter der en kan forvente seg et alvorlig forløp, er det viktig at det legges gode planer for god symptomlindring og for hvem som skal kontaktes hvis det blir behov for endring i behandlingsplanen.

På de fleste sykehus er det etablert palliative sentre eller team som spiller en vesentlig rolle som rådgivere og støttespillere internt på sykehusene og for kommunehelsetjenesten. Drift av teamene bør derfor prioriteres i en situasjon hvor det foretas omdisponering av personell. I en periode vil det være viktig å nå ut med råd og veiledning til mange på bekostning av optimal oppfølging av få. Det enkelte palliative senter oppfordres til å organisere seg slik at kapasiteten for rådgivning og eventuelt tilsyn på sykehusavdelinger og til kommunehelsetjenesten økes. Opprettelse av en egen dag- eller døgnåpen rådgivningstelefon for palliativ behandling ved covid-19 vil være et godt hjelpemiddel. Palliative rådgivningstelefoner utenom normal arbeidstid finnes kun i begrenset omfang i dag. For inneliggende pasienter på sykehjem er begrenset tilstedeværelse av tilsynslege en

utfordring som kan løses med gode behandlingsplaner og god samhandling mellom spesialist- og kommunehelsetjenesten.

Konklusjon

Vi har i denne artikkelen belyst utfordringer ved god lindring av pasienter med alvorlig

koronavirussykdom. Rapporter fra enkelte kolleger viser at det nå haster med å få satt palliativ behandling i system. Palliative team på sykehus og i kommunehelsetjenesten gjør det de kan for å bidra med sine ressurser og sin spesialkompetanse. Det er i ferd med å bli utarbeidet retningslinjer for pal-

liativ ivaretagelse av covid-19-syke og deres pårørende flere steder i landet. Alle som dør av sars-CoV-2-infeksjon i Norge skal sikres en verdig død.

Mottatt 28.3.2020, godkjent 1.4.2020.

ANNE-TOVE BRENNE

anne.tove.brenne@ntnu.no
er ph.d., spesialist i onkologi, overlege ved Kreftklinikken, St. Olavs hospital, og postdok ved Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ARVE NORDBØ

er spesialist i anesthesiologi og overlege ved Palliativt senter, Sykehuset i Vestfold.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SIRI STEINE

er spesialist i allmennmedisin og seksjonsoverlege ved Palliativt senter, Akershus universitetssykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNE FASTING

er spesialist i allmennmedisin og overlege ved Palliativt team, Helse Møre og Romsdal, Molde og Kristiansund, og stipendiat ved Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie, NTNU.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MAREN ANNE BERGLUND

er spesialist i allmennmedisin og overlege ved Palliativt team, Sykehuset Innlandet, Hamar og Elverum.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ENDRE RØYNSTRAND

er spesialist i indremedisin og i lungesykdommer og overlege ved Lindrende seksjon og Lungeseksjonen, Sørlandet sykehus, Arendal.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

NINA E. HJORTH

er spesialist i indremedisin og i lungesykdommer, overlege ved Palliativt team, Haukeland universitetssjukehus, og ph.d.-kandidat ved Klinisk institutt 1, Universitetet i Bergen.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 World Health Organization. Palliative care. Key facts 2018. Lest 27.3.2020.
- 2 Prioritering av helsehjelp i Norge under covid-19 pandemien. Notat. Oslo: Helsedirektoratet, 2020. Lest 27.3.2020.
- 3 Mo P, Xing Y, Xiao Y et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020; 70: ctaa270.
- 4 Wang Z, Yang B, Li Q et al. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020; 70: ctaa272.
- 5 Helsedirektoratet. Nasjonale faglige råd om lindrende behandling i livets slutfase. Lest 27.3.2020.
- 6 European Society of Intensive Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign Rapid Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019. . Lest 27.3.2020.
- 7 Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen. IS-2800. Oslo: Helsedirektoratet, 2019. Lest 27.3.2020.
- 8 Downar J, Seccareccia D. . Palliating a pandemic: «all patients must be cared for». J Pain Symptom Manage 2010; 39: 291–5.

Legemiddelresistent epilepsi – ikke alltid riktig

Med nåværende antiepileptiske legemidler oppnår rundt to tredjedeler rimelig god anfallskontroll. De øvrige blir ansett som legemiddelresistente. Men er de virkelig det?

Rundt en tredjedel av personer med epilepsi oppnår ikke anfallskontroll med antiepileptiske legemidler (1). Med en epilepsiprevalens på 0,65 % (2) betyr det at det i Norge er rundt 12 000 personer som ikke får medikamentell anfallskontroll. Vi mener det tallet er for høyt, og at det er flere grunner til det. Vår erfaring tilsier at 15–20 % av pasienter som henvises for refraktær epilepsi til Spesialsykehuset for epilepsi (SSE), viser seg etter ny diagnostisk utredning å ha en epilepsi som likevel ikke er terapiresistent, eller at epilepsidiagnosen er feil.

«En rask doseopptrapping kan forlede både lege og pasient til å tro at pasienten ikke tåler stoffet og at de dermed forkaster et potensielt effektivt legemiddel»

Suboptimal behandling

Selv om legemiddelresistent epilepsi er definert som manglende anfallskontroll etter forskøk med 2–3 av de mest relevante antiepileptika i optimale doser, enten alene eller i kombinasjon (3), er det vår erfaring at mange kan oppnå en bedre anfallssituasjon etter ytterligere legemiddelutprøvinger. En engelsk oppfølgingsstudie viste at halvparten av 139 pasienter med intraktabel

epilepsi sju år etter første studie hadde fått bedre anfallskontroll etter diverse medikament- og doseendringer (4).

Antiepileptika, særlig lamotrigin, topiramet og perampanel, bør introduseres gradvis for å unngå initiale bivirkninger. En rask doseopptrapping kan forlede både lege og pasient til å tro at pasienten ikke tåler stoffet og at de dermed forkaster et potensielt effektivt legemiddel.

Mange klinikere styrer doseringen av disse legemidlene mer etter serumkonsentrasjonen enn etter kliniske funn. Er det ikke oppnådd effekt med serumkonsentrasjoner innen midtre eller øvre deler av midtlets referanseområde, anser mange at legemidlet er uvirksomt. Vi mener dosene bør økes gradvis inntil pasienten enten får anfallskontroll eller uakseptable bivirkninger, uten å skjele for mye til serumkonsentrasjonsnivå. Vi har sett mange eksempler på at effekten først kommer når man er oppe i «supraterapeutiske» serumverdier.

Mangel på etterlevelse

Studier av andelen pasienter med epilepsi som ikke tar legemidlene som forskrevet, har variert fra 26 % til 79 % (5). Vi anser at dette er et problem hos minst en tredjedel (6). Følgene av ikke å ta legemidlene som forskrevet, kan bli mange. Pasienten risikerer å bli betraktet som legemiddelresistent på feil grunnlag. I tillegg kan et uregelmessig inntak medføre nye anfall, anfallsrelaterte skader, status epilepticus (7) og i verste fall død (8).

Uheldig livsstil

Anfallsterskelen hos pasienter med epilepsi påvirkes av en rekke indre og ytre faktorer. Hos noen med antatt legemiddelresistent epilepsi vedlikeholdes anfallene av for eksempel kronisk stress, for lite søvn eller høyt alkoholforbruk. Hos disse kan en bevisstgjøring av anfallsprovoserende faktorer, med derav følgende endring av levestilen, bedre anfallskontrollen.

Feilklassifisering

Optimal epilepsibehandling baseres på riktig epilepsiklassifisering. Ved feilklassifisering risikerer man å gi legemidler som enten ikke har effekt eller som i verste fall forsterker anfallstendensen. Selv grovinndelingen mellom fokal og generalisert epilepsi kan av og til være vanskelig. Eksempelvis kan pasienter med tonisk-klonisk anfall som er ledd i en generalisert epilepsiform, få et natriumkanalblokkerende legemiddel (som karbamazepin), med anfallsforverring til følge.

«Følgene av ikke å ta legemidlene som forskrevet, kan bli mange. Pasienten risikerer å bli betraktet som legemiddelresistent på feil grunnlag»

Feil diagnose

Det finnes tallrike anfallsfenomener som illuderer epileptiske anfall. To norske studier av henholdsvis voksne og barn som var registrert med epilepsi, viste at diagnosen var feil hos 20 % og 34 % (2, 9). Hos ungdom og voksne er det særlig synkoper, søvnrelaterte anfall og psykogene, ikke-epileptiske anfall som forveksles med epilepsi.

Vi mener at alle pasienter som ikke får anfallskontroll etter å ha forsøkt 2–3 relevante antiepileptiske legemidler, bør søkes inn til nærmeste universitetssykehus eller Spesialsykehuset for epilepsi for en fornyet diagnostisk gjennomgang. Hvor mange som har en genuin legemiddelresistent epilepsi, er usikkert. Kanskje er ikke gruppen større enn rundt 20 %? Er man, etter ny og grundig diagnostisk gjennomgang, rimelig sikker på at pasienten har legemiddelresistent epilepsi, bør man vurdere ikke-farmakologisk behandling, slik som epilepsikirurgi, vagusnervestimulering eller diettbehandling.

Mottatt 21.2.2020, første revisjon innsendt 23.3.2020, godkjent 24.3.2020.

KARL O. NAKKEN

karln@ous-hf.no

er dr. med. og nevrolog.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar fra Eisai.

MORTEN I. LOSSIUS

er dr.med., professor og overlege ved Spesialsykehuset for epilepsi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar fra Eisai og forelesnings- og rådgivningshonorar fra UCB.

LITTERATUR

- 1 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–9.
- 2 Syvertsen M, Nakken KO, Edland A et al. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county -A population based study. *Epilepsia* 2015; 56: 699–706.
- 3 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–77.
- 4 Neligan A, Bell GS, Elsayed M et al. Treatment changes in a cohort of people with apparently drug-resistant epilepsy: an extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 810–3.
- 5 Malek N, Heath CA, Greene J. A review of medication adherence in people with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 507–15.
- 6 Henning O, Johannessen Landmark C, Nakken KO et al. Nonadherence to treatment regimens in epilepsy from the patient's perspective and predisposing factors: Differences between intentional and unintentional lack of adherence. *Epilepsia* 2019; 60: e58–62.
- 7 Lie IA, Hoggen I, Samsonsen C et al. Treatment non-adherence as a trigger for status epilepticus: An observational, retrospective study based on therapeutic drug monitoring. *Epilepsy Res* 2015; 113: 28–33.
- 8 DeGiorgio CM, Curtis A, Hertling D et al. Sudden unexpected death in epilepsy: Risk factors, biomarkers, and prevention. *Acta Neurol Scand* 2019; 139: 220–30.
- 9 Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ et al. Incidence and prevalence of childhood epilepsy: A nationwide cohort study. *Pediatrics* 2017; 139: e20163908.



Abonner på Tidsskriftets nyhetsbrev

HOLD DEG OPPDATERT

Ønsker du å motta vårt nyhetsbrev en gang i uken?

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

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

 Tidsskriftet

Matintoleranse hos barn

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Årsakene til matintoleranse er mange, og symptomene spenner over et vidt spektrum. Matintoleranse hos barn er trolig overdiagnostisert.

Opptil 25–40 % i en befolkning selvrappporter at de får utløst symptomer av mat og regner seg som matintolerante (1). Det finnes ikke pålitelige tall som beskriver forekomst av matintoleranser i den norske befolkning. I en dansk studie der man gjennom matprovokasjon diagnostiserte matvareoverfølsomhet, var forekomsten 2,3 % blant treåringer, 1 % hos barn eldre enn tre år og 3,2 % hos voksne (2). Trolig settes barn derfor på unødvendige eliminasjonsdietter uten tilstrekkelig utredning.

Ulike årsaks mekanismer

Det er ofte ikke-immunologiske mekanismer som står bak matintoleranse (3). For mange av matintoleransene som f.eks. glutenintoleranse uten cøliaki, intoleranse for tilsetningsstoffer og bioaktive matkjemikalier, er det mangel på reproducerbare, velutformede, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. Dette gjør forståelsen av mekanismer, diagnose og behandling komplisert (3). Mekanismene bak glutenintoleranse uten cøliaki er ukjent. Hvorvidt det er gluten alene, eller hvete i sin helhet (både fruktanene og proteinene) som skaper en reaksjon, er foreløpig ukjent (4).

Matintoleransetester

Det er økende markedsføring av intoleransetester for ulike matvarer og næringsstoffer. Når man tester for matintoleranse, blir blod

eksponert in vitro for et panel med matvarer og matkomponenter (5). Graden av total immunoglobulin G (IgG)-antistoffbinding til hver matvare blir kvantifisert via enzym- eller fluorescensbundet immunosorbent-analyse. Alternativt kan IgG-underekse 4 (IgG4)-binding måles i stedet for total IgG. Noen av matintoleransetestene kan også omfatte måling av både matspesifikk IgG4 og matspesifikk immunoglobulin E (IgE)-nivå ved en lang rekke matvarer, noe som kan forårsake forvirring for pasienter som kjøper testene (5).

«Antagelig er det flere barn som settes på unødvendige eliminasjonsdietter uten tilstrekkelig utredning»

Fra flere land er det kommet bekymrede meldinger om økt markedsføring av matspesifikk IgG-testing mot allmennheten de siste årene, angivelig som et enkelt middel for å identifisere matintoleranse eller matallergier (6–9). Ukritisk og upassende bruk av slike tester øker sannsynligheten for at det stilles falske diagnoser, noe som resulterer i unødvendige kostholdsrestriksjoner og redusert livskvalitet (10). Bekymrede foreldre kan sette barna på eksklusjonsdietter som medfører risiko for dårlig vekst og underernæring (6), for eksempel eliminering av meieriprodukter, hvete, egg og/eller andre matvarer som finnes i sunne, balanserte dietter. Oppdaterte retningslinjer har derfor matspesifikk IgG4-måling listet som en ustandardisert og uprovosert prosedyre, sammen med andre tester som håranalyse, cytotoxissitetsanalyser eller elektrodermal testing (6–8).

Litteraturen indikerer at tilstedeværelsen av spesifikk IgG til mat er en markør for eksponering og toleranse for mat (6–9). Derfor kan positive testresultater for matspesifikk IgG forventes hos normale, sunne barn.

Overdiagnostisering

Det er trolig en overdiagnostisering av matintoleranse hos barn. Europeiske retningslinjer anbefaler fullstendig utredning, inkludert duodenalbiopsi, for å utelukke cøliaki og hveteallergi mens pasienten er på glutenholdig diett, før man vurderer glutenintoleranse uten cøliaki (4, 11, 12). Tross dette er det antagelig flere barn som settes på unødvendige eliminasjonsdietter uten tilstrekkelig utredning. Det er også en utfordring at en stor andel pasienter er selvdagnostisert og har startet med et glutenfritt kosthold uten tilstrekkelig grunnlag.

Fastlegen bør henvise til spesialist dersom det er tvil om diagnose eller om barnet skal starte med langvarig eliminasjonsdiett. Grunnet sammensatte årsaker og utfordrende diagnostikk bør utredningen hovedsakelig gjennomføres i spesialisthelsetjenesten. Sikker diagnose krever vanligvis dobbeltblind placebokontrollert provokasjonstest under observasjon. Optimal behandling er en diett hvor symptomgivende matvarer er eliminert uten at det får ernæringsmessige konsekvenser eller påfører pasienten unødvendige utgifter.

Mottatt 12.2.2020, første revisjon innsendt 23.3.2020, godkjent 25.3.2020.

CHANDRA SEKHAR DEVULAPALLI

chandev@gmail.com
er dr.med., spesialist i barnesykdommer og rådgivende overlege i NAV arbeid og ytelser Kristiania. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

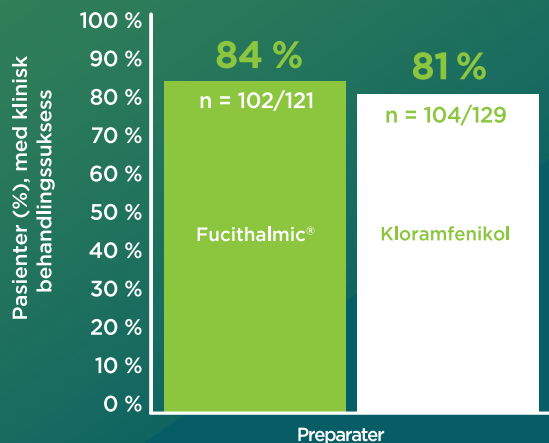
LITTERATUR

- 1 Kingsrød M, Larsen-Vonstett Ø. 1,2 million nordmenn tror de har matintoleranse. Verdens Gang 17.2015. Lest 23.3.2020.
- 2 Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 567–73.
- 3 Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P et al. Food Intolerances. *Nutrients* 2019; 11: 1684.
- 4 Devulapalli CS. Glutenintoleranse uten cøliaki hos barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.19.0777.
- 5 Lavine E. Blood testing for sensitivity, allergy or intolerance to food. *CMAJ* 2012; 184: 666–8.
- 6 Carr S, Chan E, Lavine E et al. CSACI Position statement on the testing of food-specific IgG. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2012; 8: 12.
- 7 Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008; 63: 793–6.
- 8 Bock SA. AAAAI support of the EAACI Position Paper on IgG4. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1410.
- 9 Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1105–18.
- 10 Farup PG. Matintoleranse – en diagnostisk nøtt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 3056.
- 11 Catassi C, Elli L, Bonaz B et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): The Salerno experts' criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966–77.
- 12 Al-Toma A, Volta U, Auricchio R et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ECCO) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 583–613.

Vurder behandling av bakteriell konjunktivitt med friske øyne

Fucithalmic®
Fusidinsyre 1%
viskøse øyedråper

Fucithalmic® er en effektiv behandling av bakteriell konjunktivitt, som vist i følgende studie¹

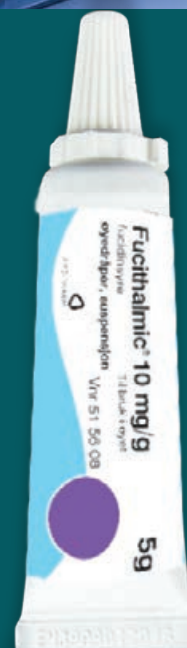


Figur 1 Forskjellen er ikke statistisk signifikant

Figuren viser hvordan Fucithalmic® virker sammenlignet med kloramfenikol i behandlingen av akutt bakteriell konjunktivitt.

Figur 1. Singelblind, randomisert sammenlignende 1-ukers studie med 1% fusidinsyre og 0,5% kloramfenikol viskøse øyedråper i behandlingen av akutt purulent konjunktivitt¹

2 DRÅPER DAGLIG



Fullstendig norsk Felleskatalogtekst settes inn her. Må inneholde alle elementer inkludert pakninger og priser. www.advanzpharma.com

ØYEDRÅPER, suspensjon 1%: 1 g inneholder: Fusidinsyre 10 mg.

Indikasjoner: Akutt konjunktivitt forårsaket av stafylokokker. Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle legemidler. **Dosering:** 1 dråpe 2 ganger daglig. Behandlingen bør vare i minst 2 dager etter symptomfrihet. 1. behandlingsdag kan 1 dråpe gis 4 ganger. **Administrering:** Kun til bruk i øyet. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Bakteriell resistens er rapportert ved bruk av fusidinsyre. Langvarig eller gjentatt bruk kan øke risikoen. Inneholder mikrokrySTALLINSK fusidinsyre som kan gi rifter i kontaktlinser eller kornea. Inneholder benzalkoniumklorid som kan gi øyeirritasjon og misfarge myke kontaktlinser. Kontaktlinser skal ikke brukes under behandlingen. **Biljøring og bruk av maskiner:** Kan gi forbigående tåkesyn etter påføring, og dette skal tas hensyn til. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se S01A A13 Ingen interaksjonsstudier er utført. Pga. ubetydelig systemisk eksponering er systemiske interaksjoner lite sannsynlig. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Pga. minimal systemisk eksponering forventes ingen effekt. Kan brukes under graviditet.

Amming: Pga. minimal systemisk eksponering forventes ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes. Kan brukes under amming. **Fertilitet:** Påvirkning ved topikal bruk av fusidinsyre er ikke studert. Pga. minimal systemisk eksponering forventes ingen effekt på kvinnelig fertilitet. **Bivirkninger:** Pruritus på applikasjonsstedet, smerte på applikasjonsstedet (inkl. svie og stikking i øyet), ubehag/irritasjon på applikasjonsstedet, angioødem, utslett, urticaria, tåkesyn, økt lakrimasjon, øyelokksødem. **Egenskaper:** Virkningsmekanisme: Hemmer bakterienes proteinsyntese. Baktericid effekt på vanlig forekommende øyepatogene bakterier. Spesiell høy aktivitet overfor Staphylococcus aureus og Staphylococcus epidermidis uavhengig av penicillinaseproduksjon. Enterobacteriaceae og Pseudomonas spp. er resistente. Det er ikke kryssresistens mellom fusidin og noe annet klinisk anvendt antibiotikum. Depotvirkningen medfører at det opprettholdes effektive konsentrasjoner i øyet med dosering 2 ganger daglig. **Absorpsjon:** God penetrasjon gjennom kornea.

Oppbevaring og holdbarhet: Holdbarhet etter anbrudd: 4 uker.

Pakninger og pris: 5g tube: kr.73,80

Sist endret: 08.11.2019

Firma: ADVANZ Pharma: Telefon: +46 +46 42 13 57 70; e-post: info@abcur.se www.advanzpharma.com

Referanser

1. Hvidberg, Jesper: Fusidic acid in acute conjunctivitis. Acta Ophthalmologica 1987; Volume 65(1): 43-47. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1987.tb08489.x

Benyttet illustrasjon er hentet fra egen bildedatabase, Advanz Pharma

ADV/FUT/PM/0023 1 03/2020

ADVANZ
PHARMA

Koronaviruset – kryssimmunitet, flokkimmunitet og vaksineutvikling

Det har vært uklart hvorfor det nye sarsviruset (sars-CoV-2) rammer et lite mindretall hardt, mens de aller fleste synes å være beskyttet og utvikler mild eller ingen sykdom. En forklaring kan være kryssimmunitet grunnet tidligere eksponering for sesongkoronavirus.

En immunreaksjon mot et virusantigen gir opphav til hukommelses-B-celler, antistoffutskillende plasmaceller og hukommelses-T-celler. Slike celler og antistoff kan potensielt kryssreagere mot andre antigener. Dette kalles en immunologisk kryssreaksjon og gir kryssimmunitet mot smitte. I det følgende omtales først det nye og det forrige sarsviruset, reseptoren de benytter for opptak og et eksempel på kryssimmunitet. Deretter introduseres sesongkoronavirus som forårsaker luftveissykdom, og som kanskje kan være årsaken til en delvis beskyttelse i befolkningen. Til slutt forklares hvordan antistoff kan hjelpe covid-19-pasienter med alvorlig sykdom og hvorfor det er godt å ha om en effektiv vaksine.

«Hvis det er tilfelle at antistoffer eller T-celler mot sesongkoronavirus delvis beskytter mot sars-CoV-2, så er det allerede en flokkimmunitet i befolkningen som kan forklare at de fleste (tilsynelatende) ikke lar seg smitte i særlig grad»

Det første sarsviruset (sars-CoV-1) kom til Sør-Kina i 2002, trolig via flaggermus, og ble oppdaget i 2003 (ramme 1). Tidlig i mars 2020 gjorde en tysk forskergruppe i Göttingen et spennende funn. Det viste seg at sars-CoV-2 binder seg til samme opptaksreseptor som sarsviruset benytter for å ta seg inn i epitelcellene. Viruset benytter spike (S)-protein i virusmembranen for å binde seg til angiotensinkonverterende enzym 2 (ACE2) på epitelcellene (figur 1) (1). ACE2 uttrykkes på i) apikal side av lungeepitelceller og enterocytter i tynntarmen, ii) på endotelceller i blodkar, iii) i nyrene og i hjertet

(2–4). Fordelingen av opptaksreseptoren forklarer lunge- og gastrointestinalsymptomer og muligheten for nyre- og hjertemuskelsskade sent i den siste sykdomsfasen (5–8).

Langvarig immunitet og kryssimmunitet

Pasienter som overlevde sarsvirus sykdom i 2003 dannet nøytraliserende antistoffer mot S-proteinet. Slike antistoffer var til stede i minst to år etter at pasientene hadde blitt friske. Dette var den første indikasjonen på at sarspasienter kunne utvikle langvarig immunitet mot sarsvirus (9). Det viste seg for noen uker siden at konvalesentserum fra pasienter som overlevde sarssykdom, kunne nøytralisere binding av det nye sarsviruset til ACE2 (figur 1) og dermed blokkere opptak av sars-CoV-2 i cellene (1). Serumet blokkerte imidlertid ikke mers-CoV, det tredje av de dødelige koronavirusene. Mers-CoV benytter en helt annen opptaksreseptor (10, 11) (se ramme 1 for gjennomgang av humane koronavirus). En annen forskningsgruppe viste at sarsserum også blokkerte et koronavirus fra flaggermus (12, 13). Dette var gode nyheter, fordi det betyr at vi har en situasjon med kryssimmunitet, altså at immunitet og antistoffsvar mot ett virus kan ha betydning for et helt annet.

Et av de fire sesongkoronavirusene, HCoV-NL63 (humant koronavirus NL63), benytter også ACE2 til opptaksreseptor (14, 15). Dette viruset ble oppdaget i Nederland i 2004 og forårsaker smitte i influensasesongen. Det er estimert at 5 % av influensalignende sykdom skyldes NL63 (11, 14). Viruset rammer spesielt barn og kan forårsake sykehusinnleggelse med bronkiolitt (16–21) og respirasjonssvikt hos eldre og immunsupprimerte (11, 14). Beskyttende antistoffer fra mor forekommer frem til tremånedersalderen, og de fleste barn serokonverterer innen de første 20 levmånedene (11, 16).

Det er ikke tidligere undersøkt systematisk, men en studie viste at sarspasienter

utviklet stigende titer av antistoff som kryssreagerte mot sesongkoronavirusene. Antistoffer mot HCoV-NL63 økte ca. ti ganger (22). Dette kan kanskje forklares av at S-proteinet på NL63 binder på de samme tre stedene på ACE2 (23). S-proteinene er riktignok forskjellige, men antistoffer som etterligner bindingsstedene på ACE2, vil kunne tenkes å blokkere opptak.

T-celler har også avgjørende betydning for immunitet mot koronavirus (24–26). Finnes det T-celler mot sesongkoronavirus som kryssreagerer med sars-CoV-2-peptider? Foreløpig upubliserte resultater fra C. Myklebust, J. York og L.A. Munthe (manuskript under utarbeiding) tyder på at dette kan være tilfellet. Vi finner nemlig at det er rike-

Ramme 1

Historien om humane koronavirus (11)

Fra 1960-årene og frem til årtusenskiftet var det beskrevet bare to sesongkoronavirus som ga relativt milde luftveissymptomer (HCoV-229E og HCoV-OC63).

Sars-CoV (severe acute respiratory syndrome koronavirus) kom til Guangdong (Kanton)-provinsen nord for Hongkong, Kina i 2002. Det var antagelig overført fra et dyreservoar og smitte fra dyr til menneske. Viruset ble først beskrevet året etter. Sars var aktivt i 26 land og smittet 8 000 mennesker i 2003. Viruset har ACE2 som reseptor.

I 2004 fikk vi HCoV-NL63, som ble oppdaget i Nederland. Sammen med HCoV-OC63 gir antagelig dette viruset mest sykdom globalt. Se teksten og referansene.

Sesongkoronaviruset HCoV-HKU1 ble oppdaget i Hongkong i 2005, men har antagelig lenge hatt global sirkulasjon og bidratt til den samme bredden av symptomer som NL63 og OC63, dvs. lette luftveisinfeksjoner, sjelden med sykeinnleggelser, hos små barn, eldre og hos pasienter med trekk av immunsvikt.

I 2012 fikk vi mers-CoV (Middle East respiratory syndrome koronavirus), som ble beskrevet i Saudi-Arabia. Viruset stammer trolig fra dromedarer (*Camelus dromedarius*, ofte kalt arabiske kameler) og forårsaker akutt alvorlig respirasjonssvikt og diaré. Sykdommen var dødelig hos hele 35 % av de smittede. Viruset smittet heldigvis lite mellom mennesker, men rammet mennesker i en rekke land i Midt-østen. Pasientene ble som regel smittet av dromedarer, som igjen er smittet av flaggermus. Personer i rammede land som har risiko for smitte, bes om å avstå fra å drikke dromedarmelk eller spise dromedarkjøtt som ikke er godt stekt.

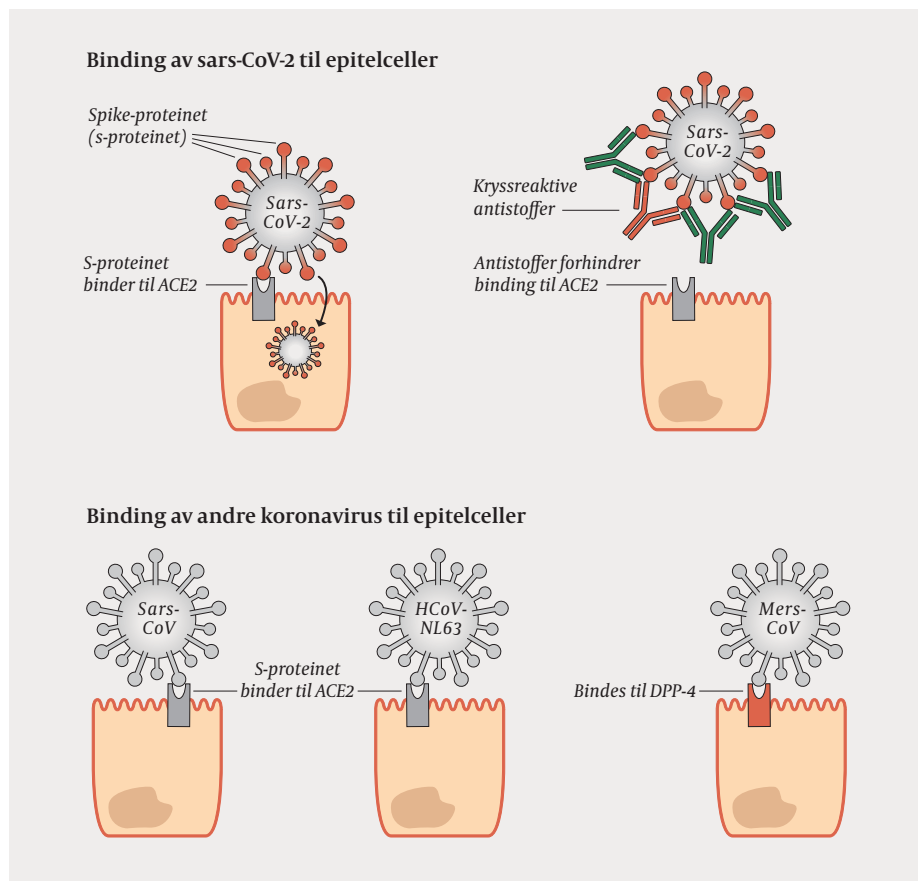
lig med fellesantigener mellom virusene. Et eksempel er sars-CoV-2-replikaseproteinet som inneholder en aminosyreskvens, *ALGGSVAIK*, som bindes med høy affinitet og stabilitet til HLA-A*1101. Dette er identisk (9/9 aminosyrer) til det som finnes i HCoV-OC43, det nest vanligste sesongkoronaviruset, mens de tre andre sesongkoronavirusene har aminosyreskvenser som har 8/9-likhet. Dette og mange flere eksempler kan ha gitt langlivete hukommelses-T-celler som først reagerte på sesongkoronavirus i barndommen og som nå kan kryssreagere mot lignende sars-CoV-2-peptidantigener.

Flokkimmunitet og konvalesentserum

Hvis det er tilfelle at antistoffer eller T-celler mot sesongkoronavirus delvis beskytter mot sars-CoV-2, så er det allerede en flokkimmunitet i befolkningen som kan forklare at de fleste (tilsynelatende) ikke lar seg smitte i særlig grad. De fleste slipper unna med litt hoste, hodepine og magesmerter. For å finne ut om dette stemmer, må man undersøke serum for kryssimmunitet fra f.eks. HCoV-NL63 mot sars-CoV-2, og undersøke T-celleimmuniteten i befolkningen. Det må da også gjøres undersøkelser av serum på et utsnitt av befolkningen. Slike undersøkelser planlegges allerede.

Hvordan kan vi utnytte slike resultater, og hva kan gjøres for å hjelpe de med alvorlig respirasjonssvikt? Det åpenbare og enkle ble foreslått i covid-19-arbeidsdokumentet til WHO allerede i februar: Blodbanker satser på å lage et nytt blodprodukt som kan gis til alvorlig syke covid-19-pasienter, nemlig konvalesentplasma fra blodbankgivere som har gjennomgått sars-CoV-2-infeksjon (27, 28). Plasma med vellykkede nøytraliserende antistoffer som blokkerer binding til ACE2, vil deretter overføres til covid-19-pasienter. En slik passiv immunisering vil gi nøytraliserende antistoff som kan blokkere opptak og videre smitte via ACE2.

Hvorfor rammer sykdommen de eldste hardest? Den mest nærliggende forklaringen er at noen pasienter antagelig har aldersmessig svekket immunsystem, de har lite beskyttende kryssimmunitet, få T-celler og dessuten liten immunrespons på infeksjonen. Det arbeides nå intenst med å tilrettelegge for at vi her i Norge kan hente beskyttende antistoffer fra pasienter som har gjennomgått covid-19-infeksjon. Slike antistoffer kan være nydannede antistoffer mot sars-CoV-2,



Figur 1 Sars-CoV-2 har en overflate med spike (S)-proteiner som tillater binding til epitelceller som uttrykker ACE2. Sars-CoV-2-viruset kan nøytraliseres av antistoff som blokkerer S-proteinets binding til ACE2. Pasienter som har blitt friske fra covid-19, har langlivete antistoffer som kan nøytraliserer sars-CoV-2, såkalte kryssreaktive antistoffer som gir kryssimmunitet (1). DPP-4 = dipeptidylpeptidase-4.

videre affinitetsmodnete antistoffer fra hukommelses-B-celler som tidligere hadde antistoffer som allerede bandt sesongkoronavirus, eller kryssreagerende og nøytralise-

«Det arbeides nå intenst med å tilrettelegge for at vi her i Norge kan hente beskyttende antistoffer fra pasienter som har gjennomgått covid-19-infeksjon»

rende antistoffer mot sesongkoronavirus. I Oslo er det kjøpt inn nye plasmafereseapparater. Målet er å kunne tilby slik konvalesentplasma til behandling av de sykeste.

Internasjonalt er det nettopp startet et knippe studier, og mange flere forventes i løpet av de neste ukene.

Vaksiner

Arbeidet med eksperimentelle vaksiner ble avsluttet når sarsvirus epidemien forsvant, og da ble også finansieringen borte. Det ble likevel funnet ut at komponentvaksiner med S-proteinet fungerte ved at mottagermus lagde nøytraliserende antistoffer mot S-proteinet (29). Videre ble inaktivert virus benyttet til en vaksine på 68 frivillige. Alle utviklet antistoffresponser innen seks uker etter vaksinerings (30). Tilsvarende resultater ble funnet i mus med en annen inaktivert vaksine (31). Alt dette er gode nyheter for vaksineutviklingen. Denne vil ta tid, men det er håp om vedvarende og gode beskyttende immunresponser.

Smittespredning

Dersom det viser seg at det er en kryssimmunitet i store deler av befolkningen, endrer det i så fall forutsetningene for covid-19-situasjonen og tiltakene som er igangsatt i Norge? Svaret er helt klart nei. Immunitet

ten er ikke tilstrekkelig til å forhindre at folk blir smittebærere og sprer viruset. Dugnden som dreier seg om å beskytte våre medmennesker som ikke har tilstrekkelig nøytraliserende antistoffer og T-celleimmunitet, må derfor fortsette.

Takk til Bjarne Bogen, Gunnveig Grødeland og Lise Sofie Nissen-Meyer for kommentarer.

Mottatt 1.4.2020, første revisjon innsendt 7.4.2020, godkjent 8.4.2020.

LUDVIG A. MUNTHE

ludvig@medisin.uio.no
er professor og leder for K.G. Jebsen-senter for B-cellekreft ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, og Oslo universitetssykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181.
- Jia HP, Look DC, Shi L et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol* 2005; 79: 14614–21.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; 87: E1–9.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631–7.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382.
- Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients With COVID-19. *JAMA* 2020; 323.
- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* 2020; 141.
- Liu W, Fontanet A, Zhang PH et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis* 2006; 193: 792–5.
- Raj VS, Mou H, Smits SL et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013; 495: 251–4.
- Lim YX, Ng YL, Tam JP et al. Human coronaviruses: a review of virus-host interactions. *Diseases* 2016; 4.
- Zeng LP, Ge XY, Peng C et al. Cross-neutralization of SARS coronavirus-specific antibodies against bat SARS-like coronaviruses. *Sci China Life Sci* 2017; 60: 1399–402.
- Ge XY, Li JL, Yang XL et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 2013; 503: 535–8.
- van der Hoek L, Pyrc K, Berkhout B. Human coronavirus NL63, a new respiratory virus. *FEMS Microbiol Rev* 2006; 30: 760–73.
- Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L et al. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 7988–93.
- Dijkman R, Jebbink MF, Gaunt E et al. The dominance of human coronavirus OC43 and NL63 infections in infants. *J Clin Virol* 2012; 53: 135–9.
- van der Hoek L, Ihorst G, Sure K et al. Burden of disease due to human coronavirus NL63 infections and periodicity of infection. *J Clin Virol* 2010; 48: 104–8.
- Ebihara T, Endo R, Ma X et al. Detection of human coronavirus NL63 in young children with bronchiolitis. *J Med Virol* 2005; 75: 463–5.
- Gerna G, Campanini G, Rovida F et al. Genetic variability of human coronavirus OC43, 229E, and NL63-like strains and their association with lower respiratory tract infections of hospitalized infants and immunocompromised patients. *J Med Virol* 2006; 78: 938–49.
- Kaiser L, Regamey N, Roiha H et al. Human coronavirus NL63 associated with lower respiratory tract symptoms in early life. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1015–7.
- Arden KE, Nissen MD, Sloots TP et al. New human coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia. *J Med Virol* 2005; 75: 455–62.
- Chan KH, Cheng VC, Woo PC et al. Serological responses in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection and cross-reactivity with human coronaviruses 229E, OC43, and NL63. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 1317–21.
- Li W, Sui J, Huang IC et al. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology* 2007; 367: 367–74.
- Zhao J, Zhao J, Mangalam AK et al. Airway Memory CD4(+) T Cells mediate protective immunity against emerging respiratory coronaviruses. *Immunity* 2016; 44: 1379–91.
- Channappanavar R, Fett C, Zhao J et al. Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2014; 88: 11034–44.
- Fett C, DeDiego ML, Regla-Nava JA et al. Complete protection against severe acute respiratory syndrome coronavirus-mediated lethal respiratory disease in aged mice by immunization with a mouse-adapted virus lacking E protein. *J Virol* 2013; 87: 6551–9.
- Chen L, Xiong J, Bao L et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 398–400.
- Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 130: 1545–8.
- He Y, Li J, Heck S et al. Antigenic and immunogenic characterization of recombinant baculovirus-expressed severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein: implication for vaccine design. *J Virol* 2006; 80: 5757–67.
- Lin JT, Zhang JS, Su N et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antivir Ther* 2007; 12: 1107–13.
- Spruth M, Kistner O, Savidis-Dach H et al. A double-inactivated whole virus candidate SARS coronavirus vaccine stimulates neutralising and protective antibody responses. *Vaccine* 2006; 24: 652–61.

Valproatbehandling av fertile kvinner

Fertile kvinners bruk av valproat er viktig, vanskelig og aktuelt. Medikamentet er svært fosterskadelig, men noen gravide med epilepsi blir ikke anfallsfrie uten.

Valproat kom på markedet i Frankrike i 1967. Det er et av de mest effektive medikamentene for generalisert epilepsi, bipolar lidelse og migræne. Ettersom dette er hyppige sykdommer hos fertile kvinner, har valproat vært det tredje mest brukte antiepileptikum under graviditeten i Norden de siste 10–20 årene.

Valproat og fosterutvikling

Et av ti barn som utsettes for valproat i graviditeten, får misdannelser som nevralforsdefekter, hjertemisdannelser og urinveisanomalier. Dersom moren har brukt over 1 000–1 500 mg daglig, blir mer enn én av fire rammet (1, 2). I 2013 fant danske forskere at barn av mødre som hadde kjøpt valproat under svangerskapet, fem ganger oftere enn andre barn fikk autismediagnose (3). Samtidig viste to store studier at barn eksponert for valproat i fosterlivet, hadde ti færre IQ-poeng enn andre (4). Resultatene kunne ikke forklares av mors IQ eller epilepsitype og ble ikke sett ved bruk av andre epilepsimedisiner.

Valproateksponering i svangerskapet er senere assosiert med forsinket språkutvikling (5), ADHD (6) og dårligere skoleprestasjoner (7). Det er uklart om det er tryggere å bruke valproat sent i graviditeten enn tidlig. Organogenesen foregår under første trimester, men kognitiv utvikling foregår fram til fødsel.

Nylig har begrepet føtal valproatspektrumlidelse (FVSD) blitt tatt i bruk for å beskrive det sammensatte kliniske bildet av misdannelser, kognitiv reduksjon, nevropsykiatriske tilstander og dysmorphe trekk som kan ses hos valproateksponerte barn (1).

Depakote-skandalen

Grunnet funnene ovenfor publiserte legemiddelmyndighetene i Europa og Statens legemiddelverk (SLV) en advarsel mot bruk av valproat hos fertile i 2014 (8). I årene som fulgte søkte mange franske pasienter eksponert for valproat i fosterlivet, erstatning fra Sanofi. Saken ble beskrevet som en nasjonal helseskandale. I Norge uttrykte pasienter og Norsk epilepsiforbund bekymring (9).

Parallelt med introduksjonen av andre antiepileptika med effekt på generaliserte epilepsier, som lamotrigin og levetiracetam, har bruken av valproat hos fertile kvinner i Norge vært langsomt synkende (figur 1). Imidlertid utløste hverken advarselen fra Legemiddelverket i 2014 eller Depakoteskandalen i Frankrike noen brå nedgang i bruken av valproat.

«For enkelte pasienter med generalisert epilepsi er valproat det eneste medikamentet som gir anfallsfrihet»

I 2018 supplerte legemiddelmyndighetene advarslene fra 2014 med et detaljert graviditetsforebyggende program for å hindre at noen blir gravide mens de bruker valproat (10, 11) (ramme 1). Programmet forbyr bruk av valproat under graviditeten for psykiatriske pasienter. Hos epilepsipasienter kan det kun brukes dersom andre medikamenter ikke kan brukes eller ikke gir effekt (11). Legen og pasienten

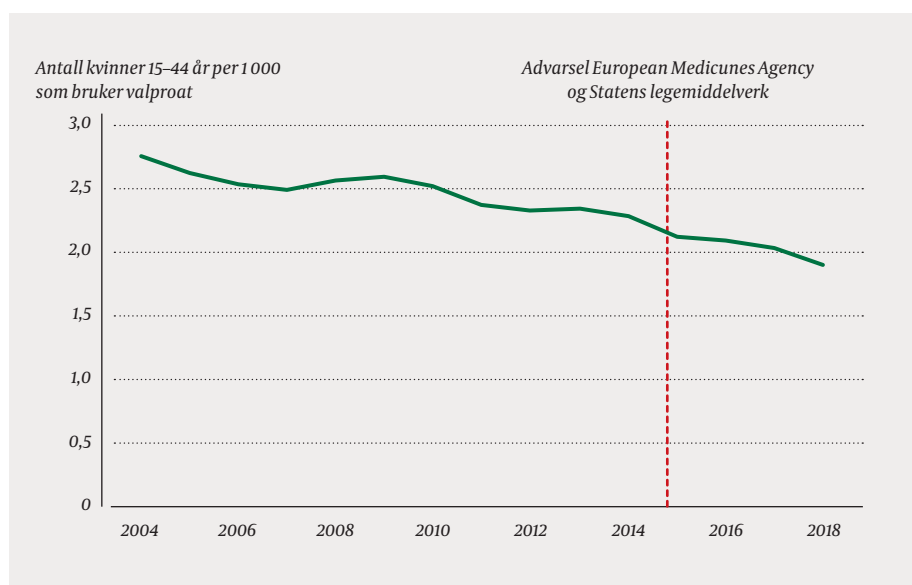
må skrive under på at sikkerhetsinformasjon er gitt og at andre medikamenter er forsøkt.

Programmet har utløst debatt grunnet manglende nyansering og vektlegging av fertile kvinners individuelle situasjon og medisinske behov (12). Fagmiljøet i Norge har hevdet at for mange kvinner er det riktig å bruke valproat.

Når er det riktig å bruke valproat hos fertile og gravide?

Valproat er et av våre mest potente antiepileptika til bruk ved generalisert epilepsi. For denne epilepsitypen er valproat bedre enn lamotrigin og topiramat (13) og om lag like bra som levetiracetam (14). Mange pasienter får imidlertid psykiatriske bivirkninger av levetiracetam (14). For enkelte pasienter med generalisert epilepsi er valproat det eneste medikamentet som gir anfallsfrihet. Reduksjon i valproatdose eller medikamentbytte vil øke risikoen for anfallsforverring (15, 16). Da er det nødvendig med en individuell vurdering av farene for mor og barn knyttet til anfall sett opp mot risiko for fosterskader.

Ukontrollert epilepsi kan ha livstruende konsekvenser for mor, da hyppige generaliserte krampeanfall er den viktigste risikofaktoren for plutselig uventet død ved epilepsi (SUDEP). Det er viktig at kvinner ikke blir så engstelige av advarslene mot bruk av valproat at de stopper med medikamentet eller reduserer dosen på egen hånd. I Eng-



Figur 1 Bruk av valproat i Norge



Illustrasjon: Espen Friberg

land har man siden 2013 sett en økning i dødsfall blant gravide med epilepsi som egenhendig sluttet med antiepileptika. 4 % av materne døde i denne perioden skyldtes epilepsi. Alle kvinnene hadde ukontrollert epilepsi i svangerskapet. Åtte av ni døde av plutselig uventet død ved epilepsi, én druknet i badekaret. To av ni hadde nylig sluttet med valproat (17).

Redusert anfallskontroll i graviditeten kan også føre til angst og uro, søvnvansker, tap av førerkort, problemer i jobb og andre sosiale vansker.

Anfall i graviditeten er heller ikke uten betydning for fosteret. I tillegg til fysisk skade grunnet fall eller støt, kan status epilepticus gi langvarig hypoksi og i sjeldne tilfeller fosterdød (18). Noen kliniske studier indikerer også at kortvarige generaliserte krampeanfall kan ha negative effekter som for tidlig fødsel og lav fødselsvekt (19). En

studie viste at fem eller flere generaliserte krampeanfall i graviditeten var en uavhengig risikofaktor for at barnet fikk lav IQ og behov for ekstra hjelp i skolesituasjonen (20). I kasuistikker er det rapportert om intrakranial blødning og fosterdød (21).

«Ukontrollert epilepsi kan ha livstruende konsekvenser for mor»

Dyreforsøk har vist at avkom av rotter med hyppige generaliserte krampeanfall under graviditeten fikk dårligere vekst, problemer med motorikk og koordinasjon samt endringer i nevronale nettverk i hippocampus (22, 23).

Hvorvidt det er riktig å trappe ned valproat eller bytte til annet medikament

under graviditeten, vil avhenge av hvor hyppige og alvorlige anfall kvinnen har hatt før graviditet, tidligere respons på andre antiepileptika og kvinnens egne preferanser.

Tilbud til barn eksponert for valproat

Diagnostisering av barn med føtal valproat-spektrumlidelse er komplisert. Diagnosen stilles klinisk og ved bruk av nevropsykologi. Kognitive og atferdsmessige utfordringer forekommer hyppig, selv om misdannelser og dysmorfe trekk er fraværende. Vanskene vil i de fleste tilfellene vedvare opp i voksen alder (1). Nevrokognitive vansker med innvirkning på verbale og auditive ferdigheter er et sentralt trekk i fenotypen til føtal valproatspektrumlidelse. I likhet med for eksempel barn med medfødte alkoholskader (FASD), stiller disse sammensatte vanskene store krav til et spesialisert og tverrfaglig helsetilbud (24).

I henhold til internasjonale anbefalinger bør barn med føtal valproatspektrumlidelse tilbys spesialisert oppfølging og behandling (1). For barn med medfødte alkoholskader finnes det et eget utredningstilbud, men ikke til barn skadet av valproat. I norske retningslinjer for epilepsibehandling anbefales det ikke spesiell oppfølging (25). Det finnes heller ikke norske retningslinjer for slik diagnostisering. Det er i tillegg utfordrende at dette er en liten gruppe som få klinikere har tilstrekkelig erfaring med. Etter vår erfaring savner familier med barn utsatt for prenatal valproateksponering et spesialisert utrednings- og oppfølgingstilbud og et sted å henvende seg. At det er mulig å bygge opp et slikt tilbud, viser erfaringene med barn med prenatal alkohol- og russkade.

«Valg av medikament må vurderes individuelt for hver enkelt fertil kvinne med epilepsi»

Diagnostisering er viktig. Avklaring og vellykket utredning og oppfølging av disse risikopasientene i barne- og ungdomsalder vil kunne forebygge sekundære vansker i voksen alder. En klar diagnose kan også være viktig for pasientskadeerstatningssaker.

Hva bør gjøres?

Valg av medikament må vurderes individuelt for hver enkelt fertil kvinne med epilepsi. Dette bør retningslinjene åpne for.

Valproat må ikke seponeres brått når kvinnen er gravid, selv om hun er anfallsfri. Langvarig anfallsfrihet kan nettopp skyldes bruken av preparatet. Fordeler og ulemper må diskuteres grundig med pasienten. Disse kvinnene bør følges av nevrolog og fødselslege i nært samarbeid med fastlegen. Fastleger skal ikke på egen hånd la fertile kvinner starte med valproat. Det graviditetsfore-

Ramme 1

Felleskatalogens veiledning til helsepersonell (12)
Kvinner med epilepsi: Valproat er kontraindisert under graviditet med mindre det ikke foreligger andre egnede alternative behandlinger. Valproat er kontraindisert hos fertile med mindre betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt.
Kvinner med bipolar lidelse: valproat er kontraindisert under graviditet. Valproat er kontraindisert hos fertile med mindre betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt.
Graviditetsforebyggende program ved bruk av valproat
Spesialist i nevrologi/psykiatri med erfaring innenfor epilepsibehandling/bipolar lidelse skal kun innlede valproatbehandling hos jenter og fertile kvinner dersom annen behandling ikke har effekt eller ikke tolereres.
Før oppstart utelukkes graviditet ved hjelp av graviditetstest tatt i blod. Svaret må bekreftes av medisinsk personale.
Spesialisten skal revurdere indikasjonen for behandling minimum årlig.
Spesialisten skal fylle ut skjemaet om risikoen for fosterskader sammen med pasienten ved innledning av behandling, ved årlig kontroll, ved graviditetsplanlegging og ved bekreftet graviditet.
Leger som møter kvinnelige brukere av valproat skal informere pasienten/foreldre/verge/omsorgspersoner om risikoen for fosterskade ved valproat, nødvendigheten av pålitelig prevensjonsmiddel og om å oppsøke lege ved graviditet. Informasjonen skal gis ved alle legebesøk samt besøk hos helsesøstre og jordmødre. Farmasøyter på apotek skal også informere.
Legen skal levere ut pasientveiledningen til alle kvinnelige pasienter/foreldre/verge/omsorgspersoner behandlet med valproat.
Ved ønske om svangerskap må kvinnen bytte til annen egnet behandling. For pasienter med epilepsi må spesialisten «gjøre alt for å omstille til egnet alternativ behandling» før prevensjonsmiddelet avbrytes.
Den laveste effektive dosen skal brukes, total og fri serumkonsentrasjon skal måles før, under og etter graviditet.
Kvinner eksponert for valproat under svangerskapet og deres partnere skal henvises til en spesialist med erfaring i å vurdere fosterskader av legemidler slik at de kan motta informasjon om betydningen av eksponeringen.
Ved utilsiktet graviditet skal kvinnen øyeblikkelig komme til konsultasjon og etter konsultasjonen bytte til annen egnet behandling, dersom mulig.
Betingelsene over gjelder også for seksuelt inaktive pasienter så fremt et mulig svangerskap ikke kan utelukkes.

byggende programmet bør forenkles slik at det er mulig å gjennomføre i klinisk praksis. Hensikten må være å forebygge unødvendig bruk av valproat og gi informasjon, ikke å forebygge søksmål fra eksponerte og velte ansvaret over på pasient og lege.

Videre bør Helsedirektoratet i samarbeid med fagmedisinske foreninger og pasient-

foreninger ta initiativ til spesialisert kompetanse og retningslinjer for utredning og oppfølging av barn som kan ha eller har føtal valproatspektrumlidelse i Norge.

Mottatt 24.11.2019, første revisjon innsendt 20.3.2020, godkjent 24.3.2020.

MARTE HELENE BJØRK

marte.bjork@uib.no
er overlege ved Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus og førsteamanuensis ved Universitetet i Bergen.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

THORSTEN ALFONS GERSTNER

er dr.med., spesialist i barnesykdommer og ph.d.-stipendiat ved Regional kompetansetjeneste for barn med medfødte russkader, Sørlandet sykehus, Arendal.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ERIK TAUBØLL

er overlege ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus og professor ved Universitetet i Oslo.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

1 Clayton-Smith J, Bromley R, Dean J et al. Diagnosis and management of individuals with Fetal Valproate Spectrum Disorder; a consensus statement from the European Reference Network for Congenital Malformations and Intellectual Disability. Orphanet J Rare Dis 2019; 14: 180.

2 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. Neurology 2015; 85: 866–72.

3 Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA 2013; 309: 1696–703.

4 Bromley R, Weston J, Adab N et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev 2014; 10: CD010236.

5 Husebye ESN, Gilhus NE, Riedel B et al. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: Association to maternal folate status. Neurology 2018; 91: e811–21.

6 Christensen J, Pedersen L, Sun Y et al. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. JAMA Netw Open 2019; 2: e186606.

7 Elkjær LS, Bech BH, Sun Y et al. Association between prenatal valproate exposure and performance on standardized language and mathematics tests in school-aged children. JAMA Neurol 2018; 75: 663–71.

8 European Medicines Agency. CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls 2014 Lest 24.3.2020.

9 Vindslund S. Kan gi autisme, adhd, lavere IQ og misdannelser. Fædrelandsvennen 2016. Lest 24.3.2020.

10 European Medicines Agency. Valproate and related substances. Lest 24.3.2020.

11 Felleskatalogen. Informasjon om risiko for kvinnelige pasienter og gravide kvinner ved bruk av valproat (Orfiril, Orfiril long, Orifril retard). Felleskatalogen. Oslo: Statens Legemiddelverk, 2018 Lest 24.3.2020.

12 Alvestad S, Bjørnvold M, Molteberg E et al. Valproat fortsatt viktig for kvinner med generalisert epilepsi. Tidsskr Nor Lægeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0220.

13 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and

unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 1016–26.

14 Tabrizi N, Zarvani A, Rezaei P et al. Levetiracetam in genetic generalized epilepsy: A prospective unblinded active-controlled trial. Epilepsy Res 2019; 157: 106214.

15 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. Epilepsia 2016; 57: e173–7.

16 Cerulli Irelli E, Morano A, Cocchi E et al. Doing without valproate in women of childbearing potential with idiopathic generalized epilepsy: Implications on seizure outcome. Epilepsia 2020; 61: 107–14.

17 Knight M, Nair M, Tuffnell D et al. red. Saving lives, improving mothers' care – Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2013–15. Oxford: Epidemiology Unit, University of Oxford, 2017. Lest 24.3.2020.

18 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Antiepileptic drugs and intrauterine death: A prospective observational study from EURAP. Neurology 2015; 85: 580–8.

19 Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M et al. Generalized tonic-clonic seizures and anti-epileptic drugs during pregnancy—a matter of importance for the baby? J Neurol 2013; 260: 484–8.

20 Adab N, Kini U, Vinten J et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1575–83.

21 Minkoff H, Schaffer RM, Delke I et al. Diagnosis of intracranial hemorrhage in utero after a maternal seizure. Obstet Gynecol 1985; 65: 22S–4S.

22 do Vale TG, da Silva AV, Lima DC et al. Seizures during pregnancy modify the development of hippocampal interneurons of the offspring. Epilepsy Behav 2010; 19: 20–5.

23 Lima DC, Vale TG, Arganaraz GA et al. Behavioral evaluation of adult rats exposed in utero to maternal epileptic seizures. Epilepsy Behav 2010; 18: 45–9.

24 Bromley RL, Baker GA, Clayton-Smith J et al. Intellectual functioning in clinically confirmed fetal valproate syndrome. Neurotoxicol Teratol 2019; 71: 16–21.

25 Kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi. Lest 24.3.2020.

Trulicity «Lilly»

ATC-nr: A10B J05

Antidiabetikum.

INJEKSJONS/ÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn 0,75 mg: Hver ferdigfylt penn (0,5 ml) inneh.: Dulaglutid 0,75 mg, natrumsstrat, vannfri storsyre, mannitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsæsker.

INJEKSJONS/ÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn 1,5 mg: Hver ferdigfylt penn (0,5 ml) inneh.: Dulaglutid 1,5 mg, natrumsstrat, vannfri storsyre, mannitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsæsker.

Indikasjoner: Til voksne med tilstrekkelig kontrollert type-2 diabetes, som tillegg til diett og mosjon, - som monoterapi når metformin ikke kan benyttes pga. intoleranse eller kontraindikasjoner - i tillegg til andre antidiabetika. Se SPC for resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som ble undersøkt. Kombinasjonsbehandling: i kombinasjon med andre glukose senkende legemidler, inkl. insulin, når disse sammen med diett og trening ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll (se SPC for tilgjengelige data om kombinasjoner som er studert).

Dosering: Kombinasjonsbehandling: Voksne: Anbefalt dose er 1,5 mg 1 gang ukentlig. Ved tillegg til eksisterende behandling med metformin og/eller piglitazone, og/eller natrumglukose-kotransporter 2 (SGLT)-hemmere, kan gjeldende doseringer opprettholdes. Ved tillegg til et eksisterende sulfonylurea-preparat eller insulin, kan doserendringen av sulfonylurea-preparatet eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. Egnet til bruk ved diabetes mellitus som krever daglig dosering av insulin i kombinasjon med sulfonylurea-preparat eller insulin, der egnet til bruk er nødvendig for å justere dosen av sulfonylurea-preparat eller insulin. **Monoterapi:** Voksne: Anbefalt dose er 0,75 mg 1 gang ukentlig. **Gjeld:** Hvis en dose glemmes, bør den administreres så snart som mulig dersom det er minst 3 dager (72 timer) til neste planlagte dose. Er det <3 dager (72 timer) til neste planlagte dose, skal den glemte dosen utelates, og neste dose administreres på opprinnelig planlagt dag. Pasienten kan i begge tilfeller gjenoppta sin vanlige ukentlige doseringplan. Hvis nødvendig kan utskudd for administrering endres, så lenge stige dose ble administrert ≥3 (72 timer) tidligere. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsett leverfunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig. Nedsett nyrefunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig ved led/moderat/avlang nedsett nyrefunksjon. Anbefales ikke ved terminal nyresvikt, pga. svært begrenset erfaring. Barn og ungdom <18 år: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Tilgjengelige data foreligger ikke. Eldre >65 år: Dosejustering er ikke nødvendig. Potensielt sårbare pasienter: Startdose 0,75 mg 1 gang ukentlig kan vurderes. **Tilberedning/Håndtering:** Bruksanvisningen i pakningsvedlegget må følges nøye. Skal ikke brukes hvis oppløsningen er uklar og/ellerarget eller inneholder partikler. Frosset preparat skal ikke brukes. **Administrering:** S.c. injeksjon i abdomen, låret eller overarmen. Skal ikke administreres i.v. eller i.m. Dosen kan administreres når som helst på dagen, uavhengig av måltider. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Diabetisk ketoacidose er rapportert hos insulinavhengige pasienter etter skarp separering eller doseendring av insulin. Tinnus tilhørende i doseendring av insulin anbefales. Anbefales ikke ved alvorlig gastrointestinal sykdom. Ev. dehydrering som følge av gastrointestinale bivirkninger bør tas med i vurdering når det gjelder behov for forebyggende eller nedsett nyrefunksjon, og pasienten skal informeres. Bruk av GLP-1 reseptoragonister er forbundet med risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienten skal informeres om symptomer. Ved mistanke om pankreatitt skal dulaglutid stoppes. Dersom pankreatitt bekreftes, skal dulaglutidbehandling ikke gjenopptas. I fravær av andre tegn og symptomer på akutt pankreatitt, er forhøyede verdier av pankreasenzymet alene ikke predikativt for akutt pankreatitt. Ved kombinasjon med sulfonylurea-preparat eller insulin, kan risiko for hypoglykemi økes. Risikoen kan reduseres ved å redusere dosen av sulfonylurea-preparat eller insulin. **Bilkjøring 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 forhåndsregler for å unngå hypoglykemi. **Hjelpestoffer:** Inneholder <1 mmol natrium pr. 0,75 eller 1,5 mg dose, dvs. praktisk tatt natriumfritt. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Dulaglutid forsterker magetømmingen og har potensiale til å påvirke absorpsjonshastigheten av samtidig administrerte orale legemidler. Klinisk relevant påvirkning er ikke vist. Hos pasienter som får orale legemidler som krever hurtig gastrointestinal absorpsjon eller visse depotpreparater, bør mulighet for endret legemiddelasorpsjon allikevel tas i betraktning. Dosejustering av paracetamol, atorvastatin, digoksin, lisinopril, metoprolol, warfarin, orale antikoagulantia eller metformin er ikke nødvendig. DPP-4-hemmere stegvis kan redusere nedtrykningen av dulaglutid, og samtidig administrering økte eksponering og C_{max} for dulaglutid med hhv. ca. 38% og 27%, og median T_{max} økte med ca. 24 timer. Økt eksponering kan forsterke effekten på blodglukosenivåer og bivirkninger. **Graviditet, amning og fertilitet:** Graviditet: Anbefales ikke. Amning: Bør ikke brukes. Fertilitet: Effekt på fertilitet er ukjent. **Bivirkninger:** Hyppost rapportert er gastrointestinale, inkl. kvalme, oppkast og diaré. Disse reaksjonene er som regel milde eller moderate i alvorlighetsgrad, og forbigående. Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Kvalme, diaré, oppkast, magesmerter. Sulfonylurea/insulin/hypoglykemi: Idrått i kombinasjon med insulin, glemte piller, metformin eller metformin pluss glemte piller. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Nedsett appetitt, dyspepsi, forstoppelse, flatulens, abdominal oppblåsthet, gastroesophageal refleksjonsykdom, raping. Skiltvirkning/innvirkning: Hypoglykemi: Idrått som monoterapi eller i kombinasjon med metformin pluss piglitazone. Undersøkelser: Sinusstans, AV-blokk grad I. Øvrige: Fatigue. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Immunsystemet: Hypersensitivitet, lever/galle: Kollaps, kolestase, stoffskifte/innvirkning: Dehydrering. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Akutt pankreatitt. Hud: Angioedem. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. Ukjent frekvens: Gastrointestinale: Ikke-mekanisk intestinal obstruksjon. Uønskede bivirkninger: 1,6% drevet antistoffer mot dulaglutid, generelt lave nivåer. Hypersensitivitet (f.eks. urticaria, ødem) er rapportert hos 0,5%, ingen ukjent antistoffer mot dulaglutid.¹ Dokumentert, symptomatisk hypoglykemi og blodglukose <3,9 mmol/liter. For mer informasjon om forekomst av hypoglykemi, se SPC. **Overdosering/forgiftning:** Symptomer: Gastrointestinale lidelser og hypoglykemi. Behandling: Støttende tiltak. Kliniske tegn og symptomer. Se Giftinformasjonens anbefalinger. A10B J05 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** Klassifisering: Langtidsvirkende glukagon-agonist peptid 1 (GLP-1) reseptoragonist med ukentlig dosering. GLP-1 analoget har ca. 90% homologi med humant GLP-1. Virkningsmekanisme: Dulaglutid utøver flere av virkningene til innvirkningsmoneret GLP-1: Insulinsekresjon stimuleres ved forhøyet blodglukose, mens glukagonsekresjon hemmes. Fastende og postprandiale blodglukoseverdier reduseres. Effekt inntrer etter første dose. Glykemisk kontroll målt ved HbA1c forbedres signifikant. Magetømmingshastigheten reduseres. Kroppsvekten reduseres. Reduksjon i systolisk blodtrykk er vist. Økning i kardiovaskulær risiko er ikke vist. Absorpsjon: C_{max} nås etter 48 timer. Gjennomsnittlig C_{max} og total AUC er hhv. ca. 114 ng/ml og 14 000 ng/ml etter flere 1,5 mg-doser. Steady state nås etter 2-4 uker (1,5 mg). Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet etter en enkeltdose er 65% (0,75 mg) og 47% (1,5 mg). Fordeling: Gjennomsnittlig V_d er ca. 19,2 liter (0,75 mg) og ca. 17,4 liter (1,5 mg). Halveringstid: Clearance ved steady state er i gjennomsnitt 0,111 liter/time (0,75 mg) og 0,107 liter/time (1,5 mg) med en t1/2 på hhv. 4,5 og 4,7 dager. Dulaglutid er motstandsdyktig mot degradering av DPP-4, og molekylets størrelse forsterker absorpsjon og reduserer renal clearance. T1/2 er forlenget i forhold til GLP-1, hvilket gjør den egnet for s.c. administrering 1 gang ukentlig. Metabolisme: Dulaglutid antas å degraderes til aminosyrekomponenter ved generell proteinkatabolisme. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Kan oppbevares utenfor kjøleskap i inntil 14 dager ved høyst 30°C. **Pakninger og priser:** 0,75 mg: 4 stk. (ferdigfylt penn) kr 1005,40. 1,5 mg: 4 stk. (ferdigfylt penn) kr 1005,40. **Refusjon:** A10B J05, 2 Dulaglutid Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene. Refusjonskode:


ICPC	Vikdr nr	ICD	Vikdr nr
T90	Diabetes type 2	232	


ICD	Vikdr nr
E11	Diabetes mellitus type 2
	232

Vikdr: (232) Refusjon gitt i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. **Reseptgruppe C Sist endret:** 25.10.2019. **Priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag. Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 21.10.2019. Inneholder av markedsføringsstatistikk: Eli Lilly Nederland BV.

Referanser:

- Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann A.G. et al., Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naïve Patients With Type 2 Diabetes; J Diabetes Sci Technol 1-9; April, 2015
- Trulicity SPC, avsnitt 4.2, 23.08.2019
- Trulicity SPC, avsnitt 5.1, 23.08.2019
- Trulicity SPC, avsnitt 4.8, 23.08.2019
- Trulicity SPC, avsnitt 4.4, 23.08.2019
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-130.





dulaglutid-injeksjon én gang ukentlig

NÅ med kardiovaskulære effektdata



GLP-1 analog med en enkel injeksjonsklar engangspenn¹



Trulicity reduserer risiko for alvorlige hjerte- og karhendelser*. Reduksjonen er konsistent for pasienter både med og uten tidligere hjerte- og karsykdom.⁶
- *Omfatter kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt og ikke-fatal hjerneslag.



HbA_{1c} Reduksjon inntil 1,6% etter 26 uker³



En penn som er designet med pasienten i tankene
- Ferdigfylt penn med autoinjektor. Nåler er påmontert og skjult for pasienten¹



Injeksjon 1 gang i uken²

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var gastrointestinale, inkludert kvalme (21,2%), diaré (13,7%) og oppkast (11,5%). Disse reaksjonene var som regel milde eller moderate i alvorlighetsgrad og forbigående.⁴

INDIKASJON Trulicity er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert type-2 diabetes, se Trulicity SPC avsnitt 4.1 for fullstendig indikasjonstekst.

REFUSJON Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonyleurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene 232: Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

UTVALGTE FORSIKTIGHETSREGLER⁵ Skal ikke brukes ved diabetes type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Diabetisk ketoacidose er rapportert hos insulinavhengige pasienter etter rask seponering eller dosereduksjon av insulin. Trinnvis tilnærming til dosereduksjon av insulin anbefales. Anbefales ikke ved alvorlig gastrointestinal sykdom. Ev. dehydrering som følge av gastrointestinale bivirkninger bør tas med i vurdering mht. akutt nyresvikt eller forverring av nedsatt nyrefunksjon, og pasienten skal informeres. Bruk av GLP-1-reseptoragonister er forbundet med risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienten skal informeres om symptomene. Ved mistanke om pankreatitt skal dulaglutid seponeres. Dersom pankreatitt bekreftes, skal dulaglutidbehandling ikke gjenopptas. Ved kombinasjon med sulfonyleureapreparater eller insulin, kan risiko for hypoglykemi økes. Risikoen kan reduseres ved å redusere dosen av sulfonyleureapreparater eller insulin.

DOSERING Tilleggsbehandling: Anbefalt dose er 1,5 mg én gang ukentlig. Potensielt sårbare pasienter: Startdose 0,75 mg 1 gang ukentlig kan vurderes *Monoterapi*: Anbefalt dose er 0,75 mg én gang ukentlig.

Ingen effekt av antibiotika ved korsryggssmerter



Forfatterne av studien. Fra venstre: John-Anker Zwart, Maria Dehli Vigeland, Kjersti Storheim, Monica Wigemyr, Lars Christian Bråten og Mads Peder Rolfsen. Foto: Linda Margreth Pedersen

Tre måneders behandling med amokisicillin ga ingen bedring hos pasienter med korsryggssmerter og Modic-forandringer.



Artikkelen ble publisert i tidsskriftet BMJ i oktober 2019.

Ved MR-undersøkelse kan man hos noen pasienter med langvarige korsryggssmerter se affeksjon av virvelcorporas endeplate, såkalte Modic-forandringer. Slike forandringer deles inn i tre typer, karakterisert av henholdsvis ødem, fett og sklerose. Patogenesen er ikke fullstendig kartlagt, men tilstanden er muligens forårsaket av bakterien *Cutibacterium acnes* (tidligere kalt *Propionibacterium acnes*).

I en norsk studie som omfattet 180 pasien-

ter med tidligere skiveprolaps, vedvarende ryggssmerter og Modic-forandringer ved seks sykehus, ble pasientene randomisert til antibiotikabehandling med amokisicillin eller placebo i 100 dager (1). Pasientenes ryggsmerte og funksjonsevne ble vurdert med det validerte spørreskjemaet Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ).

Etter et år var forskjellen i gjennomsnittlig RMDQ-skår mellom de to gruppene -1,6 (95 % KI -3,1-0,0) i favør av antibiotika, men den var langt mindre enn den forhåndsdefinerte grensen på 4 for klinisk signifikant forskjell. Lignende funn ble gjort for smerter og livskvalitet. Andelen pasienter med én eller flere legemiddelbivirkninger var henholdsvis 56 % i antibiotikagruppen og 34 % i placebogruppen.

Disse resultatene er ikke i overensstemmelse med en randomisert studie fra Danmark, som viste en markant bedring i RMDQ-skår med antibiotikabehandling (2).

– Den norske studien ble initiert for å etterprøve resultatene fra den danske

studien, sier Lars Christian Haugli Bråten, som var førsteforfatter og nylig disputerte på emnet.

– Våre funn viser at antibiotikabehandling ikke kan anbefales mot langvarige korsryggssmerter hos pasienter med Modic-forandringer, sier han.

Studien utgår fra Forsknings- og formidlingsenheten for muskelskjeletthelse (FORMI) ved Nevroklinikken på Oslo universitetssykehus, Ullevål. Også Universitetssykehuset Nord-Norge, St. Olavs hospital, Haukeland universitetssjukehus, Drammen sykehus og Sykehuset Østfold Moss bidro. Fire stipendiat er tilknyttet prosjektet, der Bråten er den første som har disputert.

Forskningsgruppen

Forsknings- og formidlingsenheten for muskelskjeletthelse utfører kliniske, epidemiologiske, helseøkonomiske, genetiske og basale forskningsprosjekter om sykdommer, skader og plager i muskel og skjelett. Enheten har publisert nasjonale retningslinjer for behandling av ryggssmerter og har publisert en rekke artikler i internasjonalt anerkjente tidsskrifter, slik som JAMA, Nature Genetics og BMJ, og har laget informasjonsvideoer rettet mot pasienter. Forskningsgruppen jobber også med å teste behandlingsformer basert på mulige årsaker til Modic-forandringer.

SOFIE PAUS TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Bråten LCH, Rolfsen MP, Espeland A et al. Efficacy of antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and Modic changes (the AIM study): double blind, randomised, placebo controlled, multicentre trial. BMJ 2019; 367: l5654.
- 2 Albert HB, Sorensen JS, Christensen BS et al. Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes): a double-blind randomized clinical controlled trial of efficacy. Eur Spine J 2013; 22: 697-707.

Likevel ingen gevinst av vitamin C ved septisk sjokk

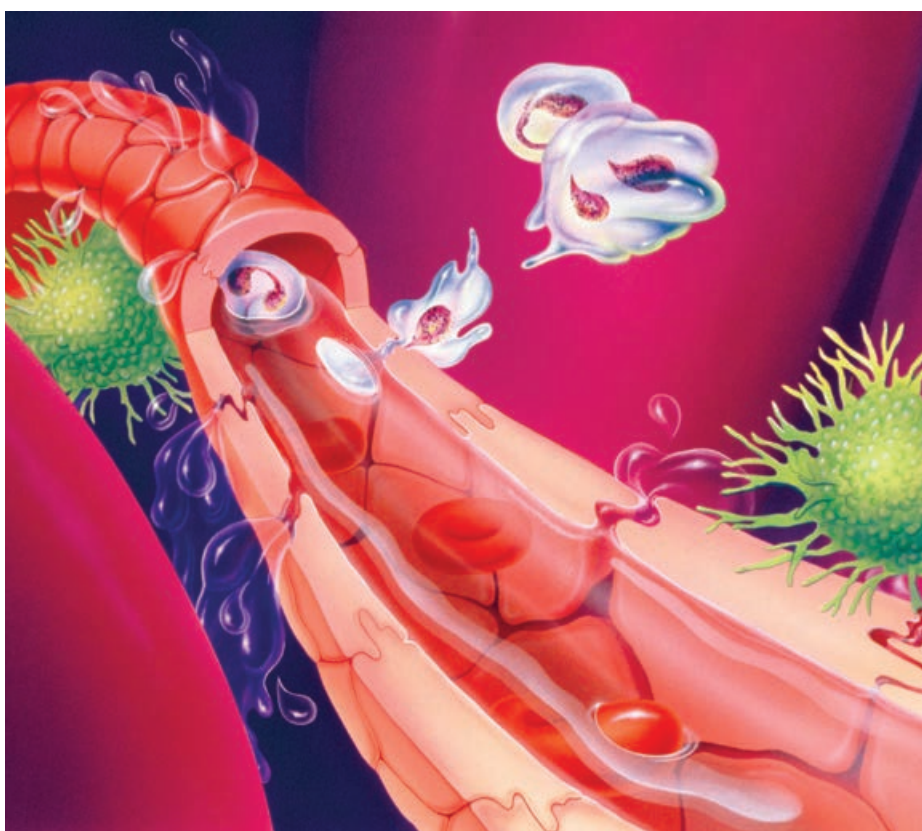
Pasienter med septisk sjokk får ingen tilleggsgevinst av behandling med vitamin C og tiamin, viser en ny og mye omtalt studie.

Den randomiserte multisenterstudien (1) ble satt i gang etter at en åpen og ukontrollert studie fra 2016 viste en dramatisk reduksjon i mortalitet ved septisk sjokk ved intravenøs tilleggsbehandling med vitamin C og tiamin (2).

I den nye studien ble 216 pasienter som oppfylte Sepsis 3-kriterier for septisk sjokk, randomisert til behandling med vitamin C, tiamin og hydrokortison eller kun hydrokortison alene over ti dager eller til pasienten var ute av sjokk. Mellom gruppene var det ingen forskjell i primærendepunktene, som var varighet av overlevelse og tid uten behov for vasopressorbehandling, dvs. 122,1 timer og 124,6 timer ($p = 0,83$).

– Den nye studiens styrke er at den er relativt stor, randomisert og at den så tydelig ikke viser noen effekt av tilleggsbehandling med vitamin C og tiamin ved septisk sjokk, sier Johan Ræder, som er professor og overlege ved Avdeling for anesthesiologi, Oslo universitetssykehus. Likevel har studien flere metodiske svakheter. Den var ikke blindet, 40 % av pasientene hadde fått hydrokortison før inklusjon, og noen pasienter i kontrollgruppen fikk tiamin.

Forfatterne bak den åpne studien beskrev først en dramatisk effekt av tilleggsbehandling med vitamin C og tiamin hos tre pasienter, senere en reduksjon i mortalitet fra 40 % til 8,5 % hos 47 pasienter med sepsis eller septisk sjokk. Slike studier må kun kalles hypotesegenererende, men de resulterte likevel i at vitamin C og tiamin ble tatt i bruk ved flere sykehus, også i Norge, hvor det er rapportert om gode resultater, sier Ræder. Hovedforfatteren bak den åpne studien har kritisert den nye studien, fordi tilleggsbehandlingen ble satt i gang for sent



Blodåre under septisk sjokk. Science photo library / NTB Scanpix

i sykdomsforløpet. Ræder mener imidlertid at denne kritikken ikke er riktig.

– Derimot kan den første, åpne studien kritiseres for å ha sykere pasienter i den historiske kontrollgruppen og for ikke å rapportere viktige prognostiske kriterier for overlevelse etter sepsis, slik som tid til oppstart av antibiotika og klinisk årsak til sepsis, mener han.

– Den nye randomiserte studien viser at det ikke finnes god dokumentasjon for å sette i gang med tilleggsbehandling med vitamin C og tiamin ved septisk sjokk. Man kan argumentere med at så lenge behandlingen er harmløs, så skader det ikke å prøve hos døende pasienter, men generalisering

av et slikt prinsipp vil påføre pasientbehandlingen ytterligere ukjent risiko, kostnader og falske forhåpninger, sier Ræder.

PETTER MORTEN PETERSEN TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Fujii T, Luethi N, Young PJ et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock. JAMA 2020; 323.
- 2 Marik PE, Khangoora V, Rivera R et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock. Chest 2017; 151: 1229–38.

Blir beslutninger om behandlingsbegrensning fulgt?



Illustrasjon: Ikon images / NTB Scanpix

Pasienter med kort forventet levetid der det på forhånd var bestemt at behandlingsinnsatsen skulle begrenses, mottok sjeldnere intensivbehandling. Dette viser en studie fra USA.

I USA benyttes ofte et standardisert skjema for å beslutte eventuelle behandlingsbegrensninger hos kronisk syke med kort

forventet gjenstående levetid. For å undersøke om slike begrensninger faktisk ble fulgt, ble rundt 1 800 dødsfall ettergått i en retrospektiv kohortstudie (1). Pasientene ble inndelt i tre grupper: pasienter med behandlingsbegrensninger som kun skulle få lindrende behandling, pasienter med behandlingsbegrensninger som skulle få medikamentell behandling, intravenøs væskebehandling og hjerterovervåking, men ikke intubasjon eller respiratorbehand-

ling, og pasienter uten noen behandlingsbegrensninger.

Andelen av pasientene som var innlagt på intensivavdeling i løpet av de siste seks levemånedene, var henholdsvis 31 % (95 % KI 26–35 %), 46 % (42–49 %) og 62 % (58–66 %) i de tre gruppene. Andelen som hadde mottatt ett eller flere livreddende behandlingstiltak, var henholdsvis 14 % (95 % KI 11–17) og 20 % (95 % KI 17–23) i de to gruppene med behandlingsbegrensning.

– Jeg mener det i mange tilfeller er riktig å fatte beslutninger om behandlingsbegrensninger på forhånd, sier Torgeir Bruun Wyller, som er professor og overlege ved Geriatrik avdeling, Oslo universitetssykehus.

– Dette er viktig av minst tre grunner: for ikke å plage døende pasienter med inngripende behandlingstiltak som ikke er til hjelp for dem, for å sikre relevant behandling når det kan forventes å gi gevinst, og for å tilstrebe at disse avgjørelsene skjer i en rolig fase.

I Norge finnes det ikke noe formelt standardisert skjema for slike beslutninger, men det fattes ofte beslutninger om behandlingsbegrensning, for eksempel at pasientene ikke skal motta hjerter- og lungeredning, ikke skal behandles i respirator eller ikke skal overføres til en intensivavdeling.

– Av og til skjer dette etter pasientens eksplisitte ønske, av og til på grunnlag av personalets vurdering, sier Wyller.

– Det er en viss bekymring for hvorvidt slike beslutninger fattes på et godt nok grunnlag, og det kan gjøres feil begge veier. Slike beslutninger må ikke være basert på alder alene, for kronologisk alder sier lite om fysiologisk reservekapasitet og gjenværende potensial, understreker Wyller, som mener vi må bli flinkere til å kartlegge pasientenes egne preferanser.

– Det kan finnes gode grunner til at beslutninger om behandlingsbegrensning ikke alltid etterleves, så dette er verken overraskende eller kritikkverdig, sier Wyller.

PETTER MORTEN PETERSEN TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Lee RY, Brumback LC, Sathitratanaheewin S et al. Association of physician orders for life-sustaining treatment with ICU admission among patients hospitalized near the end of life. JAMA 2020; 323: 950.



Tidsskriftet ønsker bidrag om covid-19

Tidsskriftet er en viktig kommunikasjonskanal når man ønsker å nå ut til leger i Norge. Vi publiserer løpende informasjon, analyser og kommentarer knyttet til den pågående covid-19-epidemien. Vi ønsker også å bidra til informasjons- og erfaringsutveksling blant leger ved å publisere kasuistikker og forskning fra Norge knyttet til epidemien.

Tidsskriftet oppfordrer leger i alle spesialiteter til å sende oss artikler. Aktuelle artikkeltyper er:

KORT KASUISTIKK
NOE Å LÆRE AV
KORT RAPPORT
ORIGINALARTIKKEL
MEDISINEN I BILDER

Vi har etablert et hurtigforløp for manus med dette temaet, slik at de vil fagvurderes og publiseres så raskt som overhodet mulig.

Vi har et særlig ansvar for at kunnskap om epidemien deles internasjonalt. Derfor vil Tidsskriftet bekoste engelsk oversettelse av vitenskapelige artikler om covid-19. Alle vitenskapelige artikler i Tidsskriftet indekseres i PubMed med engelsk sammendrag og publiseres med åpen tilgang (Open Access).

Ta kontakt på e-post covid19@tidsskriftet.no eller telefon **23 10 90 00** dersom du har spørsmål.

HÅKON IHLE-HANSEN

haaahl@vestreviken.no
Medisinsk avdeling
Forskningsavdelingen
Bærum sykehus
Vestre Viken

TRYGVE BERGE

Medisinsk avdeling
Forskningsavdelingen
Bærum sykehus
Vestre Viken

ANDERS TVEITA

Medisinsk avdeling
Bærum sykehus
Vestre Viken
K.G. Jebsen-senter for B-cellekreft
Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin
Oslo universitetssykehus

ELSE JOHANNE RØNNING

Infeksjonsmedisinsk avdeling
Bærum sykehus
Vestre Viken

PER ERIK ERNØ

Intensivseksjonen
Bærum sykehus
Vestre Viken

ELIZABETH LYSTER ANDERSEN

Forskningsavdelingen
Medisinsk avdeling
Bærum sykehus
Vestre Viken

CHRISTIAN HJORTH WANG

Akuttomottaket
Medisinsk avdeling
Bærum sykehus
Vestre Viken

ARNLJOT TVEIT

Forskningsavdelingen
Bærum sykehus
Vestre Viken
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

MARIUS MYRSTAD

Seksjon for geriatri, slag og rehabilitering
Medisinsk avdeling
Bærum sykehus
Vestre Viken

Covid-19: Symptomer, forløp og bruk av kliniske skåringsverktøy hos de 42 første pasientene innlagt på et norsk lokalsykehus

BAKGRUNN

Covid-19-utbruddet medfører nye utfordringer for helsevesenet, og det er et stort behov for kunnskap om symptomer, kliniske funn og sykdomsforløp hos pasienter som legges inn med covid-19 på norske sykehus.

MATERIALE OG METODE

I denne observasjonelle kvalitetsstudien ble alle pasienter innlagt på et norsk lokalsykehus (Bærum sykehus) med påvist covid-19-infeksjon inkludert fortløpende fra utbruddets start. Vi presenterer her pasientkarakteristika, symptomer, kliniske funn, erfaringer med bruk av kliniske skåringsverktøy og sykdomsforløp basert på journalopplysninger.

RESULTATER

I perioden 9.–31. mars 2020 ble 42 pasienter, hvorav 28 menn (67 %), innlagt på sykehuset med covid-19-infeksjon. Median alder var 72,5 år (spredning 30–95 år). Feber

(79 %), redusert allmenntilstand (79 %), dyspné (69 %) og hoste (67 %) var de vanligste symptomene. I alt ni pasienter (21 %) hadde et svært alvorlig sykdomsforløp med behandling på intensivavdeling og/eller død under sykehusoppholdet. Pasienter med svært alvorlig forløp hadde høyere gjennomsnittlig skår på *National Early Warning Score 2* (NEWS2) ved innkomst (7,6 vs. 3,3). Kun én av de mest alvorlig syke pasientene skåret ≥ 2 på *quick Sepsis-related Organ Failure Assessment* (qSOFA) ved innkomst.

FORTOLKNING

De fleste pasienter innlagt på vårt sykehus med covid-19 hadde feber og luftveissymptomer. En høy andel pasienter hadde svært alvorlig sykdomsforløp. NEWS2-skår ≥ 5 ved innkomst kan være et nyttig hjelpemiddel for å identifisere pasienter med risiko for svært alvorlig sykdomsforløp, mens CRB-65- og qSOFA-skår ≥ 2 var lite egnet til dette formålet i vårt materiale.

HOVEDFUNN

Feber, redusert allmenntilstand, dyspné og hoste var de vanligste symptomene blant pasienter innlagt med covid-19 på vårt sykehus, og de fleste pasientene hadde symptomer i minst én uke før sykehusinnleggelse.

Én av fem pasienter hadde et svært alvorlig sykdomsforløp.

Åtte av ni pasienter med svært alvorlig forløp hadde NEWS2-skår ≥ 5 ved innkommst, mens få pasienter i denne gruppen skåret ≥ 2 på CRB-65 og qSOFA.

Covid-19 (coronavirus disease 2019) skyldes infeksjon med viruset sars-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), som tilhører koronavirusfamilien. Det første tilfellet hos mennesker oppstod etter all sannsynlighet i starten av desember 2019 på et matmarked i Wuhan i Hubei-provinsen i Kina (1). Virusets evne til rask spredning viste seg tydelig under første del av utbruddet, da det spredte seg fra én by til store deler av Kina på 30 dager (2). Covid-19 har på kort tid forårsaket en pandemi med smittede i alle verdensdeler (3). Det første tilfellet av covid-19 i Norge ble påvist 26. februar 2020, og i løpet av kort tid har vi observert en dramatisk økning i smittetilfeller både i Norge og i en rekke andre land (3).

Sykdomsbildet ved covid-19 viser stor variasjon – fra et asymptomatisk forløp eller milde forkjølelessymptomer til akutt lungesviktssyndrom og død. Det er anslått at fire av fem opplever milde symptomer, men at opptil 20 % vil ha behov for sykehusinnleggelse (2). Andelen med svært alvorlig forløp (behov for behandling i intensivavdeling eller død) har i foreløpig publiserte rapporter vært cirka 15 % av sykehusinnlagte pasienter (4), men med lokale variasjoner (5, 6).

Variasjonen kan blant annet skyldes forskjeller i alderssammensetning, sykkelighet, sosiale forhold og innleggelseskriterier i undersøkte populasjoner. Forskjeller i kultur, samfunnsstruktur og helsevesen mellom land og regioner spiller trolig også en viktig rolle, og det er derfor behov for å beskrive pasienter innlagt på norske sykehus med covid-19. Så langt vi kjenner til, er opplysninger om norske covid-

19-pasienter innlagt på sykehus hittil ikke blitt systematisk rapportert og publisert. Feber og luftveissymptomer forekommer hyppig, men vi vet foreløpig mindre om hvilke symptomer, kliniske parametere og funn som kan predikere dårlig prognose (7).

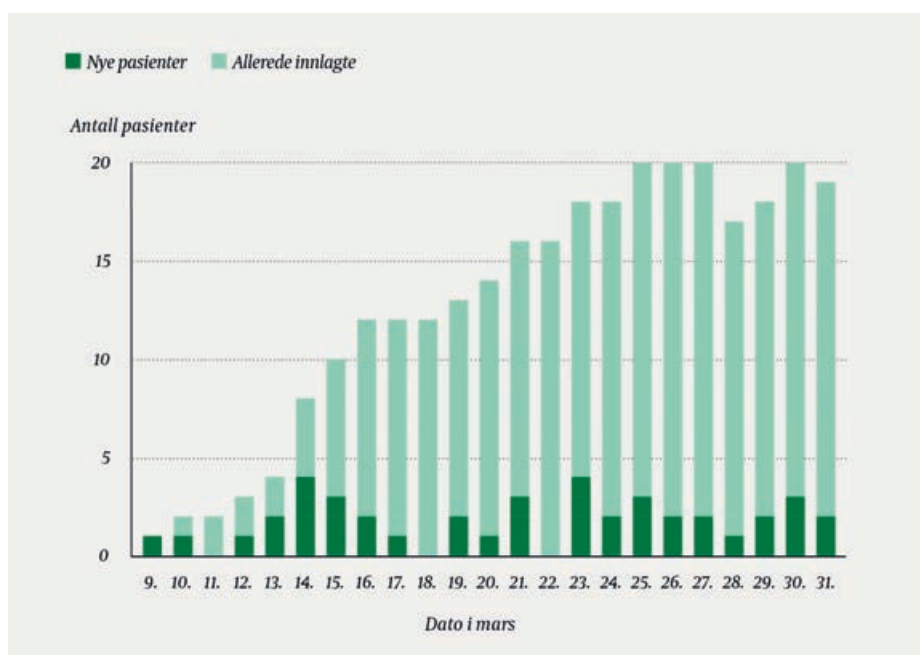
Mens kliniske verktøy som *quick Sepsis-related Organ Failure Assessment* (qSOFA), CRB-65 og *National Early Warning Score* (NEWS) er etablerte kliniske verktøy hos andre grupper av infeksjonspasienter, er nytteverdien av disse foreløpig lite beskrevet hos pasienter med covid-19. Vi presenterer pasientkarakteristika, symptomer, undersøkelsesfunn og erfaringer med bruk av kliniske skåringsverktøy ved innkommst hos de første pasientene innlagt med covid-19-infeksjon ved et norsk lokalsykehus de første ukene av utbruddet.

Materiale og metode

Denne observasjonelle kliniske kvalitetsstudien ble utført ved Bærum sykehus, Vestre Viken. Bærum sykehus er lokalsykehus for en befolkning på om lag 190 000 innbyggere i Viken fylke (8). Hensikten med studien var systematisk å kartlegge karakteristika som alder, komorbiditet og skrøpeligheit, symptomer og undersøkelsesfunn samt sykdomsforløp hos pasienter innlagt med covid-19. Alle pasienter innlagt på sykehuset diagnostisert med covid-19-infeksjon før eller under sykehusinnleggelse ble fortløpende inkludert i studien. Covid-19 ble bekreftet ved kvalitativ påvisning av nukleinsyre fra sars-CoV-2 i prøve fra hals- og neseseekret ved bruk av sanntids polymerasekjedereaksjon (RT-PCR) (9).

Ved gjennomgang av pasientjournalene registrerte vi alder, kjønn, komorbiditet og skrøpeligheit forut for aktuell sykdom, laboratoriefunn, resultater fra radiologiske undersøkelser, selvrapporterte symptomer, vitale målinger, behov for respirasjonsstøtte, intensivbehandling og død under sykehusoppholdet. Komorbiditet ble kartlagt med *Charlson Comorbidity Index* (CCI) (10). Verktøyet gir poeng for alder og kroniske sykdommer som for eksempel hjerte- og lungesykdom, diabetes mellitus, demens og maligne sykdommer. CCI-skår har vist seg å predikere dødelighet og er validert blant pasienter innlagt på sykehus (11). Skrøpeligheit (*frailty*) ble vurdert ved hjelp av *Clinical Frailty Scale* (CFS). Verktøyet kan brukes til å vurdere grad av sårbarhet og skrøpeligheit hos eldre, basert på mobilitet, kognitiv funksjon og hjelpebehov i dagligdagse aktiviteter 14 dager før debut av akutt sykdom (12) og er blitt foreslått brukt som støtte i vurderinger av behandlingsnivå under covid-19-utbruddet (13). CCI- og CFS-skår ble satt av sisteforfatter basert på opplysninger i pasientens journal.

I tillegg ble NEWS2-, qSOFA-, CRB-65- og *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS)-skårer ved innkommst beregnet basert på første



Figur 1 Pasienter med covid-19 innlagt på Bærum sykehus i perioden 9.3.2020–31.3.2020 (n = 42).

Tabell 1 Karakteristikk av pasienter med påvist covid-19-infeksjon innlagt ved Bærum sykehus i perioden 9.3.2020–31.3.2020 (n = 42). Antall (%) dersom annet ikke er angitt. CFS = Clinical Frailty Scale, CCI = Charlson Comorbidity Index

Variabel	Mål
Alder (år) gjennomsnitt (median, spredning)	67,8 (72,5, 30–95)
Menn	28 (67)
CFS-skår, gjennomsnitt (median, spredning)	2,9 (2, 1–7)
CCI-skår, gjennomsnitt (median, spredning)	3,2 (3, 0–9)
CFS-skår ≥ 5	9 (21)
CCI-skår	
0–1	10 (24)
2–4	22 (52)
≥ 5	10 (24)
Diabetes mellitus	7 (17)
Malign sykdom	6 (14)
Nyresvikt	4 (10)
Kronisk obstruktiv lungesykdom	3 (7)
Annet ¹	7 (17)
Kroppsmasseindeks ²	
< 20	3 (9)
> 25	14 (44)
Røyking	
Ja, nå	2 (5)
Ja, tidligere	9 (21)

¹ Demens, tidligere hjerneslag, tidligere hjerteinfarkt eller hjertesvikt

² Opplysninger om høyde eller vekt manglet hos ti pasienter

kliniske undersøkelser etter innleggelse. NEWS2-skår og som regel qSOFA-skår var angitt i journalen. For de øvrige kliniske skåringsverktøyene og ved manglende totalskår beregnet sisteforfaller totalskår på bakgrunn av registrerte målinger i journal.

I NEWS2 skåres de fysiologiske parameterne respirasjonsfrekvens, perifer oksygenmetning, systolisk blodtrykk, pulsfrekvens, bevissthetsnivå/forvirring og temperatur med 1–3 poeng. I tillegg gis to poeng dersom pasienten får oksygenbehandling. En totalskår ≥ 5 indikerer alvorlig akutt sykdom (14). I qSOFA skåres ett poeng hver for respirasjonsfrekvens ≥ 22 /min, systolisk blodtrykk ≤ 100 mm Hg og endret mental status (*Glasgow Coma Scale* (GCS)-skår ≤ 15) (15). qSOFA-skår ≥ 2 kan predikere dårlig prognose hos pasienter med infeksjon (15). CRB-65 brukes til å vurdere alvorlighetsgrad av sykdom og er validert hos personer innlagt på sykehus med pneumoni (16). Akutt forvirring, respirasjonsfrekvens ≥ 30 /min, lavt blod-

trykk (systolisk < 90 mm Hg eller diastolisk < 60 mm Hg) og alder ≥ 65 år skåres med ett poeng hver. Pasienter med skår ≥ 2 har oftest behov for sykehusinnleggelse (17). Vi definerte systemisk inflammatorisk respons-syndrom (SIRS) som at minst to av fire SIRS-kriterier skulle være oppfylt (temperatur > 38 °C eller < 36 °C, pulsfrekvens > 90/min, respirasjonsfrekvens > 20/min eller hypokapni med $p\text{CO}_2$ < 4,3 kPa, leukocytter $\geq 12 \cdot 10^9/\text{l}$ eller < $4 \cdot 10^9/\text{l}$) (15).

Alvorlig sykdom ble definert som behov for sykehusinnleggelse. Svært alvorlig sykdom ble definert som behandling i intensivavdeling eller død under sykehusoppholdet fram til 31. mars 2020.

Statistiske metoder

Vi registrerte alle data ved hjelp av EpiData versjon 4.4.3.1 (The EpiData Association, Odense, Danmark). Kontinuerlige variabler ble presentert som gjennomsnitt, median og spredning

og kategoriske variabler som antall og prosent. Data ble bearbeidet i SPSS versjon 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

Etikk

Dette er en observasjonell kvalitetsstudie uten intervensjon. Studien benyttet seg av data som rutinemessig registreres under en sykehusinnleggelse. Eneste mulige ulempe var knyttet til at gjennomgang av pasientjournaler utfordrer pasientens personvern. Vi innhentet ikke aktivt skriftlig samtykke, men pasientene ble gitt reservasjonsadgang ved at de mottok et informasjonsbrev om studien under eller etter utskrivning. Studiens hovedhensikt var å overvåke og evaluere sykehusets håndtering av pasientgruppen, men vi anser at erfaringer fra de første pasientene innlagt ved et norsk lokalsykehus vil kunne ha interesse utover eget sykehus under det pågående utbruddet. Studien og publisering av resultater fra studien ble godkjent av helseforetakets personvernombud (20/02772-1). Vi har bevisst valgt å ikke kommentere mortalitetsrater eller antall døde. Dette på grunn av nærheten til sanntid, hensyn til personvernet og etterlatte og usikkerheten som ligger i et lite tallmateriale.

Resultater

Første pasient med påvist covid-19 ble innlagt 9. mars 2020. Fram til 31. mars ble 43 pasienter med covid-19 innlagt på sykehuset, mens 23 pasienter ble utskrevet i live etter å ha ligget på sykehuset i gjennomsnittlig 7,5 dager (figur 1). En asymptomatisk pasient med påvist covid-19 var testet utelukkende på grunn av eksponering og ble ekskludert fra analysen.

Pasientkarakteristika

Tabell 1 og figur 2 gir en oversikt over sentrale karakteristika hos pasientene. Median alder var 72,5 år, og 28 av pasientene var menn. Flertallet av pasientene var 70 år og eldre og hadde godt funksjonsnivå. Ni pasienter var skrøpelige (CFS-skår ≥ 5). Diabetes mellitus var den vanligste komorbide tilstanden (7 av 42 pasienter).

Symptomer og kliniske funn

Median varighet av symptomer før innleggelse var syv dager. Feber (79 %), redusert allmenntilstand (79 %), dyspné (69 %) og hoste (67 %) var de vanligste symptomene som ble rapportert av pasientene. Av 14 pasienter innlagt med akutt funksjonssvikt, fall eller spørs-

mål om hjerneslag hadde tre verken feber, hoste eller dyspné.

I alt 17 pasienter hadde systemisk inflammatorisk respons-syndrom ved innkomstundersøkelsen, og 18 pasienter hadde respirasjonsfrekvens $\geq 22/\text{min}$. Kun to pasienter hadde qSOFA-skår ≥ 2 ved innkomst, syv hadde CRB-65-skår ≥ 2 , 19 hadde NEWS2-skår ≥ 5 .

Gjennomsnittlig CRP i første blodprøve tatt etter innkomst var 64 mg/l. I alt 32 pasienter (76 %) hadde avvikende funn på røntgen thorax. Hyppigste funn var løst mettede fortetninger i flere lungeavsnitt og i begge lunger (21 pasienter).

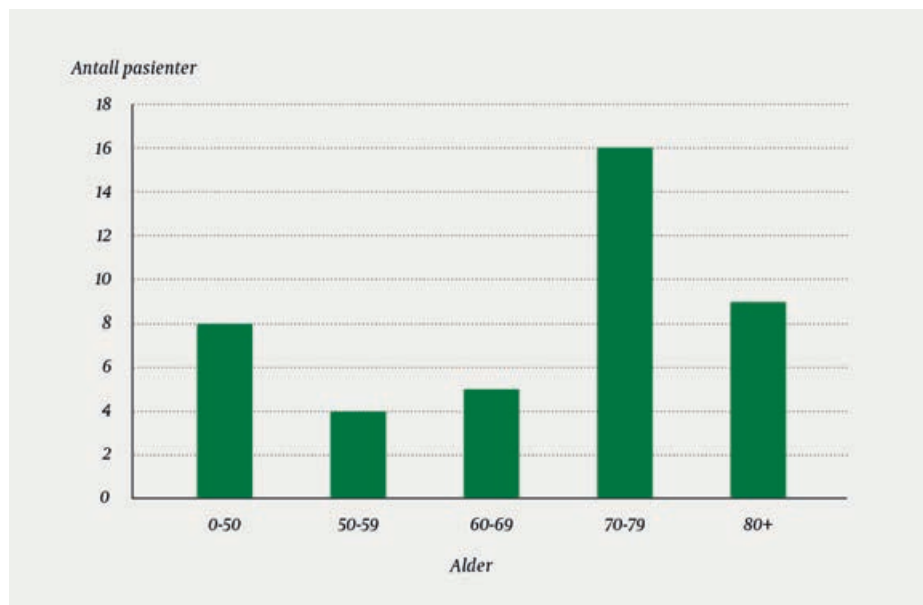
Sykdomsforløp

Ni pasienter (21 %) hadde svært alvorlig sykdomsforløp. Tabell 2 viser karakteristika, symptomer og undersøkelsesfunn ved innkomst hos pasienter med alvorlig og svært alvorlig sykdom. De mest iøynefallende forskjellene var at pasienter med svært alvorlig sykdom hadde høyere NEWS2-skår, høyere CRP og lavere lymfocytall enn mindre alvorlig syke, og flere hadde respirasjonsfrekvens ≥ 22 .

Diskusjon

I tråd med tidligere studier fant vi at feber og symptomer fra luftveiene var de vanligste symptomene hos innlagte pasienter med covid-19 (5, 6). Mange pasienter hadde symptomer i 1-2 uker før innleggelse på sykehus. Noen pasienter syntes å oppleve alvorlig forverring av sykdommen sent i forløpet, noe som skiller covid-19 fra andre vanlige infeksjonssykdommer. Én av fem hadde et svært alvorlig sykdomsforløp. Andelen med svært alvorlig sykdom var relativt høy sammenlignet med europeiske innrapporterte tall, som har ligget på omkring 15 % (4). Dette kan skyldes høyere gjennomsnittsalder i vår studie eller ulik innleggingspraksis. Fortsatt overvåkning av innleggingspraksis og sykdomsforløp vil kunne gi kunnskap som kan brukes til å gi råd til befolkningen og helsepersonell om hvilke pasienter som bør undersøkes på sykehus.

I tidligere studier har komorbiditet vært assosiert med alvorlig sykdomsforløp og død (18-20). Vi fant ingen tydelig forskjell mellom alvorlig og svært alvorlig syke pasienter. Bare ni pasienter var 80 år eller eldre. Dette kan skyldes lite utbredt smitte i denne aldersgruppen under første del av utbruddet. Smitte-spredningen blant de eldste pasientene kan



Figur 2 Pasienter innlagt på Bærum sykehus med covid-19 (n = 42) i perioden 9.3.2020–31.3.2020. Antall pasienter per aldersgruppe.

være mindre eller forsinket i Norge sammenlignet med for eksempel Italia. Der bor færre gamle i institusjon, og flere bor i generasjonsboliger eller pleies av yngre familiemedlemmer. Vi forventer at andelen eldre og skrøpelige som innlegges på sykehus med alvorlig sykdom, vil øke med økende smittespredning i befolkningen.

Det er behov for å identifisere kliniske karakteristika og funn som kan predikere sykdomsforløpet og behov for intensivbehandling. CRB-65- og qSOFA-skår ≥ 2 brukes hyppig til å predikere alvorlig forløp hos infeksjonspasienter. Disse skåringsverktøyene så i vår studie ut til å være lite egnet til dette formålet hos covid-19-pasienter, blant annet fordi få pasienter hadde sirkulatorisk påvirkning. Åtte av ni pasienter med svært alvorlig forløp hadde CRB-65-skår 1, men dette skyldtes først og fremst alder.

Åtte av ni pasienter med svært alvorlig forløp hadde NEWS2-skår ≥ 5 ved innkomst. Hypoksemi er et hyppig og alvorlig funn hos pasienter med covid-19. Til forskjell fra NEWS, inkluderer NEWS2 både oksygenmetning, behov for oksygenbehandling og en egen skala for pasienter med hyperkapni. Temperatur $< 36^\circ\text{C}$ eller $> 38,0^\circ\text{C}$ og respirasjonsfrekvens $\geq 22/\text{min}$ var de hyppigst forekommende enkeltfunnene hos dem som utviklet svært alvorlig sykdom. Hvorvidt NEWS2-skår, enkelt-elementer i NEWS2 målt ved innkomst eller laboratorieverdier kan brukes til å predikere

alvorlig sykdomsforløp, bør undersøkes videre i større studier.

Én av fem pasienter ble lagt inn med akutt forvirring i den aktuelle sykehistorien, men dette ble i liten grad fanget opp av skåringsverktøyene. Dette kan skyldes at symptomer på delirium ofte er fluktuerende, eller at de undersøkte skåringsverktøyene er lite egnet til å diagnostisere delirium (21).

Begrensninger

Det lave antallet gjør at resultatene må tolkes med varsomhet. Datainnsamlingen er basert på journalgjennomgang, og upresis eller manglende dokumentasjon kan ha påvirket resultatene for enkelte av variablene. Studien ble gjennomført kun ved ett sykehus og under første del av covid-19-utbruddet i Norge. Flere av pasientene var yngre og spreke uten komorbiditet, noe vi tror skyldes at den første fasen av covid-19-utbruddet i Norge var preget av importerte tilfeller. Andelen eldre og skrøpelige pasienter kan komme til å øke i løpet av utbruddet i takt med en pågående smittespredning i Norge. Resultatene kan derfor ikke uten videre generaliseres til andre norske sykehus eller senere faser av utbruddet. Indikasjon for testing har blitt innsnevret i den generelle befolkningen siden utbruddet startet. Endrede testkriterier underveis i studieperioden kan ha påvirket innleggingspraksisen.

Tabell 2 Karakteristika, symptomer og funn ved innleggelsestidspunkt etter sykdomsforløp hos pasienter med covid-19 innlagt ved Bærum sykehus i perioden 9.3.2020–31.3.2020 (n = 42). Antall (%) dersom annet ikke er angitt. qSOFA = *quick Sepsis-related Organ Failure Assessment*, NEWS2 = *National Early Warning Score 2*

	Alvorlig sykdom (n = 33)	Svært alvorlig sykdom (n = 9)
Alder (år) gjennomsnitt (median, spredning)	66,8 (71, 30–95)	71,8 (77,0, 43–90)
Clinical Frailty Scale-skår ¹ , gjennomsnitt (median, spredning)	3,1 (3, 1–7)	2,1 (1, 1–5)
Charlson Comorbidity Index-skår, gjennomsnitt (median, spredning)	3,3 (3, 0–9)	3,1 (3, 0–5)
Antall dager med symptomer, gjennomsnitt (median, spredning)	7,4 (7, 0–18)	7,2 (7, 3–14)
Symptomer		
Hoste	22 (67)	6 (67)
Dyspné	20 (61)	9 (100)
Feber	25 (76)	8 (89)
Redusert allmenntilstand	25 (76)	8 (89)
Akutt forvirring	6 (18)	2 (22)
Gastrointestinale plager	4 (12)	2 (22)
Kliniske funn ved innleggelse		
Kroppstemperatur < 36 °C eller >38,0 °C	18 (55)	7 (78)
Kroppstemperatur (°C), gjennomsnitt (median, spredning)	37,8 (38,2, 36,4–39,1)	38,0 (38,2, 35,8–39,3)
Respirasjonsfrekvens		
≥ 22/min	11 (33)	7 (78)
≥ 30/min	1 (3)	3 (33)
Systolisk blodtrykk < 100 mm Hg	1 (3)	0 (0)
Hjertefrekvens > 90 slag/min	5 (15)	3 (33)
SpO ₂ (%), gjennomsnitt (median, spredning)	95 (95, 88–100)	91 (90, 87–96)
Glasgow Coma Scale-skår ≤ 14	2 (6)	1 (11)
CRB-65-skår		
1	14 (42)	8 (89)
≥ 2	6 (18)	1 (11)
qSOFA-skår		
1	12 (36)	6 (67)
≥ 2	1 (3)	1 (11)
Systemisk inflammatorisk respons-syndrom (SIRS)	11 (33)	6 (67)
NEWS2-skår ≥ 5	11 (33)	8 (89)
NEWS2-skår, gjennomsnitt (median, spredning)	3,3 (3, 0–9)	7,6 (8, 4–10)
Laboratorieverdier gjennomsnitt (median, spredning)		
C-reaktivt protein (mg/l)	52 (45, 3–168)	106 (127, 16–257)
Leukocytter (· 10 ⁹ /l)	5,9 (5,5, 2,8–10,7)	7,4 (6,7, 4,2–11,1)
Lymfocytter (· 10 ⁹ /l)	1,3 (1,1, 0,2–4,9)	0,8 (0,7, 0,3–2,1)
Trombocytter (· 10 ⁹ /l)	195 (193, 60–340)	182 (177, 76–261)
Kreatinin (µmol/l)	92 (83, 46–191)	82 (82, 59–109)
D-dimer (mg/l FEU)	1,6 (1,0, 0,2–5,0)	2,0 (0,9, 0,3–8,0)

¹ Basert på pasientens funksjonsnivå 14 dager før akutt sykdom

Konklusjon

Feber, redusert allmenntilstand, hoste og dyspné var de vanligste symptomene hos de første pasientene innlagt på Bærum sykehus med covid-19. Mange pasienter hadde sym-

ptomer i 1–2 uker før innleggelse. Én av fem innlagte pasienter hadde svært alvorlig forløp. Få pasienter skåret ≥ 2 på hyppig brukte kliniske verktøy som CRB-65 og qSOFA, mens dataene kan tyde på at NEWS2-skår ved innkomst kan være et nyttig verktøy for å identi-

fisere pasienter med risiko for svært alvorlig forløp.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 2.4.2020, første revisjon innsendt 7.4.2020, godkjent 9.4.2020.

HÅKON IHLE-HANSEN

er ph.d., konstituert overlege og forsker.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TRYGVE BERGE

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

ANDERS TVEITA

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

ELSE JOHANNE RØNNING

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

PER ERIK ERNØ

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

ELIZABETH LYSTER ANDERSEN

er stipendiat og lege i spesialisering.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CHRISTIAN HJORTH WANG

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

ARNLJOT TVEIT

er avdelingssjef og professor II.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIUS MYRSTAD

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

LITTERATUR

- Wu F, Zhao S, Yu B et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579: 265–9.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239.
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report 51. Lest 20.3.2020.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update. Lest 31.3.2020.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382.
- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–9.
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
- Statistisk sentralbyrå. Befolkning og kvartalsvise endringer, etter region, statistikkvariabel og kvartal: Asker og Bærum, 2019.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020; 25.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–83.
- Quan H, Li B, Couris CM et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 676–82.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489–95.
- Myrstad M, Ranhoff AH. Akutt syke eldre i koronaens tid. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140.
- National Early Warning Score (NEWS) 2. Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS Updated report of a working party. Executive summary and recommendations. London: The Royal College of Physicians, 2017. Lest 24.3.2020.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–10.
- Spindler C, Strålin K, Eriksson L et al. Swedish guidelines on the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults–Swedish Society of Infectious Diseases 2012. *Scand J Infect Dis* 2012; 44: 885–902.
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377–82.
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
- Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* 2020; 395.
- Myrstad M, Neerland BE, Hagberg G et al. Vurdering av mental status hos akutt syke gamle. *Tidsskr Nor Legeforen* 2017; 137: 859.

Vil du bli fagvurderer for Tidsskriftet?

Ekstern fagfellelvurdering (peer review) er en helt sentral del av den vitenskapelige prosess, i Tidsskriftet som i ethvert annet vitenskapelig tidsskrift. Fagfellelvurdering regnes som selve gullstandarden for å sikre tillit og integritet i forskningen.

Som fagvurderer bygger du egen kunnskap og forståelse for vitenskapelig publisering. I tillegg kan det bidra til din karriereutvikling. Men også fagvurdering må læres. Nå søker vi i Tidsskriftet å utvide vår stab av dyktige fagvurderere, og inviterer til et rekrutteringskurs. Der vil erfarne redaktører og fagvurderere gi deg nyttige tips om hvordan du vurderer en vitenskapelig artikkel.

Vi ser etter nye fagvurderere innen radiologi, psykiatri, hematologi, medisinsk onkologi og gastroenterologisk kirurgi. Du må være lege og har startet minst LIS2 innenfor et av de nevnte fagområdene. For å sikre tilgang av yngre leger settes en øvre grense på 50 år.

Opplæringen består av et 1-dags intensivkurs, som avholdes **onsdag 23. september 2020** i Tidsskriftets redaksjonslokaler. Kurset er gratis, og Tidsskriftet dekker utgifter til reise.

Send en kort beskrivelse av deg selv og CV til redaksjonen@tidsskriftet.no innen **15. mai**.

JENNY BJØRNSTAD

j.m.g.bjornstad@studmed.uio.no
Molde sjukehus
Helse Møre og Romsdal

JOHAN RÆDER

Avdeling for anestesiology
Oslo universitetssykehus, Ullevål
Universitetet i Oslo

Postoperativ smerte etter keisersnitt

BAKGRUNN

Internasjonalt er det fokus på mangelfull smertelindring etter keisersnitt. Ved Oslo universitetssykehus, Ullevål fikk pasientene lokalanestesi med bupivakain samt peroral paracetamol, ibuprofen og oksykodon som smertelindringsregime det første døgnet etter inngrepet. Formålet med denne studien var å undersøke smerter etter akutte og elektive keisersnitt ved vår avdeling.

MATERIALE OG METODE

Studien inkluderte 50 pasienter som hadde gjennomgått akutt eller elektivt keisersnitt. Smerteintensitet angitt på en 11-punkts numerisk skala, tid med smerte, mobiliseringsgrad og analgetikabruk første postoperative døgn ble innhentet fra pasientintervjuer og pasientjournal.

RESULTATER

Gjennomsnittlig smerteintensitet ≥ 4 ble definert som utilstrekkelig smertelindring og ble rapportert av 34 pasienter (68 %). Totalt opioidinntak første postoperative døgn var mer enn 40 mg perorale oksykodonekvivalenter hos 28 pasienter. Av disse fikk syv pasienter mer enn 60 mg perorale oksykodonekvivalenter.

FORTOLKNING

En stor andel av pasientene hadde høy smerteintensitet og høyt opioidbehov det første døgnet etter keisersnitt.

HOVEDFUNN

34 av 50 pasienter hadde gjennomsnittlig smerteskår over 3 gjennom det første døgnet etter keisersnitt.

Multimodal profylakse med bupivakain (infiltrasjon), paracetamol, ibuprofen og oksykodon var ikke tilstrekkelig hos disse pasientene.

Nesten alle pasientene fikk mer opioid smertebehandling etter ønske.

Det er behov både for bedre profylakse og mer individuelt basert smertelindring.

Postoperativ smerte etter keisersnitt kan være underrapportert og mangelfullt håndtert (1). I en tverrsnittundersøkelse av postoperativ smerte hos 215 norske sykehuspasienter fra 2011 ble vellykket smertebehandling definert som gjennomsnittlig smerte siste døgnet ≤ 3 på NRS-skalaen (Numeric Rating Scale, skala 0–10). Dette ble ikke oppfylt hos 38 % av pasientene (2).

Fødeavdelingen ved Oslo universitetssykehus, Ullevål benyttet et multimodalt regime med 40 ml bupivakain 2,5 mg/ml infiltrasjon samt peroral paracetamol 1 g \times 4, ibuprofen 400 mg \times 4 og oksykodon depot 10 mg \times 2 for å forebygge smerte etter keisersnitt. Vi ønsket å undersøke om dette resulterte i tilstrekkelig smertebehandling definert som gjennomsnittlig smerte siste døgnet ≤ 3 på NRS-skalaen.

Metode

Studien som ble gjennomført ved Kvinneklinikken, Oslo universitetssykehus, Ullevål, ble definert som en kvalitetsstudie og ikke fremlagt for Regional etisk komité. Studien er godkjent av Personvernombudet ved Oslo universitetssykehus og er registrert i ClinicalTrials.gov (nr. NCT03730246).

På tilfeldige dager og tidspunkt i tidsperioden desember 2017 – september 2018 ble alle som hadde fått utført keisersnitt 24–48 timer i forkant, vurdert for inklusjon. Skriftlig informert samtykke ble innhentet hvis pasienten var tilgjengelig i avdelingen og kunne kommunisere godt på norsk.

Data ble innhentet 0–24 timer etter avsluttet keisersnittoperasjon; dels fra et kort, strukturert intervju foretatt på barselavdelingen av førsteforfatter og dels fra opplysninger i pasientjournal.

Intervjuet bestod av totalt 16 spørsmål. For postoperativ smerte ble det spurt om gjennomsnittlig og verste smerte angitt med NRS-skår 0–10 (0 = ingen smerte, 10 = verst tenkelige smerte). Videre ble det spurt om forekomst av komplikasjoner og eventuelle bivirkninger, tid fra operasjon til inntak av mat og drikke og mobiliseringsgrad etter 24 timer på skala 0–4 (0 = sengeliggende hele tiden, 4 = normal aktivitet).

Fra pasientjournal ble det innhentet demografiske data og opplysninger om postoperativ medikasjon. Total opioiddose ble regnet om til total dose peroral oksykodon.

Innsamlede pasientopplysninger ble identifisert før registrering i database og analyse i IBM SPSS Statistics 25 for Windows.

Resultater

Det var forhåndsplanlagt å inkludere 50 pasienter i studien. Av 93 mulige pasienter fordelt på 26 tilfeldige operasjonsdøgn, ble 60 spurt om de ønsket å delta. De øvrige 33 kommuniserte ikke på norsk eller var ikke til stede på avdelingen. Av de 60 som ble spurt, svarte to nei til deltakelse, mens ytterligere åtte ikke kunne delta fordi de var opptatt på det aktuelle tidspunktet for intervju.

Pasientenes demografiske data fremgår av tabell 1.

Keisersnittet ble gjennomført i spinalbedøvelse hos 40 pasienter (med hyperbar bupivakain 10–15 mg + sufentanil 5–10 μ g), i epiduralbedøvelse hos seks pasienter, der alle disse hadde inneliggende epiduralkateter fra forsøk på vaginal fødsel, og i generell anestesi hos tre pasienter, der keisersnittindikasjonen var akutt, alvorlig tilstand hos fosteret ved to av tilfellene. Standard smerteprofylakse ble gjennomført hos 47 pasienter. Tre pasienter fikk ikke standard smertelindringsprofylakse på grunn av kontraindikasjoner mot ett eller flere av medikamentene. To fikk postoperativ epiduralanalgesi. Det ble rutinemessig forordnet ekstra hurtigvirkende oksykodon til 49 pasienter gitt ved behov. Median mengde behovsordinert oksykodon første døgnet var 25 mg i tillegg til fast forordnet oksykodon.

Medianverdi for gjennomsnittlig smerteintensitet første postoperative døgn var 4,

verste smerteintensitet var 7 (tabell 2). Hos 34 pasienter ble gjennomsnittlig smerteintensitet oppgitt til 4 eller høyere, syv hadde smerteintensitet 7 eller høyere.

Median postoperativ mobiliseringsgrad etter 24 timer på skala 0–4 var 1. Seks pasienter opplevde kvalme, tre av disse fikk kvalmestillende medikasjon. Hos 15 pasienter ble kløe registrert som bivirkning.

Diskusjon

I denne studien av et blandet klinisk pasientmateriale fant vi mangelfull smertelindring hos 34 av 50 pasienter (68 %) etter keisersnitt, til tross for at 47 av pasientene mottok standard multimodal smerteprofylakse.

Hos 49 pasienter ble det gitt ekstra opioid etter behov. Dette kan tolkes som at pasientene ikke hadde prinsipiell motstand mot å motta ytterligere opioid smertelindring, begrundet i hensyn til amming eller kontakt med den nyfødte.

Spinalt opioid kan være en av årsakene til kvalme og spesielt kløe (3, 4), som var den hyppigste bivirkningen i vårt pasientmateriale.

Vi fant at 70 % av pasientene anga lav mobiliseringsgrad første postoperative døgn. Dette kan tenkes å være et resultat av manglende smertelindring, men andre mulige årsaker kan være tretthet og ønske om hvile, eventuelt frykt for aktivitetsrelatert smerte eller skade av sårområdet (5).

En begrensning ved studien er at 40 % av pasientene som ble vurdert for inklusjon, ble ekskludert grunnet fremmedspråkighet eller fordi de ikke oppholdt seg på avdelingen. Det kan spekuleres i om sistnevnte gruppe kan ha vært bedre mobilisert og mindre smerteplaget enn de inkluderte pasientene, og at dette overestimerer våre funn om utilstrekkelig

Tabell 1 Demografiske data for 50 pasienter etter elektive og akutte keisersnitt

	Antall (%)
Elektivt keisersnitt	27 (54)
Forsøkt vaginal forløsning forut for keisersnitt	20 (40)
Epiduralanalgesi forut for peroperativ anestesi	17 (34)
Førstegangsfødende	29 (58)
Tidligere fått utført keisersnitt	14 (28)

Tabell 2 Postoperativ medikasjon og smerte hos 50 pasienter etter elektive og akutte keisersnitt

	Antall (%)	Gjennomsnitt	SD	Median	Intervall
Total oksykodon (mg)		47	17	45	0–97
Behovsordinert oksykodon (mg)	49 (98)	26	15	25	5–68
Opioid postoperativt	49 (98)				
Kvalmestillende postoperativt	6 (12)				
Gjennomsnittlig smerte (NRS)		4,4	2,0	4	1–9
1–3	16 (32)				
4–6	27 (54)				
7–9	7 (14)				
Andel tid av første døgnet med smerte (%)		60	29	60	5–100
Andel tid av første døgnet med moderat/sterk smerte (%)		29	25	20	0–100

smertelindring. Videre er 50 pasienter et lite materiale.

Det er også problematiske aspekter ved å bruke NRS-skalaen som kvalitetsmål på smertelindring. Pasienter kan ha forskjellig oppfatning om hva en gitt skår skal bety (1, 6).

Vår konklusjon var at smertelindringen etter akutte og elektive keisersnitt var utilstrekkelig. Som følge av studien har man ved den aktuelle avdelingen økt standarddosering av ibuprofen til 600 mg × 4. Videre er deksametason 16 mg intravenøst under inngrepet lagt til det multimodale regimet, noe som er vist å gi forsterket kvalme- og smerteprofylaktisk effekt (7). Det er også utvidet bruk av postoperativ epidural smertelindring for pasienter som allerede har etablert epidural smertelindring fra forsøk på vaginal fødsel.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 7.8.2019, første revisjon innsendt 27.11.2019, godkjent 26.2.2020.

JENNY BJØRNSTAD

j.m.g.bjornstad@studmed.uio.no

er lege i spesialisering del 1.

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

JOHAN RÆDER

er spesialist i anestesilogi, overlege og professor.

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

LITTERATUR

- 1 Lavand'homme P. Postoperative cesarean pain: real but is it preventable? *Curr Opin Anaesthesiol* 2018; 31: 262–7.
- 2 Fredheim OM, Kvarstein G, Undall E et al. Postoperativ smerte hos pasienter innlagt i norske sykehus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2011; 131: 1763–7.
- 3 Carvalho B, Butwick AJ. Postcesarean delivery analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017; 31: 69–79.
- 4 Sultan P, Gutierrez MC, Carvalho B. Neuraxial morphine and respiratory depression: finding the right balance. *Drugs* 2011; 71: 1807–19.
- 5 Ma J, Martin R, Chan B et al. Using activity trackers to quantify postpartum ambulation a prospective observational study of ambulation after regional anesthesia and analgesia interventions. *Anesthesiology* 2018; 128: 598–608.
- 6 van Dijk JF, Kappen TH, Schuurmans MJ et al. The relation between patients' NRS pain scores and their desire for additional opioids after surgery. *Pain Pract* 2015; 15: 604–9.
- 7 Cardoso MMS, Leite AO, Santos EA et al. Effect of dexamethasone on prevention of postoperative nausea, vomiting and pain after caesarean section: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 102–5.

MATS DØVING

matdov@ous-hf.no
Kjeve- og ansiktskirurgisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål

TRUDE HANDAL

Avdeling for endodonti
Det odontologiske fakultet
Universitetet i Oslo

PÅL GALTEND

Kjeve- og ansiktskirurgisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Bakterielle odontogene infeksjoner

Odontogene infeksjoner er infeksjoner som oppstår i tennene og/eller i deres støttevev. Infeksjonene forekommer hyppig, og en stor andel av infeksjoner i hode- og halsregionen har odontogen opprinnelse. De fleste odontogene infeksjoner gir milde symptomer og funn, men kan utvikle seg til alvorlige tilstander.

Denne artikkelen gir en oversikt over de vanligste patogene mikroben i munnhulen, de hyppigst forekommende odontogene infeksjoner samt behandling og mulige komplikasjoner. Artikkelen er basert på et ikke-systematisk søk i PubMed, kliniske erfaringer og eget litteraturarkiv.

Forårsakende mikrober

Munnhulen inneholder over 700 naturlig forekommende bakteriearter. Streptokokker er en av de mest utbredte bakterieartene i munnhu-

len. Vanlige arter er *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius* og *S. anginosus*, og disse kan være medvirkende til utvikling av blant annet karies, marginal periodontitt og endokarditt (1).

Bakteriene i munnhulen er opportuniste som kan forårsake infeksjon dersom samspillet mellom vert og mikrobe endres. I startfasen av en infeksjon gjenspeiler de ansvarlige mikrobenes normalfloraen i munnhulen, men etter hvert som infeksjonen progredierer, vil anaerobe arter som regel dominere.

I tillegg til å forårsake lokale infeksjoner i bløt- og benvev, kan orale bakterier medvirke i utviklingen av Alzheimers sykdom, endokarditt, aterosklerose, osteomyelitt i ikke-kraniofaciale knokler, revmatoid artritt og diabetes mellitus. Studier har også vist at maternell marginal og apikal periodontitt kan være assosiert med lav fødselsvekt (2–5).

Ordinære bakterielle odontogene infeksjoner

Marginal periodontitt

Tannkjøtt sykdommen marginal periodontitt er en inflammatorisk tilstand som rammer tennenes støttevev. Studier har vist at ca. 50 % av den voksne amerikanske befolkningen har

marginal periodontitt og at 8 % av 35-åringene i Oslo har avansert periodontal destruksjon (6, 7).

Sammenhengen mellom tilstanden og diabetes er veldokumentert, og pasienter med diabetes har økt risiko for å utvikle marginal periodontitt – og motsatt (8). Studier har vist at det også er en assosiasjon mellom marginal periodontitt og hjerte- og karsykdom, men det er foreløpig ikke nok evidens for å si at det foreligger et kausalt forhold (8).

Marginal periodontitt skyldes akkumulering av biofilm (plakk) langs tannkjøtttranden. Dette gir en overfladisk infeksjon i gingiva (gingivitt) som kan føre til en dypere infeksjon langs tannroten (marginal periodontitt). Tilstanden er progredierende og kan til slutt føre til at tannen løsner. Røyking, diabetes og stress er kjente risikofaktorer (8).

Behandling av marginal periodontitt gjøres av tannlege eller tannpleier og består av mekanisk fjerning av plakk og tannstein. I enkelte tilfeller av aggressiv periodontitt er det indisert med antibiotika.

Apikal periodontitt

Rotkanalen er i utgangspunktet et sterilt, lukket system. Bakterier kan imidlertid nå kanalen via karies, frakturer, sprekker mellom fylling og tannsubstans og tannkjøttlommer.

Påfølgende immunrespons med rekruttering og aktivisering av leukocytter vil føre til inflammasjon av tannpulpa (pulpitt). Dette kan være svært smertefullt. Ubehandlet kan bakterier invadere tannpulpa og forårsake nekrose. Infeksjon i tannpulpa vil føre til inflammasjon i periodontalligamentet, og bakterieprodukter fra kanalen vil kunne migrere ut gjennom rotens apeks. Den påfølgende immunresponsen vil føre til inflammasjon og bendestruksjon periapikalt, såkalt apikal periodontitt (9).

Tilstanden er oftest asymptomatisk. Der som det tilkommer produksjon av puss, vil det dannes en periapikal abscess (figur 1). Tilstanden gir som regel hevelse, smerte og i varierende grad feber. Periapikale infeksjoner kan også spres til omkringliggende strukturer (figur 2). Hvis pusset dreneres via en fistel (ekstra- eller intraoralt), vil symptomene avta. Akutte periapikale abscesser må raskt dreneres for puss, enten via rotkanal eller ved incisjon. Det er primært tannleger som foretar behandlingen.

Dersom det foreligger tegn til systemisk påvirkning med nedsatt allmenntilstand, bør pasienten også behandles med antibiotika. I tillegg må infeksjonsfokus saneres, helst innen få dager, ved å rense ut rotkanalen ved endodontisk behandling (som rotfylling) eller ved ekstraksjon av tannen. Samme behandlingsprinsipper gjelder for abscesser med etablert fistel, hvor sanering av infeksjonsfokus vil føre til regress av fistelen.

Perikoronitt

Perikoronitt er en infeksjon som oppstår i bløtvevet rundt delvis retinerte tenner (tenner som blir liggende i kjeven). Tilstanden oppstår i all hovedsak i tidlig voksen alder ved visdomstenner i underkjeven når matrester og andre fremmedlegemer samler seg mellom tannkjøttet og den delvis frembrudte kronen til tannen. Som oftest fører dette til en lavgradig, residiverende infeksjon med smerter, hevelse og rødme i omkringliggende gingiva. I noen tilfeller kan pasientene også ha trismus (kjevesperre), feber og nedsatt allmenntilstand.

Predisponerende faktorer er stress, menstruasjon og nylig gjennomgått/pågående annen sykdom. Perikoronitt er som regel selvbegrensende, men residiv er vanlig frem til tannen er frembrudt eller ekstrahert. I visse tilfeller kan det også tilkomme abscedering som krever incisjon og drenasje. Tenner med residiverende periokoronitt bør vanligvis ekstraheres i en rolig fase.



Figur 1 Periapikal abscess fra molar i overkjeven på venstre side.

Andre bakterielle infeksjoner med mulig odontogen etiologi

Odontogen sinusitt

Opp mot 40 % av alle sinusitter i maksillen har odontogen årsak (10). De hyppigste årsakene til odontogen maksillær sinusitt er apikal periodontitt, marginal periodontitt og oroantrale fistler som følge av ekstraksjoner av tenner i overkjeven (10). Som regel gir tilstanden smerter, slimhinneødem samt sekresjon fra nesen. I motsetning til rhinogen sinusitt er tilstanden som regel unilateral. Behandlingen består av sanering av dentalt fokus og eventuell elektiv funksjonell endoskopisk sinuskirurgi (FESS). Dersom årsaken skyldes persisterende oroantral fistel etter ekstraksjon av tann, kan denne lukkes kirurgisk av spesialist i maksillofacial kirurgi (medisinsk spesialitet) eller oral kirurgi (odontologisk spesialitet).

Osteomyelitt

Akutt bakteriell purulent osteomyelitt kan oppstå sekundært til infeksjon i tenner og deres støttevev. Infeksjonen har da spredd seg til kortikalt og spongios ben. Hyppigst er det underkjeven som affiseres, og pasientene har ofte sterke smerter, feber, pussekresjon fra området, trismus og dårlig ånde på grunn av tilstedeværelse av anaerobe bakterier (11). I tillegg kan det foreligge parestesi eller hypostesi i underleppen og haken grunnet affeksjon av n. alveolaris inferior. Ved forsinket behandling kan en akutt osteomyelitt gå over i en kronisk fase. Kronisk osteomyelitt har

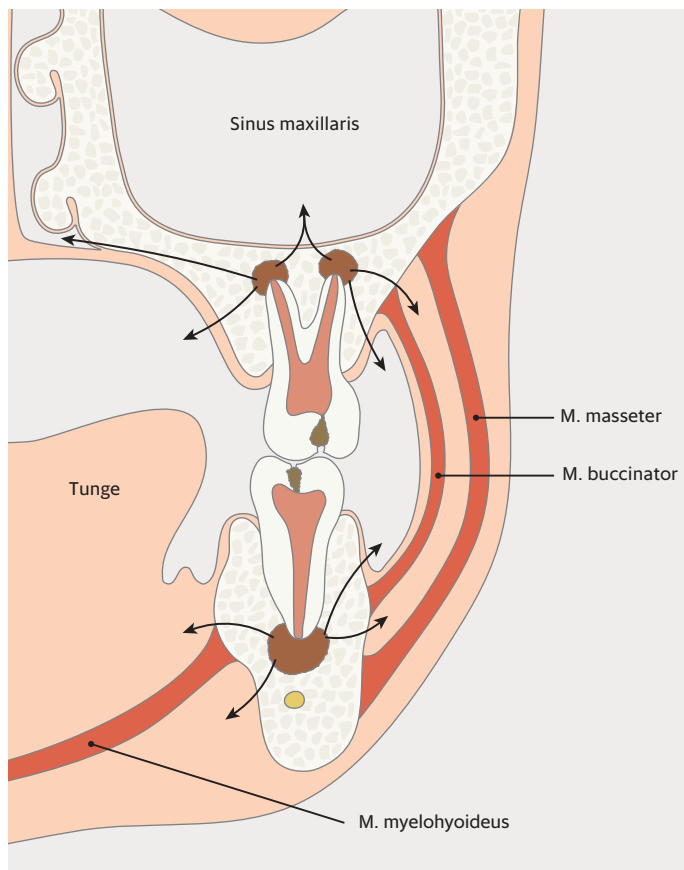
som regel mildere symptomer enn den akutte formen og kjennetegnes av sekvesterdannelse og eventuell fistulering (11).

Computertomografi (CT), panoramarøntgen (OPG) eller magnetisk resonanstomografi (MR) kan vise varierende grad av osteolyse, osteosklerose og sekvestre. Behandlingen er antibiotika, drenasje dersom det foreligger abscess og eventuelt kirurgisk revisjon i regi av maksillofacial- eller oralkirurg med fjerning av infisert, nekrotisk vev. I tillegg må utløsende årsak behandles, for eksempel ved endodontisk behandling eller ekstraksjon av tann/tenner.

Nekrotiserende fasciitt

Nekrotiserende fasciitt er en alvorlig, destruktiv og progressiv bløtvevsinfeksjon som raskt kan bli livstruende. Sykdommen deles inn i to subtyper på bakgrunn av hvilke bakterier som er ansvarlige. Type 1 forårsakes av streptokokker (ikke gruppe A), enterobakterier, obligate anaerobe og type 2 skyldes gruppe A-streptokokker (12).

Tilstanden begynner med trombosering i småkar i periferien av infeksjonsfokus, som fører til akutt inflammasjon, ødem i subkutant vev og eventuelt hud (figur 3). Det tilkommer så nekroser i det infiserte vevet, som raskt sprer seg langs overfladiske fascier, nerver, arterier og vener (12). Majoriteten av pasientene vil ubehandlet utvikle sepsis innen to døgn (12). På grunn av god vaskularisering oppstår nekrotiserende fasciitt sjelden i hode- og halsområdet, med en rapportert årlig insidens på 2 per 1 000 000 (12). Den vanligste



Figur 2 Mulige spredningsveier til periapikale infeksjoner utgående fra molarer i over- og underkjeve.



Figur 3 Nekrotiserende bløtvevsinfeksjon utgående fra periapikal abscess på molar i overkjeven på høyre side.

utløsende årsaken til nekrotiserende fasciitt i hode- og halsområdet er odontogen infeksjon, men tilstanden kan oppstå sekundært til blant annet faryngitt, tonsillitt, akutt mellomørebetennelse og hudinfeksjoner (12). Ved mistanke om odontogen årsak til nekrotiserende fasciitt bør pasienten henvises akutt til kjeve- og ansiktskirurgisk avdeling, alternativt til nærmeste øre-nese-hals-avdeling eller plastikkirurgisk avdeling.

CT med kontrast er nødvendig for å vurdere lokalisasjon og utbredelse av infeksjonen samt å avdekke eventuelt primærfokus som for eksempel periapikale oppklaringer på tannrøtter. Denne kan vise asymmetrisk fasciefortykkelse, gassbobler langs fascieplan, ødematøs muskulatur og bløtvev og eventuell væskeansamling i fascielosjene som tegn på abscess (13). Rask behandling med radikal kirurgisk debridement av nekrotisk vev og antibiotikabehandling er viktig. Nasjonale retningslinjer anbefaler kombinasjonsbehandling med cefotaksim og metronidazol med eventuelt tillegg av klindamycin (14).

Ludwigs angina

Ludwigs angina ble først beskrevet av den tyske legen Friedrich von Ludwig i 1836, og er en raskt progredierende infeksjon submandibulært og sublingvalt. Infeksjonen er som regel ikke abscederende, men flegmonøs og diffus i utbredelsen på begge sider av munngulvets midtlinje. Pasientene har som oftest nedsatt allmenntilstand, feber og uttalt submandibulær hevelse. Tungen kan hovne opp og presses ut av munnen, retrofaryngealt eller opp i gannen og føre til obstruksjon av øvre luftveier. Infeksjonen kan også gi truet luftvei ved at den spres til laterale halslosje eller retrofaryngealt.

Ubehandlet har tilstanden en dødelighet på rundt 50 %, og årvåkenhet med tanke på sikring av luftvei er svært viktig (15). Pasientene må derfor henvises akutt til sykehus med maksillofacial kirurg eller øre-nese-hals-lege. Hyppigste årsak til Ludwigs angina er odontogene infeksjoner fra andre og tredje molar i underkjeven, fordi røttene til disse ligger kaudalt for m. mylohyoideus (15). Andre utløsende årsaker er blant annet peritonsillær

eller parafaryngeal abscess, sekundærinfisert mandibelfraktur eller submandibulær sialoadenitt (15). CT med intravenøs kontrast anbefales for å vurdere infeksjonens utbredelse og hvorvidt det foreligger abscedering. Rask diagnose er viktig for å starte opp med tidlig antibiotikabehandling sammen med incisjon og drenasje ved purulent infeksjon. Systemiske steroider anbefales av enkelte (16).

Lemierres syndrom

Dersom en odontogen infeksjon spres dorso-lateralt til den laterale halslosjen, kan dette føre til septisk tromboflebitt i vena jugularis interna. Tilstanden er sjelden, med en rapportert årlig insidens på 3,6 per 1 000 000 (17). Det er imidlertid økende antall publiserte tilfeller av tilstanden, som trolig skyldes økt kunnskap samt forbedret bildediagnostikk (17). Syndromet rammer oftest tidligere friske barn og unge voksne.

Den vanligste utløsende årsaken er forutgående viral faryngitt. Trolig fører dette til nedsatt barriere i mucosa, som igjen fører til migrasjon av bakterier inn i dypere vev. Op-

portunistiske gramnegative staver i form av fusobakterier er rapportert som hyppigste agens, men inntil en tredjedel av tilfellene er polymikrobielle (17). I de fleste tilfeller foreligger det bakteriell embolisering, hyppigst i lunger og store ledd, men det er også rapportert om septiske embolier i hjerne, hud, lever og perikard (17). Foruten symptomer og funn fra eventuelle embolier har pasientene ofte unilaterale smerter i nakken, feber, trismus, palpabel oppfyllning svarende til vena jugularis interna og oppvekst av bakterier i blodkultur.

Behandlingen består av langvarig antibiotikabehandling, som har bedret prognosen fra en mortalitetsrisiko på 90 % i preantibiotiske tider til under 0–18 % i moderne tid (17, 18). Antikoagulasjon er omdiskutert. Avhengig av etiologi bør man for pasienter med Lemierres syndrom konferere med avdeling for kjeve- og ansiktskirurgi eller øre-nese-hals.

Spredning til dype halsfascielosjer

Infeksjonsspredning til de dype halslosjene kan være alvorlig. Det finnes minst 11 dype halslosjer som er definert av de forskjellige fasciene i ansiktet og på halsen. Majoriteten av de dype halsinfeksjonene skyldes spredning fra primære odontogene infeksjoner (19). Spredningen går minste motstands vei langs fasciene, og kan blant annet føre til trombose i sinus cavernosus, cerebral abscess, meningitt, mediastinitis og perikarditt (19).

Symptomer og funn avhenger av infeksjonens lokalisasjon. Dette kan være feber, nedsett allmenntilstand, hevelse, smerte ved svelging, dysfagi, heshet, stridor og trismus. Hevelse kan føre til kompresjon av trakea med påfølgende truet luftvei. CT med kontrast kan både vise infeksjonens lokalisasjon og hvorvidt den er flegmonøs eller abscederende. Rask behandling med antibiotika og eventuell kirurgisk drenasje av puss er viktig. På

lik linje med Lemierres syndrom bør etiologi bestemme behandlingssted.

Konklusjon

Ukompliserte, lokale odontogene infeksjoner forekommer hyppig og kan som regel håndteres av tannlege. I enkelte tilfeller kan odontogene infeksjoner utvikles til alvorlige tilstander med betydelig morbiditet. Det er derfor viktig å kjenne til tilstandene og ved mistanke om disse henvise pasienten til sykehus med kompetanse innen maksillofacial- eller hode-hals-kirurgi.

Pasientene har samtykket til at bildene med bildetekst blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 30.11.2019, første revisjon innsendt 1.2.2020, godkjent 24.2.2020.

MATS DØVING

er lege i spesialisering i maksillofacial kirurgi. Han er også tannlegestudent ved det Odontologiske fakultetet, Universitetet i Oslo.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TRUDE HANDAL

er tannlege, dr.odont., spesialist i endodonti og førsteamanuensis.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PÅL GALTEND

er lege og tannlege, spesialist i maksillofacial kirurgi og avdelingsleder/overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Andersson L, Kahnberg KE, Pogrel MA. Oral and maxillofacial surgery. 1. utg. Wiley-Blackwell, 2010.
- Krishnan K, Chen T, Paster BJ. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. Oral Dis 2017; 23: 276–86.
- Olsen I, Taubman MA, Singhrao SK. *Porphyromonas gingivalis* suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease. J Oral Microbiol 2016; 8: 33029.
- Komine-Aizawa S, Aizawa S, Hayakawa S. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. J Obstet Gynaecol Res 2019; 45: 5–12.
- Leal ASM, de Oliveira AEF, Brito LMO et al. Association between chronic apical periodontitis and low-birth-weight preterm births. J Endod 2015; 41: 353–7.
- Eke PI, Dye BA, Wei L et al. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. J Dent Res 2012; 91: 914–20.
- Skudutyte-Rysstad R, Eriksen HM, Hansen BF. Trends in periodontal health among 35-year-olds in Oslo, 1973–2003. J Clin Periodontol 2007; 34: 867–72.
- Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? Periodontol 2000 2013; 62: 271–86.
- Nair PN. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. Int Endod J 2006; 39: 249–81.
- Kim SM. Definition and management of odontogenic maxillary sinusitis. Maxillofac Plast Reconstr Surg 2019; 41: 13.
- Baltensperger M, Eylich G. Osteomyelitis of the jaws. I: Baltensperger MM, Eylich GKH, red. Osteomyelitis of the jaws. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009: 5–56.
- Wolf H, Rusan M, Lambertsen K et al. Necrotizing fasciitis of the head and neck. Head Neck 2010; 32: 1592–6.
- Wysocki MG, Santora TA, Shah RM et al. Necrotizing fasciitis: CT characteristics. Radiology 1997; 203: 859–63.
- Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus. Lest 30.11.2019.
- Candamourty R, Venkatachalam S, Babu MR et al. Ludwig's Angina - An emergency: A case report with literature review. J Nat Sci Biol Med 2012; 3: 206–8.
- Busch RF, Shah D. Ludwig's angina: improved treatment. Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 117: S172–5.
- Eilbert W, Singla N. Lemierre's syndrome. Int J Emerg Med 2013; 6: 40.
- Noy D, Rachmiel A, Levy-Faber D et al. Lemierre's syndrome from odontogenic infection: Review of the literature and case description. Ann Maxillofac Surg 2015; 5: 219–25.
- Kataria G, Saxena A, Bhagat S et al. Prevalence of odontogenic deep neck space infections (DNSI): a retrospective analysis of 76 cases of DNSI. International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery 2015; 1: 11.

TOM MALA

tommenmala@gmail.com
 Avdeling for barne- og gastrokirurgi
 Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

DAG TIDEMAND FØRLAND

Avdeling for barne- og gastrokirurgi
 Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

HILDEGUNN HØBERG VETTI

Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft
 Haukeland universitetssykehus

CAROLINE URSIN SKAGEMO

Avdeling for barne- og gastrokirurgi
 Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

HANS OLAF JOHANNESSEN

Avdeling for barne- og gastrokirurgi
 Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

EGIL JOHNSON

Avdeling for barne- og gastrokirurgi
 Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus
 Institutt for klinisk medisin
 Universitetet i Oslo

Gastrisk adenokarsinom og proksimal ventrikkelpolypose – en sjelden form for arvelig magesekkreft

Arvelig ventrikkelpolypose i form av gastrisk adenokarsinom og proksimal ventrikkelpolypose (gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach, GAPPS) er en sjelden tilstand karakterisert av typisk fordeling av polyper i magesekken og risiko for magesekkreft i ung alder. Profylaktisk gastrektomi kan være indisert. Tilstanden synes ikke assosiert med øket risiko for tykktarmskreft, men kunnskapsgrunnlaget er begrenset.

Forekomsten av magesekkreft er relativt lav i Norge. Ifølge data fra Kreftregisteret fikk totalt 470 pasienter denne diagnosen i 2017. Globalt er imidlertid kreft i magesekken den femte hyppigste kreftformen og den tredje hyppigste dødsårsaken blant personer som dør av kreft (1). Etiologien inkluderer kronisk inflammasjon, som ofte er forårs-

saket av infeksjon med *Helicobacter pylori*. Kreft i magesekken oppstår vanligvis sporadisk, men familiær opphopning angis å forekomme hos omkring 10 % av pasientene (2–4). Globalt antas arvelige genetiske tilfeller å utgjøre omkring 1–3 % av tilfellene (2–4).

Gastrisk adenokarsinom og proksimal ventrikkelpolypose (gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach, GAPPS) er en sjelden, arvelig variant av magesekkreft, først beskrevet i 2012 blant familier fra Australia, Canada og USA med opphopning av magesekkreft (5). Vi gir her en kort beskrivelse av sykdommen basert på skjønnsmessig utvalg av litteratur og egen erfaring med gastrektomi hos fem pasienter med tilstanden ved Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus.

Kliniske aspekter

GAPPS-sykdommen karakteriseres vanligvis av opptil 100 eller flere polyper i fundus- og korpusdelen av magesekken. Polyppene har øket risiko for utvikling av dysplasi og adenokarsinom av typisk intestinal type (4, 6). Antumdelene av magesekken er uten polyper (figur 1 og 2). Polyppene er vanligvis mindre

enn 10 mm, men størrelsen varierer noe (4). Karakteristiske endoskopiske funn kan være til stede allerede fra ti års alder. De tidligste mikroskopiske tegn på utvikling av slike polyper synes å være hyperproliferative ansamlinger av spesialiserte oksyntiske (syreproduserende) kjertler i slimhinner (7). I en studie fant man at pasientene med dysplasi hadde gastrisk fenotype (7).

Pasientene som utvikler adenokarsinom fra GAPPS-sykdom, er ofte unge, og individer med kreft i magesekken i 20–30-årene er rapportert (2, 8). Livstidsrisikoen for utvikling av kreft i magesekken hos pasienter med tilstanden er imidlertid ukjent. Den første europeiske familien med GAPPS-sykdom ble beskrevet i 2016. I denne familien over tre generasjoner døde bestemor av magesekkreft i en alder av 49 år, hennes sønn i en alder av 56 år og sønnens tre døtre utviklet magesekkreft henholdsvis 23, 30 og 31 år gamle. Den ene døde av metastaserende kreft etter å ha blitt fulgt med endoskopiske kontroller i fem år (9). Det første tilfellet av GAPPS-sykdom fra Asia ble rapportert i 2018 (10). Eventuell risiko for utvikling av kreft i andre organer, f.eks. tykktarmskreft, er ikke avklart hos pasienter med tilstanden.

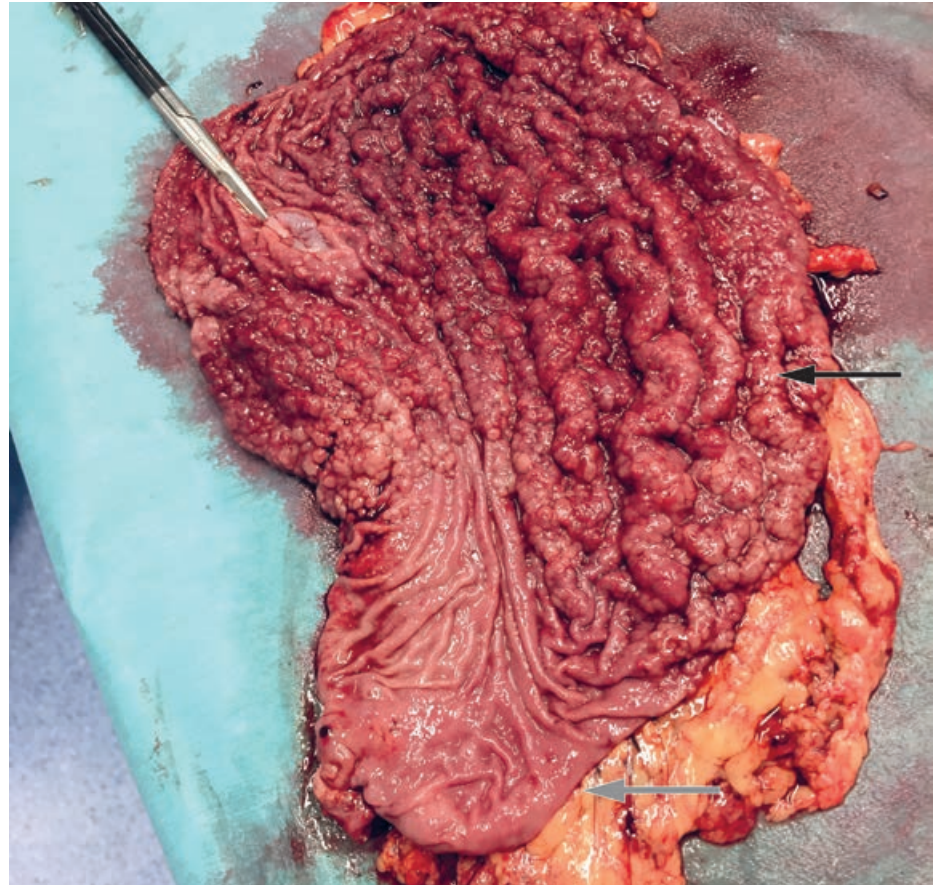
Følgende kriterier har vært benyttet for å stille diagnosen klinisk: mer enn 100 polypper i fundus- og korpusdelen av magesekken, eller mer enn 30 tilsvarende polypper hos første-gradsslektninger, uten funn av ledsagende polypper i tolvfinger-, tykk- eller endetarm. Ved histologisk undersøkelse finner man i hovedsak funduspolypper hvor det også kan påvises dysplasi eller adenokarsinom. Videre ekskluderes andre polyposesyndromer og bruk av protonpumpehemmere, som er assosiert med øket risiko for utvikling av polypper i fundusdelen av magesekken (3, 8). Ved bruk av protonpumpehemmere kan man også se polypper i antrumdelen.

Genetikk

I 2016 ble den genetiske årsaken til tilstanden identifisert: punktmutasjoner i ikke-kodende del av APC-genet (adenomatøs polyposis coli), promotor 1B (11). Flere mutasjoner som c.-191T>C, c.-192A>G, og c.-195A>C er identifisert. Disse hemmer APC-genets transkripsjon, spesielt i magesekkens slimhinne (8, 11). Arvegangen er autosomt dominant, med trolig ufullstendig penetrans – der noen bærere av genet kan ha normale endoskopifunn gjennom hele livet (5, 11).

Utredning og oppfølging

Ved klinisk mistanke henvises pasienten til genetisk avdeling for gentesting og kartlegging av familien. Mistanken kan baseres på forekomst av multiple polypper i magesekken, gjerne med typisk fordeling, og familiehistorie med magesekkreft. En spesifikk molekylærgenetisk analyse som inkluderer promotorregionen til APC-genet, vil kunne bekrefte diagnosen. Pasientene utredes med gastroduodenoskopi, multiple biopsier fra polypene, koloskopi og CT av brystkassen, buken og bekkenet samt CT-ventrikulografi ved behov. Oppfølging i form av regelmessige gastroskopier og multiple biopsier balanseres mot risiko for utvikling av kreft og behov for gastrektomi. Det synes å foreligge konsensus om at profylaktisk gastrektomi skal vurderes hos disse pasientene. Endoskopisk oppfølging har begrensninger, da tidlige stadier kan utvikles uten å påvises, og det er beskrevet tilfeller med utvikling av metastaserende sykdom under slik oppfølging. Det finnes imidlertid ingen konsensus om hvordan disse pasien-

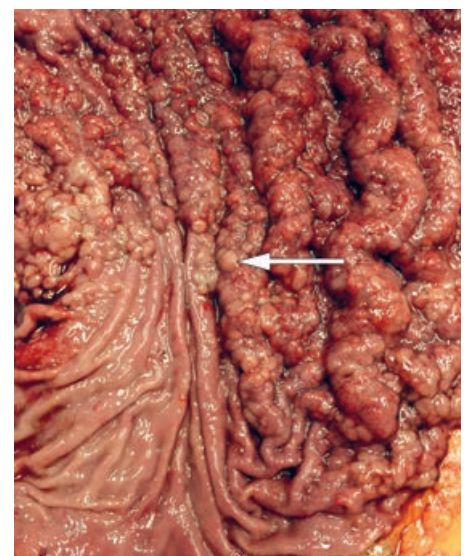


Figur 1 Oppklippet magesekk med normal slimhinne i antrum (grå pil) og multiple små polypper i korpus- og fundusdelene av magesekken (sort pil) hos en pasient med gastrisk adenokarsinom og proksimal ventrikelpolypose. Saksen peker på den gastroøsofageale overgangen.

tene bør følges, eller når man eventuelt skal tilby gastrektomi (8).

Profylaktisk gastrektomi

Å ta avgjørelse om gastrektomi uten påvist kreft kan være vanskelig. Den endelige beslutningen tas av pasienten, etter grundig informasjon om konsekvenser av inngrepet veid opp mot risikoen ved å vente. Når i livsforløpet gastrektomi bør anbefales, er uklart. Tidlig utvikling av kreft kan overses ved tilstedeværelse av mange og små polyper. Anbefalinger om hvorvidt det bør ha vært gjort funn av dysplasi eller ikke for å utføre gastrektomi, er ikke etablert. Ut fra eksisterende litteratur bør tidlig profylaktisk gastrektomi vurderes ved kliniske manifestasjoner som multiple funduspolypper hos personer med påvist mutasjon idet det er påvist metastaserende sykdom under regel-



Figur 2 Nærbilde av overgangen mellom affisert og normal slimhinne. Bildet viser de multiple små polypene (pil) i slimhinnen.

messig overvåkning med gastroskopi og biopsitakning (8).

Vi har hos våre pasienter valgt å utføre profylaktisk gastrektomi som laparoskopisk total gastrektomi med D2-lymfeknutedisseksjon der vi tar med lokoregionale lymfeknuter hvor det kan foreligge potensiell metastasering (figur 1 og 2). Rekonstruksjonen gjøres i form av en Roux-en-y-øsofagojejunostomi (12). Dette tilsvarer en standard formell ventrikkelreseksjon som ved etablert kreft. Det er viktig å få med alt ventrikkelvev ved gastroøsofageal overgang. Ved funn av adenokarsinom gjøres samme operasjon, men da som terapeutisk gastrektomi ved ikke-metastaserende sykdom.

Differensialdiagnoser ved arvelig magesekkreft

I tillegg til GAPPs-sykdommen forekommer arvelig diffus magesekkreft (*hereditary diffuse gastric cancer*, HDGC), som er langt hyppigere på verdensbasis, men så langt vi kjenner til, ennå ikke påvist hos noen norske familier. Sistnevnte skyldes mutasjoner i *CDH1*-genet, som koder for proteinet E-kadherin. Individuer med slike mutasjoner har opptil 70 % risiko for utvikling av diffus magesekkreft innen 80 års alder. Kvinner har i tillegg øket risiko for utvikling av lobulær brystkreft (2). Profylaktisk gastrektomi anbefales ofte (2). Det er angitt at i mer enn 95 % av 174 slike gastrektomipreparat fant man utvikling av signetringcellekarsinom (13).

En tredje variant av arvelig magesekkreft er arvelig intestinal magesekkreft (*familial intestinal-type gastric cancer*, FIGC), hvor man fremdeles ikke kjenner til noe spesifikt gen assosiert med tilstanden. Kriterier for diagnosen inkluderer minst to første- eller andregrads-slektninger med magesekkreft av intestinal

type, hvorav én skal være diagnostisert før 50 års alder, eller tre eller flere første- eller andregrads slektninger med intestinal type kreft, uavhengig av alder på diagnosetidspunktet (2).

Andre sjeldne polyposesyndromer med betydelig øket risiko for utvikling av kreft i magesekken er Peutz-Jeghers syndrom, juvenil polypose-syndrom og Cowdens syndrom (6, 8). Ved disse tilstandene ses hamartomatøse polypper som kan være vanskelige å skille fra sporadiske hyperplastiske polypper.

Diskusjon

GAPPs-sykdommen er en sjelden og nylig beskrevet form for arvelig magesekkreft. Spesielt for tilstanden er at den er assosiert med utvikling av kreft i ung alder og har et karakteristisk endoskopisk uttrykk med omfattende polypdannelse. Polypper i magesekken ses imidlertid også ved en rekke andre tilstander med og uten øket risiko for kreft i magesekken. Det dominante arvemønsteret vil kunne styrke mistanken om at en GAPPs-diagnose foreligger ved typisk endoskopisk bilde. Dette bør rette oppmerksomheten mot forekomst av arvelig magesekkreft og eventuell mulighet for GAPPs-sykdom. Redusert penetrasjon kan imidlertid gjøre arvemønsteret mindre åpenbart.

Mutasjoner i kodende del av *APC*-genet er forbundet med familiær adenomatøs polypose (FAP), der det forekommer utbredt polypose i tykktarmen, og det er høy risiko for utvikling av tykktarmskreft i ung alder. Funduspolyper er en vanlig manifestasjon i magesekken hos pasienter med familiær adenomatøs polypose, men malignitetsutvikling i disse synes sjelden. I vestlige populasjoner rapporteres livstidsrisiko for magesekkreft hos slike pasienter til mindre enn 1 % (14).

Dette kan skyldes at mutasjoner hos familier med denne tilstanden sjelden involverer promotor-1B-delen av *APC*-genet, som virker å være assosiert med risiko for utvikling av kreft i magesekken (9). For de fleste pasienter synes det derimot ikke å være noen klar sammenheng med tykktarmskreft, selv om en studie antyder øket forekomst av tykktarmspolypper hos individer med tilstanden (15).

Kunnskapsgrunnlaget om oppfølging og behandling av pasienter med GAPPs-sykdom er sparsomt. Det pågår et prosjekt i regi av Haukeland universitetssjukehus og Oslo universitetssykehus kalt «GAPPs – Arvelig ventrikkelpolypose i Norge», som vil kunne bidra til mer kunnskap om tilstanden.

Vi har ved vår avdeling det siste året operert fem pasienter med GAPPs-sykdom, fra to familier tilhørende flere helseregioner. Alle disse hadde påvist mutasjoner forenlig med GAPPs-sykdom. Ingen av pasientene hadde høygradig dysplasi eller kreft i operasjonspreparatene, men alle hadde lavgradig dysplasi i disse. Tre av pasientene var under 50 år; den yngste var under 20 år på tidspunktet for gastrektomi og hadde høygradig dysplasi i preoperative biopsier. Diagnosen hos denne yngste pasienten ble stilt ved utredning for hypoalbuminemi, ødemer og jernmangel, og tilstanden var ukjent i familien fra før. Hvorvidt pasientene uten påvist kreft bør opereres med gastrektomi med eller uten lymfeknute-reseksjon, kan diskuteres, men vi har funnet det riktig å gjøre dette som en formell kreftreseksjon idet områder med risiko for infiltrerende vekst kan overses ved biopsitakning.

Pasientene har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert

Artikkelen er fagfelleurdert.

Mottatt 23.7.2019, første revisjon innsendt 23.10.2019, godkjent 28.11.2019.

TOM MALA

er dr.med., spesialist i gastroenterologisk kirurgi og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

DAG TIDEMAND FØRLAND

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

HILDEGUNN HØBERG VETTI

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

CAROLINE URSIN SKAGEMO

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

HANS OLAF JOHANNESSEN

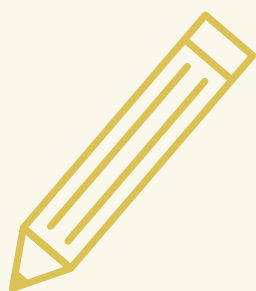
er dr.med., spesialist i gastroenterologisk kirurgi, overlege og fagansvarlig.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EGIL JOHNSON

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

LITTERATUR

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
- 2 van der Post RS, Oliveira C, Guilford P et al. Hereditary gastric cancer: what's new? Update 2013–2018. *Fam Cancer* 2019; 18: 363–7.
- 3 Colvin H, Yamamoto K, Wada N et al. Hereditary gastric cancer syndromes. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; 24: 765–77.
- 4 Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015; 16: e60–70.
- 5 Worthley DL, Phillips KD, Wayte N et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012; 61: 774–9.
- 6 van der Post RS, Carneiro F. Emerging concepts in gastric neoplasia: Heritable gastric cancers and polyposis disorders. *Surg Pathol Clin* 2017; 10: 931–45.
- 7 de Boer WB, Ee H, Kumarasinghe MP. Neoplastic lesions of Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis Syndrome (GAPPS) are gastric phenotype. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 1–8.
- 8 Rudloff U. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: diagnosis and clinical perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2018; 11: 447–59.
- 9 Repak R, Kohoutova D, Podhola M et al. The first European family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: case report and review of the literature. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 718–25.
- 10 Mitsui Y, Yokoyama R, Fujimoto S et al. First report of an Asian family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) revealed with the germline mutation of the APC exon 1B promoter region. *Gastric Cancer* 2018; 21: 1058–63.
- 11 Li J, Woods SL, Healey S et al. Point mutations in Exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet* 2016; 98: 830–42.
- 12 Mala T, Johannessen HO, Førland D et al. Laparoscopic resection for gastric cancer at Oslo University Hospital, Ullevål 2015–18. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0404.
- 13 Rocha JP, Gullo I, Wen X et al. Pathological features of total gastrectomy specimens from asymptomatic hereditary diffuse gastric cancer patients and implications for clinical management. *Histopathology* 2018; 73: 878–86.
- 14 Boland CR, Yurgelun MB. Historical perspective on familial gastric cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 192–200.
- 15 McDuffie LA, Sabesan A, Allgäuer M et al. β -Catenin activation in fundic gland polyps, gastric cancer and colonic polyps in families afflicted by 'gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach' (GAPPS). *J Clin Pathol* 2016; 69: 826–33.



Vil du publisere i Tidsskriftet?

DET SETTER VI PRIS PÅ

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

Finn mer informasjon og forfatterveiledning på tidsskriftet.no.

 Tidsskriftet

HILDE BASTØE SELLEVOLL

sbsehi@ous-hf.no

Avdeling for gastro- og barnekirurgi
Oslo universitetssykehus, Ullevål

USMAN SAEED

Seksjon for kolorektalkirurgi

Avdeling for gastro- og barnekirurgi
Oslo universitetssykehus, Ullevål

VICTORIA SOLVEIG YOUNG

Seksjon for abdominal og onkologisk radiologi

Avdeling for radiologi
Oslo universitetssykehus, Ullevål/Aker

GUNNAR SANDBÆK

Avdeling for radiologi

Oslo universitetssykehus, Ullevål/Aker

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

KARSTEN GUNDERSEN

Avdeling for infeksjonssykdommer

Lovisenberg Diakonale Sykehus

TOM MALA

Seksjon for øvre gastrokirurgi

Avdeling for gastro- og barnekirurgi
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Covid-19 med akutte magesmerter som debutsymptom

En kvinne med akutte magesmerter ble innlagt med mistanke om kolecystitt. I tillegg til magesmerter hadde hun feberfølelse, oppkast, redusert matlyst og diaré. Hun hadde ingen luftveissymptomer, men viste seg likevel å ha covid-19. Tilsvarende er observert hos flere pasienter ved vårt sykehus. Dette har ført til midlertidig endrede rutiner i utredningen og håndteringen av pasienter med akutte magesmerter.

En kvinne i slutten av 40-årene ble henvist til akuttmottaket ved regionssykehuset tidlig i koronaepidemien på grunn av akutte magesmerter og mistanke om kolecystitt. Pasienten hadde fra tidligere høyt blodtrykk, som var medikamentelt behandlet, og fedme med kroppsmasseindeks (BMI) 34 kg/m². Hun var mange år tidligere behandlet for miliærtuberkulose, med blant annet affeksjon av lunger og bukhinne. Hun

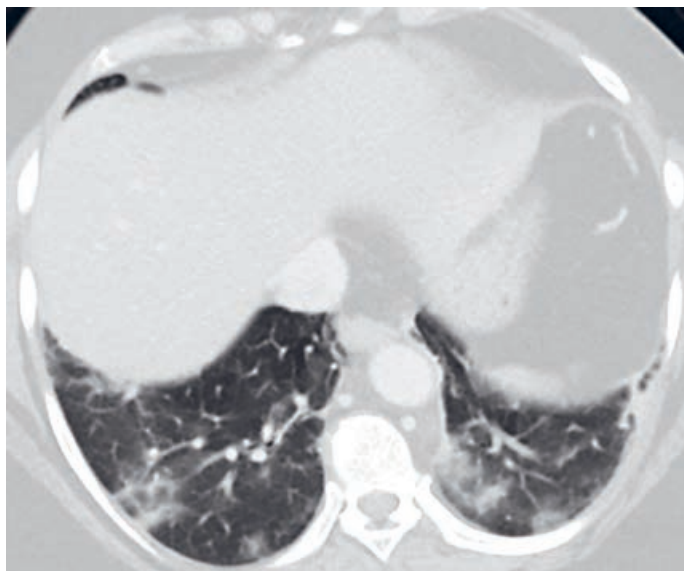
hadde påvist gallestein ved en tidligere CT-undersøkelse, men hadde aldri hatt erkjente galsteinsanfall.

Kvinnen rapporterte at hun hadde hatt konstante magesmerter i åtte dager før innleggelsen. Tidligere i uken hadde hun vært i kontakt med fastlegen, som hadde forskrevetesomeprazol (Nexium) 40 mg daglig grunnet mistanke om dyspepsi. Hun lokaliserte smertene til epigastriet og øvre høyre kvadrant, med symptomforverring etter matinntak. Pasienten rapporterte også om fluktuerende temperatur med daglig feberfølelse. I tillegg hadde hun redusert matlyst, kvalme, flere episoder med oppkast og en episode med diaré.

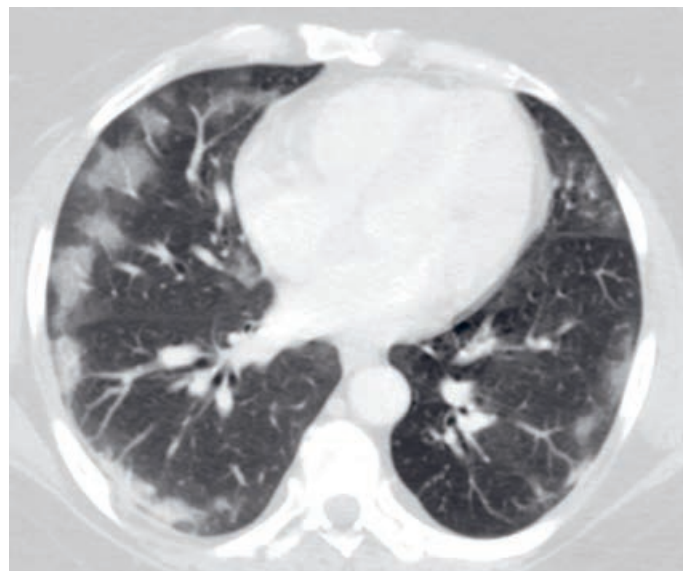
Ved klinisk undersøkelse var hun slapp og hadde redusert allmenntilstand. Kroppstemperaturen var 37,1 °C etter at hun hadde tatt paracetamol. Respirasjonsfrekvensen var forhøyet, 28 per minutt, og oksygenmetningen ved pulsoksymetri var 95 % ved romluft. Hun var takykard, med puls 100 slag per minutt. Det var normale funn ved auskultasjon av lungene. Ved undersøkelse av abdomen var det normale funn, foruten palpasjonsømheter under høyre kostalbue og i epigastriet. Hun hadde også smerter ved inspirasjon og palpasjon under høyre kostalbue (positivt Murphys tegn).

Blodprøvene viste forhøyet CRP 107 mg/l (0–4), men normale leukocyttantall. Hun hadde normale lever- og galleprøver, men forhøyet laktatdehydrogenase 375 E/l (115–255). Mottagende lege vurderte at kolecystitt var den mest sannsynlige årsaken til symptomene. Hun oppfylte ett av tre kriterier på qSOFA-skåringsystemet (økt respirasjonsfrekvens), og SIRS-skår var 2 av 4 (økt respirasjonsfrekvens og takykardi). Legen oppfattet kvinnen som infeksjonspregnet og startet opp intravenøs antibiotikabehandling i form av piperacillin/tazobaktam 4 g tre ganger daglig.

Det ble rekvirert en ultralydundersøkelse av lever og galleveier, men ettersom pasienten var overvektig og flere radiologer var i karantene på grunn av den pågående koronaepidemien, valgte man å endre dette til en CT-undersøkelse med intravenøs kontrast. Ved CT av abdomen og bekken ble det ikke påvist aktuelle funn i buken, utenom gallestein som var kjent fra tidligere. Det var ingen radiologiske tegn på kolecystitt. På basale lungesnitt ble det imidlertid sett løst mettede fortetninger perifert i begge lunger samt enkelte områder med mer konsolidert preg. Det var ingen pleuravæske. Radiologen vurderte at funnene kunne passe med viral eller atypisk pneumoni (figur 1).



Figur 1 CT-bilde av basale lungesnitt som del av CT-undersøkelse av abdomen. Her vises perifer, flekkvise bilaterale mattglassfortetninger med innslag av konsolidering.



Figur 2 CT-bilde av pasient (ikke aktuelle kasuistikk) som hadde akutte magesmerter som debutsymptom. Bildet er fra nedre del av thorax og viser flekkvise, bilaterale karakteristiske mattglassfortetninger (melleglassfortetninger) med perifer distribusjon. Pasienten har gitt samtykke til at bildet blir publisert.

Grunnet den pågående koronaepidemien ble det umiddelbart opprettet forsterket dråpesmitteisolering. Da kvinnen ble tilsett på nytt, hadde hun en temperatur på 38,0 °C og respirasjonsfrekvens på 20 per minutt. Oksygenmetningen var 94 % på romluft. Ved ny utspørring anga pasienten at hun ikke hadde hoste, tungpustethet, vondt i halsen eller muskelsmerter. Hun benektet at hun hadde vært på reise de siste to ukene eller vært i nærkontakt med personer som hadde påvist covid-19. Likevel besluttet man å ta prøve fra nasofarynx og svelg for kvalitativ påvisning av sars-CoV-2-RNA med sanntids polymerasekjedereaksjon (PCR).

Virologisk undersøkelse bekreftet at pasienten var positiv for sars-CoV-2. Personell ved sykehuset som hadde vært i nærkontakt med pasienten før det ble opprettet dråpesmitteisolering, ble straks informert om 14 dagers karantene etter Folkehelseinstituttets retningslinjer (1). Pasienten ble overflyttet til infeksjonsmedisinsk avdeling ved sitt lokalsykehus. Hun utviklet ikke symptomer fra luftveiene i løpet av de neste to dagene og ble utskrevet i bedring, med plan om hjemmeisolasjon.

Diskusjon

11. mars 2020 erklærte Verdens helseorganisasjon det nye koronaviruset sars-CoV-2 som

forårsaker covid-19 (2–4), for å være en global pandemi. Vanlige symptomer ved covid-19 er hoste, feber, muskelsmerter og slapphet med etter hvert utvikling av tungpustethet og akutt lungesviktsyndrom (acute respiratory distress syndrome, ARDS) hos enkelte (5–7). Det typiske symptom bildet med radiologiske funn av mattglassfortetninger og retikulære forandringer (crazy paving), har nylig vært beskrevet i en kasuistikk i Tidsskriftet (8).

Enkelte pasienter med covid-19 debuterer imidlertid med andre symptomer. I løpet av de siste to ukene har vi i vårt akutt mottak hatt ytterligere fem pasienter med tilsvarende symptom bilde, der covid-19 har blitt bekreftet ved sanntids-PCR. Det dominerende symptom bildet hos alle disse var magesmerter, der enkelte også hadde smerter i nedre del av buken. I tillegg rapporterte de om nedsatt matlyst, kvalme og oppkast. Noen hadde også diaré. Ingen hadde nyttilkomne luftveissymptomer. Alle ble utredet med CT abdomen som ledd i utredningen av magesmerter, der bildene viste typiske funn for covid-19 i lungene (figur 2).

I studier har man i økende grad rapportert om symptomer fra mage-tarm-kanalen ved covid-19-sykdom (6, 7, 9). I en større studie med 1 099 pasienter med covid-19 hadde 5 % av pasientene kvalme og 3,8 % oppkast. I denne studien fant man også at 8,9 % av pasientene aldri utviklet viral pneumoni (7). I en helt nylig

publisert studie av 204 pasienter med bekreftet covid-19 angis det at 48,5 % av pasientene hovedsakelig hadde symptomer med nedsatt matlyst, diaré, oppkast og magesmerter. Man fant at det var lengre tid fra symptomstart til innleggelse for pasienter med mage-tarm-symptomer enn for pasienter med luftveissymptomer, og at de med mage-tarm-symptomer hadde dårligere prognose (10).

Ved andre infeksjoner forårsaket av fylogenetisk lignende koronavirus, som *Middle East Respiratory Syndrome* (mers) og *Severe Acute Respiratory Syndrome* (sars), har man rapportert at 20–25 % av pasientene initialt får symptomer fra mage-tarm-kanalen (11–13).

Basal pneumoni med pleuraaffeksjon kan forklare smerter og ubehag i øvre del av buken. Det er imidlertid mindre sannsynlig at basal pneumoni gir smerter i nedre del av buken og symptomer som kvalme, oppkast og diaré. Andre mekanismer må derfor mistenkes. På samme måte som sars-CoV har man vist at sars-CoV-2 har proteiner som binder seg lett til cellereseptoren angiotensinkonverterende enzym 2 (ACE2) (3). Det er mange ACE2-reseptorer på type 2-alveolerceller i lungene, og lungene er derfor spesielt utsatt. Det er også vist at celler i andre organer har ACE2-reseptorer. Virus kan derfor invadere, multiplisere seg og forårsake infeksjon i flere organsystemer. Man har sett en høy andel av ACE2-reseptorer i hjertet, ileum, spiserøret,

nyrer og blære. I en studie ble det rapportert at epitelceller i ileum hadde svært høy andel ACE2-reseptorer (30 %, mot 1 % i lungene) (14).

På bakgrunn av vår erfaring så langt med covid-19-pandemien har vi endret rutinene ved avdelingene for radiologi og for gastro- og barnekirurgi. Alle pasienter med uavklarte smerter i øvre del av buken og alle med magesmerter (uavhengig av lokalisasjon) med samtidig feber behandles som dråpesmittetilfeller inntil prøvesvar for covid-19 foreligger. Siden de typiske covid-19-funnene ikke nødvendigvis er lokalisert basalt i lungene, utføres nå også CT thorax samtidig med CT abdomen og bekken. Dette medfører ikke mye ekstra tidsbruk i CT-maskinen. Vi mener også

at siden mange pasienter med akutte magesmerter ofte ender opp med en CT-undersøkelse i forløpet, bør man under denne epidemien vurdere primært å gjøre CT thorax, abdomen og bekken, i stedet for ultralydundersøkelse og konvensjonell røntgen thorax.

Tidlig mistanke om covid-19 er viktig for rask diagnostikk og for å redusere smitterisiko. Da vår pasient ble innlagt, var det allerede opprettet rutiner for tidlig vurdering av smitterisiko hos alle pasienter som kom til akuttmottak (pretriagering). I denne vurderingen inngår spørsmål om reiseanamnese og eventuell nærkontakt med personer med påvist covid-19. Det er lagt opp til «overtriage», og en stor andel av pasientene blir isolert med

forsterket dråpesmitteregime. Pasienten vår gikk gjennom pretriagering etter gjeldende rutiner, men hun ble ikke smitteisolert.

Vår erfaring tilsier at uavklarte magesmerter bør inn som et kriterium i pretriagerutinene. Dette kan muligens redusere risiko for smittespredning til pasienter og ansatte i sykehus. Erfaringsgrunnlaget med covid-19 er imidlertid i en tidlig fase, og det må gjøres fortløpende vurderinger av de mest hensiktsmessige rutinene for pasienthåndtering.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Mottatt 25.3.2020, første revisjon innsendt 29.3.2020, godkjent 30.3.2020.

HILDE BASTØE SELLEVOLL

er lege i spesialisering i fødselshjelp og kvinnesykdommer.

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

USMAN SAEED

er spesialist i gastroenterologisk kirurgi og overlege.

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

VICTORIA SOLVEIG YOUNG

er spesialist i radiologi og overlege.

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

GUNNAR SANDBÆK

er dr.med., MHA, spesialist i radiologi og overlege, avdelingsleder og førsteamanuensis.

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

KARSTEN GUNDERSEN

er lege i spesialisering i indremedisin.

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

TOM MALA

er dr.med., spesialist i gastroenterologisk kirurgi og overlege.

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

LITTERATUR

- 1 Folkehelseinstituttet. Definisjon av nærkontakt til personer som har fått påvist covid-19. Lest 25.3.2020.
- 2 Tan W, Zhao X, Ma X et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases – Wuhan, China 2019–2020. China CDC Weekly 2020; 2: 61–2. Lest 30.3.2020.
- 3 Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020; 395: 565–74.
- 4 Verdens helseorganisasjon. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. Lest 27.3.2020.
- 5 Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497–506.
- 6 Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395: 507–13.
- 7 Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382.
- 8 Borén HK, Kjøstolsen GH, Aaløkken TM et al. En mann i 90-årene med feber og tørrhøste. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi:10.4045/tidsskr.20.0218.
- 9 Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323: 1061.
- 10 Pan L, Mu M, Ren HG et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. Am J Gastroenterol 20.3.2020. Lest 25.3.2020.
- 11 Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. Lancet Infect Dis 2013; 13: 752–61.
- 12 Leung WK, To KF, Chan PKS et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. Gastroenterology 2003; 125: 1011–7.
- 13 Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. Lancet 2015; 386: 995–1007.
- 14 Zou X, Chen K, Zou J et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med 12.3.2020. Lest 23.3.2020.

JØRAN HJELMESÆTH

joran.hjelmeseth@siv.no
Senter for sykkelig overvekt i Helse Sør-Øst
ved Sykehuset i Vestfold

Universitetet i Oslo

DAGFINN SKAARE

Mikrobiologisk avdeling
Smittevernseksjonen, Fagavdelingen
Sykehuset i Vestfold

Covid-19 med nedsatt lukte- og smakssans som eneste symptom

Et ektepar opplevde at konen fikk manglende luktesans og mannen fikk manglende smakssans noen dager etter nærkontakt med en covid-19-smittet person. De hadde ingen andre symptomer, men fikk begge to påvist sars-CoV-2.

En kvinne i 60-årene stekte vafles og reagerte på at hun ikke kjente den gode vaffellukten. Hennes svigerfar var innlagt på sykehus med påvist covid-19, og hun hadde vært i nærkontakt med ham 17 dager før. Via media var hun blitt oppmerksom på at tap av luktesans (anosmi) kunne være et symptom. Hun var fra tidligere frisk og hadde aldri hatt lukt- eller smaksforstyrrelser eller nese/bihuleplager, og brukte ingen faste medisiner. Hun hadde hverken feber, sår hals, hoste eller pustevansker. Ved nærmere ettertanke kom hun frem til at anosmien hadde vart i ti dager. Dette, kombinert med nær forbindelse til et bekreftet covid-19-tilfelle og status som helsepersonell, gjorde at hun ble testet. Prøven var

positiv for sars-CoV-2-RNA. Pasienten opplevde ingen andre symptomer enn total anosmi, og både smakssans og appetitt var uendret. 16 dager etter at luktesansen forsvant, kunne pasienten kjenne lukten av en deodorant.

Pasientens mann, også han i 60-årene, opplevde å miste smakssansen fullstendig (ageusi) i ni dager. Han hadde vært i kontakt med sin far ti og syv dager før symptomdebut i tillegg til kontakt med sin kone. Han hadde ikke hoste, sår hals eller luftveissymptomer. Både luktesans og appetitt var uendret. Fra tidligere var han operert med Billroth-II for magesår. Av faste medisiner brukte han ezomeprazol 40 mg daglig mot øsofagitt, rivaroksaban 20 mg daglig for atrieflimmer og vitamin B₁₂-injeksjoner (1 mg) hver 6. uke som substitusjonsbehandling. Heller ikke han hadde tidligere hatt lukt- eller smaksforstyrrelser eller nese/bihuleplager. Siden han var nærkontakt til to bekreftede tilfeller av covid-19 og hadde total ageusi, ble han testet for sars-CoV-2-RNA. Resultatet var positivt. Den tiende dagen merket han søt og syrlig smak av jordbær og etter 13 dager smaken av god lapskaus (umami).

Ved nærmere utspørring kom det frem at også faren/svigerfaren, som er i 90-årene, hadde endret smakssans (dysgeusi). Brød

smakte papp, og søt mat og drikke, som han vanligvis likte godt, smakte altfor søtt. Han rapporterte også om nedsatt matlyst. Disse symptomene hadde kommet etter symptomdebut og etter at han testet positivt for sars-CoV-2, men nøyaktig tidspunkt er usikkert. Han hadde også tungpustethet, hoste og feberfølelse.

Prøvene fra alle pasientene ble analysert for sars-CoV-2-RNA (*E-genet*) ved Mikrobiologisk avdeling ved Sykehuset i Vestfold med in-house revers transkriptase-PCR i henhold til anbefalt metode (1). Prøvene ble tatt (med Transwab) fra svelg og nasofarynks (far/svigerfar og svigerdatter) eller kun nasofarynks (sønn) på hhv. dag 5, 11 og 9 etter symptomdebut. Disse var positive med Ct-verdier på henholdsvis 16,8, 20,7 og 30,5 (økende verdi med synkende viruskonsentrasjon). Basert på data fra lokal validering av analysen indikerer Ct-verdiene at antallet viruskopier per mikroliter i prøvene varierte fra cirka $2 \cdot 10^6$ hos far til 75 hos sønn.

Diskusjon

Regjeringens strategi for å bekjempe utbruddet av covid-19 i Norge er basert på at hver

smittet person maksimalt skal smitte én person (2). Det er derfor viktig å identifisere flest mulig smittede og isolere disse til de har inntil én ukes symptomfrihet (3). Modellering av smittespredning basert på kliniske data fra Kina tyder på at personer med få eller ingen symptomer kan være smittebærere (4). Det er derfor av betydning også å identifisere slike personer. Kriterier for å teste for sars-CoV-2 i Norge per 1. april 2020 er akutt luftveisinfeksjon med feber, hoste eller tungpustethet hos utvalgte grupper, deriblant helsepersonell, som også kan vurderes for testing ved mildere akutte luftveissymptomer (5). Tilsvarende benyttes kriteriet *akutt respirasjonssykdom* (acute respiratory illness) i Verdens helseorganisasjons kasusdefinisjon (6, 7). Personer med akutt luftveisinfeksjon som ikke omfattes av testkriteriene, anbefales å holde seg hjemme inntil ett døgn symptomfrihet (8). Rådene favner imidlertid ikke personer som har anosmi eller ageusi som eneste symptom. Våre kasuistikker tyder på at slike personer kan utgjøre smitekilder som per i dag går under radaren.

Internasjonale erfaringer

En forskningsgruppe i Milano publiserte nylig en tverrsnittundersøkelse på forekomsten av lukt- og smaksforstyrrelser hos 59 sars-CoV-2-positive hospitaliserte pasienter. Studien viste at 34 % hadde en slik forstyrrelse, 20 % før innleggelse og 14 % etter innleggelse (9). Media har også rapportert om kliniske erfaringer som tyder på at anosmi og ageusi kan være vanlige symptomer hos ellers milde tilfeller av covid-19 (10, 11). Hendrik Streeck, en tysk professor i virologi, uttalte nylig til Frankfur-

ter Allgemeine Zeitung at minst to tredeler av alle infiserte ($n > 100$ som ikke var innlagt på sykehus) beskriver tap av lukt og smak (10).

Professor Claire Hopkins, president i British Association of Otorhinolaryngology, understreker at slike symptomer har blitt observert hos smittede personer uten andre klassiske symptomer i Storbritannia, USA, Frankrike og Nord-Italia (11). Hun uttrykker bekymring for at disse kan være skjulte bærere og smittespredere av viruset og foreslår at personer med slike symptomer burde isolere seg selv i minst syv dager (11). Tilsvarende har amerikanske øre-nese-hals-spesialister foreslått at anosmi, hyposmi og dysgeusi i fravær av andre forklarende tilstander legges til på listen over symptomer som skal gi mistanke om covid-19, og at testing og isolering bør vurderes (12).

ACE2-reseptorer i nese- og munnslimhinne

Peng Zhou og medarbeidere identifiserte og karakteriserte det nye koronaviruset (sars-CoV-2) i tidsskriftet Nature 3. februar 2020 (13). Forfatterne bekreftet også at sars-CoV-2 brukte den samme reseptoren, angiotensinkonverterende enzym 2 (ACE2), som sars-CoV for å komme inn i cellen. I en foreløpig ikke-fagfelleurdert rapport hevdes det at antall og andel ACE2-uttrykkende celler i nese- og munnvev er sammenlignbare med de tilsvarende i lungevev og tykktarm (14, 15), og forfatterne lurte på om nese- og munnvev kan være det første som infiseres av sars-CoV-2 (14). Disse resultatene støttes delvis av en annen publisering som viste at ACE2-reseptoren var uttrykt på munnslimhinnen, spesielt i tunge-

epitelceller (16). I en foreløpig siste ikke-fagfelleurdert rapport hevdes det at støtteceller for lukteepitelet, stamceller og respiratorisk epitel i nesen uttrykker to gener som er involvert i transporten av sars-CoV-2 inn i cellen, nemlig ACE2 og TMPRSS2, og at dette kan være mulige mekanismer som gjør at sars-CoV-2-infeksjon kan føre til anosmi (17).

Konklusjon

En økende mengde empiriske data og enkelte publikasjoner tyder på at lukt- og smaksforstyrrelser kan være symptomer på covid-19, uavhengig av eller samtidig med klassiske symptomer. Begrensede data tyder på at sars-CoV-2 kan infisere munn- og neseslimhinner. Våre kasuistikker viser at pasienter med sars-CoV-2-infeksjon kan ha tap av smak- eller luktesans som eneste symptom. I sum kan disse foreløpige funnene påvirke fremtidig forskning, diagnostikk, forebygging og behandling av covid-19. Norske helsemyndigheter bør vurdere om isolert lukt- og/eller smaksforstyrrelse bør være tilstrekkelig grunnlag for testing av covid-19 og/eller isolering for å begrense smitte.

Pasientene har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Takk til pasientene for viktig og godt samarbeid, kom-muneoverlegen i Tønsberg for godt samarbeid om prøvetaking og oppfølging av positive prøvesvar, og Inger Lill Anthonisen ved Mikrobiologisk avdeling for bistand med tolkning av molekylærbiologiske analyseresultater.

Artikkelen er fagfelleurdert.

Mottatt 30.3.2020, første revisjon innsendt 31.3.2020, godkjent 3.4.2020.

JØRAN HJELMESÆTH

er dr.med., spesialist i indremedisin og i nyresykdommer og professor. Han leder Senter for sykkelig overvekt og Nasjonalt råd for ernæring. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

DAGFINN SKAARE

er ph.d., spesialist i medisinsk mikrobiologi og overlege. Han leder en forskningsgruppe innenfor antibiotikaresistens finansiert av strategiske forskningsmidler fra Helse Sør-Øst. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Corman VM, Landt O, Kaiser M et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill 2020; 25: 2000045.
- Regjeringen. Tiltakene mot koronavirus videre-føres. Pressemelding. Lest 29.3.2020.
- Folkehelseinstituttet. Hjemmekarantene og hjemmeisolering i forbindelse med covid-19. Lest 29.3.2020.
- Li R, Pei S, Chen B et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). Science 2020; 368: eabb3221.
- Folkehelseinstituttet. Testkriterier for nytt koronavirus (coronavirus). Lest 2.4.2020.
- World Health Organization. Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19). Lest 29.3.2020.
- World Health Organization. Health topic: Coronavirus. Lest 29.3.2020.
- Folkehelseinstituttet. Råd når du eller husstands-medlem har akutt luftveisinfeksjon, men ikke testes for covid-19. Lest 29.3.2020.
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. Clin Infect Dis 2020; 70: ciaa330.
- Schmitt PP. «Wir haben neue Symptome entdeckt». Frankfurter Allgemeine 16.3.2020. Lest 29.3.2020.
- ENT UK. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. Lest 29.3.2020.

- 12 AAO-HNS: Anosmia, Hyposmia, and Dysgeusia Symptoms of Coronavirus Disease. American Academy of Otolaryngology — Head and Neck Surgery. AAO-HNS: Anosmia, Hyposmia, and Dysgeusia Symptoms of Coronavirus Disease. Lest 3.4.2020.
- 13 Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; 579: 270–3.
- 14 Wu C, Zheng M. Single-cell RNA expression profiling shows that ACE2, the putative receptor of COVID-2019, has significant expression in nasal and mouth tissue, and is co-expressed with TMPRSS2 and not co-expressed with SLC6A19 in the tissues. Preprint. Lest 29.3.2020.
- 15 Wu C, Zheng M. Single-cell RNA expression profiling shows that ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV, has significant expression in the nasal mouth, lung and colon tissues, and tends to be co-expressed with HLA-DRB1 in the four tissues. Preprints 2020; 2020020247.
- 16 Xu H, Zhong L, Deng J et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci 2020; 12: 8.
- 17 Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C et al. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. bioRxiv 2020.



Illustrasjonsfoto: iStock

Medisinen i bilder

I DENNE ARTIKKELTYPEN ER BILDET
DET BÆRENDE ELEMENTET

Send inn bilde ledsaget av en kort tekst.

Se forfatterveiledningen på tidsskriftet.no.

BJØRN ERIK NEERLAND

bjonee@ous-hf.no
Geriatrisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

ANDREA DOBLOUG

Infeksjonsmedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

KRISTIN GROTE NØRE

Infeksjonsmedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus
Medisinsk fakultet
Universitetet i Oslo

ESPEN ELIASSEN MIKAELSEN

Allmennlegevakten
Helseetaten
Oslo kommune

Medisinsk fakultet
Universitetet i Oslo

ARVE HALSEN

Allmennlegevakten
Helseetaten
Oslo kommune

MARC VALI AHMED

Geriatrisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

Covid-19 påvist hos eldre kvinne med akutt funksjonssvikt

En kvinne i slutten av 80-årene ble henvist til legevakts på grunn av akutt funksjonssvikt med fall og økende forvirring. To døgn senere ble det påvist sars-CoV-2. Mange eldre og beboere på sykehjem er sårbare for funksjonssvikt ved akutt sykdom. Helsepersonell må være oppmerksomme på at slike symptomer kan være forårsaket av covid-19.

En kvinne i slutten av 80-årene hadde blitt funnet hjemme på gulvet, og hjemmesykepleien oppfattet henne som mer forvirret enn hun pleide å være. Dagen før hadde hun blitt mer svimmel enn vanlig og tett i nesen, men for øvrig hadde hun ingen tegn på infeksjon. Hun ble fraktet i ambulanse til legevakten for undersøkelse.

På legevakten var pasienten afebril med blodtrykk og puls i normalområdet. Hun trengte betydelig støtte ved mobilisering. Resultat av neurologisk undersøkelse var upåfal-

lende. Man vurderte innleggelse på kommunal akutt døgnenhet, men det raske funksjonstapet var uavklart, og pasienten ble henvist til akuttmottaket på lokalsykehuset for supplerende diagnostikk.

Pasienten bodde alene, var mobilisert med rullator og gikk på dagsenter flere dager i uken. Hun hadde mild kognitiv svikt. Ett år tidligere hadde hun blitt behandlet med transkateter-aortaklaffimplantasjon, og kontroll med ekkokardiografi viste velfungerende aortaventil og god venstre ventrikkelfunksjon. Grunnet postoperativt totalt atrioventrikulært blokk hadde hun fått implantert pacemaker. Hun hadde polymyalgia revmatika, osteoporose og flere tidligere kompresjonsfrakturer. Av faste medikamenter tok hun metoprolol (depottabletter), pantoprazol, acetylsalisylsyre og D-vitamin- og kalsiumtilskudd. Noen uker før den aktuelle innleggelsen besøkte pasienten fallpoliklinikken på lokalsykehuset på grunn av svimmelhet og falltendens. Hun skåret da 27 av 30 poeng på MMSE-test (mini mental status evaluering) og 5 av 5 poeng på klokke-test, og ble vurdert til å ha mild kognitiv svikt. Ganghastigheten med rullator var 0,6 meter per sekund, og hun oppnådde 4 av 12 poeng på SPPB-test (*short physical per-*

formance battery), noe som indikerte skrøplighet med økt risiko for fall og funksjonssvikt. Det ble vurdert at ortostatisme og benign paroksysmal posisjonsvertigo var sannsynlige årsaker til funksjonsnedsettelsen.

Ved undersøkelse i akuttmottaket var pasienten desorientert og gjorde dårlig rede for hendelsesforløpet. Hun hadde kroppstemperatur på 38,3 °C, tørre slimhinner og ødemer i bena. Hun hadde 0,5 liter resturin. Man fant ingen fremmedlyder over lungene, men mulig dempet respirasjonslyd på venstre side. Respirasjonen var ubesværet med frekvens 17 pust/min (referanseområde 14–19 pust/min) og perifer oksygenmetning (SpO_2) 95 % (> 95 %). Hun oppfylte ett av tre kriterier (mental endring) på qSOFA-skåringsverktøyet (*quick sepsis-related organ failure assessment*). Resultater av øvrige kliniske og neurologiske undersøkelser var upåfallende. Elektrokardiogrammet var uendret fra tidligere.

Blodprøvene viste Hb 11,5 g/dl (11,7–15,3 g/dl), CRP 12 mg/l (0–4 mg/l), SR 23 mm/t (1–12 mm/t), normale verdier for leukocytter, lymfocytter og trombocytter, ferritin 66 µg/l (30–400 µg/l) og kreatinin 79 µmol/l (45–90 µmol/l). Pasienten hadde normale elektrolytt-, lever- og galleverdier. Urinstiks viste utslag på blod og

leukocytter, men urindyrkning viste ingen oppvekst. Røntgen av lungene viste noe pleuravæske på venstre side, men ingen infiltrater.

Differensialdiagnoser vurdert i akuttmottaket var cystitt, dehydrering og viral luftveisinfeksjon. Pasienten fikk intravenøs væsketilførsel og ble overflyttet til akuttgeriatrisk sengepost.

Dagen etter innleggelsen var pasienten glemsk, men uten uttalt oppmerksomhetsvikt. Hun klaget over forverring av svimmelhet, men fremstod ikke akutt syk. Siden hun var tett i nesen og ble innlagt med akutt funksjonssvikt uten påvist årsak, ble det tatt nasofarynksprøve for aktuelle luftveismikrober, inkludert sars-CoV-2. Hun ble samtidig dråpesmitteisolert. På dag 2 etter innleggelsen bekreftet virologisk undersøkelse at pasienten var positiv for sars-CoV-2, og i henhold til rutine ble hun flyttet til infeksjonsmedisinsk sengepost.

Pasienten hadde fremdeles verken luftveissymptomer, diaré eller magesmerter, men var plaget av svimmelhet og fatigue. Hun hadde varierende temperatur og oksygenmetning på henholdsvis 35–38 °C og 91–97 %. Det var ikke behov for oksygentilførsel. CRP steg til 54 mg/l, med normale leukocyt- og lymfocytverdier. Pasienten var medtatt og avkreftet og fikk næringsdrikker og intravenøs væsketilførsel. Hun kom seg gradvis i løpet av opphol-

det, men var hele tiden plaget med rotatorisk svimmelhet som hun selv beskrev som forverring av kjent benign paroksysmal posisjonsvertigo.

Pasienten følte seg utrygg med tanke på hjemreise, og ti dager etter innleggelsen ble hun skrevet ut til korttidsplass i kommunen med fortsatt smitteisolering før hun reiste hjem til egen bolig.

Diskusjon

Vi presenterer her en av de første sykehusinnlagte pasientene i Norge med covid-19. De vanligste rapporterte symptomene ved covid-19 er feber, tung pust, hoste, fatigue, magesmerter, diaré og nedsatt matlyst (1, 2).

Hos eldre og skrøpelige personer kan akutt sykdom gi symptomer fra organsystemer som allerede er svekket (3, 4). Reduserte fysiologiske reserver gjør at akutte påkjenninger blir symptomgivende på et tidligere stadium enn hos mer robuste personer (4). Sars-CoV-2-infeksjon gav ikke vår pasient luftveissplager, men påvirkningen var tilstrekkelig til at hun falt, ble mer forvirret og ikke klarte seg hjemme (5). Omfanget av slik sykdomspresentasjon ved covid-19 er lite kartlagt.

Legevakten vurderer ofte pasienter i tilfeller der hjemmetjenesten eller pårørende opplever en endring i personens tilstand. Kliniske

funn kan være sparsomme, og anamneseopptaket vanskelig. Gode komparentopplysninger er viktig. Raskt funksjonstap kan skyldes alvorlig til grunnliggende patologi, og innleggelse er ofte indisert.

Fra pasienten ble akutt syk og til covid-19 ble bekreftet, hadde hun kontakt med mange helsearbeidere, og flere ansatte ble satt i karantene. Vår pasient bidro til at rutine for pretriagering i akuttmottaket ble endret, slik at pasienter med akutt funksjonssvikt eller delirium håndteres på enerom med dråpesmitteregime.

Prognosen hos multisyke eldre med covid-19 er ikke alltid håpløs, og de aller fleste blir friske igjen (6). Vår pasient kunne skrives ut til eget hjem tross høy alder og skrøpelig-

het. Mange hjemmeboende eldre og beboere på sykehjem er sårbare for fysisk og kognitiv funksjonssvikt ved akutt sykdom. Helsepersonell i både førstelinje- og spesialisthelsetjenesten må derfor være oppmerksomme på at raskt funksjonstap, fall og delirium kan være forårsaket av covid-19.

Pasientens pårørende har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 3.4.2020, første revisjon innsendt 7.4.2020, godkjent 8.4.2020.

BJØRN ERIK NEERLAND

er ph.d., spesialist i indremedisin og i geriatri, forsker og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANDREA DOBLOUG

er lege i spesialisering i indremedisin og i infeksjonssykdommer.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTIN GROTE NORE

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

ESPEN ELIASSEN MIKAELSEN

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

ARVE HALSEN

er spesialist i allmenntillegger og assisterende seksjonsoverlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARC VALI AHMED

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

LITTERATUR

- Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- Sellevoil HB, Saeed U, Young VS et al. Covid-19 med akutte magesmerter som debutsymptom. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0262.
- Clegg A, Young J, Iliffe S et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752–62.
- Resnick NM, Marcantonio ER. How should clinical care of the aged differ? *Lancet* 1997; 350: 1157–8.
- Myrstad M, Ranhoff AH. Akutt syke eldre i koronaens tid. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0227.
- Worldometer. Age, Sex, Existing Conditions of COVID-19 Cases and Deaths. Lest 7.4.2020.

MARIT TEIGEN HAUGE

Klinikk for diagnostikk
Helse Møre og Romsdal

EINAR NILSEN

Klinikk for diagnostikk
Helse Møre og Romsdal

TROND NORDSETH

trond.nordseth@ntnu.no
Klinikk for akuttbehandling
Helse Møre og RomsdalKlinikk for akutt- og mottaksmedisin
St. Olavs hospitalInstitutt for sirkulasjon og bildediagnostikk
Fakultet for helsevitenskap og medisin
NTNU

Akutt lungesviktsyndrom hos covid-19-pasient med negative nasofarynksprøver

En kvinne i 40-årene som ble innlagt etter tre ukers sykehistorie med luftveisinfeksjon, utviklet alvorlig akutt lungesviktsyndrom. Nasofarynksprøver tatt dag 1 og 3 etter innleggelse var negative for sars-CoV-2-viruset, mens bronko-alveolær skylling var positiv. Vi antar dette skyldes at pasienten hadde sluttet å frigjøre virus i øvre luftveier grunnet lang tid fra symptomdebut til testing.

En ellers aktiv kvinne i 40-årene ble innlagt med tre ukers sykehistorie med influensalignende symptomer og feber. Pasienten var diagnostisert med kostregulert diabetes mellitus type II og hypotyreose. 20 år tidligere hadde pasienten fått påvist en moderat obstruktiv ventilasjonsinnskrenkning med FEV₁ (forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund) på cirka 65 % av forventet. Denne var uendret ved siste spirometri for ti år siden. Pasienten hadde vært dagligrøyker i 25 år og sluttet å røyke syv år før innleggelsen. Hun ble

behandlet med det potensielt immunosupprimerende medikamentet rituksimab for multippel sklerose, med medikamentinfusjon hver 6. måned. Forrige infusjon var gitt fire måneder før innleggelsen.

Pasienten hadde isolert seg hjemme siden symptomdebut pga. den nylig oppståtte covid-19-epidemien. De siste 2–3 dagene før innleggelsen hadde hun fått nedsatt allmenntilstand og tatt til seg lite mat og væske. Det var ikke beskrevet kvalme, oppkast, smerter eller smaksendringer. Ved innleggelse var pasienten sløv og konfus. I ambulansen var liggende flatt blodtrykk målt til 117/76 mm Hg og temperatur til 39,2 °C av fastlege (antatt øretemperatur). Ved innleggelsen var respirasjonsfrekvensen på ca. 30 per minutt og oksygenmetningen med 5 l oksygen på maske ca. 90 %. Hjerterefrekvensen var ca. 100 per minutt, og ikke-invasivt blodtrykk ble målt til 101/74 mm Hg med lett Trendelenburgs leie og pågående væskebehandling. Øretemperatur var 37,7 °C. Røntgen thorax viste utbredte flekkvis fortetninger bilateralt, som sammen med det kliniske bildet gjorde at diagnosen akutt lungesviktsyndrom (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) ble stilt. Tross pasientens konfuse tilstand ble det ikke tatt CT caput eller gjennomført spinalpunksjon, da man tolket symptomene som sekundært til alvorlig

pneumoni. Det var ingen andre nevrologiske symptomer. Vi antar at smitteregimet og daværende usikkerhet rundt hvorvidt smitte med sars-CoV-2 skulle isoleres som dråpe- eller luftsmitte, også kan ha påvirket vurderingen om å avstå fra å utføre CT.

Laboratorieanalyser fra innkomst fremgår av tabell 1. Pasienten hadde en metabolsk alkalose som kan skyldes en respirasjonssvikt over noe tid, med renal kompensasjon. Pasienten fremsto hypovolemisk, og en kompensatorisk hyperaldosteronisme kan også ha bidratt til alkalose og hypokalemi. Det ble gitt antiviral behandling utenfor godkjent indikasjon (off-label) i form av lopinavir/ritonavir og hydroksyklorokin. På bakgrunn av pasientens kritiske tilstand ble det startet behandling med cefotaksim og ciprofloksacin mot en mulig sekundær bakteriell pneumoni, etter at prøver var sikret.

Pasienten ble dråpesmitteisolert på intensivavdelingen grunnet mistenkt covid-19-infeksjon, og det ble tatt nasofarynksprøve til polymerasekjedereaksjons (PCR)-undersøkelse for sars-CoV-2. Med det aktuelle kliniske bildet ville pasienten vanligvis ha fått behandling med ikke-invasiv ventilasjonsstøtte (NIV). Pasienten påføres da en maske som sitter tett over munn og neseparti, og pasientens egen respirasjon får støtte av en respirator. Slik be-

handling ble ikke gitt, da spredning av aerosoler i rommet var antatt å kunne øke smittefaren for de ansatte. Etter 18 timer var tilstanden forverret, med respirasjonsfrekvens på ca. 40 per minutt og perifer oksygenmetning på 90 % med 10 l oksygen på maske med reservoar. Med personalet påkledd for luftsmitte og bruk av FFP3-maske, som er en filtrerende halvmaske med høyeste beskyttelsesgrad mot partikler, ble pasienten intubert uten komplikasjoner. Grunnet vedvarende høyt oksygenbehov etter intubasjon ($pO_2(a)/FiO_2$ -ratio < 10) ble pasienten lagt i mageleie. De første tre døgnene etter intubasjon fikk pasienten infusjon med muskelrelaxerende middel (cisa-tracurium) for å bedre samarbeid med respirator og samtidig begrense smitterisiko. Alle koblinger mellom endotrakealtube og respirator ble grundig teipet for å unngå spredning av aerosoler i luften om frakobling skulle skje ved et uhell (figur 1).

Første nasofarynksprøve var negativ for sars-CoV-2, men på grunn av sterk klinisk mistanke om koronaviruspneumoni ble det gjennomført bronkoalveolær skylling (BAL). Denne var positiv for virus ved PCR-undersøkelse rettet mot *E-genet* hos betakoronavirus. Eksponentiell amplifikasjon startet etter 16 sykluser (C_t -verdi), noe som tilsvarer svært høy virusmengde. Ny nasofarynksprøve tatt ca. 40 timer etter innkommst var også negativ. Pasienten mottok respiratorbehandling i henhold til retningslinjer for behandling av akutt lungesviktsyndrom, og hun hadde behov for mageleie omtrent 16 timer i døgnet i syv av de åtte første dagene av intensivbehandlingen (1). Det ble gitt 45–55 % oksygen i inspirasjonsluften i denne perioden, med oksygenmetning rundt 90 % og innstilt positivt endeekspiratorisk trykk (PEEP) på 12–14 cmH₂O. I forløpet hadde hun normal nyrefunksjon, men en forbigående leversvikt og høy serum-ferritin med maksimalverdi 1 189 µg/l (referanse 23–431 µg/l) dag 10. Pasienten ble ekstubert dag 14, men grunnet akutt innsettende larynksødem og stridor ble hun reintubert, og det ble gjennomført kirurgisk trakeostomi samme dag. Dag 18 ble hun dekanylert. Pasienten er på publiseringstidspunktet overflyttet til pandemisengepost og er i bedring.

Diskusjon

At pasienten testet negativt for sars-CoV-2 i to nasofarynksprøver, men hadde svært høye virusnivåer i væske ved bronkoalveolær skylling, kan virke overraskende. Imidlertid er det vist at mengden virus i øvre luftveier er høy

Tabell 1 Blodprøvesvar ved innleggelse i sykehus. Avvikende verdier er uthevet.

Analyse	Innleggesdagen	Referanseområde (voksne)
Hemoglobin (g/100 ml)	13,7	12,0–14,7
Leukocytter ($\cdot 10^9/l$)	4,5	3,9–9,5
Differensialtelling maskinelt ($\cdot 10^9/l$)		
Nøytrofile granulocytter	3,6	1,5–5,7
Lymfocytter	0,7	1,3–3,4
Monocytter	0,13	0,31–0,92
Eosinofile granulocytter	0,00	0,00–0,40
Basofile granulocytter	0,01	0,00–0,10
Trombocytter ($\cdot 10^9/l$)	300	145–390
Erytrocytter ($\cdot 10^{12}/l$)	4,9	3,9–5,1
MCV (fl)	85	84–97
APTT (sek.)	40	30–42
CRP (mg/l)	123	0–4
PT-INR	1,3	0,8–1,2
Fibrinogen (g/l)	6,1	2,0–4,0
D-dimer (mg/l)	2,9	0,0–0,4
Albumin (g/l)	29	36–45
Laktatdehydrogenase (U/l)	820	105–205
Kreatinin (µmol/l)	58	45–90
GFR-estimert (ml/min)	106	
Bilirubin total (µmol/l)	17	5–25
Alkalisk fosfatase (U/l)	50	35–105
Amylase (U/l)	25	25–120
ASAT (U/l)	35	15–35
ALAT (U/l)	15	10–45
GT (U/l)	25	10–75
Troponin T (ng/l)	<5	0–14
Kalium (mmol/l)	3,3	3,5–5,1
Natrium (mmol/l)	137	137–145
Klorid (mmol/l)	96	95–105
Ionisert kalsium (mmol/l)	0,82	1,14–1,28
Arteriell blodgass		
pH	7,51	7,35–7,45
Aktuell bikarbonat (mmol/l)	42,1	22,0–26,0
pO_2 (kPa)	7,4	11,0–14,0
pCO_2 (kPa)	7,3	4,5–6,0
Laktat (mmol/l)	1,9	0,5–1,6
Baseoverskudd (mmol/l)	19	-3–3
Glukose (mmol/l)	22,4	4,0–6,0



Figur 1 Teiping av respiratorkoblinger for å unngå spredning av aerosoler i rommet ved aksidentell frakobling

de første dagene etter sykdomsdebut, for deretter å falle raskt (2, 3). Når pasienten får virus-pneumoni, kan nivåene være lave og ikke målbare. Det er viktig at helsepersonell og laboratorier kjenner til dette, da det på bakgrunn av negative nasofarynksprøver ble vurdert å redusere isoleringstiltak. Dette ville i så fall gitt betydelig økt smittespredningsrisiko blant personalet involvert i behandlingen, og flere ville ha blitt satt i karantene. Det er ellers usikkert i hvilken grad pasienten var immun-supprimert pga. rituksimab, og om dette sammen med underliggende lungesykdom bidro til at hun ble kritisk syk.

Flere behandlingsmessige avveininger måtte gjøres av hensyn til smittefare blant personalet. Pasienten fikk ikke behandling med ikke-invasiv ventilasjonsstøtte før intubasjon til tross for klar klinisk indikasjon. Avvenning fra respirator ble komplisert ved at slik ventilasjonsstøtte heller ikke var aktuelt ved ekstubasjon, noe som også senket terskelen for trakeostomi. For å begrense risiko for aksidentell ekstubasjon eller respiratorfrakobling ga vi ga dypere sedasjon enn det som er vanlig praksis. En aksidentell respiratorfrakobling når personalet ikke var tilstrekkelig beskyttet, ville ha medført smitterisiko og karantene, med konsekvenser for bemanning. Snuing mellom mageleie og ryggeleie to ganger i døgnet var en risikosituasjon for slike hendelser. Ved behandlingsoppstart var det ikke tilstrekkelig antall FFP2- og FFP3-masker tilgjengelig

til at alle kunne ha på seg dette under slike prosedyrer, noe som skapte flere diskusjoner blant personalet. Pasienten fikk også infusjon med et muskelrelaxerende middel i ett døgn mer enn det som er anbefalt, av hensyn til å bedre respiratorsamarbeid og redusere smittefare. Imidlertid tror vi ikke at disse behandlingsmessige følgene vil få langsiktige konsekvenser for pasienten.

Vi startet prosessen med å publisere kasuistikken før pasienten ble samtykkekompetent, med samtykke fra nærmeste pårørende. Etisk var dette begrunnet i smittevernhensyn, da kunnskap om falskt negative nasofarynksprøver kan ha betydning for vurdering av smitterisiko om det ellers er kliniske holdpunkter for viruspneumoni grunnet sars-CoV-2.

Dette var den første respiratorpasienten med covid-19 på vårt sykehus. Derfor måtte det tas en rekke avveininger rundt smittevernhensyn sett opp mot behandlingskvalitet. Vi håper vår kasuistikk kan være av nytte for Tidsskriftets lesere, ikke minst at negative nasofarynksprøver ved en langvarig sykehistorie ikke nødvendigvis utelukker sars-CoV-2-viruspneumoni.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 1.4.2020, første revisjon innsendt 9.4.2020, godkjent 10.4.2020.

MARIT TEIGEN HAUGE

er lege i spesialisering.

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

EINAR NILSEN

er spesialist i medisinsk mikrobiologi og overlege.

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

TROND NORDSETH

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

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

LITTERATUR

- 1 Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of critically ill adults with COVID-19. JAMA 2020; 323.
- 2 Pan Y, Zhang D, Yang P et al. Viral load of SARS-CoV-2

- in clinical samples. Lancet Infect Dis 2020; 20: 411–2.
- 3 Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al. Virolo-

gical assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020; 580.

WILLIAM OTTESTAD

williamottestad@gmail.com
Luftambulansesavdelingen
Oslo universitetssykehus

MARI SEIM

Tårnåsen Legesenter

JENS OTTO MÆHLEN

Anestesiavdelingen
Akershus universitetssykehus

Covid-19 med stille hypoksemi

Enkelte covid-19-pasienter faller raskt og tilsynelatende uten forvarsel. Dette gjelder også relativt unge pasienter som er tidligere friske eller har beskjedne tilleggssykdommer. Vi beskriver her et slikt tilfelle, der en mann i 60-årene utviklet en raskt progredierende respirasjonssvikt med alvorlig hypoksi.

En mann i 60-årene hadde etter hjemkomst fra skiferie i Mellom-Europa vært slapp og hatt feber og hoste. Etter ni dager med sykdom kontaktet pårørende fastlegekontoret og lurte på om mannen burde vurderes av lege. Pårørende gav på telefonen ikke inntrykk av at det hastet. Meldingen var at den syke var noe tungpustet, men hadde spist godt til middag og senere dusjet. Han smilte og så på TV, og var litt bedre enn dagen før. Legen fikk likevel en foruroligende følelse og dro på sykebesøk.

Ved undersøkelse var pasienten cyanotisk,

men tappert smilende. Han var rolig, virket ikke veldig anstrengt og samarbeidet fint. Han pustet nesten lydløst. Under auskultasjon hørtes bilaterale tørre krepitasjoner. Verken allmenntilstand eller grad av respirasjonsbesvær sto i forhold til fysiologiske målinger: Respirasjonsfrekvens var 36 pust/min (referanseområde 12–16 pust/min), og oksygenmetning (SpO_2) 66 % (> 95 %). Pasienten hadde blodtrykk på 120/80 mm Hg og pulsfrekvens på 104 slag/min i sittende stilling, men etter anstrengelsen det var å gå ut på gårdsplassen og over i ambulansen, hadde han ikke lenger følbart radialispuls. Respirasjonsfrekvensen økte til 48 pust/min i ambulansen tross 12 l/min O_2 på maske. Pasienten var våken under transport, men ble intubert umiddelbart ved innkomst på sykehus og lagt på respirator. Røntgen av lungene viste bilaterale diffuse foretninger. Det ble tatt prøve for sars-CoV-2, som viste seg å være positiv.

Diskusjon

Typisk debut av alvorlig sykdom ved koronavirusinfeksjon er pneumoni med lungesvikt, og data fra Kina viser at majoriteten ikke har

nyre-, hjerte- eller leversvikt før lenger ut i intensivforløpet (1). Pasientene utvikler det vi kaller «stille hypoksemi» (2). Diffusjonssvikt i lungene medfører gradvis fall i oksygenmetning. Årsaken til lungesvikten er ikke klarlagt. Mattglassforandringer på CT tyder på interstitielle forandringer (3). Histopatologisk undersøkelse har avdekket diffus alveolær skade (4). En hypoksisk drevet takypné og samtidig relativt bevart lungeelastisitet gir et høyt minuttvolum med uttalt hypokapni. Patofysiologien likner det vi ser ved hypobar hypoksi i høyden eller et lavtrykkskammer (5). Hypoksi med ledsagende hypokapni gir ingen følelse av åndenød – tvert imot kan det oppleves behagelig. Forvirring forekommer ofte, og pasienten kan miste selvinnsikt og situasjonsforståelse. Noen har taledyspné. Respirasjonsarbeidet virker etter vår erfaring å være mindre påvirket enn det man ser hos pasienter med f.eks. bakteriell pneumoni eller lungeødem, og covid-19-pasientene fremstår ikke nødvendigvis veldig besværet før langt ut i forløpet (2). Ved auskultasjon kan det være fravær av patologiske lungelyder (2). Videre har de fleste som er friske fra før, god hjertefunksjon og opprettholder adekvat blodtrykk til tross for alvorlig hypoksi (2). Dette står i kontrast til det vi ser hos pa-

sienter med kolsforverring, sepsis med respirasjonssvikt, dekompensert hjertesvikt eller stor lungeembolus, hvor åndenød, anstrengt respirasjon, hyperkapni og hypotensjon er hyppig forekommende.

Pasienter med covid-19 utvikler gjerne lungesvikt 8–14 dager etter symptomdebut, med «stille hypoksemi» og høy respirasjonsfrekvens (1, 2). Vi har sett eksempler på pasienter som går fra å være fysiologisk upåfallende til å dekompensere bare få timer senere. Tilbakemelding fra pårørende om en forverring av situasjonen bør tas på største alvor. Tiltakende respirasjonssvikt ved covid-19 er vanskelig å vurdere per telefon eller video, og fastleger eller legevaktsleger bør ha lav terskel for sykebesøk. Fysiologiske parametere må alltid måles uavhengig av allmenntilstand. Økt respirasjonsfrekvens og fall i oksygenmetning er tegn på økende diffusjonssvikt i lungene. Hos tidligere lungefriske bør man alltid betrakte et fall i oksygenmetning som alvorlig, og man bør konferere med sykehuslege om innleggelse. Man må gjøre en observasjon av pasientens respirasjonsarbeid med hensyn til fre-

kvens, dybde, inndragninger og bruk av hjelpemuskulatur. Høyt minuttvolum er bekymringsfullt og varsler om at pasienten kompenserer for en økende grad av diffusjonssvikt. Pasienter som ikke har endringer i fysiologiske parametere, kan allikevel være aktuelle for innleggelse på grunnlag av en helhetlig klinisk vurdering. Er pasienten medtatt, sliten eller dehydrert, bør man vurdere innleggelse eller snarlig rekontakt med pasienten.

Pasienter med påvirket fysiologi skal behandles varsomt. Disse pasientene kan vise betydelig bedring på fysiologiske parametere i forbindelse med oksygenterapi, men de er fortsatt kritisk syke. De bør forflyttes varsomt og må ikke gå selv eller anstrenge seg på annen måte. Pasientene bør sitte oppreist eller ligge i bratt thoraxleie for å lette respirasjonsarbeidet (6). Man skal være liberal med oksygenterapi, dvs. inntil 12–15 l/min på maske med reservoar. Ved manglende respons på oksygenbehandling bør man forsøke behandling med kontinuerlig positivt overtrykk på tetsittende spesialmaske (CPAP, *continuous*

positive airway pressure) med høy strømningshastighet, eller støtteventilasjon med ventilasjonsbag. Luftambulansseavdelingen ved Oslo universitetssykehus har anbefalt å forsøke CPAP-behandling under transport (6).

Det gjorde inntrykk på oss hvor lett man kunne ha oversett at denne mannen var kritisk syk. Vi har også sett andre pasienter som går fra å være i en klinisk upåfallende tilstand til å dekompensere i løpet av få timer. Pasienten beskrevet her pustet raskt, men var rolig, og det var noe fredelig over hele situasjonen. Pårørende uttrykte ikke stor bekymring, og en kunne få inntrykk av at pasienten var på bedringens vei. Det viste seg at sykebesøk, klinisk undersøkelse og pulsoksymetri ble avgjørende.

Pasientens pårørende har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 2.4.2020, første revisjon innsendt 8.4.2020, godkjent 10.4.2020.

WILLIAM OTTESTAD

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

MARI SEIM

er lege i spesialisering i allmennmedisin.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JENS OTTO MÆHLEN

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

LITTERATUR

- 1 Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
- 2 Xie J, Tong Z, Guan X et al. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med* 2020; 46.
- 3 Dai WC, Zhang HW, Yu J et al. CT imaging and differential diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J* 2020; 71: 195–200.
- 4 Tian S, Hu W, Niu L et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020.
- 5 Ottestad W, Hansen TA, Pradhan G et al. Acute hypoxia in a simulated high-altitude airdrop scenario due to oxygen system failure. *J Appl Physiol* 2017; 123: 1443–50.
- 6 NAKOS. Prehospital håndtering av pasienter med COVID-19 og lungesvikt. Lest 10.4.2020.

OLAV KRISTIANSLUND
olakri@ous-hf.no
Øyeavdelingen
Oslo universitetssykehus

MARIUS DALBY
Øyeavdelingen
Oslo universitetssykehus
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

LIV DROLSUM
Øyeavdelingen
Oslo universitetssykehus
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Dislokasjon av kunstig linse

Kataraktkirurgi gir som oftest varig, godt synsresultat. Imidlertid kan den kunstige linsen løsne etter noen år. Her presenteres en kasuistikk der denne komplikasjonen førte til subakutt synstap flere år etter kataraktkirurgi.

En mann i slutten av 70-årene merket en dag at synet plutselig ble grålig og uklart på det venstre øyet. Dette øyet var katarakterert syv år tidligere med standard innsetting av en kunstig intraokulær linse i den eksisterende linsekapselen. Mannen hadde ingen andre kroppslige symptomer og ble henvist til øyelege.

Undersøkelsen viste korrigert Snellen-visus på 1,0 (høyre) og 0,2 (venstre). Det aktuelle venstre øyet hadde et forhøyet øyetrykk på 33 mm Hg. Rød refleks var svekket og ujevn, og i pupilleåpningen kunne man skimte en hvitlig uklarhet. Pupilledilatasjon viste at den kunstige linsen med omsluttende kapsel hadde løsnet og seget nedover slik at øvre

linseben og en uklar del av kapselen forstyrret synsaksen. I øvre del av komplekset kunne det skimtes en rekke zonulatråder som hadde røket fra festet til corpus ciliare (figur 1). Diagnosen sen kunstig linse-kapsel-dislokasjon ble stilt.

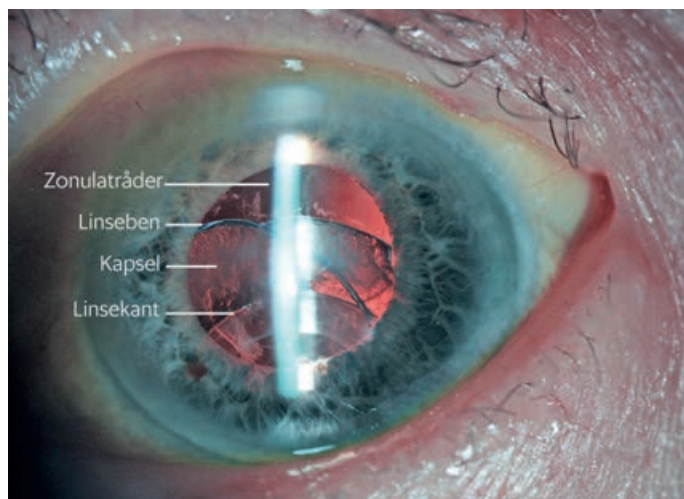
Pasienten fikk trykksenkende øyedråper, og man fant indikasjon for kirurgi. Han ble inkludert i en forskningsstudie og randomisert til å se opp den kunstige linsen med omsluttende kapsel til øyevæggen. Operasjonen forløp ukomplisert (figur 2). Visus bedret seg gradvis til 1,25 etter seks uker, og øyetrykket normaliserte seg slik at doseringen av trykksenkende medikamenter kunne reduseres. Undersøkelse av synsnerven viste ingen sikker glaukomskade. Pasienten ble fulgt opp, og det tilkom ingen komplikasjoner.

Diskusjon

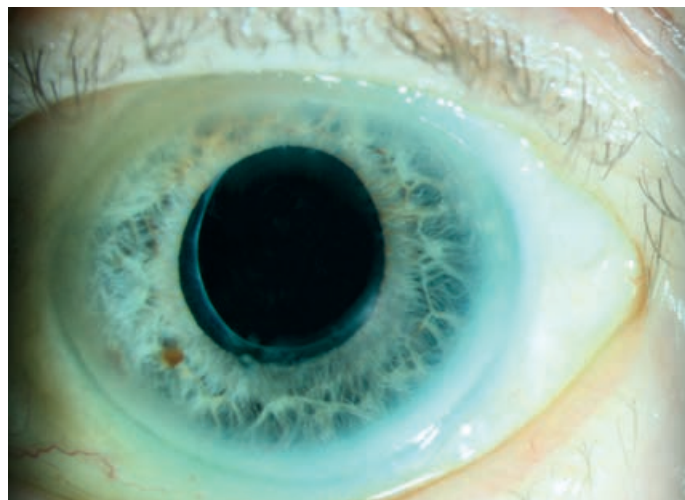
Denne pasienten hadde dislokasjon av den kunstige linsen syv år etter kataraktkirurgi. Denne formen for dislokasjon, som på engelsk kalles *late in-the-bag intraocular lens dislocation*, ble første gang beskrevet i 1993, og har vært ansett som en sjelden komplikasjon

(1). Det er imidlertid rapportert økende forekomst de siste tiårene, med insidens opp mot 0,5–1,0 % av alle kataraktererte, og dislokasjonen oppstår gjennomsnittlig syv-ti år etter operasjonen (2, 3). Selv om denne prosentandelen er lav, dreier det seg om et betydelig antall pasienter. Over halvparten av befolkningen rammes av katarakt før 75 års alder, og det utføres anslagsvis 41 000 katarakteroperasjoner per år i Norge (4).

Linsedislokasjon er derfor en problemstilling som også allmennleger og legevaksleger kan møte. Tilstanden oppstår ofte spontant, men kan forutgå av hodetraume. Det finnes flere predisponerende faktorer, og en av de vanligste er pseudoeksfoliasjonssyndrom, noe vår pasient hadde (3). Dette syndromet ses hovedsakelig hos eldre og er spesielt hyppig i Skandinavia, med rapportert prevalens opp mot 20 % i aldersgruppen over 60 år (5). Syndromet karakteriseres av fibrillære avleiringer i fremre del av øyet, og kan både svekke zonulatrådenes feste av linsekapselen og øke risikoen for glaukom (såkalt kapselglaukom). Flere studier har funnet en klar assosiasjon mellom sen linsedislokasjon og økt øyetrykk, slik som hos vår pasient. En hypotese er at selve dislokasjonen påvirker trykket (6), mens



Figur 1 Den kunstige linsen med omsluttende kapsel disloisert nedover.



Figur 2 Øyet med sentrert linseoptikk seks uker etter operasjonen.

en annen er at glaukom oppstår i samme tidsrom grunnet pseudoeksfoliasjonssyndrom som felles risikofaktor (7, 8). Erfaringen fra litteraturen er at økt øyetrykk hos pasienter med disloisert kunstig linse som oftest krever trykksenkende behandling (7, 8).

Pasienten i denne kasuistikken fikk meget godt syn etter operasjonen. Det har tradisjonelt vært usikker synsprognose ved kirurgi for sen linse-kapsel-dislokasjon, og slike operasjoner har blant en del vært ansett som risikofylte. Det har heller ikke vært klar konsensus om valg av operasjonsmetode. Tidligere publikasjoner har indikert at de mest brukte

metodene gir likeverdige resultater, men studiene har vært små og i all hovedsak retrospektive. I en nylig publisert, randomisert klinisk studie ble oppsynging av det løsnelede komplekset sammenliknet med å fjerne det til fordel for ny linse klipset fast til iris. Metodene ga like gode synsresultater, og begge ble vurdert som trygge (3, 9).

Dislokasjon av kunstig linse er en viktig tilstand å vite om som differensialdiagnose til blant annet netthinneløsning, karokklusjon eller glasslegemeblødning ved ensidig, smertefritt synstap på et tidligere katarakterert øye. Det er få kontraindikasjoner mot kirurgi,

og forskning viser god synsprognose ved behandling. Det er ikke behov for å operere akutt, men det er fordelaktig å operere før linsen løsner helt og siger ned i glasslegemet. Vår erfaring er at pasientene bør opereres innen noen uker, avhengig av symptomer og funn. En betydelig andel har forhøyet øyetrykk som også må behandles og følges opp.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 19.8.2019, første revisjon innsendt 28.11.2019, godkjent 13.2.2020.

OLAV KRISTIANSLUND

er ph.d., spesialist i øyesykdommer og konstituert overlege.

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

MARIUS DALBY

er lege i spesialisering i øyesykdommer og ph.d.-stipendiat.

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

LIV DROLSUM

er ph.d., spesialist i øyesykdommer, seksjonsoverlege og professor.

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

LITTERATUR

- 1 Davison JA. Capsule contraction syndrome. *J Cataract Refract Surg* 1993; 19: 582–9.
- 2 Mönestam EI. Incidence of dislocation of intraocular lenses and pseudophakodonesis 10 years after cataract surgery. *Ophthalmology* 2009; 116: 2315–20.
- 3 Kristianslund O, Råen M, Østern AE et al. Late in-the-bag intraocular lens dislocation: A randomized clinical trial comparing lens repositioning and lens exchange. *Ophthalmology* 2017; 124: 151–9.
- 4 Uleberg B, Mathisen S, Shu J et al. Dagkirurgi i Norge 2013–2017. SKDE rapport 2/2018. Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (Helse Nord), 2018: 37. Lest 13.2.2020.
- 5 Ringvold A. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 371–5.
- 6 Jakobsson G, Zetterberg M, Sundelin K et al. Surgical repositioning of intraocular lenses after late dislocation: complications, effect on intraocular pressure, and visual outcomes. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39: 1879–85.
- 7 Kristianslund O, Råen M, Østern AE et al. Glaucoma and intraocular pressure in patients operated for late in-the-bag intraocular lens dislocation: A randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2017; 176: 219–27.
- 8 Leung VC, Singh H, Ahmed II. Inter-eye differences in patients with pseudoexfoliation syndrome presenting with intraocular lens dislocation. *Ophthalmology* 2015; 122: 480–5.
- 9 Dalby M, Kristianslund O, Drolsum L. Long-term outcomes after surgery of late in-the-bag intraocular lens dislocation: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2019; 207: 184–94.

Kan vi stole på subgruppeanalyser?

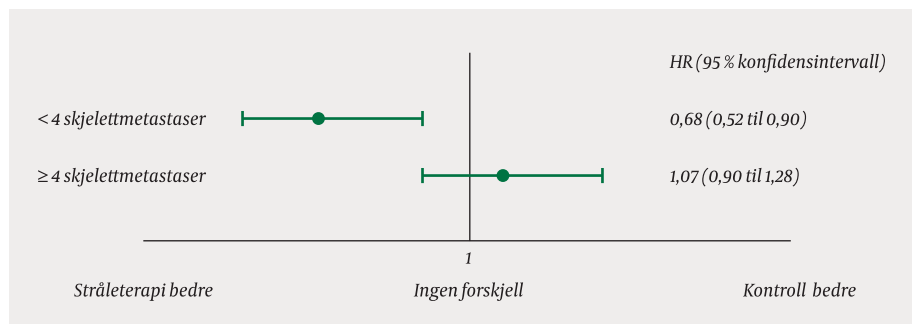
Funn i subgruppeanalyser fra kliniske forsøk er ofte omdiskuterte. Hvordan kan vi best skille mellom tilfeldige funn og faktiske forskjeller i effekt når det ser ut til at en gruppe pasienter har bedre effekt av behandlingen enn en annen?

I kliniske studier ønsker man ofte ikke bare å studere om en behandling er bedre enn en annen, men også å besvare følgende spørsmål: Hvilke pasienter vil ha nytte av behandlingen? Analyser av subgrupper av pasienter kan kanskje gi et svar, og resultatet kan ha stor betydning for klinisk praksis. Men slike analyser kan medføre høy risiko for falskt positive funn, og det finnes mange eksempler på at man har trukket feilaktige konklusjoner (1, 2).

Interaksjonstest

Det er ikke uvanlig at det i kliniske studier rapporteres en rekke subgruppeanalyser og en separat p-verdi for hver analyse (1). Anta at man vil undersøke om pasientens allmenntilstand har betydning for effekt av behandling, og at man finner en statistisk signifikant effekt ($p < 0,001$) i subgruppen med dårlig allmenntilstand, men ikke hos pasienter med god allmenntilstand ($p = 0,22$). Enkelte lar seg friste til å sammenligne p-verdiene og konkludere med at det kun er effekt i gruppen med dårlig allmenntilstand. Dette er ikke en anbefalt strategi, blant annet fordi p-verdier avhenger sterkt av antallet pasienter som er inkludert i analysen. En p-verdi som er høyere enn 0,05, betyr ikke nødvendigvis at det ikke er forskjell i effekt, og hvis den ene subgruppen er stor og den andre liten, vil p-verdien ofte bli «signifikant» kun i den første. Det viktige er ikke p-verdiene, men estimatet av effekt i hver gruppe samt den tilhørende usikkerheten.

Den korrekte tilnærmingen til å studere om effekt av behandling avhenger av gitte pasientkarakteristika, er en interaksjonstest (3, 4). Med en slik test sammenligner man behandlingseffekt i de ulike subgruppene. En lav p-verdi betyr at behandlingseffekten i en subgruppe er signifikant forskjellig fra effekten i den (eller de) andre subgruppe(n)e. Da



Figur 1 Effekt av behandling i to subgrupper (5). Det er statistisk signifikant bedre effekt av stråleterapi i subgruppen med færre enn fire skelettmetastaser ($p = 0,0098$).

gir det også mening å presentere separate effektestimater, inkludert 95 % konfidensintervall, i hver av subgruppene. Dette gir vesentlig mer informasjon enn kun en p-verdi. Merk at resultatet er skalaavhengig, og at vi for eksempel kan ha signifikant interaksjon på relativ skala, men ikke på absolutt skala (4).

Et eksempel

I en randomisert studie ved prostatakreft fant man ingen forskjell i total overlevelse mellom gruppen som fikk stråleterapi, og kontrollgruppen (HR = 0,92, 95 % konfidensintervall 0,80 til 1,06) (5). Men i en forhåndsspesifisert subgruppeanalyse der pasientene ble delt inn i to grupper – de med tre eller færre skelettmetastaser og de med fire eller flere – fant man forskjell i gruppen med få skelettmetastaser ($p(\text{interaksjon}) = 0,0098$) (figur 1). Denne analysen var en av to subgruppeanalyser som var forhåndsspesifisert i protokollen, og hypotesen om heterogenitet var basert på publiserte funn i en tidligere studie. Dette gjør funnet mer troverdig enn om det hadde vært basert på en post hoc-analyse.

Legg merke til at ingen av de to konfidensintervallene i figur 1 overlapper punkttestimatet av hasardratioen (HR) i den andre subgruppen. Det gir en indikasjon på at forskjellen mellom subgruppene neppe skyldes tilfeldighet. Det er dette som viser at effekten er forskjellig, ikke at det ene konfidensintervallet inneholder verdien 1, mens det andre indikerer redusert risiko for død.

Troverdighet av funn

Et generelt problem med subgruppeanalyser er at risikoen for falskt positive funn øker med antallet signifikanstester som utføres. Dette er problematisk hvis man ønsker å studere mange subgrupper. Et annet problem er at subgrupper ofte er små, og at teststyrken dermed blir lav. Man bør begrense antallet sub-

gruppeanalyser slik at man unngår høy sannsynlighet for falskt positive funn, og analysene bør være forhåndsspesifisert dersom man skal benytte dem til å trekke en konklusjon. En post hoc-analyse er mer egnet til å generere en hypotese enn til å trekke en slutning om effekt. I tillegg er det viktig å vurdere biologisk «rimelighet» og sjekke om et resultat følger samme mønster for beslektede utfall (2).

Når subgruppeanalyser er planlagt, utført og rapportert på en edruelig måte, kan de gi verdifull informasjon om hvilke pasientgrupper som har nytte av behandling. Men antallet subgruppeanalyser i en studie bør være lite og spesifisert i studieprotokollen, og en eventuell konklusjon om heterogenitet skal baseres på en interaksjonstest, ikke på sammenligning av separate p-verdier.

EVA SKOVLUND

eva.skovlund@ntnu.no

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

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

LITTERATUR

- Hernández AV, Boersma E, Murray GD et al. Subgroup analyses in therapeutic cardiovascular clinical trials: are most of them misleading? *Am Heart J* 2006; 151: 257–64.
- Sun X, Ioannidis JP, Agoritsas T et al. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA* 2014; 311: 405–11.
- Wang R, Lagakos SW, Ware JH et al. Statistics in medicine-reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med* 2007; 357: 2189–94.
- Thoresen M. Er effekten forskjellig blant kvinner og menn? *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0602.
- Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392: 2353–66.

Hva er optimal folatstatus?

Folat er essensielt for DNA-syntese og cellevekst. Mangel er spesielt uheldig i svangerskapet og er assosiert med økt risiko for misdannelser hos fosteret.

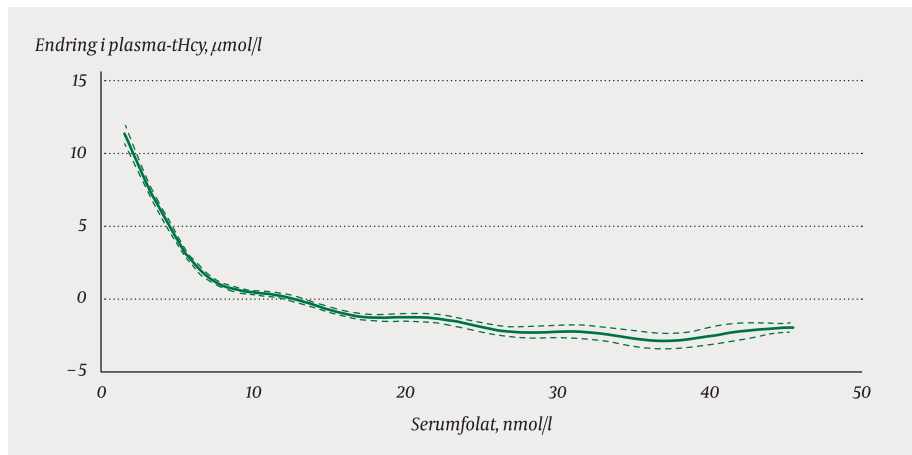
Folat finnes det mye av i grønnsaker og frukt, men vitaminet er ustabilt, og 50–80 % forsvinner ved koking. I USA og noen andre land anrikes frokostblandinger og mel med syntetisk folat, folinsyre, noe som reflekteres i befolkningens folatstatus. Median konsentrasjon av serumfolat hos amerikanske kvinner i fertil alder er 39,0 nmol/l (1). Tilsvarende verdi hos norske kvinner i samme aldersgruppe er 13,8 nmol/l (egne data).

Behovet for folat øker i vekstperioder og ved svangerskap og amming. Maternell folatmangel er assosiert med økt risiko for misdannelser hos fosteret, og det er anbefalt at kvinner tar 400 µg folat daglig fra én måned før befruktning til og med første trimester for å redusere risikoen for nevrallrørsdefekt hos fosteret. I land der man har innført folinsyreanriking, er forekomsten av nevrallrørsdefekter redusert (2). En slik reduksjon er ikke observert i Europa (3). Det har vært diskutert om folinsyreanriking kan øke risikoen for kreft, men det er ikke funnet noen endring i kreftprevalens i land som har innført dette (4).

Ekstra inntak av folat er ofte nødvendig gjennom hele svangerskapet og i ammeperioden for å unngå maternell mangel (5). Folatkonsentrasjonen i morsmelk holder seg høy gjennom ammeperioden, og folatkonsentrasjonen i serum er høy første og andre leveår. Folatmangel er sjelden hos småbarn (6).

Ved utredning av folatstatus er det tilstrekkelig å måle serumfolat. Konsentrasjonen i serum påvirkes raskt ved endret inntak eller opptak, noe som gjør serumfolat velegnet som markør for ernæringsstatus og tarmfunksjon.

Folat er sammen med kobalamin nødvendig for å remetylere homocystein til metionin, og mangel på ett eller begge av disse vitaminene vil øke homocystein-konsentrasjonen og redusere metionin-konsentrasjonen. Hos eldre barn og voksne er konsentrasjonen av homocystein hovedsakelig en folatmarkør, og den begynner å stige når konsentrasjonen av serumfolat faller under 25–27 nmol/l (figur 1), som tegn på en ikke-optimal intracellulær folatstatus. Et daglig inntak av 300–400 µg folat er hos voksne asso-



Figur 1 Endring i konsentrasjon av totalhomocystein (tHcy) i plasma i forhold til folat i serum hos voksne over 16 år med glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) > 60 ml/min/1,73 m². Verdiene på y-aksen angir endring fra gjennomsnittet for tHcy. De stiplede linjene angir 95 % konfidensintervall. Figuren er basert på pasientdata (n = 12 988) fra Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi ved Haukeland universitetssjkehus.

siert med en stabil konsentrasjon av homocystein i plasma.

Ved uttalt folatmangel kan konsentrasjonen av plasmahomocystein øke til opp mot 40–50 µmol/l. Individuer som er homozygote for C677T-polymorfismen i MTHFR-genet (metylentetrahydrofolatreduktase) (prevalens 5–15 %), kan få høyere homocysteinkonsentrasjon (opp mot 100 µmol/l) ved lave serumfolatverdier, og en konsentrasjon > 15 nmol/l er anbefalt hos disse pasientene (7).

Verdens helseorganisasjon anbefaler en aksjonsgrense for folatmangel på < 10 nmol/l (8). Hos kvinner i fertil alder bør konsentrasjonen av serumfolat være > 25,5 nmol/l for å forebygge misdannelser hos fosteret (9). Dette tilsvarer den konsentrasjonen av erytrocyttfolat som i studier er vist å gi økt genomisk stabilitet (10) og en stabil lav konsentrasjon av plasmahomocystein hos voksne (figur 1).

ANNE-LISE BJØRKE-MONSEN

anne-lise.bjorke.monsen@helse-bergen.no er spesialist i barnesykdommer og i medisinsk biokjemi, overlege ved Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi ved Haukeland universitetssjkehus og førsteamanuensis ved Klinisk institutt 2 ved Universitetet i Bergen. Hun er styremedlem i Norsk selskap for medisinsk biokjemi. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

RENATE RENSTRØM

er lege i spesialisering ved Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi ved Haukeland universitetssjkehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Nguyen B, Weiss P, Beydoun H et al. Association between blood folate concentrations and depression in reproductive aged U.S. women, NHANES (2011–2012). *J Affect Disord* 2017; 223: 209–17.
- 2 De-Régil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; nr. 12: CD007950.
- 3 Khoshnood B, Loane M, de Walle H et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* 2015; 351: h5949.
- 4 Vollset SE, Clarke R, Lewington S et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet* 2013; 381: 1029–36.
- 5 Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (Suppl): S20–34, discussion S35–7.
- 6 Monsen AL, Refsum H, Markestad T et al. Cobalamin status and its biochemical markers methylmalonic acid and homocysteine in different age groups from 4 days to 19 years. *Clin Chem* 2003; 49: 2067–75.
- 7 Huang X, Qin X, Yang W et al. MTHFR gene and serum folate interaction on serum homocysteine lowering: Prospect for precision folic acid treatment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38: 679–85.
- 8 de Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (Suppl): S238–44.
- 9 Chen MY, Rose CE, Qi YP et al. Defining the plasma folate concentration associated with the red blood cell folate concentration threshold for optimal neural tube defects prevention: a population-based, randomized trial of folic acid supplementation. *Am J Clin Nutr* 2019; 109: 1452–61.
- 10 Fenech M. Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity. *Mutat Res* 2012; 733: 21–33.

En som lytter.

Konfidensielt.

Lett tilgjengelig.



Det er ikke alle opplevelser som kan deles med – eller forstås av – andre som ikke har samme erfaringer som deg. Med en støttekollega kan du prate om både personlige og profesjonelle utfordringer. Ordningen tilbys alle leger og medisinstudenter. www.legeforeningen.no/kollegastotte

3 gratis timer.
Uten journal.
Med taushetsplikt.



Støttekollegaordningen

DEN NORSKE LEGEFORENING

Olsvik og organismene

Han fikk nesten skåret opp halsen da han ble rammet av et luftveivirus som syvåring. 60 år senere har professor og mikrobiolog Ørjan Olsvik reist verden rundt for å bekjempe mikroorganismer. Nå jobber han døgnet rundt mot koronaviruset.

Mikrobiolog Ørjan Olsvik sitter hjemme i sofaen og prøver å svare på om han har hatt noen skikkelig infeksjoner i sitt 66 år gamle liv.

– Det satt ei dame ved sykesenga som var klar til å skjære opp halsen min med en skalpell. Jeg var innlagt med falsk krupp som syvåring. Sykepleieren var klar til å ordne frie luftveier hvis jeg ble for tett. Jeg lå i et dampfelt og husker at hun satt der med skalpellen i beredskap, svarer han.

Viruseksperten, som selv ble rammet kraftig av et luftveivirus som barn, er en svært ettertraktet mann om dagen.

Koronavirusets ferd over verden har satt også Norge i unntakstilstand.

Olsvik, med sin verdensomspennende

erfaring fra alvorlige utbrudd av hiv, ebola, kolera, zika, sars og mers, blir daglig spurt om å gi en kommentar og komme med et innspill.

– Hver dag er det intervjuer med media, møter med ei forskningsgruppe i Oslo, telefoner til mine kolleger i USA, opptil ti kontakter med flinke folk i Helsedirektoratet, ramser han kjapt opp.

– Jeg forsøker bare å formidle det jeg vet via mine kanaler og min erfaring, så får lederne ta beslutningene.

Han har blitt en viktig bakmann i kampen mot koronaviruset.

Mens de første ukene av koronapandemien gikk med til å gi råd om smittevern og isolasjons- og karanteneprinsipper til myndighetene, har han nå rettet blikket fremover, mot spørsmålene alle

ønsker svar på: Når kan Norge slippe opp restriksjonene? Når kan samfunnet returnere til normalen? Når er vi kvitt korona?

Olsvik har et lite forbehold først.

– Å uttale seg sikkert om fremtiden skal man være forsiktig med.

Han legger armene i kors, og fortsetter, rett på sak:

– Vi må slippe opp nå etter påske. Vi må gjøre det sakte og kontrollert, og vi må verne om risikogruppene i lang tid fremover, sier han og fortsetter:

– Men korona må vi igjennom, og vi må ha en viss sirkulasjon av viruset for å bli immune, sier han, og leverer noen raske fakta i kjent Olsvik-stil:

– Sarsepidemien i 2002 tok det seks måneder å bli ferdig med, på grunn av en høy



dødelighet på rundt 10 %. Et hissig, dødelig virus utsletter ofte seg selv rimelig kjapt. De nåværende tallene spriker litt, men viser jevnt over mye lavere dødelighet av covid-19 sammenlignet med for eksempel sars. Kanskje rundt 1 %. Det betyr at det er veldig mange subklinisk smittede. Dette verifiseres i nye rapporter fra både Kina og senest Island. Det kommer stadig nye tall. Men det vil ta tid å bli immun mot dette viruset.

«Barna er ikke i den fremste risikogruppen, vil nok være rimelig enkle å dressere i håndhygiene og har foreldre som vi trenger i arbeidslivet»

Han puster kort inn og fortsetter:

– Norge kan ikke stenges ned så mye lenger. Det koster oss over en milliard om dagen. Det er et ubehagelig tema, men vi må begynne å regne nøye på dette nå, sier Olsvik.

I disse dager ferdigstiller han forskning på kostnad og nytte av nedstengning av samfunnet i epidemier, i samarbeid med forskere fra blant annet Princeton University i USA.

– Det høres litt ut som taktikken til den omstridte svenske statsepidemiologen Anders Tegnell?

– Det kan du si, de ønsker jo også en viss sirkulasjon av viruset for å opparbeide immunitet hos folk samtidig som økonomien ikke skal kveles. Men de feilet kanskje litt på det viktigste – å unngå smitte i sykehjemmene og hos de eldre. Det er jo de virkelige risikogrupperne.

Olsvik legger til at han tror barnehageoppstart etter påske er lurt.

– Barna er ikke i den fremste risikogruppen, vil nok være rimelig enkle å dressere i håndhygiene og har foreldre som vi trenger i arbeidslivet, sier han kontant.

Et langt liv i Forsvaret har lært ham «å snakke mellom to punktum», som han selv forklarer det.

– Fagfolk må være tydelige, droppe innskutte bisetninger og sånn. Vi forskere må dele og bidra til at kunnskapsreservoaret som universitetene har bygd opp – med skattebetalernes penger – spres til alle typer folk.

Øynene til Olsvik spretter ilt opp når han får fortelle om hvordan flaggermusen kan bære på over 60 virus, om utspekulerte sandfluer i Afghanistan og om hvordan vannskrekken slår inn hos et menneske som har blitt smittet av rabies.



ØRJAN OLSVIK

Født 1953 i Risøyhamn

Forsker, Centers for Disease Control and Prevention 1983–95

Ph.d., Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo 1989

Professor II i genteknologi og mikrobiologi, Veterinærhøgskolen 1990

Professor i medisinsk mikrobiologi, Universitetet i Tromsø 1994

Redaksjonsmedlem, Journal of Clinical Microbiology

Diverse utmerkelser (Fulbright Award, Fogarty Award osv.)

Fellow, American Academy of Microbiology og Infectious Diseases Society of America

Konsulent, Forsvaret som spesialist i utbrudd, bioterrorisme og biologiske våpen

Han synes det er viktig å svare når folk spør.

Og folk spør!

– Det er alt fra aksjemeglere til katteeiere som ringer meg. Jeg forsøker å svare alle. Men prøver ikke å være spåmann.

Han smiler og kikker ned på mobilen som kvitrer jevnt i kor med kjøttmeisen utenfor.

35 uleste e-poster og 10 ubesvarte tekstmeldinger hittil i dag.

Fikk jobb ved en tilfeldighet

– Livets tilfeldigheter.

Det er det han svarer når han blir spurt om hvordan han har kommet seg i denne posisjonen.

For hvordan klarte den bittelille gutten i en bitteliten klasse i en bitteliten bygd på Senja å bli rådgiver for Verdens helseorganisasjon, Verdensbanken, Helsedirektoratet, Forsvaret og jobbe 12 år i det amerikanske folkehelseinstituttet Centers for Disease Control and Prevention?

Var det senjaværingens avslappede holdning til livet?

– «Olsvik, jeg vet da faen hva det er du har. Neppe intelligens. Kanskje kreativ faenskap!»

Sitatet er fra en av de mange lærerne han drev til vanvidd i studietiden.

Kanskje ikke en helt fjern slutning, da unge Olsvik hadde koblet om alle leddene til anatomiskjelettet, og litt senere kokte alle eggene som egentlig var tenkt til cellebiologiundervisninga.

– Man trenger aldri å bli helt voksen selv

om man jobber med seriøse ting, smiler han lurt.

Reisen til et langt liv i mikrobiologiens verden startet dagen etter at Olsvik var ferdig på gymnaset. Han ble kjørt av foreldrene sine til Tromsø for å finne seg jobb.

– Far var rådmann i kommunen og opptatt av å være skikkelig. Mor var husstellslerer. Alt skulle være så skikkelig. Man skulle ha en skikkelig jobb og tjene til livets opphold, sier han, og markerer ordene med fingrene.

– De satte meg av utenfor regionsykehuset og ønsket meg lykke til. Jeg hadde ikke hybel engang.

Heldigvis var vaktmesteren på Mikrobiologisk avdeling for sein på jobb den dagen.

– Takket være en streng overlege ble vaktmesteren oppsagt på stedet, og jeg hadde fått et smutthull inn, ler han.

Siden ble det førstegangstjeneste i Forsvarets mikrobiologiske laboratorium hos den smått legendariske overlege og oberst Tov Omland.

«Livets tilfældigheter. Det er det han svarer når han blir spurt om hvordan han har kommet seg i denne posisjonen»

Olsvik forsket seg gjennom verneplikten, utviklet immunologiske hurtigtester som erstattet bruken av mus, rotter og kaniner i diagnostikken av farlige infeksjonssykdommer.

– Under overlege og senere professor Bjørn P. Berdals ledelse var vi, i all beskjedenhet, helt i den internasjonale forskningsfronten, skyter han stolt inn.

Streng disiplin og høyt arbeidspress passet ham godt.

– Jeg lærte at man møter på jobb klokken 08:00:00. Ikke kast bort andres tid! Det er fortsatt mitt motto. Det gleder meg for eksempel at dere i Tidsskriftet var presis i dag. 12:00:00. Perfekt.

Han blinker.

Olsvik imponerte og steg i gradene.

– Før jeg visste ordet av det hadde obersten ordnet stilling for meg som amanuensis hos professor og senere rektor Kåre Fossum ved Veterinærhøgskolen, og i neste øyeblikk satt jeg på et fly til Kenya for å undervise i folkehelse.

Han smiler, prater fort, rister på hodet.

– Jeg kunne jo ikke stove Kenya en gang. Trodde man skrev K-e-n-j-a!

– Du er eventyrlysten?

– Det var vanskelig å si nei. Det var et privilegium å få reise verden rundt og møte andre kulturer. De lot meg pendle Norge-Kenya i store jumbojetter fordi jeg var nygift. For en som elsker fly, var jo det et fantastisk opplegg, sier han, og peker på en Concorde-flymodell i stua.

Gjennom amerikanske kontakter fikk han tilbud om å søke forskningsstipend og arbeidsopphold ved det respekterte Centers for Disease Control and Prevention i USA.

– Med forbehold om at jeg passerte inn-takskravene, må vite, sier han.

– Tøffe krav?

– For noen. Det gikk mest på stressmestring og samtaler. Og så var det noen sånne IQ-tester med figurer opp-ned-bak-fram.

Han smiler, og fortsetter.

– Og så tror jeg at de så på meg som en ærlig kar. Jeg hadde ingen agenda. Da de andre forskerne fra Stanford og Yale svarte at de bare skulle forske enda mer på fritiden, tror jeg komiteén ble lei. De svarte jo ikke på spørsmålet!

Rypejeger Olsvik svarte akkurat det han hadde tenkt til.

– Kanskje finne meg noen nye våpen til jakta og invitere til grillfest!

Våpensamleren i komiteén ansatte Olsvik på flekken, og familien flyttet til Atlanta.

Jorda rundt fra USA

Centers for Disease Control and Prevention sendte ham ut på oppdrag til alle verdens kontinenter: jakten på «pasient null» i hiv-epidemien, kolerautbrudd i USA, diaréforskning i Bangladesh.

Han har livstidsgullkort hos SAS.

– På kontoret mitt har jeg vinmenyen fra min eneste flight med Concorde, som jeg kikker på hvis jeg har en dårlig dag.

– Selv om jeg og min daværende kone Bente hadde mistet en datter i krybbedød og hadde hatt det tøft, ble det en fin periode etter hvert. Vi fikk to flotte gutter, og i en periode pendlet (!) jeg fra USA til Bangladesh.

Olsvik bodde i et flott hus med syv tjenere og to sjåførere.

Ting så bra ut for den fremadstormende forskeren.

Mistet kona i kreftsykdom

Og så snudde alt.

– Da Bente kom på besøk og jeg skulle vise frem dette flotte stedet, nevnte hun en kul i brystet. Liten. Men det var tatt noen prøver, og vi lot det være for en stund.

Han kikker ned på stuegulvet.

– Ondartet, sier han. – Og med spredning til lymfesystemet.

Amerikanske myndigheter sto på hodet for familien Olsvik og styrte behandlingen med toppet lag. En kirurg ble fløyet inn i helikopter.

– Men det gikk ikke. Da vi skjønte at dette gikk mot slutten, ville vi hjem. Nordover. Til Tromsø, familien og universitetet.

Olsvik måtte finne mening i det meningsløse og lete etter lys da det var som mørkest, som han selv har sagt.

– Den dagen Bente døde, tok jeg guttene til meg og sa: Nå har den dagen vi har gruet oss til, kommet. Nå slipper vi å grue oss mer.





Men vi har en jobb å gjøre. En jobb som mamma ville vært stolt av.

Han pauser.

– Jeg har aldri vært typen som legger meg ned og gir opp. Hendelsen lærte meg å ta vare på de rundt meg som har det tøft, enten det er uflaks eller selvforskyldt.

Jeg har jo kompiser som har gjort veldig dumme ting, og da prøver jeg å si at «du e en hestpeis, men du e no våres hestpeis».

Han tar en tenkepause.

– Man kan ikke glede seg over sola uten å ha vært i skyggen. Og har man unger, kan man i hvert fall ikke sette seg ned og lage hus og heim til et mausoleum, et sorgens hus. Livet skal jo leves videre på en eller annen måte.

– Du var på jobb allerede morgenen etter at din kone gikk bort?

– Klokken 08:00. To timers forelesning.

– Jøss.

– Jeg sa til studentene at dette kommer til å bli forlangt av dere i helsevesenet. Å ha det slitsomt, men kunne gjøre den viktige innsatsen. Det er jo litt militært, jeg ser den.

Siden tok han med seg guttene sine på reiser og oppdrag rundt om i verden. De har spilt gatefotball i Afrika og hørt på forelesninger om seksuelt overførbare sykdommer i USA i kanskje litt for ung alder.

Et forsiktig smil drister seg fram.

I dag har han vært lykkelig gift med Nina i 19 år.

Advarer mot frykt

Dette intervjuet gjøres i april, med påsken rett rundt hjørnet. Tromsø-solen har på sitt forsiktige vis satt i gang snøsmeltingen, og Norge står stille. Fortsatt. Det ble ingen påskeferie på den elskede hytta i Aglapsvika, tre timer fra Tromsø.

– Det er to ting du ikke vet hva er før du mister det, sa min sjef Tov Omeland. Det er helse, og det er frihet. Jeg tror mange har følt på det i det siste.

«Samfunnet faller tilbake til normalen. Det har det alltid gjort etter slike utbrudd»

– I februar publiserte du kronikken *Frykt ikke korona* hos NRK og fikk kritikk. Står du fortsatt for den?

– Hovedpoenget mitt var at vi kommer ingen vei med frykt. Jeg har sett hvor invaliderende det kan være. Man følger frykten, lar seg styre av den og tenker ikke rasjonelt. Dette er et kjent problem hos soldater.

Olsvik har i mange år vært en del av Forsvarets *Rapidly Deployable Outbreak Investigation Team*, et lite team av eksperter fra det sivile samfunn som er tilknyttet Forsvaret for å bistå når det er alvorlige infeksjonsutbrudd der norske soldater befinner seg.

I 2014 ble han sendt til krigen i Mali,

kanskje det farligste FN-oppgdraget i verden, for å bistå forsvarer og sitte i presidentens ebolautvalg.

– En av tingene vi jobbet med var frykt.

Jo visst kan ebola føre til at du blør ut fra alle kroppsåpninger, men man må forsøke å holde seg rasjonell og følge de offentlige rådene. Det var det jeg prøvde på i kronikken min også.

– Tror du koronapandemien forandrer oss?

– Nei. Samfunnet faller tilbake til normalen. Det har det alltid gjort etter slike utbrudd. Verden har vært utsatt for verre ting enn dette. Men som sagt tror jeg det kommer til å dra ut.

– Hva tror du vi kommer til å slite med i fremtiden?

Han myser ut i rommet. Tenker fort.

– Antibiotikaresistens blir et vanvittig problem. Tropesykdommer kommer til å øke på grunn av reising og global oppvarming. Før var det kult å ha vært på Gran Canaria, men nå skal man jo helst ha kjørt opp Mekongdeltaet i bar overkropp i en båt for å imponere. Da kan du få med deg noen «godiser» hjem.

– Hva med biologisk krigføring?

Han rister febrilsk på hodet.

– Tvilomt. Det er ekstremt lite effektiv krigføring, for det kan ramme avsenderen, og man kan vaksineres mot det meste etter hvert. Men du verden hvor redd du kan få folk av det!

Han skyter inn en siste anekdote:

– Du vet anthrax-sporene som ble sendt rundt i konvolutter etter 11. september-terroren, de kan man egentlig ikke se. Men det hvite pulveret, det var skummelt!

Han smiler.

– Hvis jeg får tid en dag, blir det kanskje noen bøker av dette. Historiske tilbakeblikk på hvordan samfunnet takler utbrudd. Kanskje litt om koronaen, også.

Han kikker med ett øye ned på mobiltelefonen.

«Hei, jeg er en journalist som skal lage en litt gøyall koronaquiz...»

Han sukker.

– Det blir en del. Det gjør det.

– Men du liker at det er litt action i mikrobiologiens verden?

– Det er alltid action i mikrobiologiens verden. Dere ser det bare ikke!

MARTIN HOTVEDT

martin@hotvedt.no

Universitetssykehuset Nord-Norge

Spillegalskap

Gamblere i gjeld står i en farlig situasjon. Fastleger kan løse dem i riktig retning.

Dataspill er fascinerende og spennende. Man kan velge en idealisert personlighet med magiske evner, man kan møte andre, man kan få seg en partner fra et annet land – mye er mulig. Med de nye VR-headsettene kan man tre inn i andre verdener – under vann for eksempel. På etnografisk museum i Paris kan man i helgene dykke med delfiner og seler, du kan svømme med skilpadder og kjempemaneater. Og riktig sug i magen kjenner du når alle fiskene rundt deg plutselig flykter og en skygge glir over deg. Om du tør å se opp, møter du tentaklene fra en kjempeblekksprut.

Underholdningsbransjen blir mer og mer omfattende og tiltrekende. Men alt er ikke fryd og gammen. Enkelte blir så hektet at livet forflyttes til pc-skjermen.

I allmennpraksis møter vi to typer pasienter som får alvorlige problemer av spill. De unge *gamerne* som skulker skole og de litt eldre *gamblerne* som spiller pengespill. Den første kategorien setter fremtiden sin på spill, mens gambleren allerede har spilt seg blakk og stiller skamfull opp på legekontoet. Gamerne kommer fordi de trenger legeattest for fravær i skolen, mens gambleren kommer etter at de har blitt avslørt, gjerne av en sjokkert partner. Siden gambleren sjelden deltar i den offentlige debatt, synes jeg at fastlegen kan være et talerør.

Den som satser penger på spill, er av den optimistiske typen. De gløder av forventning og fylles av triumf, for innimellom vinner de faktisk. Da er de konge på haugen. Men standhaftige gamblere vil etter hvert tape mer enn de vinner, og går det dårlig, fylles de av magisk tenkning: «Hvis jeg bare gjør slik og slik, vil jeg vinne». Håpet om den store gevinsten øker proporsjonalt med den fortvilte gjelden de har satt seg i.

Gamblerne behøver ikke vise så mange tegn på fortvilelse eller depresjon, men de kan likevel være i akutt fare for selvmord (1). De har to store problemer: gjeld og spilleavhengighet. I tillegg har de mistet tillit hos venner og familie. Nå tvinges de av de nærmeste til å oppgi det de elsker – å spille spennende spill.

Men enda mer alvorlig er at de da mister muligheten til å vinne løsningen på alt: den store gevinsten. Vi kaller det en realitetsorientering, men for gambleren oppleves et spilleforbud som en sanksjon

og et sorgfullt tap. Håpet om en rask løsning slukkes. Derfor er dette en komplisert situasjon med kryssende hensyn og ambisjoner. Fastlegen må trå varsomt. Vi skal både oppleves som en støtte, men også fremme endret atferd. En innfallsvinkel kan være å sondere ut hva slags adrenalinfremmende aktiviteter som kan fylle tomrommet når gamblingen går fløyten.

Men det finnes ingen kvikkfiks ut av «the ball and chain of debt». Spillegjeld rammer spilleren, det rammer familien hans, og det rammer ofte de ressurssvake som ikke har lyktes gjennom en profesjonell karriere. Heldigvis har fastlegen mulighet til å følge opp pasienten, eller henvise til distriktpsikiatrisk poliklinikk eller Blå Kors. Vi kan også opplyse om økonomirådstelefonen til Nav: 800GJELD.

«Gamblerne behøver ikke vise så mange tegn på fortvilelse eller depresjon, men de kan likevel være i akutt fare for selvmord»

I Norge har vi begrenset pengespill gjennom monopolet til Norsk Tipping, men internett åpner for all slags pengespill med internasjonal storkapital i ryggen. Fastlegen møter et internasjonalt folkehelseproblem i sin praksis. Verdens helseorganisasjon har definert spillegalskap som en diagnose, og spillegalskap øker i takt med liberalisering av lover eller manglende lover. I Afrika finnes mange land med mangelfull regulering av pengespill. Derfor har de blitt et satsingsområde for store multinasjonale spillsselskaper (2). Spill på mobilen vil dra flere ned i gjeldsgjørma.

Behandling av spillegalskap kan være komplisert med stor fare for tilbakefall. Derfor er det enda viktigere å arbeide for forebyggende tiltak. Lover og regler bør strammes inn nasjonalt og internasjonalt, slik at færre lokkes inn i pengespillavhengighet. Våre pasienters helse og økonomi er viktigere enn såkalt valgfrihet og hensynsløs profit.



ALEXANDER WAHL

alexanderwahl32@gmail.com

er veileder og spesialist i allmennmedisin ved Kurbadet Legesenter og redaktør for primærhelsetjenestefeltet i Helsebiblioteket.

Foto: privat

LITTERATUR

1 Wardle H, Dymond S, John A et al. Problem gambling and suicidal thoughts, suicide attempts and non-suicidal self-harm in England: evidence from the Adult Psychiatric Morbidity Survey 2007. *Gambel Aware*, 2019. Lest 20.1.2020.

2 Reith G, Wardle H, Gilmore I. Gambling harm: a global problem requiring global solutions. *Lancet* 2019; 394: 1212–4.

Når evidensen vakler

Hva vil vi tenke om en lege som vegrer seg for å skrive ut antidepressiver til deprimerte?

Som fersk lege er kunnskapsbasert medisin grunnen jeg står på. Kunnskapsbasert praksis kan illustreres med et venndiagram bestående av tre like store sirkler som representerer henholdsvis evidens, pasientpreferanser og klinisk erfaring (1). I praksis er det nok mer slik at enhver lege har sitt eget venndiagram, hvor størrelsen på sirklene varierer på like mange måter som antallet leger.

Utdanningen vår fasiliteter en forkjærlighet for evidensen, naturligvis, som det eneste kunnskapsbaserte beinet vi har å stå på tidlig i karrieren. Problemet dukker opp når evidensen vakler. Som for eksempel når jeg, som LIS-lege i psykiatri, lurer på hvilket antidepressivum jeg skal velge. Ifølge nasjonal retningslinje er selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) blant medikamentelle førstevalg ved moderat til alvorlig depresjon (2). 179 804 nordmenn hentet ut resept på et slikt medikament i 2018, klart flest av alle antidepressiver (3). Samtidig har regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) gjennomgått effektgrunnlaget og mener gevinsten er minimal sammenlignet med placebo (4). Også ifølge UpToDate er gevinsten av SSRI-midler liten sammenlignet med placebo, rundt 3 poengs reduksjon på Hamilton Rating Scale for Depression (5).

Den oppsummerte evidensen framstår for meg usikker. Men også framskaffelsen av evidensen er det blitt stilt spørsmålsteget ved (6). U.S. Food and Drug Administration (FDA) mottok 74 studier til registrering mellom 1987 og 2004 som omhandlet antidepressiver. Av disse viste 38 studier at antidepressiver hadde effekt, og 37 av dem ble publisert. Til sammenlikning ble kun 3 av de 36 studiene som ikke viste effekt av antidepressiver, direkte publisert. 11 av dem ble publisert på en slik måte at det virket som om antidepressiver hadde effekt. Studiene som ikke ble publisert, er ikke dårlige studier. Det er snakk om forskning med studieprotokoller etter internasjonale retningslinjer og solid industrifinansiering (6).

Ja, SSRI-midler ser ut til å ha litt bedre effekt enn placebo, men kan jeg stole på den publiserte litteraturen i lys av det ovenstående? Min evidensbaserte tiltro til disse legemidlene vakler. Til og med etter å ha hørt Jordan Petersons foredrag om serotoninnivåene hos alfa-hannene hos hummere (7).

Hva vil vi tenke om en lege som vegrer seg for å gjennomføre nasjonalt anbefalt behandling på bakgrunn av annerledes overbevisning? Jeg bestemmer meg for å gå til kolleger, erfarne fjellfolk, med min tvil og mine spørsmål. Ikke formulert som et presist PICO-spørsmål, men stotrende, nølende og springende. Kunnskapspyramiden ville ledd og kastet meg ut i ingenmannsland, men av et menneske



Illustrasjon: LvNL/iStock

får jeg gode svar. Antidepressiver har en effekt for noen, sier de. Det kan være de som etter ICD-9 hadde en såkalt endogen depresjon. Det kan være de som har egnet CYP2D6 og serotonintransportør (SERT)-profil. Det kan være de med somatisk syndrom, en mer psykomotorisk svekkelse enn rent depressivt tankeinnhold. Det finnes mange som er så deprimerte at de er utilgjengelige for samtaleterapi. Om noen plages med innsovningsvansker eller en komponent av angst i tillegg, har vi enkelte som passer særlig bra. Kommer vi ikke i mål med én, kan vi legge til andre, eller bytte.

Det blir uansett klart at det å sette noen på antidepressiver ikke er gjort i en håndvending. Evidensen, som virker å lide av grov publisasjons-skjevhet, vitner om en liten gevinst sammenlignet med placebo, samtidig som pasientene må velges med farmakokinetisk omhu. Vanskelig, selv uten å ta bivirkninger med i likningen.

Så, hva tenker jeg nå? Er det greit å følge nasjonal retningslinje for behandling, tross manglende tiltro til evidensen? Jeg står i en skvis, most mellom alle sirklene i kunnskapsbasert praksis. Når legemiddelindustrien forpurrer evidensen, med eller uten intensjon (8), svekkes tiltroen til psykofarmaka. 90 % av *head-to-head*-studier på antipsykotika gikk i studiesponsors favør, som regel uten åpenbar tukling. Dermed er min kliniske psykofarmakologiske hverdag for tiden sterkt påvirket av kollegers kliniske erfaring. Tilliten til psykofarmakas evidens må bygges opp igjen, før den kan konkurrere med de to andre bastionene i kunnskapsbasert praksis. Og imens stoler jeg på erfarne kolleger.

ANDREAS NYDAL

andnyd@gmail.com

er lege i spesialisering i psykiatri ved Ruspoliklinikken, Lovisenberg DPS, Lovisenberg Diakonale Sykehus.

LITTERATUR

- 1 Helsebiblioteket. Kunnskapsbasert praksis. Lest 22.1.2020.
- 2 Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. IS-1561. Oslo: Helsedirektoratet, 2009.
- 3 Reseptregisteret. Søk på alle typer antidepressiva N06AA-N06AX for begge kjønn i 2018. Søk utført 22.1.2020.
- 4 RELIS. Hvor effektive er egentlig SSRI mot depresjon? Lest 22.1.2020.
- 5 Simon G. Unipolar depression adults: Choosing initial treatment. UpToDate. Lest 22.1.2020.
- 6 Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252–60.
- 7 The Conversation. Psychologist Jordan Peterson says lobsters help to explain why human hierarchies exist – do they? Lest 22.1.2020.
- 8 Montgomery JH, Byerly M, Carmody T et al. An analysis of the effect of funding source in randomized clinical trials of second generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Control Clin Trials* 2004; 25: 598–612.

Gresk hovud, norsk hovudbry

Fleire ulike skrivemåtar av låneordet for akutt hjernebetennelse er i bruk: encefalitt, encephalitt, encephalitis og enkefalitt. Kva er rett?

Spørsmålet råkar ei rekkje termar med det greske ordet for *hovud* som grunnord. Skal ein skrive *hydrokefali* eller *hydrocephali* for vasshovud? Eller skal tilstanden med lite hovud skrivast *mikrokefali*, *mikrocephali*, *mikrocephali*, *mikrocephalus* eller *mikrocephalus*? Variasjonen er til hinder for ein einskapleg og presis terminologi i helse-sektoren, men reiser samstundes òg viktige spørsmål om korleis skrivemåtar av låneord kan fastsetjast.

For å klarleggje skrivemåten av *encefalitt* og dei andre variantane (tabell 1) vil det vere føremålstenleg å leggje til grunn ei «smørbrødliste» av nokre språklege vurderingsmoment: etymologi og tradisjon, oppslag i ordbøker, leksikon og kodeverk, bruk, systematikk og uttale.

Etymologi og tradisjon

Encefalitt er ei ordsamansetjing som byggjer på det gamalgreske ordet *enkefalos* og suffikset *-itt*. Ordet er samansett av *en* ('i') og *kefal* ('hovud') i tydinga 'hjerne' og greske *-itis*, opphavleg ei feminin adjektivending, seinare brukt som nemning for sjukdomar (1). Latin har lånt ordet frå gresk, men med ei lydendring slik at *enkefalos* blei til *cephalo*.

I norsk har det i periodar vore ein tendens å leggje seg nokså nær den greske, originale skrivemåten i låneord (2). Her skil norsk seg tydeleg frå engelsk, som ofte gjengjev greske ord med ei latinisert form, jf. *kybernetikk* på norsk og *cybernetics* på engelsk (av gresk *kubernētēs*).

Om ein legg eit slikt prinsipp til grunn for fastsetjing av skrivemåte, vil ein få *enkefalitt*.

Ordbøker, leksikon og kodeverk

Ordbøker er ei viktig kjelde for å fastslå skrivemåten av ord, særleg standardordbøkene *Bokmålsordboka* og *Nynorskordboka* (3). Ingen av dei har oppføringar av denne termen, men *Nynorskordboka* har relevante oppslag som *elektroencefalografi* og *elektroencefalogram*.

Den autoritative *Tanums rettskrivningsordbok* har oppføringa *encefalitt* (4). Det gjeld også ei rekkje fagordbøker, Store medisinske leksikon, kodeverket ICD-10, emneordlista MeSH og Tidsskriftets ordliste (5–10).

Om ein legg ordbøkene og kodeverk til grunn, er det mykje som talar for skrivemåten *encefalitt*.

Språkbruk (usus)

Kva skriveform er i faktisk bruk? Det såkalla ususprinsippet byggjer på kva som dominerer i skrivne tekster som oppfyller visse kvalitetskriterium. Det veg tungt når ein skal vurdere ulike kandidatar, men kan vere vanskeleg å kartleggje. For medisinske fagtermar kan det vere føremålstenleg å ta utgangspunkt i bruken i dei digitaliserte bøkene hos Nasjonalbiblioteket, på nettsidene til Tidsskriftet, Folkehelseinstituttet, Helsebiblioteket, Norsk helseinformatikk (nhi.no) og i norske papiraviser i basen til mediearkivet Retriever (11–16) (tabell 1).

Gjennomgangen syner at *encefalitt* skil seg ut klårt som den mest etablerte skrivemåten, ikkje berre i faglege kjelder, men òg i avisartiklar som rettar seg mot eit allment publikum. *Encephalitt* er noko i bruk, medan *enkefalitt* – noko overraskande – i liten grad blir nytta. Bruken av skrivemåten *encephalitis* er vanskeleg å vurdere pga. mykje støy i kjeldene, og ein bør ikkje leggje tala i tabellen til grunn. Denne skrivemåten er først og fremst nytta i engelskspråklege tekstar og bøker i tillegg til norske tekstar med den engelske termen *tick-borne encephalitis* (TBE).

Om ein legg faktisk språkbruk til grunn, er det også mykje som talar for skrivemåten *encefalitt*.

Systematikk

Skrivemåten av eit låneord bør i så stor grad som mogleg inngå i eit etablert mønster. Det er difor ein føremon å lene seg på andre fagtermar – særleg normerte – som byggjer på det greske låneordet for hovud, når ein vurderer skrivemåten av *encefalitt*.

Om ein legg autoritative ordbøker til



Illustrasjon: Grafissimo/iStock

grunn, er det likevel ikkje lett å finne eit gjennomført mønster (sjå tabell 2). Ved bruken av forleddet *en-*, ser det ut som om skrivemåten blir *cefali*, jf. *encefali*, *elektroencefalografi*, *encefalopati*, men det er ikkje gjennomført (*enkefalin*). Andre føreledd som t.d. *braky-*, *doliko-*, *mikro-*, *makro-* og *hydro-* ser ut til å gje skrivemåten *kefali*, men heller ikkje her er det heilt gjennomført (*hydrocephalus*, *anencefali*). Det er likevel verdt å merke seg at skrivemåten *kefali* står nokså sterkt blant ein del relaterte låneord.

Om ein legg systematikk til grunn, kan paradoksalt nok både skrivemåten *encefalitt* og *enkefalitt* vere aktuelle.

Uttale

Det ortofone prinsippet om at skriftform skal spegle uttale, er viktig ved ei vurdering

Tabell 1 Bruksfrekvens av *encefalitt* og relaterte skrivemåtar. *Svært høgt innslag av tekstar på andre språk eller bruk av engelsk term

	Nasjonalbiblioteket	Tidsskriftet	Folkehelseinstituttet	Helsebiblioteket.no	nhi.no	Aviser (Retriever)
encefalitt	1 095	136	82	1 063	277	231
encephalitt	279	0	1	5	9	15
encephalitis	954*	12*	16*	212*	3*	115*
ensefalitt	0	0	0	0	0	0
enkefalitt	28	0	0	0	0	2
enkephalitt	0	0	0	0	0	0
enkephalitis	0	0	0	0	0	0

Tabell 2 Skrivemåte av relaterte termar til *encefalitt* i eit utval ordbøker og leksikon. Bruken av skråstrek indikerer likestilte former i oppslaget, bruken av parentes indikerer underordna form.

Bokmålsordboka/ Nynorskordboka	Tanums store rettskrivningsordbok	Medisinsk ordbok	Norsk medisinsk ordbok	Store medisinske leksikon
brakykefal	brakykefal	-	-	brakykefal
dolikokefal	dolikokefal	-	-	-
elektroencefalografi	elektroencefalografi		elektroencefalografi	elektroencefalografi
myalgisk encefalopati	encefalopati	encefalopati	encefalopati	encefalopati
	encefalon	encefalon (encephalon)	encephalon	-
-	mikrokefali	mikrokefali/mikrocefali	mikrokefali (mikrocefali)	mikrokefali
-	makrokefali	-	makrokefali (macrocephalia, makrocefali)	-
-	hydrokefali	-	hydrocefalus (hydrokefali)	hydrocephalus
-	akefali	-	acephali (akefali)	akefal
-	trochokefali	-	-	-
-	-	akrokefali	akrokefali	akrokefali
-	-	oksykefali	-	oksykefali
-	-	anencefali	anencefalus	anencefali
-	-	porencefali	porencefali	-
-	-	enkefaliner	enkefalin	enkefaliner

av skrivemåte av låneord. Om fagmiljøa uttalar *encefalitt* med s-lyd eller k-lyd i grunnordet, kan vere vanskeleg å kartleggje. I ein tidligare språkspalteartikkel i Tidsskriftet frå 1995 blir det påpeikt at s-uttalen i *encefalitt*, *encefalon* og *encefalografi* er innarbeidd i fagmiljøet (17). Det er også i tråd med uttaleoppføringa i *Tanums store rettskrivningsordbok* og *Norsk uttaleordbok* (18).

Med omsyn til bokstavkombinasjonane *ph* i *encephalitt*, vil ei tilpassing til uttale gje *f*, altså *encefalitt*. I tillegg ville det ortofone prinsippet tilseie at ein *c* som blir uttalt som *s*, bør skrivast med bokstaven *s* i norsk, noko som ville gje *ensefalitt*. Det er likevel ingen sterk tradisjon for at låneord med *c* blir til *s* i fagspråket, i motsetnad til tilfelle der *c*-bokstaven blir uttalt som *k*-lyd, jf. *kardial* og *katarr*.

Om ein legg uttale til grunn, er det også mykje som talar for skrivemåtane *encefalitt* og *ensefalitt*.

Oppsummering

Kva for ein skrivemåte av låneord som er rett, vil vere avhengig av kva språklege moment ein legg vekt på. Etablert bruk, oppslag i ordbøker og andre autoritative kjelder talar for skrivemåten *encefalitt* framfor *ensefalitt*, *encephalitt*, *encephalitis* og

enkefalitt, medan uttaleprinsippet talar for både *encefalitt* og *ensefalitt*. Men dersom ein legg størst vekt på systematikk, er biletet litt meir innfløkt. Nærliggjande, normerte låneord som *elektroencefalografi* og *encefalopati* stør konklusjonen om at ein bør skrive *encefalitt*. Men dersom ein ser på fleire nærskyldte fagtermar som t.d. *makrokefali* og *mikrokefali* eller legg vekt på tradisjonen med skrivemåte i samsvar med opphavleg gresk form, kunne utfallet ha vore annleis. Ei samla vurdering av alle momenta ovanfor vil likevel tale for skrivemåten *encefalitt*.

Vaklinga mellom ulike skrivemåtar kan rett og slett skuldast at ulike personar eller fagmiljø har vektlagt – implisitt eller eksplisitt – ulike vurderingsmoment til ulike tider. Val av skrivemåte av nye låneord skjer ofte spontant og med manglande omsyn til systematikk. Låneord med det greske ordet for *hovud* som grunnord syner korleis resultatet kan bli ein språkleg spagat.

Truleg er det umogleg å unngå slike situasjonar heilt, men ei medviten vurdering av låneord basert på ei «smørbrøddliste» av moment vil vere til hjelp for fagfolk.

Denne artikkelen står for forfattarens vurderingar og inneber ikkje ei offisiell normering eller vurdering av låneordet.

OLE VÅGE

ole.vage@sprakradet.no
er ph.d., seniorrådgjevar i Språkrådet og medlem av Gruppe for norsk medisinsk fagspråk.

LITTERATUR

- 1 Encefalitis. I: Den Danske Ordbog. Lesen 24.1.2020.
- 2 Språkrådet. Aktuelt ord: zikavirus og mikrokefali. Lesen 28.1.2020.
- 3 Bokmålsordboka og Nynorskordboka Lesen 24.1.2020.
- 4 Tanums store rettskrivningsordbok. 10. utg. Oslo: Kunnskapsforlaget, 2015.
- 5 Nylenna M. Medisinsk ordbok. 8. utg. Oslo: Kunnskapsforlaget, 2017.
- 6 Øyri A. Norsk medisinsk ordbok. 9. utg. Oslo: Samlaget, 2011.
- 7 Store medisinske leksikon. Lesen 3.2.2020.
- 8 ICD-10. Lesen 3.2.2020.
- 9 MeSH. Lesen 3.2.2020.
- 10 Tidsskrift for Den norske legeforening. Ordliste. Lesen 3.2.2020.
- 11 Nasjonalbiblioteket Lesen 24.1.2020.
- 12 Tidsskrift for Den norske legeforening. Lesen 3.2.2020.
- 13 Folkehelseinstituttet. Lesen 3.2.2020.
- 14 Helsebiblioteket. Lesen 3.2.2020.
- 15 Norsk Helseinformatikk. Lesen 3.2.2020.
- 16 Mediearkivet Retriever. Atekst. Lesen 10.2.2020.
- 17 Stavem P, Brosstad F, Solberg CO. Skal cephalosporin, cephalalgia og cephotest uttales med k- eller s-lyd? Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 1274.
- 18 Berulfsen B. Norsk uttaleordbok. Oslo: Aschehoug, 1969.

Den farlige vinterdåpen

I 1895 var det en reell risiko knyttet til å ta med spedbarnet til kirken for dåp på vinterstid dersom man bodde utenfor byene. Kalde kirker og lang reisevei i lave temperaturer kunne føre til alvorlige sykdommer hos barna. Under følger et debattinnlegg av en lege som jevnlig hadde sånne pasienter (Tidsskr Nor Lægeforen 1895; 15: 131–3).

JULIE DIDRIKSEN
Tidsskriftet

Barnedaab om vinteren.

Af G. Dietrichson, Hønefoss

Under det friske indtryk af en oplevelse (desværre ikke min første) vil jeg faa lov til at henlede opmærksomheden paa en skik eller efter min mening en uskik, for hvis opretholdelse en væsentlig del af ansvaret visse deler hviler paa lægerne. Jeg har nemlig netop tilset et 4–5 uger gammelt barn med en betydelig bronkit, erhvervet ved barnedaaben i kirken.

For to aar siden mistede jeg en patient lidende af samme sygdom med paafølgende katarrhalsk lungebetændelse, fremkaldt af samme aarsag.

«Jeg har nemlig netop tilset et 4–5 uger gammelt barn med en betydelig bronkit, erhvervet ved barnedaaben i kirken»

Jeg tviler ikke paa, at mange læger landet rundt, belært af lignende sørgelige erfaringer, vil samstemme med mig i, at det – fra lægens standpunkt betragtet – er forkasteligt at reise til kirken med smaabørn om vinteren. Selvfølgelig stiller forholdet sig ganske annerledes i byerne, hvor man kun har ganske kort stykke vei at bære de smaa eller endog kan kjøre i indelukket slæde, hvor man kommer fra varmt hus og ind i en godt opvarmet kirke, uden at barnet den hele tid behøver at udsættes for afkjøling. Men paa landet, hvor man ofte har lange strækninger at reise og derefter komme ind i uopvarmede eller ialfald meget ofte utilstrækkelig opvarmede gudshuse, er den fare, man her løber, saa stor og saa erfaringsmæssig fastslaaet, at der er al grund til at tage forholdet under overvejelse og drøftelse. Det er visse deler ogsaa gaat mange som mig, at naar man i det enkelte konkrete tilfælde – særlig da «huspraksis»,

hvor lægen i alle vigtigere spørsmål tages tilraads – spørges, om det kan være tilraadeligt at tage Lillegut eller Tulla til kirken nu om vinteren, saa raader man efter sin bedste overbevisning derfra, idet fare for liv eller helbred ikke kan udelukkes. Men saasandt som vor samvittighet tilsiger os at handle saaledes i det enkelte tilfælde, og det paa den anden side maa indrømmes, at den samme profylaktiske forholdsregel er paakrævet i alle tilfælde, hæver spørsmålet sig til en sag af almindelig hygienisk betydning. Og eftersom vi mere og mere blir os bevidst, at profylakse og hygiene i sin almindelighed direkte hører ind under vort virke og ofte danner en af dettes taknemmeligste opgaver, har lægerne neppe længere ret til stiltiende at være tilskuere ved et saadant forhold. Jeg er fuldt opmærksom paa, at denne sag ikke bør eller kan betragtes ensidig fra lægens standpunkt, at specielt geistligheden her kan have et vægtigt indlæg at give; men dette bør ikke afholde os fra at give vor mening tilkjende. Men det er forøvrigt min tro, at heller ikke kirkens tjenere vilde have væsentligere indvendinger at gjøre mod den ordning, at barnedaaben i landskirkerne henlægges f. eks. til halvaaret 1ste mai til 31te oktober. Jeg har ialfald aldrig set andet, end at presterne beredvilling har efterkommet opfordringer til at døbe børn i hjemmet, selv hvor der ikke har været tale om «nøddaa», men hvor der kun har været begrundet i frygt for risikoen ved at føre barnet til kirke. Nu er det jo vistnok indlysende, at der vilde stille sig praktiske vanskeligheder i veien for en mere almindelig benyttelse af presterne til denne handling i hjemmene; men man vilde utvilsomt kunne faa en fuldt betryggende ordning ved at lade den udføre ved kirkesangere og skolelærere, saaledes som man ogsaa nu pleier, naar der er fare for haanden. Den kirkelige indvielse af handlingen vilde da henlægges til sommermaanederne.

I ethvert fald forekommer det mig, at der skal ganske overordentlig vektige grunde til for at opretholde en skik der er forbundet med saa stor fare som den nu gjængse reise til kirken med smaabørn om vinteren. Og naar der saa engang sker en ulykke, saa gaar



Spedbarn i dåpskjole i 1902. Foto: Johannes Øvre / Finnmark Fylkesbibliotek

denne ikke blot du over barnet, men nær sagt meget mere over forældrene, for hvem der under saadanne omstændigheder til sorgen kommer sjælenøden, samvittighedsnaget over selv at have forvoldt det sørgelige. Det er med fuld overbevisning, jeg i saadanne tilfælde har søgt at lette byrden ved at foreholde dem, at de kun har handlet

«Der skal ganske overordentlig vektige grunde til for at opretholde en skik der er forbundet med saa stor fare som den nu gjængse reise til kirken med smaabørn om vinteren»

efter sin overbevisning, efter sin og den almindelig gjældende oppfatning af, hvad der var deres pligt, men at skylden meget mere er hos presterne og lægerne, der opretholder, resp. ikke modarbeider en saa skjæbnesvanger opinion.

STEM NEI!

Hvor politisk farget Æsculap har vært, har variert med skiftende redaksjoner og fra tiår til tiår. På starten av 1970-tallet så man en klar sosialistisk linje i Æsculaps redaksjon, og dermed også i stoffet. Det hele toppet seg med folkeavstemningen om hvorvidt Norge skulle gå inn i EEC, EUs forløper, der redaksjonen tok et klart standpunkt (Æsculap 1972; 52: 1).

SYNNE LOFSTAD

synne.lofstad@hotmail.com
Redaksjonssjef i Æsculap

For siste gang – STEM NEI!

Vi nærmer oss dagen for folkeavstemningen om EEC. De fleste av oss har tatt et standpunkt, men fremdeles er det mange som ikke vet.

«Et medlemskap vil forsterke de faktorer i den sosiale utviklingen som gir sykdom»

Her i Æsculap har vi i det siste skrevet mye om følgene av å gå inn i EEC. Vi har prøvd å få fram tydeligst mulig hvorledes et medlemskap vil forsterke de faktorer i den sosiale utviklingen som gir sykdom. Dette gjelder økt sentralisering av arbeidsplasser, flere pendlere, flytting av arbeidskraft fra «lite» produktive yrker, kort sagt: for å oppfylle målsettingen med EEC som er fri bevegelse for kapital og uhindret økonomisk vekst, er man villig til å produsere nye sosiale problemer. På lengre sikt frykter vi at profitt-motivet skal komme inn i behandlingen av syke.

I like stor grad har vi hevdet at vi som helse- og sosialarbeidere må se på følgene av et medlemskap for vår egen situasjon. På arbeidsplassene merker vi en stadig hardere rasjonalisering. Det er uttrykk for at Staten prioriterer helsevesenet lavt fordi det er



Massemøte mot EEC på Universitetsplassen i 1972. Foto: Samfoto / NTB Scanpix

«uproduktivt». Allerede det siste statsbudsjettet som vi mener var en forberedelse til EEC-medlemskap, gav bare en svak stigning i utgiftene til helsevesenet, mens pengene gikk til omstrukturering av industrien o.l.

Som lønnsinntakere vil vi merke høyere priser på mange av de vanligste matvarene og økt husleie fordi rentene vil øke med ca. 2 prosent.

Vi er ikke lenger i tvil, vi sier STEM NEI!

Bratteli forteller oss at i EEC trives sosialismen. Er det sammen med Heath, Pompidou og Strauss at Bratteli, Aspengren og Willoch skal lære oss hva sosialisme er?

«Som lønnsinntakere vil vi merke høyere priser på mange av de vanligste matvarene»

Vi ønsker ikke å låse Norges framtid til gjennomoppbyggingen av en ny stormaktsblokk. Vi ønsker selv å kunne bestemme den politiske utviklingen. Vi vil ha selvbestemmelsesrett.

Derfor sier vi, STEM NEI!

Med ordet i sin makt, men ikke i sin orden



MED ORDET I SIN MAKT

Håkon Lutdal
10 000 stående uttrykk,
faste fraser, ord og ven-
dinger. 3. utg. 648 s. Oslo:
Kolofon, 2019. Pris NOK 375
ISBN 978-82-300-1498-1

Jeg beundrer entusiaster. Og uten å kjenne forfatteren av denne boken, fornemmer jeg et eksemplar av arten. Samler er Håkon Lutdal i hvert fall helt sikkert, og hensikten med denne boken beskriver han som «å samle flest mulig faste uttrykk, ord og vendinger som brukes i billedlig eller overført betydning». Fangsten har blitt 10 000

«bidrag til å holde språksegmentet levende». Det inkluderer mye å både humre og gruble over.

Språket er vårt viktigste verktøy i kommunikasjon med andre mennesker, enten det skjer skriftlig eller muntlig, overfor pasienter eller kolleger. Presset mot norsk språk er økende. Først og fremst gjelder det fagspråket, som trues av engelske ord og termer. Men også allmennspråket påvirkes av et kulturelt og etnisk mangfold som reduserer antall felles språklige referanser og gjør bruken av metaforer og idiommer vanskeligere. Når pasienten «går på veggen» eller «sover som en stein», må det selvsagt forstås på bakgrunn av formuleringenes overførte betydning, noe som forutsetter språklig kompetanse.

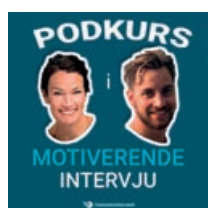
«Å lære en kulturs idiommer og andre faste uttrykk er å dyppe seg selv ned i den kulturen», skriver forfatteren i forordet. Språkinteresserte norske menn og kvinner vil neppe finne mange overraskelser i forklaringene av de mange ordene og uttrykkene i denne boken. Men er man ukjent med norsk språk og kultur, kan det sikkert være mye å lære.

Hovedproblemet med boken er redigeringen. Når noen ord og uttrykk alfabetiseres ut fra sin ubestemte artikkel, blir det for eksempel 125 sider med «en» og «et» som oppslagsord, fra «en ablegøye» til «et åndsverk». Det er ikke særlig brukervennlig om man leter etter betydningen av et bestemt ord. Jeg foretrekker språkprofessor Kjell Ivar Vannebos organisering av tilsvarende uttrykk i boken *Prikken over i-en og andre uttrykk* (Cappelen Damm, 2011). Vannebo alfabetiserer med utgangspunkt i det første substantivet som inngår i uttrykket. I *Norsk etymologisk ordbok* (Kagge forlag, 2013) løser Yann de Caprona gjenfinningsproblemet med et omfattende alfabetisk register over enkeltord bakerst i boken. Kanskje en ide til 4. utgave av denne boken også?

MAGNE NYLENN

Professor i samfunnsmedisin og ordbokredaktør,
Institutt for helse og samfunn
Universitetet i Oslo

Klar for endring?



PODKURS I MOTIVERENDE INTERVJU

Helsedirektoratet, 2019

Podkasten tilbyr et lynkurs i samtalemetoden motiverende intervju (MI) i et format som særlig er egnet for den travle praktiker eller student som liker å få faglig påfyll i ledige stunder.

Kurset er utgitt av Helsedirektoratet, etter initiativ av en engasjert kollega, Herman Egenberg. Sammen med den erfarne gestaltterapeut og underviser av metoden, Solveig Høgh-Krohn ved Helsedirektoratet, utgjør de et dynamisk programlederpar. I fire episoder på 32–64 minutter tar de lytterne gjennom en introduksjon til MI. Metoden

presenteres gjennom pasientsamtaler og rollespill som gir utgangspunkt for tilbakemeldinger og refleksjoner. Egenberg tar rollen som elev, slik at metoden presenteres gjennom refleksjon rundt hans egen endringsprosess og pasientsamtalene.

Podkurset har mål om at tilhøreren skal lære MI og samtaleteknikker. Det er nok en ambisiøs målsetting for en fire timers lytteøvelse. De skal likevel ha ros for å introdusere komplekse samtaleteknikker på en lettfattelig og inspirerende måte.

Vi blir mest motivert av oppmuntringer, aksept og fokus på det som går bra. Vi liker samtaler preget av vennlighet og respekt. Ved å fremme en god relasjon, modellerer podkurslederne holdninger fra MI og blir forbilder for oss som veiledere av pasienter eller studenter. Det som faktisk virker i MI, er ikke samtaleteknikkene alene, men veilederens holdninger til egen rolle, og pasientens eierskap til endringsprosessen er vel så viktig.

Tiltaksfasen i de fleste konsultasjoner inviterer pasientene til å gjøre endringer i eget liv. Selv det å ta en medisin, avlaste en skade, tilpasse aktiviteter eller komme til

avtalt oppfølging krever tilpasninger som pasientene ofte ikke klarer å iverksette i sine liv. Leger må ta med mulighet for å gjennomføre tiltak sammen med behandlingsplanen.

Podkurset passer for alle som skal samtale med pasienter og klienter om endring, og som har behov for å snakke med noen om å få til en endring. Jeg kan vanskelig se for meg noen som ikke vil kunne ha nytte av å lære mer om disse prinsippene for å hjelpe mennesker til å ta ansvar for egen endring. Podkurset egner seg godt som pensum i grunnutdannelsen og for de fleste spesialiteter. Dersom dette kan knyttes til veiledede øvelser, vil læringseffekten bli stor.

Anmelder bidrar i utviklingen av et e-læringskurs i livsstilsarbeid for Legeforeningen med fokus på kost og mosjon. Dette kurset vil bruke Podkurset som pensum med en praktisk kursdel med øvelser i motivasjonssamtaler.

THOMAS MILDESTVEDT

Fastlege
Førsteamanuensis ved Faggruppe
for allmennmedisin, Universitetet i Bergen

Innbydende om sår



SÅR

Christina Lindholm
4. utg. 512 s, tab, ill. Oslo:
Cappelen Damm Akade-
misk, 2020. Pris NOK 689
ISBN 978-82-02-64800-8

Sår har siden tidenes morgen vært en potensielt alvorlig medisinsk tilstand, og sårheling var tidligere ansett som legens viktigste oppgave. Det er funnet nedtegnelser fra omtrent år 3000 f.Kr. som beskriver en rekke ulike såromslag, som for eksempel honning, kvæ og rått kjøtt. Men mens de gamle egyptere

slikket sine sår i håp om å få sårene til å gro, bygger dagens prinsipper for sårheling på et moderne vitenskapelig fundament.

Forfatteren Christina Lindholm skriver innledningsvis at utgangspunktet for boken nettopp har vært å forsøke å gi et klinisk forankret vitenskapelig overblikk over temaet sår. Hun er professor emerita i klinisk sykepleie, og sår har vært hennes forskningsfelt gjennom en lang karriere.

Boken er logisk bygget opp og omhandler diagnostikk og behandling av både akutte og kroniske sår, inkludert leggsår, trykksår, fotsår ved diabetes, maligne sår, immunologiske sår og infiserte sår. Boken er skrevet for ulike helsepersonellgrupper med interesse for sår, uavhengig av tidligere erfaring med sårbehandling. I tillegg tar forfatteren opp problemstillinger som er relevante for helsepersonell både i primær- og spesialisthelsetjenesten. Ulike praktiske sårbehandlingsprinsipper som sårrengjøring, fuktighetsbevarende sårheling, sårbandasjer og undertrykksbehandling omtales i egne kapitler. Boken er lettlest, men kan også

fungere fint som et teoretisk og praktisk oppslagsverk med informative faktabokser som oppsummerer de viktigste poengene i teksten.

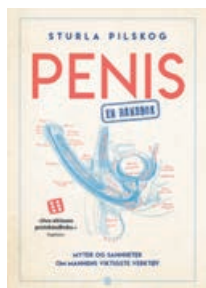
Illustrasjonene er mange og består i hovedsak av en rekke gode kliniske fargebilder, men inneholder også flotte skjematisk fargefigurer som gjør boken svært innbydende og leservennlig. For eksempel er de ulike fasene i sårhelingsprosessen rikt illustrert med informative tegninger og tilpasset tekstmengde.

Hvis du er ute etter en inspirerende og oversiktlig bok om akutte og kroniske sår, vil du la deg begeistre av denne boken. Den bør være lett tilgjengelig på arbeidsplassen for alle leger og sykepleiere som behandler pasienter med sår, både som en introduksjon og som påfyll for de mer erfarne.

ELLEN HEILMANN MODALSLI

Konstituert overlege, Hudavdelingen,
St. Olavs hospital
Styremedlem i Norsk interessefaggruppe
for sårheling

Morsomt og lærerikt om penis



PENIS. EN HÅNDBOK

Sturla Pilskog
Myter og sannheter om
mannens viktigste verktøy.
213 s, ill. Oslo: Kagge forlag,
2020. Pris NOK 399
ISBN 978-82-489-2534-7

I kjølvannet av opplysningsbøker om flere av kroppens organer måtte også denne boken komme. Den handler ikke bare om penis, men også skrotum, urinblæren, prostata og nyrene. Målgruppen er menn (særlig yngre), men også andre lesere kan ha stort utbytte av boka. Forfatterens uttalte hovedmål er å skille fakta fra feilinformasjon og ufarlige plager fra mer alvorlige symptomer. Dette lykkes han godt med.

Boka dekker mange temaer, på et lett

og humoristisk språk. Den er delt inn i 14 kapitler med fengende titler, for eksempel «Av med luen?» om omskjæring og «Trang i hjelmen» om fimose. Innramming av fun facts gjør boka enda mer lettlest.

Kildelisten fungerer stort sett bra. I kapitlet om penisstørrelse henvises det imidlertid til en britisk systematisk oversikt fra 2015 som omfatter over 15 000 menn fra alle verdensdeler. Denne studien kunne ikke konkludere med forskjeller i gjennomsnittlig penisstørrelse blant menn i ulike folkegrupper og verdensdeler. På tross av dette hevder forfatteren i neste avsnitt at «... slike forskjeller finnes, det er det ingen tvil om» og beskriver en rangering av penisstørrelse blant ulike folkegrupper. Her savnes henvisning til relevante studier som understøtter påstanden.

Forfatteren framstiller ellers forskningsresultater på en lettfattelig måte, og mange, spesielt unge, vil finne svar på det de lurer på om penisstørrelse, seksuell debut og kjønns sykdommer, for å nevne noe. Boken krydres av mange kuriøse historiske anekdoter, for eksempel om penil pletysmografi (måling av volumendring) som ble brukt som løgnedetektor for å «avsløre» rekrutter

som påberopte seg homofili for å slippe unna militærtjeneste på 1960-tallet. Også behandling av impotens vies stor plass. Avsnittet «Lytt til penis, så unngår du hjerteinfarkt» kobler på en fin måte sammenhengen mellom erektil dysfunksjon og arteriosklerose.

Prostatakreft kalles «den 10. landeplage», en velplassert benevnelse tatt i betraktning det store antall menn som berøres av diagnostikk og behandling av denne sykdommen. Forfatteren bruker plass på å beskrive Gleason score-systemet i omtale av vevsundersøkelse ved prostatakreft, men burde heller ha trukket fram den mer moderne Gleason Grade Group-klassifiseringen, som er lettere å skjønne for lekfolk.

Boken dekker et behov der ute for kunnskap om mannens underliv og vil finne sin naturlige plass blant de andre populære vitenskapelige bøkene om kroppen.

VIKTOR BERGE

Urologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

UNIVERSITETET I OSLO

www.med.uio.no/disputaser/



NTNU

Det skapende universitet

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

LARS ANDREAS DEJGAARD

Cardiac diseases with risk of severe ventricular arrhythmias; risk stratification and impact of exercise. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 27.3.2020.

Bedømmelseskommité: Stefano Caselli, Cardiovascular Center Zürich, Sveits, Espen Holte, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og Kirsten Krohg-Sørensen, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Kristina H. Haugaa, Thomas M. Helle-Valle og Thor Edvardsen.

JAHN FREDERIK NORAAS GRUE

Automatic measurements of mitral annular motion indices. Utgår fra Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk. Disputas 1.4.2020.

Bedømmelseskommité: Peter Søgaard, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aalborg Universitet, Danmark, Cecilie Risøe, Oslo universitets-sykehus, Rikshospitalet, og Silvana Bucher Sandbakk, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Bjørn Olav Haugen, Håvard Dalen og Hans Torp.

MORTEN KRISTOFFERSEN

Pre-season training methods to increase power production in road cycling: low-cadence, maximal strength- and short-sprint training. Utgår fra Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap. Disputas 17.4.2020.

Bedømmelseskommité: Eystein Enoksen, Norges idrettshøgskole, Charlotte Suetta, Københavns Universitet, Danmark, og Siri Marte Hollekim-Strand, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Øyvind Bucher Sandbakk og Hilde Stokvold Gundersen.

UNIVERSITETET I BERGEN

www.uib.no/info/dr_grad/



FRODE HALLAND

Reproductive factors and maternal long-term mortality. Utgår fra Institutt for global helse og samfunnsmedisin. Disputas 20.3.2020.

Bedømmelseskommité: Tine Brink Henriksen, Aarhus universitet, Danmark, Bjørn Olav Åsvold, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og Marte-Helene Bjørk, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Rolv Skjærven, Nils-Halvdan Morken og Kari Klungøy.

CARL JOVAN NICOLAS PEJOVIC

No cry at birth. Neonatal resuscitation in low-resource settings: role of the laryngeal mask airway. Utgår fra Institutt for global helse og samfunnsmedisin. Disputas 27.3.2020.

Bedømmelseskommité: Ola Didrik Saugstad, Universitetet i Oslo, Marta Thio Lluch, The Royal Women's Hospital, Australia, og Thomas Halvorsen, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Thorkild Tylleskær, Mats Blennow, Hege Ersdal og Tobias Alfvén.

MARIANNE LUNDERVIK BØTHUN

Carotid intima-media thickness and cerebrovascular vasoreactivity in patients with intracranial aneurysms. A sonographic study of potential predictors for aneurysm rupture risk and delayed cerebral ischemia. Utgår fra Klinisk institutt 1. Disputas 3.4.2020.

Bedømmelseskommité: Erwin Stolz, Justus-Liebig-Universität Gießen, Tyskland, Angelika Sorteberg, Universitetet i Oslo, og Trude Gundersen, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Christian A. Helland og Lars Thomassen.

SJUR LEHMANN

Trial of labor after a previous cesarean section, Norway 1989–2014: A justified practice? Utgår fra Klinisk institutt 2. Disputas 24.3.2020.

Bedømmelseskommité: Tine Brink Henriksen, Aarhus Universitetshospital, Danmark, Ingvil Krarup Sørbye, Oslo universitetssykehus, og Francisco Gomez Real, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Svein Rasmussen, Lorentz M. Irgens, Per E. Børdahl og Elham Baghestan.

TOR HENRIK A. TVEDT

The role of interleukin-6 classical and trans-signaling in allogeneic stem cell transplantation. Utgår fra Klinisk institutt 2. Disputas 2.4.2020.

Bedømmelseskommité: Anne Ma Dyrhol-Riise, Universitetet i Oslo, Petter Quist-Paulsen, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og Hans-Peter Marti, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Øystein Bruserud og Annette K. Brenner.

HANNA FJELDHEIM DALE

Health effects of supplementation with cod protein hydrolysate. Impact on glucose metabolism and appetite in healthy subjects and gut health in irritable bowel syndrome. Utgår fra Klinisk institutt 1. Disputas 3.4.2020.

Bedømmelseskommité: Anne-Marie Aas, Universitetet i Oslo, Henrik Rasmussen, Aalborg Universitetshospital, Danmark, og Simon E. Nitter Dankel, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Gülen Arslan Lied, Jan Gunnar Hatlebakk, Trygve Hausken og Dag Arne Lihaug Hoff.

UNIVERSITETET I TROMSØ

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



JUAN CARLOS AVILES SOLIS

Identification and prevalence of adventitious lung sounds in a general adult population. Utgår fra Institutt for samfunnsmedisin. Disputas 1.4.2020.

Bedømmelseskommité: Tjard Schemer, Radboud university medical center, Nederland, Sigurd Steinsheim, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og Gro Rosvold Berntsen, Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet.

Veileder: Hasse Melbye.

CHRISTIAN WIDNES

Sex differences in placental circulation. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 3.4.2020.

Bedømmelseskommité: Anne Cathrine Staff, Obstetrikk og gynekologi, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, Sailesh Kumar, Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, The University of Queensland, Mater Mothers' Hospital, Brisbane, Australia, og Marit Helene Hansen, Institutt for klinisk medisin, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet.

Veiledere: Ganesh Acharya og Kari Flo.

ANNONSER

SYK – SKADET – UFØR

Vi har spesialisert oss innen trygderett og personskadeerstatning.

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

A Advokatfirmaet
Andersen
M.N.A.

Skippergata 33
0154 OSLO

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

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

ADVOKATFIRMAET KVANDE & CO

Advokat og lege Georg Kvande
Advokat Anette Lilleengen Kvande

HELSERETT ERSTATNINGSRETT ALMINNELIG PRAKSIS

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

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

www.advokatkvande.no

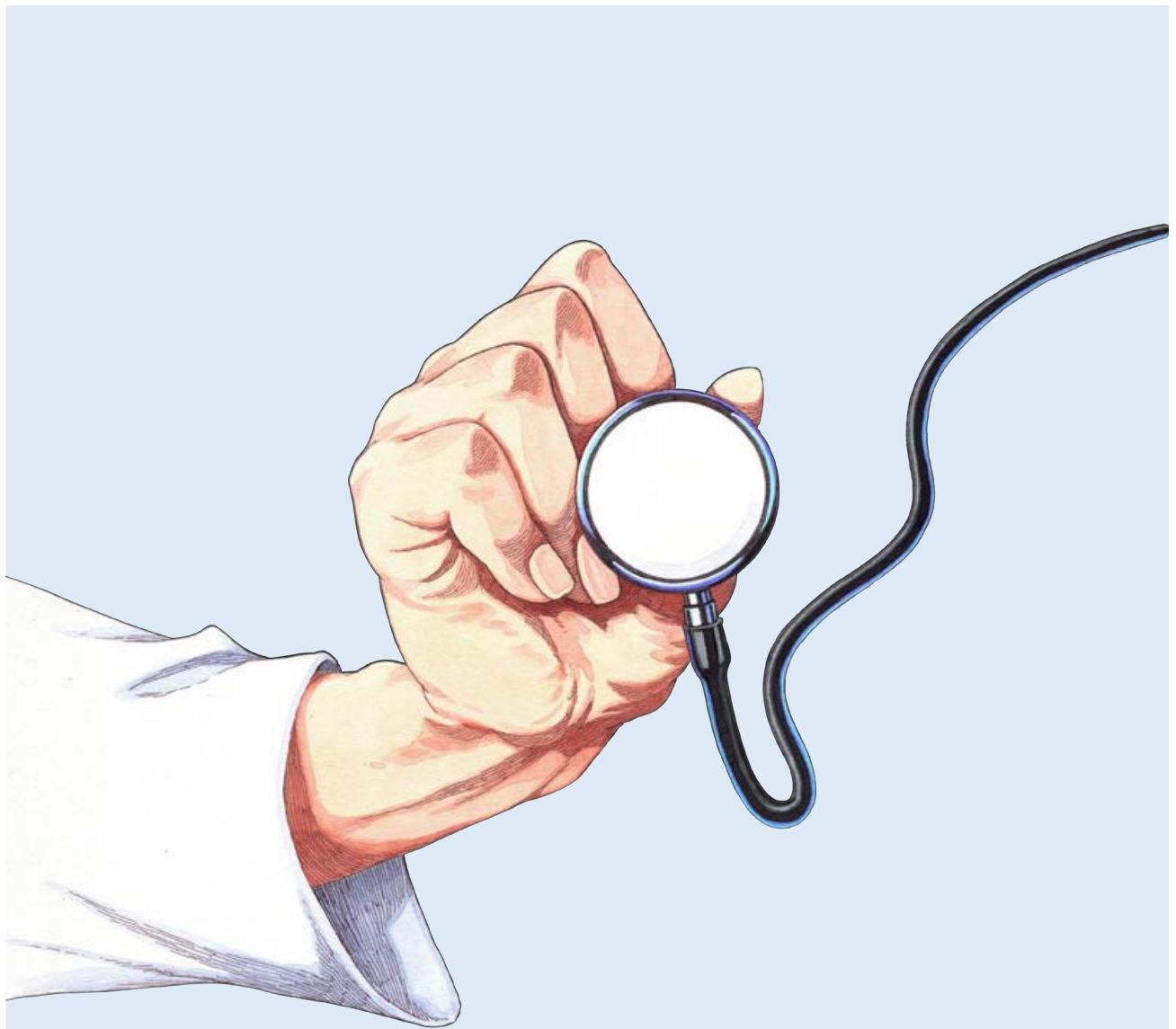


[FACEBOOK.COM/
TIDSSKRIFTET](https://www.facebook.com/TIDSSKRIFTET)

Vi publiserer daglige
oppdateringer med
nye artikler.

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

Tidsskriftet



LYTT TIL STETOSKOPET, VÅR NYE PODKAST

Hver 14. dag snakker vi med norske leger om
aktuelle problemstillinger og ny forskning.

Stetoskopet finner du der du laster ned podkast.

Legejobber

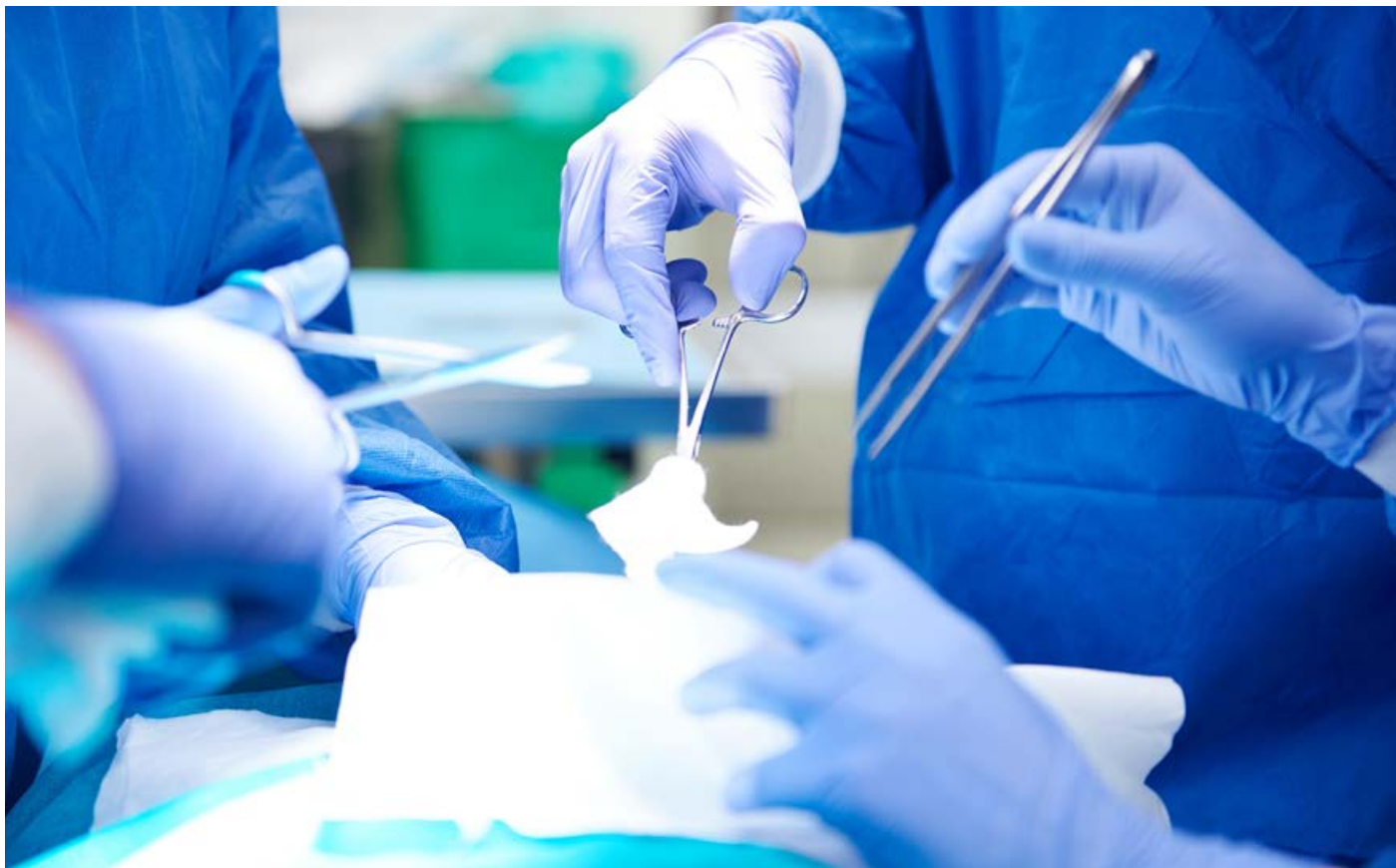


Foto: Thinkstock

12

stillingsannonser i denne utgaven

Informasjon om priser og formater finner du på legejobber.no

Legejobber.no er Tidsskriftets stillingsportal for leger.

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

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

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

ALLMENNEMEDISIN

**Lyngen kommune****Vikarlege**

Legevaktslege/fastlege i "Nordsjø" turnus. Turnus er 2 uker på og 4 uker fri. 3 leger deler en fastlegeliste.

Søknadsfrist: 17.05.2020

**Voss herad****Ledig fastlegeheimel ved Vossevangen legesenter**

Vossevangen legesenter er eit veldrive legekantor med 7 allmennlegar (5 heimlar), turnuslege, studentar fra UiB, 5 sjukepleiarar og 3 helsesekretærar med godt samarbeid i eit stort og triveleg miljø. Legesenteret er sentralt lokalisert. For meir informasjon, sjå kommunens heimeside eller Legejobber.no

Søknadsfrist: 18.05.2020

**Larvik kommune****Vikarlege, Larvik legevakt**

Larvik kommune ved Helse og Mestring søker deg som ønsker å jobbe som vikar på Larvik legevakt, og ta vakter som selvstendig næringsdrivende.

For fullstendig utlysningstekst og søknadsskjema, se <https://www.larvik.kommune.no/jobbe-hos-oss/>
Velkommen som søker!

Søknadsfrist: 20.05.2020

**BERGEN KOMMUNE****Har du lyst til å jobbe som fastlege i Arna bydel?**

For fullstendig utlysning se www.legejobber.no eller www.bergen.kommune.no/jobb

Søknadsfrist: 17.05.2020

**Karmøy kommune - Avaldsnes****Fastlege - privat praksis ledig**

En av kommunens fastlege vil nå etter mange år med godt samarbeid, avslutte arbeidet sitt. Fastlegepraksisen driftes som en solopraksis med sentral beliggenhet i Avaldsnes sentrum.

Legeskontoen er veldrevet, har godt kvalifisert hjelpepersonell og oppdatert utstyr. Listelengde er pr dags dato omlag 950 pasienter.

Mer informasjon finner du på kommunens nettsider under "ledig stilling" eller på nettannonsen på legejobber.no.

Søknadsfrist: 21.05.2020

**Oslo**

oslo.kommune.no

Fastlegehjemmel

Grorud Legesenter er et veldrevet legesenter med fire fastleger i nye arkitekttegnete lokaler med klimaanlegg. Kontoret har fire stabile og dyktige medarbeidere. Legesenteret er organisert som DA. Legeskontoen bruker InfoDoc.

Arbeidsoppgaver

- Generelle allmennmedisinske oppgaver
- Offentlige allmennmedisinske legeoppgaver ved helsestasjon inntil 7.5 time/uke er tilknyttet hjemmelen
- Deltakelse i legevaksarbeid

Nærmere opplysninger ved bydelsoverlege Tracy Karoline Harding, tlf. 21802180 eller fastlege Truls Suul Andersskog, tlf. 90858370.

Søk elektronisk via webcruiter - her finner du også fullstendig søknadstekst. Frist: 26.05.2020.

Bydel Grorud

BERGEN
KOMMUNE**Ledig fastlegehjemmel ved 3 Leger
- Arna bydel**For fullstendig utlysning se www.legejobber.no eller
www.bergen.kommune.no/jobb**Søknadsfrist: 10.05.2020**

Legejobber.no

GERIATRI

**SOLSLETTEN SYKEHJEM****Sykehjemslege 20 %**Vi søker sykehjemslege til 27 somatiske pasienter.
Stillingen innebærer arbeid på 1 formiddag/uke. Ring
ved spørsm. dagl. leder Gunn-Britt Grøvan, 95730708.**Søknadsfrist: 31.05.2020**BERGEN
KOMMUNE**Ledig fastlegehjemmel/deleliste ved Helsetorget
- Bergenhus bydel**For fullstendig utlysning se www.legejobber.no eller
www.bergen.kommune.no/jobb**Søknadsfrist: 10.05.2020**

Legejobber.no

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

NEVROLOGI

Ledig stilling



MOLDE KOMMUNE

**2 fastlegeavtaler
i Molde kommune**Det er ledig 2 stillinger som fastlege ved Midsund
legekontor fra 01.09.2020. Midsund legekontor har
lokaler ved Midsund helsesenter der også fysioterapeut,
psykiatrisk sykepleier, helsesøster og jordmor holder til.
Legekontoret har også LIS-1-lege.Søker må ha norsk autorisasjon som lege og tilfredsstillende
krav for Helforefusjon. Legene deltar i interkommunal
legevakt.**Info:** Cato Innerdal, kommuneoverlege, tlf. 926 21 245
Thomas Rakvåg, fastlege, tlf. 412 10 851**Søknadsfrist 28. mai 2020**Fullstendig utlysning finner du på: molde.kommune.no

Akershus universitetssykehus (Ahus) er et lokal- og områdesykehus for ca. 575 000 innbyggere. Hovedoppgavene er pasientbehandling, forskning, undervisning og pasientopplæring. Vi har pasienttilbud innen somatisk, psykisk helsevern og rusbehandling. «Menneskelig nær – faglig sterk» er vår visjon. Divisjon psykisk helsevern har ca. 1850 årsverk og består av sykehusavdelingene Akuttpsykiatri, Spesialpsykiatri og Alderspsykiatri, samt lokalbaserte tjenester ved fem distriktspsykiatriske sentre (DPS), Avdeling barn og unges psykiske helsevern (BUP) og Avdeling rus og avhengighet (ARA). Behandlingsstedene til de lokalbaserte tjenestene innen DPS, BUP og ARA er på Øvre Romerike, Nedre Romerike, Groruddalen, Follo og Kongsvinger. I tillegg har divisjonen en avdeling for voksenhabilitering og en forskningsavdeling.

**AKERSHUS UNIVERSITETSSYKEHUS****Overlege/spesialist i nevrologi****Vikariat i ett år med mulighet til forlengelse.**

Ønsker du en spennende stilling med mange dyktige kollegaer som brenner for faget? Vi har stort fokus på fagutvikling og ønsker ditt bidrag i dette arbeidet. Avdelingen har i dag 40 ansatte og ledes av en spesialist i nevrologi. Vi har 7 overleger med spesialiteter i nevrologi, psykiatri og fysikalsk medisin og rehabilitering. Av kvalifikasjoner ønsker vi at du har erfaring med utredning av epilepsi og gjerne kjennskap eller erfaring med avdelingens målgruppe eller habilitering. Du må beherske et skandinavisk språk da du vil jobbe i et tverrfaglig team og samarbeid på tvers i ulike fagområder er viktig for oss.

For fullstendig utlysning og link til søknadsskjema, se vår nettside eller Legejobber.no.**Søknadsfrist: 26.05.2020****UiO : Universitetet i Oslo**

ØYESYKDOMMER



Helse Vest RHF (regionalt helseforetak) har det overordna ansvaret for spesialisthelsetjenesta i Rogaland og Vestland. Helse Vest RHF eig seks helseforetak; Helse Førde, Helse Bergen, Helse Fonna, Helse Stavanger og Sjukehusapoteka Vest og Helse Vest innkjøp HF, i tillegg til Helse Vest IKT AS. Helseforetakene har om lag 27 300 medarbeidarar, omfattar femti sjukehus og institusjonar, og yter helsetenester til 1,1 million innbyggjarar.

100 % avtaleheimel i augesjukdomar i Sogndal

Full tids avtaleheimel for godkjend spesialist i augesjukdomar er ledig frå 01.10.2020.

Noverande praksis er lokalisert i Sogndal. Det er opning for å kunne lokalisere praksisen annan stad i Indre Sogn, til dømes Lærdal.

Sentrale moment i vurdering av søkjarane vil mellom anna vere:

- erfaring og praksis, medrekna erfaring som spesialist
- eigenskapar for heimelen
- innretning av praksis
- samarbeid med andre

Avtalepraksisen skal bli nytta til ordinære oftalmologiske problemstillingar (oftalmomedisin), ikkje kirurgi.

Praksis skal drivast i samsvar med den til kvar tid gjeldande rammeavtale mellom dei regionale helseforetakene og Den norske legeforening.

Avtalespesialisten skal bidra til å oppfylle "sørge for" -ansvaret til Helse Vest. Det inneber mellom anna at avtalespesialisten foretar undersøkingar, diagnostikk og behandling i medhald av regionale og nasjonale mål og prioriteringar og lovgiving, jf. punkt 4.1 i rammeavtalen.

Avtalespesialisten skal ha eit nært og forpliktande fagleg samarbeid med Helse Førde om oppgåvefordeling og for å sikre rett prioritering og gode pasientforløp. Det blir forventet at avtalespesialisten også tar imot pasientar som vert tilvist frå Helse Førde. Dette vil bli regulert nærare i den individuelle driftsavtalen. Avtalepraksisen skal i samarbeid med Helse Førde også innrettast i tråd med utviklinga i faget og korleis behovet i befolkninga utviklar seg. Eit alternativ kan vere å lokalisere praksisen i lokaler på Lærdal sjukehus.

Plassering i driftstilskotsklasse vil bli gjenstand for drøftingar mellom Helse Vest og aktuell søkjar basert på utgifter til lokalar, utstyr og naudsynt hjelpepersonell.

Driftstilskotet utgjer eit årleg beløp p.t. mellom kr. 936 840 (klasse 1) til kr. 1 395 300 (klasse 3).

Andre vilkår, rammer og føringar knytt til drift av praksis vil også bli gjenstand for drøftingar mellom Helse Vest og aktuell søkjar – før det vert gitt tilbod om avtaleheimelen.

Spørsmål om praksisen kan rettast til Rafal Jan Majlinger, tlf. 98 46 02 69

Spørsmål om heimelen kan rettast til Helse Vest ved Torleiv Bergland, tlf. 51 96 38 22.

Skriftleg søknad med relevante opplysningar, CV og sannkjende kopiar av attestar og godkjenningar skal sendast til Helse Vest RHF, Postboks 303 Forus, 4066 Stavanger.

Søknadsfrist 26. mai

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

Norges mest komplette oversikt over ledige legejobber

Her finner du ledige stillinger i offentlig og privat sektor, i alle helseforetak og kommuner i Norge

Få varsling på e-post om nye, relevante jobber

legejobber.no

 Tidsskriftet



Abonner på Tidsskriftets nyhetsbrev

HOLD DEG OPPDATERT

Ønsker du å motta vårt nyhetsbrev en gang i uken?

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

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

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/hjertetrytmeregistrering mm. Generell indremedisin.
Timebestilling/Kort ventetid/**Tlf. 63 81 21 74**/e-mail: post@barmed.nhn.no
Tilknytning NHN. **Driftsavtale.**

PSYKIATRI


Senter for Psykofarmakologi
www.psykofarmakologi.no

- PSYKOFARMAKOLOGISK POLIKLINIKK
- LEGEMIDDELANALYSER OG RUSMIDDELANALYSER
- FARMAKOGENETISKE ANALYSER

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




FORSKJELLIGE SPESIALITETER



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

Vil du annonsere for din spesialistpraksis?

Gå til www.legespesialister.no for gratis registrering på nett.

Ønsker du annonse her? Kontakt oss på post@legespesialister.no, så hjelper vi deg med utforming.



Legespesialister.no
TIDSSKRIFT FOR DEN NORSKE LEGEFORENING

Helsetjenesten balanserer



MARIT HERMANSEN
PRESIDENT

Da statsministeren trykket på den store røde knappen 12. mars, stoppet det meste i samfunnet opp. Koronaviruset gjorde at store deler av helsetjenesten ble satt på vent, mens tiden ble brukt til reorganisering, opplæring og sikring. Og alt gikk veldig fort.

Hele behandlingskjeden har på noen korte og hastige uker gjennomgått store og omfattende endringer. Styringssignalene har kommet ovenfra og organiseringen er drevet nedenfra. Vi har sett imponerende endringsvilje, kreativitet og faglig engasjement. Når vi nå står i inngangen til våren, er det med en større trygghet om og selvtillit på at vi kan håndtere det som kommer. Men mange deler av vår offentlige helsetjeneste har nå utnyttet kapasitet, og det er store regionale forskjeller i smittetrykk. Og nå signaliserer helseministeren at vi skal slippe litt opp igjen.

Denne balansegangen er krevende, men nødvendig. Veldig mange har de siste ukene måttet vente på planlagt behandling. Vi vet at det kan forringe livskvalitet og forårsake økt lidelse. Vi vet også at det rammer skjevt. På samme måte som vi nå ser at covid-19 rammer spesielt hardt i Oslo øst, vet vi at lange helsekøer vil forsterke den sosiale ulikheten i helse. Det kan bli en tung, dobbel byrde for mange. Derfor er det viktig at vi også nå bruker prioriteringsrådene og styrer innsatsen dit nøden er størst.

Økt aktivitet i helsetjenesten krever også balansegang, og kan kun skje med en nøye monitorering av smittespredningen. Betydelig økt testkapasitet er uhyre viktig. Vi må alltid ha tilstrekkelig kapasitet til å behandle

de alvorlig syke. Foretakene har levert vurdering av verstefall-scenarier. Disse viser at en ukontrollert smittespredning vil overstige den intensivkapasiteten vi har i dagens helsetjeneste. En økning i planlagt aktivitet må hele tiden veies opp mot dette.

I starten av mars var det kritisk mangel på utstyr. Situasjonen er nå litt mer under kontroll, takket være et målrettet arbeid. Men vi kan alle se at det er uoversiktlige tilstander i det internasjonale markedet, noe som kan gi utfordringer i tilgangen på utstyr og dermed påvirke vår evne til å levere helsetjenester. Vi må også nå balansere aktiviteten mot tilgangen på nødvendig smittevernutstyr. Dette må vi lære av i framtida.

Alt må kommuniseres åpent og godt, med usikkerheten og omskifteligheten som ligger i denne balansegangen. Men, den norske befolkning har vist seg både klok og robust i forløpet av pandemien. Nøkkelen er åpenhet og tillit, som gir trygghet selv i usikre tider.

Balansegang er ikke nytt for oss leger. Det er en del av vårt fag og vårt virke. Det er nå kapasitet til å dra i gang vanlig aktivitet. Det blir ikke helt som før, for vi må balansere nøye. En gradvis åpning av helsetjenesten og andre deler av samfunnet er kjærkommen. Men i dag – som i går – må vi tenke pasientsikkerhet i alt vi gjør og holde den faglige fanen høyt. Helsetjenesten må også klare denne balansen.

Så godt som alle fastleger i Norge har nå installert videoutstyr for bruk i konsultasjonene. Men også for andre leger kommer video godt med i disse dager.

Drar stor nytte av videokonsultasjoner under koronapandemien

Korona-pandemien har ført til en voldsom økning i bruken av digitale konsultasjoner med helsetjenesten. I mars økte bruken fra én uke til en annen med over 300 prosent. Tall fra Direktoratet for e-helse 26. mars, viser at helsetjenesten nå ligger på rundt 20 000 videokonsultasjoner daglig.

Også takstsystemet for video- og telefonkonsultasjoner har blitt endret frem til 1. september, sånn at det skal bli enklere for fastleger å gjennomføre konsultasjoner uten fysisk kontakt med pasientene.

Legeforeningen har i lang tid jobbet for å fremme bruk av videokonsultasjon. Leder av Legeforeningens IT-utvalg og fastlege i Florø, Kjartan Olafsson, understreker at legenes raske respons på å ta i bruk video den siste tiden, beviser det Legeforeningen har sagt lenge:

– Leger er ekstremt raske til å ta i bruk teknologiske løsninger når de er relevante, og brått ble video veldig relevant. For noen uker siden var det rundt 10 til 15 prosent av fastlegene som hadde installert video, nå er det så godt som alle.

Han har selv hatt videoutstyr tilgjengelig lenge, og brukte det i snitt én til to ganger per dag i forkant av koronautbruddet.

– Nå har jeg rundt 17–18 videokonsultasjoner hver dag, sier Olafsson.

Konvertert telefoner til video

En av hans kolleger i Florø, Normund Svoen, forteller at videokonsultasjoner har vært helt uvurderlig de siste ukene. Som Kjartan Olafsson hadde også han installert video før korona-pandemien, og overgangen til at de fleste konsultasjoner nå foregår på video, var dermed enkel.

– Jeg vet ikke hvordan vi skulle klart oss uten video nå. En del av de pasientene jeg tidligere ville ringt til, har jeg også nå konvertert over på video. Ved å kunne se pasientene, så fremstår det også mye klarere hvilken form de er i – om de er oppe og går og puster greit for eksempel, forteller Svoen.

Han påpeker også at de aller fleste pasientene også finner greit ut av å bruke video.

– Mange bruker det allerede i kontakt med barn eller barnebarn. Noen er forbauset over at de fikk til å koble seg på. Vi har fjernet pålogging med Bank ID, ettersom vi kun opererer med kjente pasienter. Da trenger de ikke å legitimere seg.

Svoen forteller også at de har et tett samarbeid med hjemmesykepleien for eldre pasienter som er ikke trygge på å bruke video. Da kan de hjelpe til med å koble seg opp på video og gjøre undersøkelser, mens han overvåker og vurderer allmenntilstanden.

– Når det gjelder eldre som er alene, så ringer jeg dem. Da gjør jeg en vurdering på om jeg må dra hjem til dem for å gjøre undersøkelser, eller om de kan komme til legekontoret. Så det er ikke sånn at vi ikke ser pasienter fysisk mer, men det er færre enn før koronautbruddet, forklarer han.

Normund Svoen forteller at det også er flere fordeler ved å bruke videokonsultasjon. Blant annet at det sparer en del tid.

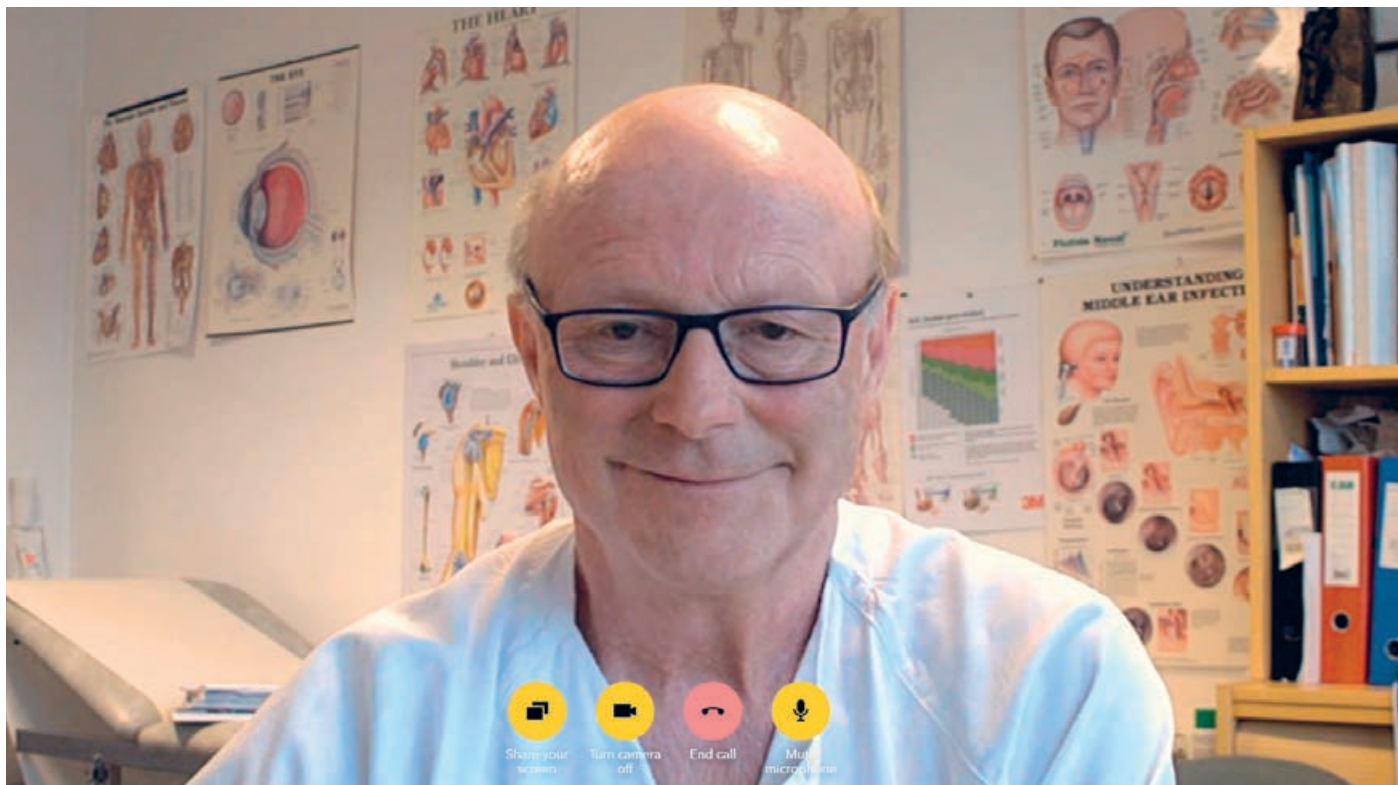
– Jeg ser på lista mi at de aller fleste videokonsultasjonene er under 10 minutter. Når du bruker video, så går du rett på sak og slipper mye formalia. Pasienten har fokuset med en gang. Så lenge du får gjort det du skal for pasienten, så er det positivt at videokonsultasjonene er kortere.

Har glede av video

Aktuelt i foreningen har også snakket med to avtalespesialister som nylig har installert videoutstyr, om denne type konsultasjoner har fungert for dem den siste tiden.

Erik Dyb Liaaen er avtalespesialist i lunge-sykdommer i Ålesund, og også medlem av Legeforeningens IT-utvalg. Korona-pandemien har ført til at han har tatt i bruk videokonsultasjoner for første gang.

– Som lungelege er jeg ganske avhengig av fysiologiske tester av pasientene, så det er



UVURDERLIG: Fastlege Normund Svoen i Florø, forteller at det har vært avgjørende å kommunisere med pasientene gjennom video under korona-pandemien. Her i video-intervju med Aktuelt i foreningen. Foto: Vilde Baugstø.

litt begrenset hvor mye jeg får gjort over video. Likevel har jeg hatt glede av å bruke videokonsultasjoner med pasienter, sier han og utdyper:

– Mange av mine pasienter har nedsatt lungekapasitet og er i risikogruppen for koronaviruset. Gjennom videokonsultasjon kan jeg berolige dem og gi råd, samtidig som jeg får et klarere bilde av hvilken tilstand de befinner seg i.

Dagene etter at myndighetene innførte restriksjoner i forbindelse med koronaviruset, har blitt betydelig annerledes, sier Liaaen.

– Vi har langt færre pasienter her enn til vanlig. Det er viktig at pasienter som har behov for det, oppsøker legekantoret, understreker han.

Gir viktig tilleggsm informasjon

Også psykiatere har fått godkjent å kunne bruke video ved psykoterapi frem til 1. september. Psykiater Bente Øvensen, som til vanlig holder til på et kontor i Oslo sentrum,

har nylig begynt å bruke videokonsultasjoner med pasientene som følge av korona-utbruddet. Nå sitter hun på hjemmekontor og følger samme timeplan som på kontoret.

«Ved å kunne se pasientene, så fremstår det også mye klarere hvilken form de er i»

NORMUDN SVOEN, FASTLEGE I FLORØ

– Jeg synes video fungerer overraskende bra, og mye bedre enn en telefonsamtale. Det å kunne se hverandre er nyttig, og det er mye tilleggsm informasjon i ansiktsuttrykk, kroppsholdning og så videre.

Øvensen opplever at flere psykiater-kolleger nå kaster seg rundt og tar i bruk videokonsultasjon.

– Pasientene er overveiende mer engstelige nå under korona-krisen. Det viktigste

vi kan gjøre er å sørge for at de får den oppfølgingen de har behov for. Vi har jo slitt med stor pågang og lange ventelister. Det er derfor kjempeviktig at vi nå ikke stopper opp med å ta inn nye pasienter.

Hun tror video kan være et nyttig supplement også i tiden etter korona.

– De fleste pasientene vil nok fortsette å komme på kontoret, men jeg ser jo noen pasienter som i perioder ikke tør å gå ut, og for dem kan det være positivt å møtes over video også i fremtiden, sier Øvensen.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Norge og resten av verden står for tiden i en alvorlig, og potensielt langvarig, krise som følge av covid-19-pandemien. Helsetjenesten står fremst i kampen mot viruset. Hvordan påvirker krisen legers arbeidsmiljø?

Forebyggende arbeidsmiljøarbeid i krisetider

Forskningsdirektør i Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI), Stein Knardahl, forteller at det er sju viktige faktorer som helsemyndighetene og ansatte i helsetjenestene bør være spesielt oppmerksomme på i tiden som kommer. Dette er faktorer som alltid gjelder, men som kan bli ytterligere forsterket under en krise.

1. Økt arbeidsmengde og arbeidstid

Den pågående krisen medfører at mange leger opplever uregelmessigheter i sin arbeidstid. De har allerede høy belastning, og den vil trolig bli større i tiden fremover.

Knardahl forklarer at arbeidsmengde kan være en konsekvens av organisering. Måten mange sykehus er utformet på, gjør for eksempel at man må kle på og av seg smittevernutstyr hver gang man skal se til en covid-19-pasient i et isolert rom. Det skaper tidspress og unødvendig bruk av verneutstyr i en krevende hverdag, og er noe det jobbes med å løse.

– Vi vet at mangel på søvn og tilstrekkelig restitusjon over tid vil ha negative konsekvenser for både helsen og for medarbeiderenes motivasjon. Det er derfor viktig at ledere med personalansvar følger godt med på hver enkeltes arbeidsbelastning, og vurderer behov for hvile eller avlastning, sier Knardahl.

Han trekker også frem mer effektiv bruk av møter og riktig bruk av ansattes tid for å fjerne tidstyver.

2. Mangel på sikker kunnskap

Det er mye som er nytt og usikkert under det pågående utbruddet av covid-19. Sykdomsbildet varierer, og vi trenger sikrere kunnskap om best behandling og rutiner, påpeker Knardahl.

– Fra et medisinsk ståsted er dette også en interessant tid. Det settes i gang kliniske studier verden over for behandling av viruset. Samtidig er det svært krevende fordi vi daglig eksponeres for tonnevis av informasjon om mulige sammenhenger, effekter og risikoer. Utfordringen er særlig at leger og annet helsepersonell må leve og jobbe under denne høye graden av usikkerhet mens de skal ta valg for berørte pasienter. Det er tøft å stå i over tid, sier Knardahl.

Han understreker at det derfor er viktig å skape gode kanaler for kunnskapsformidling fra fagmiljøene som er i forskningsfronten, slik at legene har enkel tilgang til «best practice».

3. Rollekonflikter

Rollekonflikter har bestandig vært en utfordring for helsetjenestene, og prioritering av pasienter er ikke noe nytt. Pandemien

kan likevel medføre at utfordringene kommer mer akutt og i større grad enn tidligere.

– Hva med de som ikke har covid-19? Hvordan prioritere sengeposter og mottak? Skal man slutte med elektiv behandling i påvente av flere covid-19-pasienter? Eller når man må velge mellom det man selv mener er moralsk riktig og det som er satt som gjeldende prosedyre fra helsemyndighetene, nevner Knardahl som eksempler på rollekonflikter legene kan møte.

STAMIs forskning har vist at rollekonflikter øker sannsynligheten for muskel- og skjelettsmerter, psykisk stress, sykefravær og uførepensjonering. Knardahl er derfor oppatt av at ledere må engasjere seg og gjøre tydelige prioriteringer for de ansatte.

– Den enkelte lege må ha ryggdekning, særlig ved at hun eller han ikke er alene om å ta de vanskelige valgene. Leger står i krevende valg hver dag, men i en krisesituasjon blir det ekstra mye.

4. Frykt

– Leger kan også bli redde for å selv bli syke, eller for å ta med smitte hjem til dem man er glad i. Det er en naturlig og sunn reaksjon på informasjonen vi får, for eksempel om situasjonen i Italia, eller som følge av mangel på riktig utstyr, sier Knardahl.

Han påpeker at det ikke er enkelt å fjerne



VIKITGE VURDERINGER: – Ledere med personalansvar må følge godt med på hver enkeltes arbeidsbelastning og vurderer behov for hvile eller avlastning, sier forskningsdirektør i STAMI, Stein Knardahl. FOTO: STAMI

fryktreaksjoner, men mener det er positivt for de ansatte å vite at det utstyret som brukes, holder riktig kvalitet. Det bør også kommuniseres fra ledere at ansatte skal ha tilstrekkelig tid til å ta på seg smittevernsutstyret riktig.

– Det kan også være lurt at medarbeidere tar i bruk kollegastøtteordninger. Leger har tradisjon for å gå på jobb selv om man er litt syk selv, og kanskje undertrykke frykt. Arenaer for å diskutere egen sikkerhet og lufte tankene kan være svært positivt i denne situasjonen, sier Knardahl.

5. Redusert kontroll over egen arbeidssituasjon

Relativt lav kontroll over egen arbeidshverdag er i utgangspunktet en utfordring for ansatte på mange norske sykehus. Forskning har vist at kombinasjonen av høye krav og liten kontroll, bidrar til hjerte- og karsykdom, mentale problemer, muskel- og skjelettlidelser og økt sykefravær.

– I denne situasjonen vil kontrollen gå ytterligere ned, fordi man har stort tidspress. Også kontroll over arbeidstiden går

ned med lange arbeidsdager og e-poster som må besvares. Vaktplaner kan endres på kort varsel. I en situasjon som den vi står i nå, er det dessverre vanskelig å løse dette, sier Knardahl.

6. Mangler som skaper oppgitthet, misnøye og bebreidelser

På tross av at norske sykehus tidlig nedsatte beredskapsgrupper og forberedte seg på en pandemi, vil det oppstå uforutsette problemstillinger man ikke har planlagt for.

– Når det oppstår forhold som hindrer effektiv behandling eller som truer sikkerheten til de ansatte, vil man alltid lete etter årsaker og ansvarlige. Dette kalles attribusjon. Beslutningsrammer og alternative muligheter er ofte lite kjent av de ansatte. I krisetider hvor ressursene er tøyd maksimalt, oppstår ofte oppgitthet, fortvilelse, sinne og bebreidelser, sier Knardahl.

Han påpeker at for å ikke redusere tilliten til beslutningstakere, er det viktig at helsemyndigheter og ledere begrunner og forklarer alle vurderinger som er gjort, og at det sikres åpenhet om beslutningsprosesser.

Økt innsikt kan virke dempende på usikkerheten.

7. Bortfall av viktige fellesskapsarenaer

– En stor utfordring for arbeidsmiljøet under den pågående krisen, er bortfall av viktig sosial kontakt og relasjoner. Siden vi skal holde avstand, forsvinner arenaer som lunsjen med gode og beroligende samtaler, eller avkobling med venner etter endt arbeidsdag. Mange føler seg isolert og alene med opplevelsene de står i, sier Knardahl.

Han oppfordrer alle til å forsøke å opprettholde sosiale kontaktpunkter med kolleger, gjerne gjennom telefonen eller digitale løsninger. Dette er kanskje særlig viktig for leger i kommunene som ofte jobber i mindre enheter enn på sykehusene.

INGVILD BJØRGO BERG

ingvild.bjorgo.berg@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

– Stolte av medisinstudentene

Et stort ønske om å bidra i helsevesenet, usikkerhet rundt eksamen og utenlandsforbud, er noe av det som preger medisinstudenter i Norge og utlandet under koronapandemien.

– Det er et spennende arbeid å være leder for medisinstudentene nå om dagen. Vi har fått utallige henvendelser fra studenter som ønsker å bidra i situasjonen vi står i, sier Håvard Ulsaker, leder av Norsk medisinstudentforening (Nmf).

Korona-pandemien preger norske medisinstudenter i stor grad. Håvard Ulsaker og Nmf-nestleder Xenia Cappelen, forteller at de er stolte over medisinstudentene som viser evne til å mobilisere ekstra, samtidig som de koordinerer egen studiehverdag.

– I tillegg har det vært flott å lede mange dyktige og engasjerte tillitsvalgte. Tillitsvalgte i lokallag, komiteer og nasjonalt styre har måttet ta raske og til tider vanskelige beslutninger. De har stilt opp og tatt utfordringer på strak arm. Det viser at vi har en organisasjon som fungerer godt og tillitsvalgte som gjør en ekstra innsats for medisinstudentene, sier Håvard og Xenia.

Viktig å balansere

Selv arbeider Håvard fulltid fra hjemmekontoret med Nmf, og har hatt mye å henge fingrene i den siste tiden. Xenia jobber deltid ved medisinsk intensiv på Stavanger Universitetssykehus. De ser at medisinstudenter er etterspurt arbeidskraft.

– Vi er glade for at vi får anledning til å bidra i klinikken. Samtidig kan det være utfordrende å balansere ekstraarbeid med studiet. De digitale undervisningsmetodene fungerer ikke optimalt enda, og vi venter fortsatt på mer informasjon angående eksamen. Vi vet at det blir eksamener dette semesteret og at vi må kunne pensum. Da må den enkelte student balansere jobb mot hensynet til eget studium, understreker de.

Håvard og Xenia forteller at de første dagene etter at de strenge korona-tiltakene ble satt i verk i Norge, var det mange medisinstudenter som lurte på hvordan de best kunne bidra i helsetjenesten.

– Vår anbefaling er at de som har en arbeidsgiver fra før av, bør stille seg disponibel for denne, og at man ellers bør følge med på stillingsutlysningene som kommer.



MANGE HENVENDELSER: Håvard Ulsaker og Xenia Cappelen, henholdsvis leder og nestleder i Norsk medisinstudentforening, forteller at de har mottatt utallige henvendelser fra medisinstudenter som ønsker å bidra under korona-pandemien. Foto: Thomas Barstad Eckhoff/Legeforeningen.

De har ikke inntrykk at studentene er redde for å bli smittet av korona, men Håvard legger til:

– Det er viktig å understreke at studentene må få tilstrekkelig opplæring i bruk av smittevernutstyr på arbeidsplassen.

«Det er viktig å understreke at studentene må få tilstrekkelig opplæring i bruk av smittevernutstyr på arbeidsplassen»

HÅVARD ULSAKER, LEDER AV NORSK MEDISINSTUDENTFORENING

Utenlandsstudenter og eksamen

Nmf har også fått mange henvendelser fra utenlandsstudentene, som er omfattet av utreiseforbudet for helsepersonell. Utreiseforbudet gjorde at mange fryktet at de ikke kunne dra tilbake til studiestedet sitt for å avlegge eksamen i vår.

– Der fikk Nmf og Legeforeningen gjennomslag hos Helsedirektoratet for en unntaksbestemmelse fra utreiseforbud for utenlandsstudenter som skal avlegge eksamen. Dette var gledelige nyheter. Det er viktig at de får anledning til å følge normal studieprogresjon, slik som studentene i Norge, sier Håvard.

Når dette nummeret av Tidsskriftet går

i trykken, har enda ikke eksamensavviklingen for medisinstudentene i Norge blitt avklart. Håvard og Xenia understreker at det er viktig å få dette på plass så raskt som mulig ettersom eksamensperioden for mange medisinstudenter starter for fullt etter påske.

Nmf har også gjennomført sitt første digitale landsmøte etter at korona-restriksjonene kom.

– Det fungerte overraskende godt. Vi behandlet kun formalia, men sett i etterkant kunne vi nok gjennomført enkelte politiske diskusjoner også, sier de.

Preger fremtiden som leger

Ingen av dem er i tvil om at korona-pandemien kommer til å prege denne generasjonen medisinstudenter som fremtidige leger.

– Erfaringene vi får nå er verdifulle med tanke på framtidig pandemiberedskap. Vi lærer mye om smitteoppsporing, smittevern og beredskapsorganiseringen i helsetjenesten. Dette er kompetanse vi tar med oss inn i arbeidslivet.

– I tillegg har nok mange fått et mer bevisst forhold til å vurdere nødvendigheten av undersøkelser og å forebygge overbehandling i et helsevesen som allerede står i en krevende beredskapssituasjon, avslutter Håvard Ulsaker og Xenia Cappelen.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Krever flere tiltak for å ivareta arbeidstakere under pandemien

Kravene som fremmes handler om utvidet forsikringsdekning og godkjenning av covid-19-relatert sykdom som yrkesskade.

En samlet arbeidstakerside krever utvidelse av forsikringsdekningen for ansatte som eksponeres for koronaviruset.

Bak kravet står LO Stat, UNIO, Akademikerne helse, YS og SAN. I brevet som er sendt arbeidsgiverforeningen Spekter slår forbundene fast følgende:

«Tillitsvalgte og medlemmer er svært bekymret for sitt arbeidsmiljø fremover, særlig knyttet til forhøyet risiko for smitte av covid-19. Dette blir forsterket av forventet eksponering kombinert med knapphet på smittevernsutstyr. Det er indikert fra fagpersoner at høy og hyppig eksponering i stress over tid, gir høyere risiko for alvorlig sykdomsforløp og død».

Medlemmer må sikres yrkesskadedekning

Før påske sendte Legeforeningen brev til Arbeids- og sosialdepartementet om yrkes-

relatert sykdom eller død i forbindelse med covid-19.

I brevet ber foreningen om en utvidelse av yrkessykdomsforskriften og om at det i denne forbindelse lempes på beviskravet:

«Det påhviler staten et særskilt ansvar for å legge til rette for at helsepersonell kan utføre sitt arbeid uten frykt for eget liv og helseskade. Legeforeningen ber på denne bakgrunn departementet gjøre endringer i dagens regelverk slik at helsepersonell som yter en ekstraordinær innsats for samfunnet under pandemien, sikres rettmessig yrkesskadedekning ved smitte med komplikasjoner eller død».

Begge brevene er tilgjengelig for nedlasting på legeforeningen.no.

Legeforeningen følger situasjonen tett og er i løpende dialog med tillitsvalgte, arbeidsgivere, nasjonale helsemyndigheter og andre relevante aktører. På legeforeningen.no finner du informasjon om konsekvensene av utbruddet og hvordan du kan kontakte Legeforeningen.

SAMFUNNSPOLITISK AVDELING

info@legeforeningen.no



**DEN NORSKE
LEGEFORENING**

SENTRALSTYRET 2019–2021

President Marit Hermansen
Visepresident Anne-Karin Rime
Kristin Kornelia Utne
Clara Bratholm
Ole Johan Bakke
Nils Kristian Klev
Marit Karlsen
Frøydis Olafsen
Geir Arne Sunde

SEKRETARIATSLEDELSEN

Generalsekretær Geir Riise
Samfunnspolitisk avdeling,
avdelingsdirektør Jorunn Fryjordet
Jus og arbeidsliv, avdelingsdirektør
Lars Duvaland
Medisinsk fagavdeling, avdelings-
direktør Kari Jussie Lønning
Økonomi- og administrasjons-
avdelingen, avdelingsdirektør
Erling Bakken

POSTADRESSE

Den norske legeforening
Postboks 1152 Sentrum
0107 Oslo

BESØKSADRESSE

Kirkegata 25, Oslo
Telefon: 23 10 90 00
Faks: 23 10 90 10
Oversikt over sentralstyrets
e-postadresser, se
legeforeningen.no/sentralstyret
Ansattes e-postadresser finnes på
legeforeningen.no/kontakt

Avtale med Virke om arbeidstidsordninger

Virke og Legeforeningen er enige om arbeidstidsordninger som kan benyttes under korona-pandemien for leger i private, ideelle sykehus. Avtalen tilsvarer den som er inngått med Spekter.

– Vi har hatt en ryddig dialog og blitt enige om en avtale lik den som ble fremforhandlet med Spekter. Avtalen balanserer fleksibilitet for sykehusene med forsvarlig arbeidsmiljø for legene, oppsummerer president Marit Hermansen.

Partene ble enige om avtalen onsdag 25. mars. Legeforeningen ser at de private, ideelle sykehusene har tilsvarende behov for fleksibilitet i planlegging av arbeidstid som helseforetakene i en krevende unntakssituasjon.

Avtalen omfatter en rekke private ideelle sykehus, som Diakonhjemmet Sykehus,



RYDDIG DIALOG: Avtalen balanserer fleksibilitet for sykehusene med forsvarlig arbeidsmiljø for legene. Illustrasjonsfoto: Colourbox

Haraldsplass diakonale sykehus og Betanien. Avtalen kan leses i sin helhet på legeforeningen.no

SAMFUNNSPOLITISK AVDELING

info@legeforeningen.no

Faglige medarbeidere

Tidsskriftets faglige medarbeidere representerer ulike medisinske spesialiteter og fagområder. De benyttes ved behov for medisinske råd, kommentarer og vurderinger, blant annet ved fagfellevurdering av vitenskapelige manuskripter. Mer informasjon om deres bakgrunn finnes på www.tidsskriftet.no

Andreassen, Ole A.
Aurlien, Dag
Austad, Joar
Bachmann, Ingeborg Margrethe
Backe, Bjørn
Bakken, Inger Johanne
Bartnes, Kristian
Berentsen, Sigbjørn A.
Berg, Tore Julsrud
Bergan, Stein
Berild, Dag
Berntsen, Erik Magnus
Berntsen, Gro Karine Rosvold
Birkeland, Kåre Inge
Bjørner, Trine
Bramness, Jørgen Gustav
Brantsæter, Arne Broch
Bratlid, Dag
Brattebø, Guttorm
Braut, Geir Sverre
Bretthauer, Michael
Brodal, Per Alf
Brustugun, Odd Terje
Braarud, Anne-Cathrine
Bøhmer, Ellen
Chaudhry, Farrukh Abbas
Christiansen, Rolf Espen Falk
Claudi, Tor
Dale, Ola
Dietrichs, Espen
Døllner, Henrik
Ebbing, Cathrine
Ellingsen, Christian Lycke
Engelsen, Bernt
Eri, Lars-Magne
Eskild, Anne
Faiz, Kashif
Flottorp, Signe Agnes
Flægstad, Trond
Fredheim, Olav Magnus
Fretheim, Atle
Frich, Jan

Fønnebø, Magne Vinjar
Førde, Reidun
Gilbert, Mads
Gilhus, Nils Erik
Gisvold, Sven Erik
Gradmann, Christoph
Grimsrud, Tom Kristian
Grydeland, Thomas B.
Gulbrandsen, Pål
Gulseth, Hanne Løvdal
Hagve, Tor-Arne
Hannestad, Yngvild Skåtun
Hanoa, Rolf
Hansen, John-Bjarne
Hartmann, Anders
Hasle, Gunnar
Haug, Jon Birger
Haugen, Trine B.
Haugaa, Kristina H.
Helland, Åslaug
Hilt, Bjørn
Hjartåker, Anette
Hjelmæsæth, Jøran Sture
Hofmann, Bjørn
Hokland, Bjørn M.
Holme, Øyvind
Holmøy, Trygve
Houge, Gunnar
Hunskår, Steinar
Husebekk, Anne
Høye, Anne
Høye, Sigurd
Høymork, Siv Cathrine
Haarr, Dagfinn
Haave, Per
Haaverstad, Rune
Ihle-Hansen, Hege
Iversen, Ole-Erik
Jacobsen, Geir Wenberg
Jakobsen, Jarl Åsbjørn
Jenum, Anne Karen
Johansen, Rune

Johansen, Truls E. Bjerklund
Juel, Niels Gunnar
Jørgensen, Anders Palmstrøm
Kerty, Emilia
Kirkengen, Anna Luise
Kiserud, Torvid Waldemar
Kran, Anne-Marte Bakken
Kristiansen, Ivar Sønbo
Krohg-Sørensen, Kirsten
Krohn, Jørgen Gitlesen
Kurz, Kathinka Dæhli
Kvestad, Ellen
Kørner, Hartwig
Lang, Astri M.
Larsen, Alf Inge
Larsen, Øivind
Lassen, Kristoffer
Lie, Anne Kveim
Lillebø, Kristine
Lærum, Ole Didrik
Løberg, Magnus
Madsen, Steinar
Mahesparan, Rupavathana
Manner, Ingjerd W.
Meisingset, Tore Wergeland
Meland, Eivind
Midelfart, Anna
Mørch, Kristine
Nakken, Karl Otto
Nakstad, Per Hjalmar
Nessa, John N.
Nestaas, Eirik
Nielsen, Rune
Nilsen, Kristian Bernhard
Nissen-Meyer, Lise Sofie H.
Nordbø, Svein Arne
Nordrehaug, Jan Erik
Nylenna, Magne
Olsen, Anne Olaug
Paulssen, Eyvind J.
Paus, Benedicte
Pihlstrøm, Lasse
Prescott, Trine
Pukstad, Brita Solveig
Raknes, Guttorm
Randsborg, Per-Henrik
Ranhoff, Anette Hylén
Reed, Wenche
Reiso, Harald
Retterstøl, Kjetil

Risnes, Kari Ravndal
Risøe, Cecilie
Rogne, Tormod
Rosvold, Elin Olaug
Ræder, Johan C.
Rørtveit, Guri
Salvesen, Kjell Åsmund
Salvesen, Rolf
Samersaw-Lund, Miriam May Brit
Sandberg, Mårten
Schiøtz, Aina
Simonsen, Gunnar Skov
Skjeldestad, Finn E.
Slørdal, Lars Johan
Solberg, Steinar K.
Sorteberg, Angelica
Spigset, Olav
Staff, Annetine
Steinsvåg, Sverre K.
Stray-Pedersen, Asbjørg
Sundsfjord, Arnfinn S.
Søreide, Kjetil
Tanbo, Tom G.
Thommessen, Bente
Tjønnefjord, Geir E.
Tysnes, Ole-Bjørn
Uhlig, Tillmann Albrecht
Ulvestad, Elling
Valeur, Jørgen
Viste, Kristin
Vetruhus, 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

TIDSSKRIFTETS FORMÅL

Legeforeningen utgir Tidsskrift for Den norske legeforening som medlemsblad og medisinskvitenskapelig tidsskrift. Tidsskriftet skal:

- › være et organ for medisinsk utdanning som stimulerer til faglig vedlikehold og fornyelse for legen som allmenn kliniker
- › stimulere til medisinsk forskning og fagutvikling
- › bidra til holdningsdanning hos legene
- › videreutvikle etiske og kulturelle idealer i den medisinske tradisjon
- › fremme den helsepolitiske debatt

© Tidsskrift for Den norske legeforening

Gjengivelse av artikler, tabeller og illustrasjoner krever som hovedregel skriftlig tillatelse fra forfatterne og redaksjonen, og med Tidsskrift for Den norske legeforening som kildeangivelse.

For alle vitenskapelige artikler innsendt etter 1.1.2020 gjelder åpen tilgang-lisensen CC BY-ND 4.0. Artiklene vil være merket med denne lisensen. Bilder, illustrasjoner og andre elementer er også omfattet av lisensen dersom ikke annet er angitt i bildeteksten. Dersom elementer er rettighetsbelagt, må man kontakte rettighetshaver for gjenbruk.

REDAKSJONEN

Sjefredaktør Are Brean
Assisterende sjefredaktør Ragnhild Ørstavik
Redaksjonssjef Cathrine Idsøe
Digitalsjef Einar Ryvarden
Markedssjef Ellen Bye Knutsen
Vitenskapelig redaktør Siri Lunde Strømme
Medisinske redaktører
Lars Frich, Petter Gjersvik, Inge Rasmus Groote, Erlend Hem, Mette Kalager, Marton König, Lise Skogstad Loftsgaard, Sofie Paus, Tor Rosness, Martine Rostadmo, Øyvind Stople Sivertsen, Kari Tveito, Liv-Ellen Vangsnes
Produksjonssjef Berit Seljebotn
Grafisk designer Hilde Lorentzen
Journalister Lisa Dahlbak Jacobsen, Irene Thoresen Rønold
Manusredaktører
Marit Fjellhaug Been, Stig Rognes
Tekniske redaktører Julie Didriksen, Gunn Marit Seberg, Paulina Ślusarczyk
Redaksjonskonsulent
Jorunn B. Kvarme
Markedskoordinatorer
Njål H. Anderssen, Tina Bjørnstad
Faste medarbeidere
Haakon B. Benestad, Kristoffer Brodwall, Kathrine Frey Frøslie, Ruth Halsne, Martin Hotvedt, Rita Gamlem Kristiansen, Charlotte Lunde, Stian Lydersen, Kåre Moen, Petter Morten Pettersen, Are Hugo Pripp, Jannike Reymert, Jo Røislien, Rune Skogheim, Eva Skovlund, Ketil Slagstad, Marianne Rikshem Stavseth, Mats Julius Stensrud, Christina Svanstrøm, Elisabeth Swensen, Magne Thoresen, Kari Toverud, Marit Tveito, Odd Aalen
Redaksjonskomité
Jeanette Solheimslied Bjørke-Bertheussen, Mette Brekke (leder), Cathrine Ebbing, Ane Brandtzæg Næss, Stian Wendelborg, Torben Wisborg

KONTAKT

Besøksadresse
Kirkegata 25, Oslo

Postadresse
Postboks 1152 Sentrum
0107 Oslo

Sentralbord: 23 10 90 00
www.tidsskriftet.no

redaksjonen@tidsskriftet.no
annonser@tidsskriftet.no
oversettelse@tidsskriftet.no

Utgiver
Den norske legeforening
Generalsekretær Geir Riise

Opplag 32 500
Antall utgivelser 18 numre per år
ISSN 0029-2001

Grafisk produksjon 07 Media

I NESTE NUMMER

Døende sykehemspasienter med covid-19

Covid-19 og sykehusutbygging

Doseberegning av cytostatika

Anafylaksi mot kontrastmiddel

Nøytropeni og antipsykotika



REDAKTØRANSVAR

Tidsskriftet redigeres etter redaktørplakaten, og alt som publiseres representerer forfatterens synspunkter. Disse samsvarer ikke nødvendigvis med redaksjonens eller Den norske legeforenings offisielle synspunkter med mindre dette kommer særskilt til uttrykk.



Tidsskriftet er medlem av Committee on Publication Ethics (COPE) – www.publication-ethics.org. Vi følger retningslinjene derfra og fra Vancouver-gruppen (International Committee of Medical Journal Editors) – www.icmje.org. Tidsskriftet er medlem av Den Norske Fagpresses Forening (www.fagpressen.no) og Tidsskriftforeningen (www.tidsskriftforeningen.no).



Dymista® - en klasse for seg¹

Flutikasonpropionat/azelastinhydroklorid

- Signifikant mer effektiv symptomlindring enn nasalt steroid alene til pasienter med allergisk rhinitt²
- Effekt på både nese- og øyesymptomer²
- Effekt etter 5 minutter^{*3}

* Innsettende effekt målt etter skåring av totale nesesymptomer (TNSS).

Steroid
+
antihistamin

Dymista®

flutikasonpropionat/azelastinhydroklorid



Utvalgt sikkerhetsinformasjon (basert på SPC godkjent av SLV: 31.05.2018)⁴

Indikasjoner: Symptomlindring ved moderat til alvorlig sesongrelatert og helårlig allergisk rhinitt hvis monoterapi med enten intranasalt antihistamin eller glukokortikoid ikke er tilstrekkelig.

Forsiktighetsregler: Nøye overvåking av pasienter med synsforandringer eller med tidligere økt okulært trykk, glaukom og/eller katarakt.

Bivirkninger: Svært vanlige (>1/10): Neseblod. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Hodepine, dysgeusi (ubehagelig smak) og ubehagelig lukt.

C Dymista «Meda»

Lokalt antihistamin + kortikosteroid.

ATC-nr.: R01A D58

NESESPRAY: 1 dose inneholder: Azelastinhydroklorid tilsv. azelastin 125 µg, flutikasonpropionat 50 µg, dinatriumedetat, glyserol, mikrokrySTALLIN cellulose, karmellosennatrium, polysorbat 80, benzalkoniumklorid, fenyletylalkohol, renset vann. **Indikasjoner:** Symptomlindring ved moderat til alvorlig sesongrelatert og helårlig allergisk rhinitt, hvis monoterapi med enten intranasalt antihistamin eller glukokortikoid ikke er tilstrekkelig. **Dosering: Voksne og ungdom ≥12 år:** Regelmessig bruk er viktig for full terapeutisk effekt. Kontakt med øynene må unngås. En spray i hvert nesebor 2 ganger daglig (morgen og kveld). Behandlingsvarighet bør være i overensstemmelse med allergeneksponeringsperioden. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt lever- og nyrefunksjon: Data foreligger ikke. Barn <12 år: Anbefales ikke da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. Eldre: Dosejustering er nødvendig. **Administrering:** Til nasal bruk. Flasken bør ristes forsiktig før bruk i ca. 5 sekunder ved å vende den opp og ned. Før første gangs bruk må sprøyten klargjøres ved å trykke pumpen ned og slippe 6 ganger. Er det >7 dager siden bruk, må den klargjøres på nytt. Etter at nesen er pusset skal oppløsningen sprøytes inn i hvert nesebor mens hodet bøyes fremover. Spraytuppen tørkes av og beskyttelseshetten settes på plass etter bruk. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Systemiske effekter av nasale kortikosteroider kan forekomme, særlig ved bruk i høye doser over lang tid. Mulige systemiske effekter kan omfatte Cushings syndrom. Cushinglignende trekk, adrenal suppresjon, veksthemming hos barn og unge, katarakt, glaukom, og mer sjeldent, en rekke psykiske eller atferdsmessige effekter, som omfatter psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon og aggresjon (særlig hos barn). Ved alvorlig leversykdom er det sannsynlig at systemisk eksponering for flutikasonpropionat er økt. Dette kan medføre høyere forekomst av systemiske bivirkninger og forsiktighet bør utvises. Behandling med høyere doser enn anbefalt kan medføre klinisk signifikant adrenal suppresjon. Ved bruk av doser som er høyere enn anbefalt, bør det vurderes å bruke ytterligere systemiske kortikosteroider i perioder med stress eller elektiv kirurgi. Det er rapportert veksthemming hos barn som får intranasale kortikosteroider i godkjente doser. Det anbefales at veksten hos ungdom overvåkes regelmessig. Ved hemmet vekst, skal dosereduksjon vurderes. Nøye overvåking er påkrevet hos pasienter med synsforandringer eller med tidligere økt okulært trykk, glaukom og/eller katarakt. Synsforstyrrelser kan forekomme ved bruk av systemiske og topiske kortikosteroider. Ved symptomer som tåkesyn/andre synsforstyrrelser skal pasienten vurderes for henvisning til øylege for evaluering av mulige årsaker, som grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs kororetinopati (CSCR). Hvis det foreligger grunn til å tro at binyrefunksjonen er nedsatt, skal det utvises forsiktighet ved overføring av pasienter fra systemisk steroidbehandling til Dymista. Hos pasienter med tuberkulose, enhver type ubehandlet infeksjon eller som nylig har gjennomgått kirurgisk inngrep, eller fått skade på nese eller munn, skal mulige fordeler ved behandling veies opp mot mulig risiko. Inneholder benzalkoniumklorid som kan forårsake iritasjon av neselinnen og bronkospasmer. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Lege-middelverket om relevante interaksjoner, se R01A D58. **Flutikasonpropionat:** Det er rapportert klinisk signifikante interaksjoner ved samtidig bruk av rifonavir, med systemiske kortikosteroidbivirkninger. Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere, inkl. kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske kortikosteroidbivirkninger. Kombinasjon bør unngås med mindre fordel oppveier økt risiko. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter. Under normale omstendigheter er det lave plasmakonsentrasjoner av flutikasonpropionat etter intranasal dosering pga. omfattende first pass-metabolisme og høy systemisk clearance via CYP3A4 i tarm og lever. Klinisk signifikante interaksjoner er derfor lite sannsynlig. Det tilrådes forsiktighet ved samtidig administrering av en potent CYP3A4-hemmer (f.eks. ketokonazol), pga. potensielt økt systemisk eksponering av flutikasonpropionat. **Azelastinhydroklorid:** Anbefalte nasale doser fører til svært lav systemisk eksponering. Det skal likevel utvises forsiktighet ved samtidig bruk av sedativa, alkohol eller legemidler med virkning på sentralnervesystemet, da sedativ effekt kan øke. **Graviditet, amning og fertilitet:** Graviditet: Det er ingen eller begrenset data om bruk av azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat hos gravide. Bør bare brukes under graviditet hvis potensiell fordel oppveier potensiell risiko for fosteret. **Amning:** Det er ukjent om nasalt administrert azelastinhydroklorid/metabolitter eller flutikasonpropionat/metabolitter utskilles i morsmelk. Bør bare brukes ved amning hvis potensiell fordel oppveier potensiell risiko for den nyfødte/spedbarnet. **Fertilitet:** Begrenset data. **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Neseblod. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Hodepine, dysgeusi (ubehagelig smak) og ubehagelig lukt. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Ubehag i nesen (inkl. neserirritasjon, stikk, kløe), nysing, nesetørhet, hoste, tørr hals, halsirritasjon. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Munn tørrhet. Svært sjeldne (<1/10 000): Hypersensitivitet, inkl. anafylaktiske reaksjoner, angioødem (hevelser i ansikt eller tunge og hudutslett), bronkospasme, svimmelhet, søvnighet, glaukom, økt intraokulært trykk, katarakt, nasal septumperforasjon, slimhinneerosjon, kvalme, utslett, kløe, elveblest, fatigue (tretthet, utmattelse), svakhet. **Ukjent frekvens:** Tåkesyn, nesedør. Systemiske effekter kan forekomme, særlig ved bruk i høye doser over lang tid. Det er rapportert veksthemming hos barn som får nasale kortikosteroider. Det er mulig med veksthemming hos ungdom også. I sjeldne tilfeller er det observert osteoporose ved bruk av nasale kortikosteroider over lang tid. **Overdosering/Forgiftning:** Ved nasal administrering forventes det ikke overdoseringsreaksjoner. **Symptomer:** Administrering av høyere doser enn anbefalt over en lengre periode, kan føre til midlertidig binyrebarksuppresjon. Binyrebarkfunksjonen vil gjenopprettes i løpet av få dager, og kan kontrolleres ved å måle kortisol i plasma. Ved overdosering eller utilsiktet oralt inntak, kan det forventes forstyrrelser i sentralnervesystemet (inkl. sløvhet, forvirring, koma, fokale og hypotensjon), forårsaket av azelastinhydroklorid. **Behandling:** Symptomatisk. Avhengig av svelget mengde, anbefales mageskylling. Se Giftinformasjonens anbefalinger. For azelastin R01A C03 og glukokortikoider H02A B. **Egenskaper:** Klassifisering: H₁-antagonist (azelastin) og kortikosteroid (flutikason). **Virkningsmekanismer:** Azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat har forskjellige virkningsmekanismer og viser synergistiske effekter mhp. forbedring av allergisk rhinitt og symptomer på rhinokonjunktivitt. Flutikasonpropionat er et syntetisk trifluorert kortikosteroid med svært høy affinitet til glukokortikoidreseptoren, og med potent antiinflammatorisk virkning. Azelastin har potent, langtidsvirkende anti-allergisk effekt, og har mastcellestabiliserende og antiinflammatoriske egenskaper. Hemmer syntese eller frigjøring av kjemiske mediatorer kjent for å være involvert i tidlige og sene stadier av allergiske reaksjoner, f.eks. leukotriener, histamin, plateaktiverende faktor (PAF) og serotonin. Lindring av nasale allergiske symptomer i løpet av 15 minutter. **Absorpsjon:** Etter intranasal administrering av 2 doser i hvert nesebor, er gjennomsnittlig C_{max} 194,5 ± 74,4 pg/ml for azelastin og 10,3 ± 3,9 pg/ml for flutikasonpropionat, og gjennomsnittlig AUC er 4217 ± 2618 pg/ml pr. time for azelastin og 97,7 ± 43,1 pg/ml pr. time for flutikason. T_{1/2} etter en enkelt dose er 0,5 time for azelastin og 1 time for flutikason. **Proteinbinding:** Flutikasonpropionat: 91%. Azelastin: 80-90%. **Fordeling:** Flutikasonpropionat: Vd₀₋₁ ca. 318 liter. Azelastin: Stort Vd. **Halveringstid:** Flutikasonpropionat: Eliminasjonshastigheten for i.v. administrert flutikasonpropionat er lineær i doseområdet 0,25-1 g, og karakteriseres ved høy plasmaclearance (Cl=1,1 liter/minutt). C_{max} reduseres med ca. 98% i løpet av 3-4 timer, og bare lave plasmakonsentrasjoner er forbundet med terminal t_{1/2} på 7,8 timer. Azelastin: Ca. 20-25 timer for azelastin og ca. 45 timer for den aktive metabolitten. **Metabolisme:** Flutikasonpropionat elimineres hurtig fra systemisk sirkulasjon, hovedsakelig via CYP3A4. Azelastin metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4, CYP2D6 og CYP2C19. **Utskillelse:** Flutikasonpropionat: Hovedsakelig via galle. Azelastin: Utskillelse skjer hovedsakelig via feces. **Refusjon:** R01A D58, 22 Flutikason, kombinasjoner. **Refusjonsberettiget bruk:** Symptomlindring ved moderat til alvorlig sesongrelatert og helårlig allergisk rhinitt hvis monoterapi med enten intranasalt antihistamin eller glukokortikoid ikke er tilstrekkelig. **Refusjonskode:** ICPC: R97, allergisk rhinitt. **Vilkår nr.:** -. ICD: J30, vasomotorisk og allergisk rhinitt. **Vilkår nr.:** -. **Vilkår:** Ingen spesifisert. **Pakninger og priser:** 120 doser (glassflaske) kr 248,40. 3 x 120 doser (glassflaske) kr 672,70.

Sist endret: 03.12.2019

Basert på SPC godkjent av SLV: 31.05.2018

Referanser:

1. Dymista SPC (31.05.2018), avsnitt 5.1
2. Meltzer E, Ratner P, Bachert C et al. Clinically relevant effect of a new intranasal therapy (MP29-02) in allergic rhinitis assessed by responder analysis. Int Arch Allergy Immunol 2013;161:369-77.
3. Bousquet J, Meltzer E, Couroux P et al. Onset of action of the fixed combination intranasal azelastine-fluticasone propionate in an allergen exposure chamber. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6(5):1726-32.
4. Dymista SPC (31.05.2018), avsnitt 4.1, 4.4 og 4.8.

Hagaløkkveien 26, PB 194 1371 Asker
mylan.no | www.dymista.no

 Mylan

R01A

Foto: Bird E

2020-10-146