



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING



Blødersykdom

Pasienter med blødersykdom kan også trenge kirurgi

Nordisk samarbeid om organtransplantasjon

Behandling av akutt myelogen leukemi hos eldre

De som trenger oss mest



ARE BREAN
SJEFREDAKTØR

Tilgang til lik medisinsk hjelp er ikke en realitet for alle i Norge i dag. Den kanskje mest sårbare gruppen i landet – papirløse migranter – er nemlig unntatt. Det sørger et nasjonalt regelverk for. Det slår fast at deres rett til helsehjelp er begrenset til øyeblikkelig hjelp og helsehjelp som ikke kan vente.

Legens plikt til å hjelpe er helt grunnleggende i vår yrkesetikk. Både menneskerettighetene og den universelle legeeden slår fast at medisinsk hjelp skal baseres på behov, ikke på status. Når nasjonalt regelverk strider mot dette, settes leger og andre helsearbeidere i en umulig skvis. Derfor har Legeforeningen, Sykepleierforbundet og Psykologforeningen gått sammen om et felles opprop. Der oppfordres norske myndigheter til å gi papirløse mennesker reell tilgang til helsehjelp, basert på helsefaglige vurderinger, yrkesetikk og menneskerettigheter. Det handler om rettighetene til noen av de aller mest behovstrengende blant oss. Vi i Tidsskriftet støtter oppropet. Gi din signatur, du også: www.papirløse.org.

LES I DETTE NUMMERET

Kirurgi ved blødersykdom

Pasienter med alvorlig blødersykdom lever lenger enn før, noe som skyldes bedre medisinsk behandling. Dette innebærer at flere får livsstils- eller aldersrelaterte sykdommer som krever kirurgi. I perioden 1997–2014 fikk 286 slike pasienter utført 825 kirurgiske inngrep med en økning fra 21 i 1997 til 66 i 2014. Antall ortopediske inngrep varierte noe fra år til år. Dette viser nasjonale registerdata fra Oslo universitetssykehus.

Leger med liten erfaring med blødersykdom vil i økende grad komme i kontakt med slike pasienter og må samarbeide med hematologer for å gi bløderne best mulig behandling.

SIDE 709

Scandiatransplant 50 år

Alle organtransplantasjoner i Norge foregår på Oslo universitetssykehus, og mange av organene kommer fra nylig avdøde donorer i et av våre naboland. Dette er gjort mulig gjennom et nordisk samarbeid om utveksling av organer for transplantasjon. Samarbeidet har bl.a. gjort det mulig å skaffe HLA-forlikelige nyrer langt raskere til pasienter med bredt reagerende HLA-antistoffer. Organisasjonen Scandiatransplant, som i år feirer sitt 50-årsjubileum, har medvirket til at nordisk transplantasjonsmedisin er blant de fremste i verden.

SIDE 744

Akutt myelogen leukemi hos eldre

Akutt myelogen leukemi rammer alle aldersgrupper, men er vanligst hos eldre over 65 år. Sykdommen har vært assosiert med kort levetid og få behandlingsalternativer. Forskning på nyere behandlingsmetoder viser at også mange av de eldre pasientene kan ha god nytte av leukemirettet behandling. Selv om langtidsprognosen er dårlig, vil behandlingen kunne gi lengre levetid og bedre livskvalitet.

SIDE 718

FORSIDE



Illustrasjon © Tord Torpe

«Alt vatn vil mot havet, men somme strau-
mar gjer ein lurt i å stogga. Å samanlikna
A: eit oversvømt bad med B: eit sår som ikkje
vil stoppa å blø, vil på mange måtar vera
å undergrava alvoret i B. Likevel ligg der ein
kategorisk likskap mellom dei to. Og frå eit
humanistisk perspektiv kan ein vanskeleg
hevda at mennesket alltid bør lata naturen
gå sin gang.»

Dette sier Tord Torpe, som har illustrert
forsiden. Mer av Torpes kunst kan du finne
på hans hjemmeside www.tordtorpe.com

Fra redaktøren

- 683 Rot i medisinskapet
Are Breaun

DEBATT

Kommentarer

- 684 Hvor stor andel av traumepasientene bør undersøkes
med CT?
Bjørn Einar Nielssen
Tilsvaret: *Torben Wisborg*

- 685 Renal fibromuskulær dysplasi og hypertensjon
Arnt Jakobsen og medarbeidere
Tilsvaret: *Martin Sommer og medarbeidere*

- 686 Informasjon om behandlingsgrunnlaget etterlyses
Inger Hjørdis Bleskestad, Geir Sverre Braut

Palliativ oppfølging til barn med univentrikulære hjerter
Anja Lee

Tilsvaret: *Helge Waal, Jørg G. Mørland*

Rettelse

Debatt

- 690 Tilgang til helsedata er ikke lett
Jørgen G. Bramness

- 691 Benzodiazepiner i akuttpsykiatrisk behandling
Arne Vaaler

- 694 Netthinneblødninger og filleristede spedbarn
Olav H. Haugen

- 695 Til styret i Norsk barnelegeforening
Knut Wester

- 696 Svar til Wester fra Norsk barnelegeforening
Ketil Størdal

Kronikk

- 697 Klimakrisen – vårt ansvar som leger
*Gunnar Kvåle, Knut Mork Skagen, Lars T. Fadnes,
John Gunnar Mæland*

- 700 Farmakogenetikk i persontilpasset legemiddelbehandling
Silja Skogstad Tuv, Kristin Nordal, Nils Tore Vethe, Stein Bergan

VITENSKAP

Fra andre tidsskrifter

- 706 Trygt å bli gravid etter dødfødsel

- 707 Humane pancreasceller kan endres til insulinproduserende
celler i mus

- 708 Epikutan immunterapi mot peanøttallergi
Introner fremmer cellers overlevelse ved sult

Originalartikler

- 709 Kirurgiske inngrep hos pasienter med alvorlig blødersykdom 1997–2014
May-Linn Fauske Andersen, Pål Andre Holme, Geir E. Tjønnfjord
- 713 Bruk av botulinumtoksin A til barn med cerebral parese
Anne Elisabeth Ross Raftemo, Arani Mahendran, Sandra Julsen Hollung, Reidun Birgitta Jahnsen, Stian Lydersen, Torstein Vik, Guro Lillemoen Andersen

Klinisk oversikt

- 718 Behandling av akutt myelogen leukemi hos eldre
Håkon Reikvam, Jakob Dalgaard, Silje Johansen, Tor Henrik Anderson Tvedt, Øystein Bruserud
- 722 Essensiell tremor
Karoline Flengsrud, Mathias Toft, Espen Dietrichs

Noe å lære av

- 726 En mann i 70-årene med ryggmargsskade, feber og delirium
Hilde Marie Torgauten, Petter Schandl Sanaker, Tiina Rekand
- 730 En kvinne i 40-årene med bekkensmerter og uklare MR-funn
Marte Karen Brattås, Hilde Kollsete Gjelberg, Vernesa Dizdar, Nils Vetti, Liv-Turid Bertelsen, Håkon Reikvam

Kort kasuistikk

- 736 Tubulointerstitiell nefritt og uveitt-syndrom
Jens Vikse, Svein Joar Auglænd Johnsen, Bjørnar Rønning, Klaus Wildhagen, Kjartan Bryne, Roald Omdal

Medisin og tall

- 739 La oss være pragmatiske
Mats Julius Stensrud

MAGASIN

Intervju

- 740 Endelig hjerne – uendelig univers
Christina Svanstrøm

Essay

- 744 Scandiatransplant 50 år – et vellykket nordisk samarbeid om organtransplantasjon
Arnt Jakobsen, Torbjørn Leivestad, Per Pfeffer, Erik Thorsby

Språkspalten

- 749 Nesens valvula – misforstått betegnelse på komplekst område
Eirik Mathisen, Mads Henrik Strand Moxness

Tidligere i Tidsskriftet

- 750 Synlig berusede høns
En ytterst tåpelig dans

Anmeldelser

- 751 Bøker

Ph.d.-disputaser

- 753 Avlagte doktoravhandlinger

Minneord

- 755 Minneord

ANNONSER

- 757 Legejobber
- 765 Kurs og møter
- 767 Spesialister

AKTUELT I FORENINGEN

Fra presidenten

- 769 Spesialitetskomiteene sikrer en nasjonal spesialistutdanning
Marit Hermansen

Aktuelt

- 770 Ung spesialitet med stor bredde
- 771 Klart for allmenntmedisinsk våruke
- 772 Fredsprisvinneren viste henne vei
- 774 Nyttig kurs om hvordan håndtere feil
- 775 – Viktig at universitetene beholder sin akademiske frihet i medisnutdanningen

FAVORITTER. UTEN LAKTOSE.



**Smaker som originalen.
Brukes som originalen.**

Selv om du må kutte ut laktose, betyr ikke det at du må kutte ut alt som smaker godt. De laktosefrie produktene fra TINE har den gode smaken du kjenner fra før, og brukes på samme måte i matlagingen som du er vant til. Se etter dem i din nærbutikk.



legejobber.no

Norges mest komplette stillingsportal for leger

UTVALGTE STILLINGER

SYKEHUSET INNLANDET HF

Overlege, psykiatri

Frist 21. mai.

ØYSTRE SLIDRE KOMMUNE

Fastlegehjemmel

Frist 20. mai

**UNIVERSITETSSYKEHUSET
NORD-NORGE HF**

Lege i spesialisering,
indremedisin

Frist 24. mai

**UNIVERSITETSSYKEHUSET
NORD-NORGE HF**

Lege i spesialisering,
lungemedisin

Frist 24. mai

**OSLO KOMMUNE,
BYDEL FROGNER**

Fastlegehjemmel

Frist 19. mai

**LOVISENBERG DIAKONALE
SYKEHUS**

Overlege, gastroenterologi

Frist 16. mai.

ARSANA AS

Lege i bedriftshelsetjenesten

Frist snarest

HELSE BERGEN HF

Lege i spesialisering, onkologi

Frist 13. mai

MODUM BAD

Overlege, psykiatri

Frist 24. mai

LARVIK KOMMUNE

Fastlege, deleliste

Frist 28. mai

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

Rot i medisinskapinget

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Legemidler trenger ikke å lege noe som helst, og udokumenterte kosttilskudd får lov til å fremstå som legemidler. Taperne er norske forbrukere og pasienter.

Et legemiddel skal, ifølge Ebers papyrus fra omkring 1500 f.Kr. ha tre bestanddeler: et virksomt stoff, et bindemiddel og dertil velsmakende stoffer (1). De var nøye, de gamle egypterne. I våre dager er vi ikke så nøye. Ifølge norske myndigheter er nemlig legemidler produkter «som kan brukes til å forebygge eller behandle sykdom, eller som påstås virke på denne måten» (min uthevelse) (2). I henhold til gjeldende regelverk er det altså ikke nødvendig at et legemiddel inneholder noe virksomt stoff i det hele tatt – eller har noen som helst fysiologisk effekt, for den del.

«Det synes å være nærmest fritt frem i markedsføringen av kosttilskudd direkte til forbruker»

Dermed kan vi holde oss med myndighetsgodkjente legemidler som beviselig ikke leger noe som helst, slik som «homøopatiske legemidler» (3). I tillegg har vi en skog av legemiddelklasser som kanskje eller kanskje ikke har virksomme stoffer. For «plantebaserte legemidler med veletablert bruk» kreves eksempelvis ingen kliniske effektstudier, kun at preparatet (eller lignende preparat) har hatt en veletablert medisinsk bruk i minst ti år, at det har en «anerkjent virkning» og at det er tilstrekkelig sikkert (2). For «tradisjonelle plantebaserte legemidler» kreves heller ingen strenge effektstudier, kun at produsenten kan vise til sikker bruk i 30 år. For «naturlegemidler», derimot, kreves det at preparatet inneholder et virkestoff (!), men dette må ha et «naturlig utspring» og ikke være «for bearbeidet» (2, 3). Har preparatet vært i bruk i mer enn 30 år, kreves verken klinisk, farmakologisk eller toksikologisk dokumentasjon (2, 3).

Om dette virker forvirrende, gjør det ikke saken bedre at kosttilskudd, som ofte har en svært utydelig grense mot plantebaserte legemidler, ikke klassifiseres som legemidler. Kosttilskudd reguleres av en egen forskrift, som slår fast at disse er «konsentrerte kilder av vitaminer og mineraler eller andre stoffer med en ernæringsmessig eller fysiologisk effekt» (4). Med andre ord: Legemidler, som altså ikke trenger å ha fysiologisk effekt, godkjennes og kontrolleres av Legemiddelverket, mens kosttilskudd, som per definisjon har en fysiologisk effekt, kontrolleres av Mattilsynet og har ingen godkjenningsinstans (4). I tillegg er det fri markedsføring av kosttilskudd,

så lenge produsenten ikke «påstår eller gir inntrykk av at produktet forebygger, leger eller lindrer sykdom» (4).

Mens konvensjonelle legemidler er underkastet svært strenge markedsføringsregler, synes det å være nærmest fritt frem i markedsføringen av kosttilskudd direkte til forbruker. Med glade pasienthistorier, pseudovitenskapelige termer, «faktarammer» og bilder av «forskere» i hvite frakker overselges produkter fullstendig uten klinisk dokumentasjon. Målgruppen er ofte sårbar. Blant disse er mennesker som har, eller er engstelige for å få, alvorlig hjernesykdom (5, 6), uhindret av det faktum at ingen seriøse studier har vist effekt av noen kosttilskudd på demens eller kognitiv svikt (7). Heller ikke naturlegemidlene er uproblematisk i så henseende, selv om påstandene er mindre drøye.

At denne dels ulogiske regeljungelen har uhensiktsmessige konsekvenser, er det liten tvil om. Det er ille nok at alt fra ren svindel til mulig effektiv, men udokumentert, legemiddelbehandling sauses sammen i lite forståelige statlige reguleringsordninger. Verre er at de negative helsekonsekvensene av flere av de aktuelle midlene etter hvert er veldokumentert. En 22 år lang oppfølgingsstudie av mer enn 38 000 amerikanske kvinner viste økt total mortalitet hos de som benyttet kosttilskudd (8). En Cochrane-oppsummering viste at tilskudd av flere antioksidanter, som betakaroten, vitamin E og vitamin A, er assosiert med økt mortalitet (9). I en nyere stor kohortstudie av pasienter med kurabel kreft var bruk av komplementær medisin (inkludert ulike former for kosttilskudd) assosiert med høyere risiko for død og mindre bruk av konvensjonell behandling (10). I en nyere norsk studie inneholdt 23 % av de analyserte kosttilskuddene flere ulike dopingmidler, legemidler og/eller ulovlige mengder koffein (11). Dette er fakta som produsentene uten konsekvenser glatt kan se bort fra når midlene markedsføres – til dels ganske aggressivt – direkte til forbruker.

Når vi griper til piller, pulvere og miksturer, er vi pasienter, eller ser oss selv som potensielle pasienter. Da er vi mer sårbare enn i vår vanlige forbrukerrolle. Det norske markedet for ikke-konvensjonelle legemidler og kosttilskudd er gjennomregulert, men på en måte som tilslører forskjeller mellom virksomt og uvirksomt, mellom dokumentert og udokumentert og mellom sant og usant. Det forvirrer ofte mer enn det oppklarer og hjelper. Det legger veien åpen for utilbørlig og uetisk markedsføring fra useriøse aktører. Og det er potensielt negativt for folkehelsen. Vi trenger en opprydning i det norske medisinskapinget.



ARE BREAN

are.breaan@tidsskriftet.no

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

Foto: Einar Nilsen

LITTERATUR

- 1 Store Norske Leksikon. Legemidler – historikk. (24.4.2019).
- 2 Statens legemiddelverk. Hva er et legemiddel? (24.4.2019).
- 3 FOR-2009-12-18-1839. Forskrift om legemidler. (24.4.2019).
- 4 FOR-2004-05-20-755. Forskrift om kosttilskudd. (24.4.2019).
- 5 Wisløff F, Engedal K. Markedsføringen av L-SERIN Hukommelse er uetisk. Aftenposten 10.3.2019. (24.4.2019).
- 6 Problemer med hukommelsen? Helsides annonse fra Wellvita (Remital). Aftenposten 26.2.2019, side 9.
- 7 Hellmuth J, Rabinovici GD, Miller BL. The rise of pseudomedicine for dementia and brain health. JAMA 2019; 321: 543–4.
- 8 Mursu J, Robien K, Harnack LJ et al. Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study. Arch Intern Med 2011; 171: 1625–33.
- 9 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. Cochrane Database Syst Rev 2012; 3: CD007176.
- 10 Johnson SB, Park HS, Gross CP et al. Complementary medicine, refusal of conventional cancer therapy, and survival among patients with curable cancers. JAMA Oncol 2018; 4: 1375–81.
- 11 Helle C, Sommer AK, Syversen PV et al. Dopingmidler i kosttilskudd. Tidsskr Nor Lægeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.18.0502.

Hvor stor andel av traumepasientene bør undersøkes med CT?

Torben Wisborg trekker frem variasjon i bruk av CT som primærundersøkelse av skadete pasienter (1). Artikkelen i Lancet, som Wisborg viser til, sammenlignet bruk av tidlig traume-CT ved multitraume med «standardutredning» av traumepasienter (2). Ved standardutredning av multitraume ble CT også brukt på kliniske problemstillinger. I denne studien fant man at «helkropps-CT» medførte redusert tid i akuttrom og lavere kostnader sammenlignet med «standardutredning». Gjennomsnittlig stråledose var rundt 20 mSv i begge gruppene. 46 % av pasientene i «standardutrednings-gruppen» fikk gjort CT-undersøkelser som utgjorde minst en «helkroppsundersøkelse». Noen av disse fikk flere kontrastinjeksjoner. Undersøkelsen konkluderte med at «in-hospital mortality» var den samme i begge gruppene, men vurderte ikke gevinsten ved å påvise annen patologi (2).

I Nasjonalt traumeregisters årsrapport for 2017 heter det om traume-CT: «Undersøkelsen har høy treffsikkerhet på identifisering av skader, men medfører stråling av pasienter og bør ikke gjøres på pasienter som klinisk er våkne uten tegn til skader» (3). CT er best for å påvise skade av nakke, rygg og bekken i akutsituasjonen. En av tre bekkenfrakturer overses på konvensjonell røntgen. For nakkefrakturer er andelen høyere (4). Andre ikke dødelige tilstander

det kan være nyttig å påvise er intrakranielle blødninger, pneumo/hemothorax, intra-abdominale bløddelsskader etc.

Teoretisk risiko for at stråling ved CT-undersøkelser ved traume skal indusere kreft må veies opp med den diagnostiske gevinsten og lave risikoen ved undersøkelsen. Risikovurderingen har vært basert på LNT-teorien («linear no-threshold»), som angir lineær sammenheng mellom stråledose og kreftrisiko. Det finnes, det meg bekjent, ingen studier eller epidemiologiske data som har vist dette ved lave stråledoser. Mange epidemiologiske studier har ikke funnet slik sammenheng (5).

«Teoretisk risiko for at stråling ved CT-undersøkelser ved traume skal indusere kreft må veies opp med den diagnostiske gevinsten og lave risikoen ved undersøkelsen»

US Food and Drug Administration baserer seg på LNT-teorien. De skriver at kan være økt risiko, og nevner at risikoen ved aktuelle stråledoser er så liten at den nesten kan forsvinne i statistisk støy og usikkerhet (6). Dette skal veies opp mot risikoen for å overse alvorlig patologi. Det er ikke nødvendigvis slik at redusert CT-bruk er riktigere bruk.

Multitraumeprotokoll skal kun brukes på god indikasjon, men i traumesettingen har undersøkelsen høy diagnostisk effektivitet. En slik undersøkelse kan overflødiggjøre andre undersøkelser som ultralyd og gjentatte CT-undersøkelser med gjentatte kontrastinjeksjoner, samt eksplorative inngrep.

BJØRN EINAR NIELSSEN

bnielsse@gmail.com
er overlege i radiologi.
Ingen oppgitt interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Wisborg T. Overforbruk av CT ved traumemottak? Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi:10.4045/tidsskr.19.0038.
- 2 Sierink JC, Treskes K, Edwards MJ et al. Immediate total-body CT scanning versus conventional imaging and selective CT scanning in patients with severe trauma (REACT-2): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 388: 673–83.
- 3 Nasjonalt traumeregisters årsrapport 2017. (15.3.2019).
- 4 Parizel PM, van der Zijden T, Gaudino S et al. Trauma of the spine and spinal cord: imaging strategies. Eur Spine J 2010; 19: 8–17.
- 5 Kjelleland TO. Aftenposten 2.6.2016. (15.3.2019).
- 6 US Food and Drug Administration. What are the radiation risks from CT? (15.3.2019).

T. WISBORG SVARER

Takk for nyttige kommentarer fra Bjørn Einar Nielsesen. En leders omfang tillater ikke detaljert gjennomgang av referanser. Vi er enig om at CT er svært nyttig der andre undersøkelser ikke kan avklare mulige skader. Nielsesen skriver at «Det er ikke nødvendigvis slik at redusert CT-bruk er riktigere bruk». Når årsmeldingen fra traumeregisteret viser at 3 av 4 traumepasienter får gjort CT, og at 87 % av alle traumepasienter har ISS < 15 tyder det på overforbruk (1).

Hensikten med lederen var å gjøre kollegene oppmerksomme på at også undersøkelser som er gode for noen pasienter kan være skadelige for andre. Det er ikke dokumentasjon for, eller konsensus om, nytten av rutinemessig bruk av CT som screening. Det er derimot stor enighet om nytten når undersøkelsen rekvireres på indikasjon – ikke rutine. Forhåpentlig kan traumeregisteret i fremtiden dokumentere hvem som får gjort hvilke undersøkelser, og nye studier kan avklare en evt. rolle for bruk av CT som screening, den såkalte «multitraumeprotokoll». Med dagens viten mener jeg ikke CT bør brukes som screening på traumepasienter i det omfang traumeregisteret tyder på.

TORBEN WISBORG

torben@wisborg.net
er forskningsleder og anestesilog.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Nasjonalt traumeregister. Årsrapport 2017. Oslo: Oslo universitetssykehus, 2018. (16.12.2018).

Renal fibromuskulær dysplasi og hypertensjon

Vi har med interesse lest artikkelen til Martin Sommer og medarbeidere (1) som, i tillegg til bred oversikt over emnet, også omtaler egne erfaringer med bruk av perkutan revaskularisering med angioplastikk i behandlingen. Ti av 13 pasienter (76 %), behandlet i årene 2003–18, ble normotensive, og hos like mange kunne man seponere eller redusere antall antihypertensive medikamenter etter inngrepet. Det går ikke klart frem hvor mange som ble normotensive uten behov for antihypertensiva. Forfatterne sier videre at åpen kirurgi sjelden er nødvendig. Vi har alle tidligere arbeidet innen nyretransplantasjonsmedisinen og ønsker å kommentere dette siste.

På Rikshospitalet, kirurgisk avdeling B, behandlet vi i perioden 1980–1992 i alt 56 hypertensive pasienter med røntgenologisk påvist renal fibromuskulær dysplasi med autotransplantasjon av den affiserte nyren. Ved autotransplantasjon utføres det nefrektomi, nå med laparoskopisk teknikk, nyren

spyles ren for blod og nedkjøles og det utføres «benkekirurgi» med eksisjon av de affiserte arterie-segmentene, evt. med innsynging av venesegmenter før nyren settes inn i det nedre bekken med revaskularisering til arteria iliaca intera og venøs tilkobling til vena iliaca eksterna – tilsvarende et vanlig nyre transplantasjonsinngrep. Med en observasjonstid på 1–10 år (gjennomsnitt 4,3) fant vi at blodtrykket enten var normalisert eller redusert hos 51 av de 56 pasientene (91 %). Trettisv pasienter (66 %) var helt uten antihypertensiv medikasjon og betydelig redusert hos 14 (25 %). Hos 5 (9 %) pasienter hadde autotransplantasjonen ingen effekt på blodtrykket (2,3).

«Dette er et typisk eksempel på hvordan utvikling av nye medisinske behandlingsformer ofte starter med en type kirurgisk intervensjon som etter hvert finner sin enklere løsning, i dette tilfelle, ved en radiologisk prosedyre»

Perkutan angioplastikk er nå hovedmetoden for revaskularisering ved fibromuskulær dysplasi i nyrearterien. Dette er et typisk eksempel på hvordan utvikling av nye medisinske behandlingsformer ofte starter med en type kirurgisk intervensjon som etter hvert finner sin enklere løsning, i dette tilfelle, ved en radiologisk prosedyre. Det betyr ikke at den kirurgiske behandlingsmåten blir «gammeldags». Hos noen få pasienter er ikke angioplastikk like velegnet som ved affeksjon av nyrearterien forbi første deling, tegn til aneurismdannelse eller ved komplikasjoner etter forsøk med perkutan revaskularisering. I så fall er kir-

urgi i form av ekstrakorporeal rekonstruksjon og autotransplantasjon en god metode med sikker effekt på blodtrykket.

ARNT JAKOBSEN

arntjako@gmail.com
er pensjonert kirurg og sjeflege, Rikshospitalet.

**DAGFINN ALBRECHTSEN
PER FAUCHALD**

Ingen av forfatterne har oppgitt interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Sommer M, von der Lippe N, Kløw N-E et al. Renal fibromuskulær dysplasi og hypertensjon. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.18.0226.
- 2 Brekke IB, Sødal G, Jakobsen A et al. Fibro-muscular renal artery disease treated by extracorporeal vascular reconstruction and renal autotransplantation: short- and long-term results. Eur J Vasc Surg 1992; 6: 471–6.
- 3 Brekke IB, Lien B. The Role of Bench Surgery in the Treatment of Renal Artery Stenosis and Aneurysms caused by Fibromuscular Dysplasia. I: Brekke IB, Flatmark A, red. Extracorporeal Renal Surgery and Autotransplantation. Berlin: Springer, 1997. s. 87–99.

**M. SOMMER OG MEDARBEIDERE
SVARER**

Takk til Arnt Jacobsen og medarbeidere for kommentarer. Blant våre 13 pasienter fulgt og behandlet ved Ullevål sykehus har to pasienter vært normotensive uten behov for antihypertensiv medikasjon i etterkant av angioplastikk. Behandlingen av symptomatisk fibromuskulær dysplasi er i dag hovedsakelig angioplastikk uten bruk av stent. Kirurgisk behandling av stenose er et alternativ. Rikshospitalet har lang erfaring med autotransplantasjon hos selekterte pasienter. Vi beklager at dette ikke ble presentert i artikkelen. Resultatene er som forfatterne påpeker, meget gode. Inngreps størrelse og få sentre som behersker metoden, gjør at angioplastikk likevel vil være den foretrukne metoden. Resultatene av

behandling av hypertensjon med angioplastikk er langt bedre ved fibromuskulær dysplasi enn der nyrearteriestenose skyldes aterosklerotisk sykdom. Bedret hypertensjonsbehandling og erkjennelsen av dårlige resultater med angioplastikk ved aterosklerose har endret retningslinjene for å behandle selve stenosene. Utfordringen er å opprettholde kompetansen både kirurgisk og intervensjonsradiologisk. Autotransplantasjon er et viktig alternativ for behandling av fibromuskulær dysplasi, men vil nok også i fremtiden være en sjelden behandling. Denne kompetansen kan kun opprettholdes på et senter hvor det utføres nyretransplantasjon. I Norge vil det si på Rikshospitalet.

MARTIN SOMMER

martin.sommer@hotmail.no
er medisinstudent.

NANNA VON DER LIPPE
NILS-EINAR KLØW
AUD HØIEGGEN

Ingen av forfatterne har oppgitt interessekonflikter.

Informasjon om behandlingsgrunnlaget etterlyses

Artikkelen til Anne-Katrine Lislegaard Næs og medarbeidere om vannndampbehandling versus stripping av vena saphena magna ved åreknuter som nylig ble publisert i Tidsskriftet (1), er et eksempel på prosjekter som det så absolutt bør gjennomføres langt flere av. Vi tror at mange klinikere unnlater å gjennomføre slike studier fordi de er usikre på hvordan prosjektet skal forankres formelt, ikke minst etter de nylige endringene i personvernlovgivningen. Etter vår oppfatning er det derfor vesentlig at man ved publiseringen redegjør tydelig for hjemmelsgrunnlaget.

REK har i denne saken uttalt at studien faller utenfor deres mandat, det vil si at helseforskningsloven ikke kommer til anvendelse. Videre har REK innvilget fritak

fra taushetsplikten etter helsepersonelloven § 29, bruk av taushetsbelagte helseopplysninger til bruk i annen type forskning, for identifisering av pasienter som kunne være aktuelle å inkludere, altså for rekrutteringsprosedyren. Dette innebærer at selve studien reguleres uttømmende av personvernregelverket. Datatilsynet skriver i sin veileder «Behandlingsgrunnlag» at all behandling av personopplysninger, må ha et rettslig grunnlag for å være lovlig (2). Det at pasientene samtykker til deltakelse, er en vesentlig og nødvendig del av et slikt rettsgrunnlag. Men verken etter gammel eller ny lovgivning, er samtykke alene et tilstrekkelig behandlingsgrunnlag når det gjelder helseopplysninger. Etter gammel lovgivning

«Vi mener at dette behandlingsgrunnlaget i dette tilfellet burde vært noe nøyere redegjort for i artikkelens metode-del, utover det at samtykke fra pasientene ble innhentet»

måtte prosjektleder avklare med personvernombud om studiens behandlingsgrunnlag kunne gis i form av meldeplikt etter tidligere personopplysningslov § 31 eller konsesjonsplikt etter § 33 i samme lov. Mer interessant er imidlertid behandlingsgrunnlaget etter nytt personvernregelverk for forskning som faller utenfor helseforskningslovens virkeområde. Med forbehold om at vi ikke kjenner studien i detalj, vil samtykke være hjemlet i personvernforordningen artikkel 6, nr. 1 bokstav a (personopplysninger) og artikkel 9, nr. 2 bokstav a (særlige kategorier personopplysninger). Siden det her altså behandles særlige kategorier personopplysninger (helseopplysninger, tidligere sensitive personopplysninger) på grunnlag av samtykke, utløses det også en rådføringsplikt med personvernombudet etter ny personopplysningslov § 10.

Vi mener at dette behandlingsgrunnlaget i dette tilfellet burde vært noe nøyere redegjort for i artikkelens metode-del, utover det at samtykke fra pasientene ble innhentet. Gode beskrivelser av slike forhold vil være nyttige for andre som ønsker å gjennomføre liknende studier. Slike beskrivelser vil sannsynligvis også vise at selv om dagens lovgiv-

ning er komplisert, er den slett ikke umulig å etterleve.

INGER HJØRDIS BLESKESTAD

inger.hjordis.bleskestad@sus.no
er forskningssjef.

GEIR SVERRE BRAUT

Ingen av forfatterne har oppgitt interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Næs AL, Halsteinli V, Seternes A. Vannndampbehandling versus stripping av vena saphena magna ved åreknuter. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.18.0525.
- 2 Datatilsynet. Behandlingsgrunnlag. (27.3.2019).

Palliativ oppfølging til barn med univentrikulære hjerter

Takk til Simone Diab og medarbeidere for en grundig oversiktsartikkel om hvordan kirurgisk palliasjon muliggjør overlevelse for barn som blir født med univentrikulære hjerter (1). Selv om disse barna «reddes» fra en tidlig død, er langtidsprognosen dårlig, og det beskrives senkomplikasjoner som øker i forekomst og alvorlighetsgrad allerede fra ungdomsalder. Både grunnsykdommen og de beskrevne følgetilstander innebærer en betydelig økt risiko for tidlig død. Angsten for å miste barnet sitter dypt i foreldrene fra det øyeblikket de meddeles diagnosen, ofte lenge før barnet er født. Uansett utfall av kirurgisk palliasjon, lever disse barna hele sitt liv med en livstruende og livsbegrensende tilstand.

Land vi liker å sammenlikne oss med har erkjent at disse pasientene kvalifiserer ikke bare til kirurgisk palliasjon, men også til livslang palliativ oppfølging i ordets rette forstand (2). Palliasjon til barn og unge innebærer en aktiv og helhetlig oppfølging av barnets og familiens fysiske, psykiske, sosiale og eksistensielle behov. I motsetning

til gammeldags oppfatning er ikke palliativ oppfølging ensbetydende med lindring ved livets slutt; hovedfokus er best mulig livskvalitet gjennom hele sykdomsforløpet.

«Palliasjon til barn og unge innebærer en aktiv og helhetlig oppfølging av barnets og familiens fysiske, psykiske, sosiale og eksistensielle behov»

I en spørreundersøkelse blant barnekardiologer og thoraxkirurger fra 19 barneklonikere i USA svarte 85 % at palliativ oppfølging var nyttig, og et flertall mente at denne typen oppfølging ble tilbudt for sent i forløpet. Grunner til denne forsinkelsen var blant annet legers bekymring for at foreldrene ville oppfatte det som at man «ga opp», og legers frykt for at man ved å introdusere «palliasjon» ville frata foreldrene håpet (3). Andre studier viser at introduksjon av tverrfaglig, palliativ oppfølging fra diagnosetidspunkt kan bidra til å styrke pasientens og familiens autonomi og deres evne til å ta beslutninger ved vanskelige veivalg (4). Unge voksne med medfødte, komplekse hjertefeil ga uttrykk for at de opplevde forhåndssamtaler («advance care planning») som positivt (5).

Det forundrer meg at artikkelforfatterne ikke nevner palliativ oppfølging med ett ord, men heller velger den tradisjonelle tilnærmingen, der pasientens «øvrige helseproblemer» skal adresseres til «riktig instans». Hvem er «riktig instans» for barn og unge voksne som mer eller mindre uvitende er del av et «fysiologisk eksperiment»?

ANJA LEE

uxleaa@ous-hf.no

er overlege ved Barneklubnikken, Oslo universitetssykehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Diab SG, Døhlen G, Seem E et al. Fontan-sirkulasjon ved univentrikulære hjertefeil. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.18.0451.
- 2 Steering Committee of the EAPC task force. IMPaCCT: standards for paediatric palliative care in Europe. Eur J Palliat Care 2007; 14: 109–14.
- 3 Balkin EM, Kirkpatrick JN, Kaufman B et al. Pediatric Cardiology Provider Attitudes About Palliative Care: A Multicenter Survey Study. Pediatr Cardiol 2017; 38: 1324–31.
- 4 May R, Thompson J. The Role of Pediatric Palliative Care in Complex Congenital Heart Disease: Three Illustrative Cases. J Palliat Med 2017; 20: 1300–3.
- 5 Edwards LA, Bui C, Cabrera AG et al. Improving outpatient advance care planning for adults with congenital or pediatric heart disease followed in a pediatric heart failure and transplant clinic. Congenit Heart Dis 2018; 13: 362–8.

Kronikken «Hele Felleskatalogen» i behandling av rusmiddeldelser», som sto på trykk i Tidsskriftets nr. 3/2019, har skapt debatt. Her er kronikkforfatterens svar til en kommentar fra Andreas Wahl Blomkvist og Sverre Eika, som sto på trykk i Tidsskriftets nr. 6/2019.

H. WAAL OG J. MØRLAND SVARER

Det er ikke helt klart for oss hva Andreas Blomkvist og Sverre Eika mener vi skal beklage. I kronikken vår insinuerer vi ikke at behandlingen ved 24sju har «resultert i overdosedødsfall». Den inneholder ingen evaluering av arbeidet ved 24sju som vi for øvrig har betydelig respekt for. Den omtaler heller ikke noen av de tilsynssakene mot Eika som blir nevnt.

Det som gjenstår er at vi har brukt sitat fra et intervju med Eika i Dagsavisen som overskrift. I følge Blomkvist og Eika er frasen «hele Felleskatalogen» bare en måte å for-

midle til lekfolk at man skal bruke de midlene man «på forsvarlig vis kan lykkes med». Vi er selvsagt ikke uenig i dette, men problemet er at uttrykket har blitt brukt både i behandlingsfeltet og i politiske sammenhenger utover denne meningen. Implisitt tolkes det slik at andre leger enn Eika mangler den samme villighet til å gi nødvendig hjelp. Det tolkes også slik at restriktive regler på uheldig vis begrenser hjelpen til alvorlig syke.

Det er lite fruktbart å ta opp andre deler av innlegget. Vi mener for eksempel at indikationsstilling er en viktig del av medikamentvalg, ikke at den er viktigere enn effekten av valget, men fordi en riktig indikasjon vil gi et best mulig valg. Vi mener at en restriktiv politikk er viktig for å begrense forskrivning av legemidler med rusvirkning, selv om vi også mener at det i enkelte tilfelle kan være riktig å gjøre godt vurderte og forsvarlige unntak. Men det er ikke et tilstrekkelig grunnlag at alternativet sees som «risikabelt og uforutsigbart rusmisbruk på det illegale marked». Om dette blir et overordnet perspektiv er det vanskelig å unngå en lite ønskelig utvikling.

HELGE WAAL

helge.waal@medisin.uio.no

er professor emeritus og medisinsk faglig rådgiver.

JØRG G. MØRLAND

Ingen av forfatterne har oppgitt interessekonflikter.

RETTELSE

Kraftig stigning i kreatinkinase etter intensiv trening

Eskild Skov Pedersen, Sindre Tengedal, Maria Radtke, Knut Asbjørn Langlo Rise
Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139: 613–6.

I Tidsskriftet nr. 7/2019 på s. 613 og 615 skal forfatternavnet være Maria Radtke.

Vi beklager feilen, den er rettet på nett.

▼Lixiana «Daiichi Sankyo»

c Antitrombotisk middel.

ATC-nr.: B01A F03

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

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

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



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

ÉN GANG DAGLIG - LIXIANA® ▼ (edoxaban)

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

LIXIANA® én gang daglig
til dine voksne pasienter:¹

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

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



Product under license of Daiichi Sankyo Europe GmbH



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



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

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

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

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON FOR LIXIANA® (edoxaban)

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

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

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

Før forskrivning av LIXIANA®, se preparatomtalen.

Tilgang til helsedata er ikke lett

Selv om helseministeren har lovet at tilgangen til helsedata skal bli enklere, har dette fortsatt ikke skjedd.

Norge har fantastiske helseregistre. I mars 2018 sa helseminister Bent Høie at det skulle bli lettere å få tilgang til dataene (1). Det har enda ikke skjedd. Jeg har skrevet en del vitenskapelige artikler med data fra Reseptregisteret. Registeret har siden 2004 vært en kilde til viktig kunnskap om bruken og effekten av legemidler. I november 2018 kom jeg på en idé til et prosjekt: Vi hadde medikament A som var godt, men som også hadde problematiske sider, spesielt brukt sammen med legemiddel B. Det skjedde dessverre litt for ofte. Så kom legemiddel C. Vi var litt skeptiske til det fordi det ble hevdet å være veldig godt, men hadde likevel noen uheldige sider. Etter noen år ønsket vi å undersøke om legemiddel C virkelig reduserte bruken av legemiddel A, uten å øke bruken av legemiddel B.

Jeg skrev protokollen i løpet av noen dager. To kolleger ville være med. Den ene kan mye om pasientgruppen og spesielt medikament A og C, mens jeg kan mye om B og C. Den andre kollegaen har publisert mye fra Reseptregisteret og er en god statistiker.

Reseptregisteret ble i sin tid opprettet med tanke på forskning. Det inneholder alle utleverte resepter. Alle som får forskningsfiler fra Reseptregisteret, får taushetsbelagte opplysninger, og det er ikke samtykkesbasert. Mitt prosjekt var midt i blinken for det Reseptregisteret er ment å bidra med. Kobling av datakilder kan være litt kinkige, i og med at ulike regler gjelder for ulike registre og man bruker fødselsnummer. Da må en tredjepart inn for å sikre anonymitet av data. Mitt prosjekt innebar ingen slik kobling.

Jeg spurte en kollega om man må søke Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) om dette. Det har vært veldig varierende. En stund behøvde man ikke søke, så måtte man, så måtte man

ikke, så var andre inne osv. Svaret var at jeg måtte søke komiteen og i tillegg søke personvernombudet.

Søknadsmølla

Jeg sendte en søknad til regional etisk komité 11. desember 2018. Jeg slet litt med skjemaet fordi jeg måtte begrunne hvorfor jeg ikke skulle innhente samtykke. Det kunne jeg jo ikke innhente om jeg så ville. Men jeg svarte så godt jeg kunne. Jeg fant ingenting om taushetsplikten i skjemaet. Jeg fikk beskjed om at søknaden var mottatt 18. desember, og 8. februar 2019 fikk jeg beskjed om at prosjektet var godkjent. Jeg søkte personvernombudet 13. desember 2018 og fikk godkjenningsbrev 16. februar 2019. Prosjektet burde godkjennes ut fra regelverket.

«Men jeg har sendt 13 dokumenter til regional etisk komité, fem dokumenter til personvernombudet og sju dokumenter til Reseptregisteret. Og flere vil bli sendt»

Jeg sendte søknad til Reseptregisteret, men slet litt fordi de spurte etter en del opplysninger jeg ikke visste noe om. Jeg tenkte at dette ble dekket av Reseptregisterets intensjon samt prosjektbeskrivelsen og svarene fra regional etisk komité og personvernombudet. Dette sendte jeg til Reseptregisteret samme dag. 21. februar fikk jeg svar om at de ikke ville behandle søknaden før de fikk mer informasjon: For det første en bekreftelse fra regional etisk komité om fritak fra taushetsplikten, for det andre måtte jeg vise hvilket nasjonalt rettsgrunnlag som lå til grunn.

Jeg ba regional etisk komité presisere dette med taushetsplikten, og tre dager senere fikk jeg denne presiseringen. Personvernombudet svarte at de strevde med å skjønne hva som ble etterspurt, men kom med en uttalelse de håpet at kunne brukes.

Jeg sendte dette til Reseptregisteret, og 1. mars fikk jeg svar. Her formulerte Reseptregisteret mer nøyaktig det de ønsket fra personvernombudet. Dette sendte jeg til personvernombudet, som 3. mars sendte meg en ny presisering de håpet jeg kunne bruke. Reseptregisteret ga også beskjed om at regional etisk komité måtte godta at jeg fikk opplysninger om medikament B, fordi det ikke var presisert i vedtaket. Det hadde de selvsagt rett i. Det stod riktignok i prosjektbeskrivelsen, og Reseptregisteret hadde hele tiden omtalt at de skulle utlevere data om B, men det stod ikke eksplisitt i komiteens vedtak. Jeg sendte derfor prosjektdringsøknad til regional etisk komité 10. mars.

Alle har gjort jobben sin

Nå skriver vi 18. mars. Jeg kommer til å få data; dette er enkle data som Reseptregisteret er ment å gi ut. Alle som får data fra Reseptregisteret, må få fritak fra samtykke og taushetsplikt. Ingen har gjort noe galt, bortsett fra meg som sikkert har glemt og oversett ting. Alle har vært vennlige og imøtekommende og har gjort jobben sin. Men jeg har sendt 13 dokumenter til regional etisk komité, fem dokumenter til personvernombudet og sju dokumenter til Reseptregisteret. Og flere vil bli sendt. Jeg har sendt ca. 40 e-poster, hatt sju telefonsamtaler og 2-3 møter ansikt til ansikt. Det er i tillegg en masse detaljer jeg ikke har beskrevet.

Det er enda ikke helt lett å få tilgang til helsedata i Norge.

Mottatt 18.3.2019, godkjent 26.3.2019.

JØRGEN G. BRAMNESS

j.g.bramness@medisin.uio.no

er spesialist i psykiatri og seniorforsker ved Nasjonal kompetansetjeneste for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse (NK-ROP) ved Sykehuset Innlandet på Hamar og Professor II ved Institutt for klinisk medisin, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø - Norges arktiske universitet.

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

LITTERATUR

- 1 Røise MB. Nå skal det bli enklere å få tilgang til norske helsedata. Bygger ny plattform til 150 millioner kroner. *digi.no* 22.3.2018. (17.3.2019).

Benzodiazepiner i akutt psykiatrisk behandling

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Helsedirektoratets vedtak om at benzodiazepiner ikke kan brukes i akutt psykiatrisk behandling uten pasientens samtykke, fører til dårligere behandling for pasientene.

I et brev til fylkesmennene orienterer Helsedirektoratet om at vedtak etter psykisk helsevernloven § 4-4 ikke omfatter benzodiazepiner (1). For det første viser direktoratet til risiko for toleranse- og avhengighetsutvikling, for det andre at medikamentell tvangsbehandling kun kan igangsettes og gjennomføres når det med stor sannsynlighet kan føre til helbredelse, vesentlig bedring av sykdommen eller at pasienten unngår vesentlig forverring. Det kreves derfor mer enn alminnelig sannsynlighetsovervekt for positiv effekt på den alvorlige sinnslidelsen (psykosen). Helsedirektoratet har det syn at benzodiazepiner gjennomgående ikke oppfyller dette strenge kravet. De skriver at benzodiazepiner ikke behandler psykosesymptomene direkte, men brukes mot symptomer som angst, uro, søvnvansker og agitasjon (1).

Realiteten i en psykiatrisk hverdag er at mesteparten av pasientene legges inn med sammensatte psykiatriske tilstander. Pasientene er ofte preget av akutte livskriser komplisert av rusmiddelbruk, abstinens og polyfarmasi, og de har ofte flere psykiatriske og somatiske problemstillinger (2). Halvparten av pasientene som akuttinnlegges i psykiatriske avdelinger, er påvirket av flere rusmidler samtidig (3).

Benzodiazepiner ved ulike tilstander

I internasjonale retningslinjer anbefales benzodiazepiner ved en rekke akutt psykiatriske tilstander inkludert psykoser med eller uten komorbid ruslidelse, (4). Grunnen til dette er at benzodiazepiner er effektive og trygge valg. I henhold til norske retningslinjer er antipsykotika primærbehandling ved psykoser. Ved en rekke tilstander, også hos pasienter med symptomer på psykose, vil imidlertid bruk av antipsykotika medføre økt fare for pasientene. Noen pasienter vil settes i akutt livsfare, for eksempel ved symptomer på katatoni (5). Flere typer rusmidler som amfetaminer, hallusinogener og opiatier gir økt fare for alvorlige bivirkninger ved bruk av antipsykotika (6). En rekke

«Konklusjonen er at Helsedirektoratet med sitt vedtak fratrukker mange pasienter en trygg, skånsom og effektiv behandling»

organiske psykiatriske tilstander har akutte eller kroniske psykoser som kjernesymptom. Generelt bør det utvises forsiktighet med bruk av antipsykotika til pasienter med for eksempel traumatisk hjerneskade (7). Hvis organiske, psykotiske tilstander er utløst av paroksysmale cerebrale hyperaktivitetstilstander, vil antipsykotika senke krampeterskelen og ha potensial til å øke epileptiform aktivitet og dermed forlenge og ytterligere forverre en akutt psykose.

Noen pasientgrupper i psykiatriske avdelinger har høy/økt forekomst av selvmord under innleggelse og rett etter utskrivning (8). Disse pasientene er preget av agitasjon,

panikk, desperasjon og av og til psykose (9). De siste 20 årene har vi fått kunnskap om at den primære suicidforebyggende behandlingen for denne gruppen bør være å sikre adekvat behandling av angst og søvn (10). Benzodiazepiner er et åpenbart førstevalg.

Manglende forståelse

Det er uklart hva Helsedirektoratet mener med «å behandle psykosesymptomer direkte» (1). Ved for eksempel depressive psykoser er medfølgende angst, agitasjon og søvnløshet ikke bare utløsende for selvmord, det er en del av det affektive syndromet. Organiske psykoser kan utløses av for eksempel endret cerebral elektrofysiologisk aktivitet som ved epilepsi (11). Direkte psykosebehandling er å stoppe slik aktivitet med benzodiazepiner og stemningsstabiliserende antiepileptika.

Faren for misbruk ved benzodiazepiner er liten både ved kortere og lengre tidsbehandling (12). De aller fleste pasienter misbruker ikke, de øker ikke dosen selv ved langtidsbehandling for angstlidelser. Pasientene ønsker benzodiazepiner fordi det hjelper på en rekke symptomer, inkludert «psykose».

Konklusjonen er at Helsedirektoratet med sitt vedtak fratrukker mange pasienter en trygg, skånsom, og effektiv behandling. Det fratrukker pasientene en behandling de selv ønsker. Vedtaket er basert på manglende vurdering av kompleksiteten i den psykiatriske hverdagen.

Mottatt 17.3.2019, første revisjon innsendt 26.3.2019, godkjent 28.3.2019.

ARNE VAALER

arne.e.vaaler@ntnu.no

er overlege ved psykiatrisk akuttseksjon, St. Olavs hospital og professor ved NTNU.

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

LITTERATUR

- Brev til landets kontrollkommisjoner fra Helsedirektoratet. 12.2.2019. (27.3.2019).
- Zealberg JJ, Brady KT. Substance abuse and emergency psychiatry. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 803-17.
- Mordal J, Holm B, Mørland J et al. Recent substance intake among patients admitted to acute psychiatric wards: physician's assessment and on-site urine testing compared with comprehensive laboratory analyses. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 455-9.
- Allen MH, Currier GW, Hughes DH et al. Treatment of behavioral emergencies: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* 2003; 9: 16-38.
- Daniels J. Catatonia: clinical aspects and neurobiological correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21: 371-80.
- Toce MS, Chai PR, Burns MM et al. Pharmacologic treatment of opioid use disorder: a review of pharmacotherapy, adjuncts, and toxicity. *J Med Toxicol* 2018; 14: 306-22.
- Plantier D, Luauté J. Drugs for behavior disorders after traumatic brain injury: Systematic review and expert consensus leading to French recommendations for good practice. *Ann Phys Rehabil Med* 2016; 59: 42-57.
- Walby FA, Myhre MØ, Kildahl AT. Contact with mental health services prior to suicide: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatr Serv* 2018; 69: 751-9.
- Fredriksen KJ, Schoeyen HK, Johannessen JO et al. Psychotic depression and suicidal behavior. *Psychiatry* 2017; 80: 17-29.
- Goodwin FK. Preventing inpatient suicide. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 12-3.
- Brewerton TD. The phenomenology of psychosis associated with complex partial seizure disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9: 31-51.
- Starcevic V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. *Expert Rev Neurother* 2014; 14: 1275-86.

C **Eliquis «Bristol-Myers Squibb, Pfizer»** **Antitrombotisk middel.**

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

Sist endret: 09.08.2018

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

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

HVILKE VURDERINGER VILLE DU SELV HA GJORT?

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



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

Praktisk og nyttig informasjon ved bruk av ELIQUIS¹

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

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

Eliquis[®]
apixaban

Netthinneblødninger og filleristede spedbarn

Kritikere av dagens diagnostikk av «filleristing» av spedbarn uttaler seg på sviktende grunnlag om komplekse vurderinger som ligger utenfor deres eget fagfelt.

I Tidsskriftet går det en debatt om «filleristing» av barn (abusive head trauma, AHT) (1–4). I to innlegg har Knut Wester (1, 3) etterlyst vitenskapelig holdbar dokumentasjon for at voldsom risting alene kan forårsake fatal hjerneskade. Han har fått støtte av Niels Lynøe og Anders Eriksson (4) som har påpekt store metodiske svakheter i litteraturen. Wester viser til at sentrale artikler om netthinneblødninger ved «påført hodeskade» baserer diagnosesettingen på tverrfaglige diagnosteam, ikke på dokumentert «filleristing» (3). Høy forekomst av netthinneblødninger blir ifølge ham en selvoppfyllende profeti – eller en sirkelargumentasjon – fordi netthinneblødninger inngår i diagnosesettingen. Lynøe og Eriksson påpeker at bedømmingen av netthinneblødninger generelt er upålitelig og at fødselsrelaterte netthinneblødninger må has in mente (4). På bakgrunn av mange års erfaring som øyelege for barn og med basis i den oftalmologiske litteraturen vil jeg få kommentere deler av debatten som omhandler netthinneblødninger.

Sirkelargumentasjon

To sentrale referanser gjør spesifikt rede for diagnostikk av «påførte hodeskader» uavhengig av øyefunn. En amerikansk studie omfattet 110 barn < 15 måneder innlagt for mistenkt påført hodeskade (5). Wester henviser til denne artikkelen som et eksempel på studier der diagnose kun er basert på tverrfaglige team. En viktig detalj er imidlertid at barna ble vurdert etter en algoritme som ikke inkluderte øyefunn. De ble deretter undersøkt av øyelege, og netthinneblødninger ble dokumentert. På grunnlag av en rekke karakteristika ved netthinneblødningene (størrelse, beliggenhet/sjikt i retina og utbredelse) laget man en skår (0–6) for hvert øye. En skår på ≥ 5 forekom i 40 % ved påførte hodeskader og i 5 % ved ulykker. En skår på ≥ 9 ble kun sett ved påførte hodeskader. Siden øyefunn ikke inngikk i diagnostik-

ken, faller poenget om sirkelargumentasjon bort.

Den andre studien var en prospektiv studie på spedbarn (6) der kun tilfeller av bevitnet eller innrømmet påført hodeskade (45 barn) samt bevitnet ulykke (39 barn) ble inkludert. Forekomst og karakteristika av netthinneblødningene (antall, utbredelse, størrelse og sjikt i retina) viste en signifikant forskjell mellom påført hodeskade og bevitnet ulykke, med en spesifisitet på 0,97. Lynøe og Eriksson skriver at en så høy spesifisitet er suspekt, og hevder at også forfatteren har innrømmet dette (7). Den som leser forfatterens tilsvarende, vil se at Lynøe og Eriksson forvrenger meningsinnholdet, at forfatteren fastholder sine resultater og at de per i dag har samlet 281 bevitnede tilfeller (påførte hodeskader og ulykker), med tilsvarende resultater som de opprinnelige 84 tilfellene.

Bedømming av netthinneblødninger

Lynøe og Eriksson siterer en studie (8) som angivelig viser at presisjonen ved å bedømme om et bilde av netthinneblødninger stammet fra et mishandlet barn eller en ulykke, var «obetydlig bättré än slumpen». Forskningsspørsmålet i denne studien var imidlertid om det på grunnlag av netthinnebilder var mulig å avgjøre i hvilket lag/sjikt av retina blødningene ligger. Resultatene viste at det var «brukbar» enighet (fair agreement) mellom undersøkerne. Dette er imidlertid bare ett av mange karakteristika. En grundig vurdering av netthinneblødninger ved mistanke om påført hodeskade omfatter mange andre forhold: ett eller begge øyne, antall, størrelse og utbredelse i netthinne. I en liknende studie så man på inter- og intra-rater enighet/samstemmighet når det gjaldt antall og utbredelse/lokalisasjon i netthinne (9). Her fant forfatterne svært stor grad av enighet (substantial to perfect agreement). Lynøe og Erikssons har misforstått problemstillingen i den siterte studien, og deres generelle påstand om upåliteligheten ved bedømming av netthinneblødningene ved mishandling er derfor bygget på sviktende argumentasjon.

Netthinneblødninger etter fødsel

Lynøe og Eriksson skriver at netthinneblødninger etter fødsel kan være en aktuell differensialdiagnose ved mistenkt påført hodeskade. Litteraturen viser at slike netthinneblødninger i hovedsak er forsvunnet etter 14 dager. Eksempelvis viste en oversiktsartikkel som omfatter nesten 1 800 barn, at 83 % av

blødningene var forsvunnet etter 10 dager og at samtlige var forsvunnet etter 58 dager (10).

Verken Wester eller Lynøe og Eriksson har satt seg godt nok inn i den eksisterende oftalmologiske litteraturen, som på et svært vanskelig forskningsfelt dokumenterer at tallrike og utbredte netthinneblødninger gir en svært høy spesifisitet for påført hodeskade. I debatten bør man ha respekt for hverandres ulike fagfelt og faglige integritet og være omhyggelig med å sitere litteraturen korrekt.

Mottatt 7.3.2019, første revisjon innsendt 15.3.2019, godkjent 19.3.2019.

OLAV H. HAUGEN

olav.haugen@helse-bergen.no
er seksjonsoverlege ved Seksjon for barneoftalmologi og strabisme, Øyeavdelingen, Haukeland universitetssjukehus, og professor ved Klinisk institutt 1, Universitetet i Bergen.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessenkonflikter: Han har vært medisinsk sakkyndig i noen saker om vurdering av netthinneblødninger ved mistenkt hodeskade hos barn.

LITTERATUR

- 1 Wester K. Har et «filleristet spedbarn» alltid vært filleristet? Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0583.
- 2 Stray-Pedersen A, Møller C, de Lange C et al. Legers rolle ved mistanke om alvorlig barnemishandling. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0922.
- 3 Wester K. Grunnleggende uenighet om filleristing. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0001.
- 4 Lynøe N, Eriksson A. Skakvåld mot spedbarn – läkarens roll måste särskiljas från rättsväsendets roll. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0035.
- 5 Binenbaum G, Mirza-George N, Christian CW et al. Odds of abuse associated with retinal hemorrhages in children suspected of child abuse. JAAPOS 2009; 13: 268–72.
- 6 Vinchon M, de Foort-Dhellemmes S, Desurmont M et al. Confessed abuse versus witnessed accidents in infants: comparison of clinical, radiological, and ophthalmological data in corroborated cases. Childs Nerv Syst 2010; 26: 637–45.
- 7 Vinchon M. Response to Lynøe: questions about isolated trauma shaking and confessions. Childs Nerv Syst 2017; 33: 1423–4.
- 8 Mulvihill AO, Jones P, Tandon A et al. An inter-observer and intra-observer study of a classification of RetCam images of retinal haemorrhages in children. Br J Ophthalmol 2011; 95: 99–104.
- 9 Fleck BW, Tandon A, Jones PA et al. An interrater reliability study of a new 'zonal' classification for reporting the location of retinal haemorrhages in childhood for clinical, legal and research purposes. Br J Ophthalmol 2010; 94: 886–90.
- 10 Watts P, Maguire S, Kwok T et al. Newborn retinal hemorrhages: a systematic review. JAAPOS 2013; 17: 70–8.

Til styret i Norsk barnelegeforening

Barnelegeforeningen må legge frem dokumentasjon på at triaden av subduralt blod, retinablødninger og hjerneskade er ensbetydende med filleristing.

I et innlegg i Tidsskriftet spurte jeg hvorvidt alle filleristete spedbarn virkelig hadde blitt filleristet. Jeg uttrykte tvil om risting alene kunne forårsake denne tilstanden (1). Den såkalte «triaden» (subduralt blod, retinablødninger og hjerneskade) blir av sakkyndige hevdet å være nærmest ensbetydende med kraftig risting. Retten kan ikke annet enn å lytte til de sakkyndige. Følgelig har en rekke foreldre blitt fratatt sine barn og/eller dømt til flere års fengsel. Ved gjennomgang av den medisinske dokumentasjonen som lå til grunn for påstanden om at triaden kunne brukes som bevis på risting, fant jeg at denne var av svært lav vitenskapelig kvalitet (1, 2). I debatten har mangelen på solid kunnskap og at det foreligger risiko for at filleristing derfor blir overdiagnostisert, blitt fremhevet (3).

Atten forfattere, hvorav åtte barneleger, hevdet at «det medisinske kunnskapsgrunnlaget for å diagnostisere fysisk mishandling av barn generelt og påførte hodeskader spesielt, er langt bedre enn det han (KW) gir uttrykk for», og at kunnskapsgrunnlaget for diagnosen filleristing er «godt nok» (4). Forfatterne henviste gjentatte ganger til en konsensusartikkel (5) som støtte for sitt syn. Men konsensusartikkelen baserer seg ikke på vitenskapelig fundert dokumentasjon (2) eller observert risting. Disse barna blir dia-

gnostisert som filleristet av multiprofesjonelle team.

Sirkelresonnement

Nevrokirurgen Norman Guthkelch foreslo i 1971 at nakkesleng (whiplash)-mekanismer kunne gi subdurale hematomer (6), basert på observasjoner hos bare to (!) spedbarn som hadde subduralt blod uten tegn til vold. Etter det ble spedbarn med subdurale hematomer diagnostisert som filleristet (shaken baby) på bakgrunn av Guthkelchs opprinnelige beskrivelse, selv uten observert risting eller tegn til vold. Slik har det bygget seg opp en massiv litteratur basert på et sirkelresonnement: Fordi spedbarn med subduralt hematoma passer med Guthkelchs teori, blir de diagnostisert som filleristet og så senere brukt som bevis på diagnostikkens nøyaktighet (3).

Barnelegeforeningen og konsensusrapporten

Jeg har etterlyst på hvilket grunnlag Barnelegeforeningen har tiltrådt konsensusartikkelen. Etter tre henvendelser per e-post, svarte styreleder Ketil Størdal:

«I mange tilfeller vil våre faglige vurderinger støtte seg på aktive medlemmer innenfor våre interessegrupper. I denne saken har vi rådført oss med sentrale fagfolk innen sosialpediatri, som er bredt oppdatert på barnevold og vurdering av dette. Vi finner det riktig å støtte konsensusartikkelen, som gir en god gjennomgang av problemstillingen.»

Svaret inneholder ingen opplysninger om tilgrunnliggende dokumentasjon. At foreningen baserer sitt standpunkt på «fagfolk innen sosialpediatri», er overraskende. Subdurale hematomer håndteres vanligvis av nevrokirurger og nevropediatere. Nevrokirurger har i liten grad vært sakkyndige i slike saker.

Som medisinsk kunnskapsgrunnlag/ evidens rangeres konsensusprosesser på det

laveste kvalitetsnivå. På dette grunnlaget blir foreldre dømt eller fratatt sine barn. Jeg hadde ventet at foreningens standpunkt var forankret i kunnskap som var så solid at man uten frykt kunne si at «skyld er bevist ut over enhver rimelig tvil». Mener Barnelegeforeningen at den vitenskapelige dokumentasjonen av triaden som bevis for filleristing er av så god kvalitet at den tillater slike juridiske slutninger? Da bør foreningen legge fram denne dokumentasjonen. Subduralt blod, retinablødninger og encefalopati er også beskrevet ved andre tilstander (7-9). Subdurale hematomer hos spedbarn forekommer hyppigst i livets første måneder (10). Selve fødselsprosessen gir subduralt blod hos nyfødte (11).

Triaden som sikker evidens?

I liten eller i ingen grad er filleristing observert. Det er pussig – eller rettere: skremmende. Barnelegeforeningens uforbeholdne støtte til konsensusrapporten betyr at foreningsmedlemmer, som har vært gjenganger som sakkyndige, med foreningens støtte kan fortsette å hevde at triaden er ensbetydende med voldelig risting. De kan dermed bidra til at foreldre blir straffedømt og/eller mister sine barn. Barnelegeforeningen bør kunne dokumentere at jeg tar feil, basert på den vitenskapelige dokumentasjonen i konsensusrapporten. Vi kan jo ikke begge ha rett.

Mottatt 6.3.2019, første revisjon innsendt 13.3.2019, godkjent 13.3.2019.

KNUT WESTER

kgwe@helse-bergen.no

er spesialist i nevrokirurgi og pensjonert overlege ved Haukeland universitetssjukehus og professor emeritus ved Universitetet i Bergen.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har medvirket som medisinsk sakkyndig i rettsaker vedrørende filleristing av spedbarn.

LITTERATUR

- 1 Wester K. Har et «filleristet spedbarn» alltid vært filleristet? Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0583.
- 2 Wester K. Grunnleggende uenighet om filleristing. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0001.
- 3 Lynoe N, Eriksson A. Skakvåld mot spædbarn – lækarens roll måste særskiljas fråan rættssvæsendets roll. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0035.
- 4 Stray-Pedersen A, Møller C, de Lange C et al. Legers rolle ved mistanke om alvorlig barnemishandling. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0922.
- 5 Choudhary AK, Servaes S, Slovis TL et al. Consensus statement on abusive head trauma in infants and young children. *Pediatr Radiol* 2018; 48: 1048–65.
- 6 Guthkelch AN. Infantile subdural haematoma and its relationship to whiplash injuries. *BMJ* 1971; 2: 430–1.
- 7 Lee HC, Chong S, Lee JY et al. Benign extracerebral fluid collection complicated by subdural hematoma and fluid collection: clinical characteristics and management. *Childs Nerv Syst* 2018; 34: 235–45.
- 8 Piatt JH Jr. A pitfall in the diagnosis of child abuse: external hydrocephalus, subdural hematoma, and retinal hemorrhages. *Neurosurg Focus* 1999; 7: e4.
- 9 Barnes PD, Galaznik J, Gardner H et al. Infant acute life-threatening event-dysphagic choking versus nonaccidental injury. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17: 7–11.
- 10 Högberg U, Andersson J, Squier W et al. Epidemiology of subdural haemorrhage during infancy: A population-based register study. *PLoS One* 2018; 13: e0206340.
- 11 Rooks VJ, Eaton JP, Ruess L et al. Prevalence and evolution of intracranial hemorrhage in asymptomatic term infants. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1082–9.

Svar til Wester fra Norsk barnelegeforening

Knut Wester ber om at Norsk barnelegeforening må legge fram dokumentasjon for at triaden subduralt blod, retinablødninger og hjerneskode er «ensbetydende med filleristing». Dette er en fordreining av vårt synspunkt.

Vi har signert en konsensusuttalelse basert på gjennomgang og vurdering av tilgjengelig evidens (1). Uttalelsen, støttet av en rekke internasjonale fagmedisinske organisasjoner, legger stor vekt på differensialdiagnostiske overveielser.

Styret i Norsk barnelegeforening består av valgte representanter. Fordi pediatri er et bredt fagfelt, har foreningen et titalls interessegrupper som samler barneleger med spesiell kompetanse. I spørsmål som angår barnemishandling, søker vi råd hos barneleger med størst erfaring innen sosialpediatri. Etter Knut Westers første debattinnlegg (2) utfordret vi i kontakt med Tidsskriftets redaksjon sentrale fagfolk med god kunns-

skap om filleristing til å besvare innlegget. Teksten representerer Norsk barnelegeforenings syn i denne saken (3).

Ved all mistanke om mulig barnemishandling må funn vurderes individuelt og sammen med for eksempel frakturer, hudskader og skade i indre organer. Det må gjøres grundig, tverrfaglig utredning med tanke på mulige underliggende medisinske forklaringer, samtidig som man vurderer muligheten for at skader kan skyldes uhell eller være påført. Manglende samsvar mellom observert skade og oppgitt skademekanisme kan gi grunn til å mistenke påført skade. Westers alternative forklaring til «filleristing», benign ekstern hydrocephalus, er ingen ny kunnskap. Dette har i over 20 år inngått blant de differensialdiagnostiske overveielser som rettsmedisinske sakkyn-dige bør ta stilling til, og det er grundig omtalt i konsensusuttalelsen (1).

Påført hodeskade er ikke en medisinsk diagnose som kan avklares med medisinsk utredning alene. Den vanskelige vurderingen for barneleger er om avdekkede funn gir grunnlag for å varsle barnevernstjenesten og eventuelt politi. Dagens lovverk pålegger helsepersonell å melde fra ved *mistanke* om mishandling. Å overse at et barn er utsatt for vold, kan få svært alvorlige konsekvenser. Om det er grunnlag for etter-

forskning og eventuelt straffesak, avgjøres av påtalemyndigheten – *ikke* av legene (2). Skyldspørsmål avgjøres heller ikke av legene, men av rettsapparatet.

«Om det er grunnlag for etterforskning og eventuelt straffesak, avgjøres av påtalemyndigheten – ikke av legene»

Vi er bekymret for at ensidige og unyanserte medieoppslag kan få negative konsekvenser for barns sikkerhet og rettsvern og føre til ubegrunnet bekymring for at uskyldige foreldre blir dømt. Vi anser ikke at videre polemikk med Wester om dette emnet på noen måte hjelper barn eller foreldre og ønsker med dette å avslutte debatten.

Mottatt 8.4.2019, godkjent 9.4.2019.

På vegne av styret i Norsk barnelegeforening

KETIL STØRDAL

ketil.stordal@gmail.com

er dr.med., spesialist i barnesykdommer og overlege ved Sykehuset Østfold.

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

LITTERATUR

1 Choudhary AK, Servaes S, Slovis TL et al. Consensus statement on abusive head trauma in infants and young children. *Pediatr Radiol* 2018; 48: 1048–65.

2 Wester K. Har et «filleristet spedbarn» alltid vært filleristet? *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0583.

3 Stray-Pedersen A, Møller C, de Lange C et al. Legers rolle ved mistanke om alvorlig barnemishandling. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0922

Klimakrisen – vårt ansvar som leger

De viktigste slag om folkehelsen står utenfor klinikken. Leger har hatt en viktig rolle i kampen mot mange folkehelseusikkerheter, fra alkohol- og tobakkslovgivning til atomvåpen. Å bekjempe klimaendringer er en av vår tids viktigste folkehelseoppgaver og krever igjen at leger går på barrikadene.

Tidsskriftet The Lancet beskrev for snart ti år siden klimaendringene som den største trusselen mot global helse i det 21. århundret (1). Siden har både The Lancet og The BMJ regelmessig skrevet om klimaproblemet. Legeforeningen har også engasjert seg, men det kan virke som den ikke har fulgt opp tidligere initiativer. Knut Mork Skagen skrev i et debattinnlegg i Tidsskriftet i fjor at «Det er meget mulig at Legeforeningen gjør en god innsats for arbeidet mot klimaendringer gjennom foreningens internasjonale samarbeidspartnere, men min opplevelse er at engasjementet er mindre synlig utad enn det var for noen år siden. Politiske og helsefaglige realiteter burde tilsi det motsatte» (2).

Vi mener at det er et imperativ for leger og deres organisasjoner at de påvirker politikere og beslutningstakere med faktabasert kunnskap om nødvendigheten av raske og dramatiske kutt i klimagassutslippene for å unngå en global helsekatastrofe.

Store helseskader

En økning i klodens gjennomsnittstemperatur fører til helseskade blant annet på grunn av høye dagtemperaturer og hetebølger, kraftigere ekstremvær med tilhørende tørke og oversvømmelser, økt spredning av vekstbårne infeksjonssykdommer og redusert tilgang på mat og rent vann (3, 4). Alt nå, ved en global oppvarming på rundt 1 °C, er rapporterte værrelaterte naturkatastrofer mer enn tredoblet siden 1960-årene (5). En hetebølge over Europa i 2003 bidro til rundt 70 000 flere dødsfall enn i en normalsommer (6). En ekstremt varm sommer i Russland i 2010 medvirket til over 50 000 dødsfall på grunn av hete og smog (7). Tørke og flom med mangel på rent vann øker risikoen for diaré og andre infeksjoner og bidrar til underernæring og sult, ofte med dødelig utfall blant barn. Alle klimarelaterte dødsfall totalt er beregnet til rundt 400 000 per år (8).

Med raske og effektive inngrep for å redusere produksjon og bruk av fossile brenn-

stoff er det fortsatt mulig, men svært krevende, å begrense global oppvarming til mindre enn 2 °C (9–11). Verden er nå på kurs mot en global oppvarming som innen 2100 kan bli på mer enn 3 °C (12). Med en slik utvikling vil livstruende hetebølger ramme opp til en tredel av verdens befolkning (13). Flere tett befolkede områder i Sør-Asia vil bli utsatt for hete som kan være dødelig for friske mennesker uten tilgang til kunstig avkjøling (14). Dødsfall på grunn av hetebølger er forventet å øke sterkt også i Europa (15). Allerede for perioden 2011–40 er det beregnet at heterelaterte dødsfall kan bli rundt ti ganger så hyppig som for perioden 1981–2010.

«Uten effektive forebyggende tiltak mot klimaendringene vil konsekvensene for liv og helse bli mer alvorlige enn noe annet som har rammet menneskeheten på flere tusen år»

En oppvarming på nærmere 3 °C vil føre til en sterk reduksjon av den globale matproduksjonen (13). Fattigdom og sult vil øke, og lokal og internasjonal migrasjon vil nå et omfang vi aldri før har opplevd. Tørken som forventes i Sør-Europa, Sør-Afrika og det vestlige Sahel samt omfattende flommer i Asia, vil, sammen med økt migrasjon, føre til stor risiko for politisk uro og konflikter. Det blir umulig å oppfylle mange av FN's mål for bærekraftig utvikling. Pågående klimaendringer vil ramme alle, men verdens fattige rammes først og kraftigst. Det er et urettferdighetens paradoks at de som har bidratt minst til problemet, lider mest.

Lytt til Attenborough og Thunberg

FNs klimatoppmøte i desember 2018 (COP24) i Katowice i Polen gir ikke stor grunn til optimisme. Selv om det på møtet

ble oppnådd enighet om prosedyrene for registrering og rapportering om hvordan Paris-avtalen skal følges opp, er verden prisgitt hva hvert enkelt land ønsker å gjøre (16). Registrering hjelper lite når nye virkemidler skal rapporteres først på et tidspunkt da det kan være for sent med kraftigere tiltak. I en situasjon der effektiv og rask klimahandling må til, vil en saktegående COP-prosess ikke føre til målet.

Ved klimatoppmøtet gjorde de sterke appellene fra Sir David Attenborough og Greta Thunberg stort inntrykk. Attenborough levnet ingen tvil om alvorligheten i dagens situasjon (17): «Leaders of the world, you must lead. The continuation of our civilisations and the natural world upon which we depend is in your hands.»

Greta Thunberg, den nå 16 år gamle jenta som før valget i Sverige gikk til skolestreik for klima, kritiserer verdenssamfunnet for 30 år med snakk om tiltak som ikke har virket. Bare effektiv klimahandling kan gi håp (18): «So, instead of looking for hope, look for action. Then, and only then, hope will come.»

Forebygging er alfa og omega

Leger har et etisk ansvar for å informere om, advare mot og bidra til forebygging av kjente trusler mot liv og helse. Dette gjelder spesielt i situasjoner der behandling blir uoverkommelig hvis forebygging svikter. Vi er nå i en slik situasjon. Uten effektive forebyggende tiltak mot klimaendringene vil konsekvensene for liv og helse bli mer alvorlige enn noe annet som har rammet menneskeheten på flere tusen år. Den store forbedringen av global helse som er oppnådd, særlig i de siste tiårene, vil bli snudd til en helsekatastrofe av uante dimensjoner. I denne situasjonen har vi som leger et spesielt ansvar for å kreve handling som monner nå, uten videre forsinkelse.

Hvis et dødelig virus var i ferd med å spre seg verden rundt, ville en samlet medisinsk ekspertise i Norge og andre land blitt mobilisert for å stoppe alle som med vitende og vilje bidro til en slik spredning. Å spre «klimaviruset» i form av høye klimagassutslipp er derimot fullt lovlig og akseptert av mange av dagens politikere, i Norge og internasjonalt. Dette er tilfellet selv om vi vet at «klimaviruset» blir værende i atmosfæren og kommer til å skade mennesker og annet liv på jorden i mange hundre år framover.

Forfatterne av The Lancets rapport Count-



Illustrasjon: Ashkan Honarvar

down on health and climate change fra november 2018 utfordrer helsepersonell til å være i front når det gjelder tiltak mot klimaendringer (4). Det samme gjør Andy Haines og Kristie Ebi som i en fersk artikkel i *The New England Journal of Medicine* peker på at klimasituasjon krever «decisive actions from health professionals» (19).

Grunn for aksjoner

Økende engasjement og aksjoner fra leger vil kunne få stor betydning for å svare på denne utfordringen og bidra til forsterket handling. For noen år siden var leger i front i kampen mot tobakksindustrien og økonomiske interesser som fremmet røyking. I november i fjor kunne man i *Tidsskriftet* lese om legers bidrag til kampen mot atomvåpen gjennom de nobelprisvinnende organisasjonene International Physicians for the

Prevention of Nuclear War (IPPNW) og International Campaign to Abolish Nuclear Weapons (ICAN) (20).

Når leger bekjemper menneskeskapte trusler mot liv og helse, beveger legene seg ut over den reaktive rollen som diagnostikere og behandlere. Men en proaktiv handling for å forebygge sykdom og død er en like viktig del av legers etiske og faglige forpliktelser. Som den kjente kardiologen Bernhard Lown sa i sitt nobelprisforedrag da han mottok prisen på vegne av IPPNW i 1985: «... we physicians have taken a sacred and ancient oath to assuage human misery and preserve life. This commitment imposes social and moral obligations for us to band together to make our collective voices heard» (21).

Nettopp ved å gå sammen om et faktabasert budskap kan leger påvirke allmenn-

heten og beslutningstakere til å ta helsetrusler på alvor og sette inn effektive tiltak mot dem.

Nå må legene på nytt stå på barrikadene. Denne gangen for å påpeke at politikk og handlinger som ikke tar kunnskap om klimaproblemet på alvor, utgjøre en alvorlig helsetrussel. Det er behov for sterkere mobilisering i kampen mot økonomiske og politiske krefter som fortsatt støtter produksjon og forbruk av fossile brennstoff på et nivå som fører til irreversible og meget alvorlige skader på mennesker og natur.

Fornytt engasjement av Legeforeningen?

Det er tegn til et gryende klimaopprør i flere grupper i befolkningen (22). Mange leger er engasjert som enkeltpersoner og deltar aktivt i ulike organisasjoner som jobber mot klimaendringer. Klimavalgalliansen ble

etablert før valget i 2013 som en felles plattform for foreninger og organisasjoner som aktivt vil støtte klimasaken (23). Det ville vært et tydelig signal om sterkere engasjement hvis Legeforeningen melder seg inn i denne alliansen, der organisasjoner som Naturviterne, Den norske kirkes presteforening, Norges bondelag og mange LO-forbund er med.

Legeforeningen tar også jevnlig stilling til flere politisk relaterte helsespørsmål gjen-

nom policynotater, for eksempel om rusmidler, sunt kosthold og fysisk aktivitet. Om tobakk står det at «Legeforeningen jobber for å oppnå et *helt* tobakksfritt samfunn» (24). Legeforeningen har også tatt et prisverdig og klart standpunkt for et forbud mot atomvåpen.

Det er behov for at leger tar en like klar stilling i kampen mot klimaendringene. Vi anmoder foreningen om å styrke arbeidet mot klimaendringene ved å utarbeide en

uttalelse med anbefalinger om hva som omgående bør gjøres i Norge for å begrense helseskader knyttet til økt global oppvarming. Legeforeningen bør løfte dette spørsmålet opp som vår tids fremste trussel mot folkehelsen.

Mottatt 25.1.2019, første revisjon innsendt 3.2.2019, godkjent 7.2.2019.

GUNNAR KVÅLE

gunnar.kvale@cih.uib.no

er professor emeritus ved Senter for internasjonal helse, Universitetet i Bergen og styremedlem i Besteforeldrenes klimaaksjon.

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

KNUT MORK SKAGEN

er lege i spesialisering i barne- og ungdomspsykiatri ved St. Olavs hospital.

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

LARS T. FADNES

er førsteamanuensis ved Institutt for global helse og samfunnsmedisin ved Universitetet i Bergen og seniorforsker ved Avdeling for rusmedisin, Haukeland universitetssjukehus.

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

JOHN GUNNAR MÆLAND

er professor emeritus i sosialmedisin, Institutt for global helse og samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen.

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

LITTERATUR

- 1 A commission on climate change. Lancet 2009; 373: 1659. (29.1.2019).
- 2 Skagen KM. Hva skjer med Legeforeningens klimasjans? Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0617.
- 3 COP24 Special report: Health & climate change. Geneva: World Health Organisation, 2018. (29.1.2019).
- 4 Watts N, Amann M, Arnell N et al. The 2018 report of the Lancet Countdown on health and climate change: shaping the health of nations for centuries to come. Lancet 2018; 392: 2479–514.
- 5 World Health Organisation. Climate change and health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health> (29.1.2019).
- 6 Robine JM, Cheung SL, Le Roy S et al. Death toll exceeded 70,000 in Europe during the summer of 2003. C R Biol 2008; 331: 171–8.
- 7 Parry W. Recent heat waves likely warmest since 1500 in Europe. LiveScience 17.3.2011. (30.1.2019).
- 8 Climate vulnerability monitor. A guide to the cold calculus of a hot planet. 2nd Edition. Executive summary. Madrid: Dara, 2012. (31.1.2019).
- 9 Masson-Delmotte V, Zhai P, Pörtner HO et al. Global warming of 1.5°C. Summary for policymakers. Geneva: Intergovernmental Panel on Climate Change, 2018. (29.1.2019).
- 10 Sauer N. Reality check: is the 1.5C warming target even possible? Climate Home News 9.10.2018. (29.01.2019).
- 11 Raftery AE, Zimmer A, Frierson DMW et al. Less than 2°C warming by 2100 unlikely. Nat Clim Chang 2017; 7: 637–41.
- 12 WMO climate statement: Past 4 years warmest on record. World Meteorological Association 29.11.2018. (29.1.2019).
- 13 Tre forskjellige historier om en varmere verden mot 2100. Faktaark M-1118/2018. Oslo: Miljødirektoratet, 2018. (29.1.2019).
- 14 Im ES, Pal JS, Eltahir EAB. Deadly heat waves projected in the densely populated agricultural regions of South Asia. Sci Adv 2017; 3: e1603322.
- 15 Forzieri G, Cescatti A, E Silva FB et al. Increasing risk over time of weather-related hazards to the European population: a data-driven prognostic study. Lancet Planet Health 2017; 1: e200–8.
- 16 Aftenposten mener: Katowice viktig, men ikke nok. Aftenposten 16.12.2018. (30.1.2019).
- 17 Attenborough D. Address to COP24. Video 7.12.2018. (30.1.2019).
- 18 Thunberg G. The disarming case to act right now. TED-talk. TEDxStockholm 2018. (30.1.2019).
- 19 Haines A, Ebi K. The imperative for climate action to protect health. N Engl J Med 2019; 380: 263–73.
- 20 Mæland JG, Akhtar SN, Hilt B et al. Atomvåpenforbud, nobelpris og legers innsats. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0452.
- 21 Lown B. Nobel Peace Prize lecture. A prescription for hope. N Engl J Med 1986; 314: 985–7.
- 22 Besteforeldre mot global oppvarming. Tid for klimaoppør. <https://www.besteforeldreaksjonen.no/2019/01/tid-for-klimaoppør/> (30.1.2019).
- 23 Klimavalgalliansen. <http://www.klimavalgalliansen.no/> (30.1.2019).
- 24 Den norske legeforening. Fjern tobakken. Policy-notat nr. 2/2018. (30.1.2019).

Farmakogenetikk i persontilpasset legemiddelbehandling

Farmakogenetikk kan bidra til bedre behandling og færre bivirkninger, men klinisk bruk er i dag i stor grad overlatt til den enkelte lege. Hvordan kan vi sikre pasientene et likt behandlingstilbud i de tilfellene hvor det er vist at farmakogenetikk har klinisk nytteverdi?

På 1980-tallet ble man for alvor klar over variasjonen i legemiddelmetaboliserende enzymer, slik som cytochrom P-450 (CYP) og tiopurin-metyltransferase (1, 2). Man fikk raskt håp om at denne kunnskapen kunne forklare variasjonen i legemiddelrespons mellom individer. Laboratorier etablerte farmakogenetiske analyser, og enkelte klinikere tok kunnskapen i bruk for individuelt å tilpasse legemiddeldoseringer (se ramme 1 for ordforklaringer). Etter hvert har man innsett at andre faktorer enn de genetiske variantene betyr mye for legemiddelmetabolismen og endelig legemiddeleffekt (3). I det internasjonale fagmiljøet arbeides det nå mer målrettet for å identifisere genvarianter som kan lede fram til en direkte terapianbefaling, enten i form av dosejustering eller valg av et annet legemiddel (4). Slike terapianbefalinger foreligger allerede for enkelte legemidler og genvarianter, som for eksempel flere antidepressiver og flere protonpumpehemmere (5, 6). For at eksisterende kunnskap skal kunne implementeres i klinisk rutine er det imidlertid en rekke utfordringer som må overkommes.

Hva vet vi?

Det er ikke mange studier som har vist at genotypeveiledet legemiddelforskrivning gir bedre behandlingsresultater, men det

Ramme 1

| Ordforklaringer |
|--|
| Farmakogenetikk – beskrivelsen av hvordan varianter i et gen kan gi ulik respons på samme legemiddeldose. |
| Farmakogenomikk – en bredere term som beskriver hvordan alle genene (genomet) kan påvirke legemiddelrespons. Termene <i>farmakogenetikk</i> og <i>-genomikk</i> brukes ofte om hverandre. |
| Farmakokinetikk – beskrivelsen av hvordan kroppen tar hånd om legemidler. |
| Fenotype – egenskaper man kan observere hos et individ. For CYP-enzymet vil fenotypen være graden av metabolsk aktivitet. |

finnes noen. Et eksempel er studier som har vist at nedsatt aktivitet av CYP2D6-enzymet medfører redusert omsetning av kodein til morfin. Konsekvensen blir at pasienten får dårligere smertestillende effekt. I en kaukasiske befolkning vil ca. 10 % av pasientene som får forskrevet kodein, ha samme smertelindrende effekt av kodein som av placebo (7), dvs. over 3 500 pasienter i Norge i 2017 (8). Likevel undersøkes det ikke rutinemessig for nedsatt aktivitet av CYP2D6. Kostnad-nytte-verdien er ikke godt nok kartlagt for denne indikasjonen. Prisnivået for analyse av en sekvensvariant er i dag 146 kr (jf. Helfos refusjonstakst for offentlige laboratorier), og antall undersøkte sekvensvarianter per gen har betydning for totalprisen.

En utbredt misforståelse er at ulike varianter av et CYP-enzym har betydning for alle legemidler som metaboliseres via det aktuelle enzymet. Det er imidlertid vanskelig å forutsi konsekvensen av genvarianter på legemiddelkinetikk og kliniske endepunkter ut fra teoretiske betraktninger. Dersom en metabolsmevei settes ut av spill, vil andre metabolsmeveier kunne overta i større eller mindre grad. Endring av metabolittmønster kan også påvirke effekt. Derfor kan man ikke bruke testresultatet til å veilede behandling med et legemiddel før den kliniske betydningen av en genvariant faktisk er dokumentert for dette legemidlet.

Gullstandarden for dokumentasjon av klinisk nytteverdi er randomiserte kontrollerte studier, og ideelt sett kreves slik dokumentasjon for å endre etablerte behandlingsretningslinjer. Flere studier har vist at stentbehandlete pasienter med akutt koronarsyndrom og redusert funksjon av CYP2C19-genet har høyere risiko for ny kardiovaskulær hendelse ved behandling med klopidoogrel enn pasienter med normal funksjon av CYP2C19 (9). Likevel er toneangivende fagmiljø skeptiske til farmakogenetisk testing, og de krever enda sterkere evidensgrunnlag for å anbefale dette til denne pasientpopulasjonen (10). I flere europeiske land pågår en prospektiv randomisert stu-

die med målsetting om å evaluere effekten av farmakogenetisk veiledet forskrivning av 41 gen-legemiddel-par for kliniske utfall og kostnad-nytte-effekt. De første resultatene er forventet å foreligge i 2020 (11).

I noen tilfeller kan dokumentasjon med mindre styrke, som farmakokinetiske studier eller retrospektive studier, være tilstrekkelig. Ett slikt tilfelle dreier seg om varianter av genet TPMT som er assosiert med tiopurinutløst toksisitet. Store randomiserte kliniske studier foreligger ikke, men på bakgrunn av foreliggende data vil heller ikke slike studier kunne utføres av etiske hensyn, da behandling med standard dose tiopuriner hos pasienter med to inaktiverende alleler av TPMT predikerer obligat benmargssuppresjon. Analyse av TPMT-varianter utføres i dag hos flere pasientgrupper som får forskrevet tiopuriner.

«Manglende standardisering vanskeliggjør klinisk bruk av farmakogenetikk»

Det kan være vanskelig å oversette genetiske testresultater til kliniske beslutninger. Dette var noe av bakgrunnen for etableringen av Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium i 2009, som er et internasjonalt konsortium med mål om å tilrettelegge for evidensbasert bruk av farmakogenetiske analyser (4, 12). Konsortiet har publisert fagfelleverderte doseringsanbefalinger for gen-legemiddel-par der de etter vurdering av tilgjengelig dokumentasjon mener det er tilstrekkelig grunnlag for å komme med en terapianbefaling basert på genotype. Prosessen med å innarbeide farmakogenetisk testing i klinisk rutine har kommet lenger i USA enn i Europa. De fleste store amerikanske sykehus som har implementert farmakogenetikk i klinisk praksis, har valgt gen-legemiddel-par hvor det finnes slike publiserte terapianbefalinger (13). Eksempler på terapiområder der anbefalinger foreligger, er smertebehandling og behandling med protonpumpehemmere, antimykotika og antidepressiver (6, 7, 14, 15).

Felles terminologi

Manglende standardisering vanskeliggjør klinisk bruk av farmakogenetikk, skaper utfordringer når det gjelder gjenbruk av resultater og bruk av resultater på tvers av

ulike helsetjenester, og kompliserer sammenligning av forskningsresultater. Terminologien som brukes innenfor farmakogenetikk, er variert og ikke alltid entydig. Svarrapporter fra ulike laboratorier inneholder ulike termer for å beskrive varianter, allelfunksjon og fenotype. Innholdet i rapportene er også ulikt. Noen laboratorier oppgir kun genotype eller fenotype, mens andre har med liste med legemidler som påvirkes av gitt variant, med eller uten doseanbefalinger. Det foreligger nå et forslag til standardisert engelsk terminologi (16, 17). De engelske termene bør tilpasses norske forhold og ligge tettest mulig opp mot den internasjonale standardiseringen.

Analyserepertoar

Ved rekvirering av farmakogenetiske analyser vil analysetilbudet variere mellom laboratorier. Dette innebærer ulike gener inkludert i «analysepakker», men også hvilke sekvensvarianter som undersøkes innenfor hvert gen. Analyserepertoaret består stort sett av de hyppigst forekommende genvariantene. Dagens metoder er designet for å oppdage forhåndsdefinerte varianter, slik at man bare finner de variantene man leter etter. Dersom man ikke påviser noen av variantene man har sett etter, oppgir man «normal» aktivitet. Manglende standardisering av analyserepertoar kan føre til at noen

laboratorier finner varianter som andre ikke undersøker for. Analyseresultatet kan da oppgis som normal aktivitet eller endret aktivitet avhengig av hvilket laboratorium som gjør analysen. Rekvirentene har ofte ikke forutsetning for å vurdere om aktuelle varianter er inkludert. Enighet om hvilke varianter man har faglig grunnlag for å tilby og samkjøring av analysetilbud kan løse dette.

«Farmakogenetiske forskjeller kan forklare mye av variasjonen i legemiddelrespons mellom individer»

Informasjonsflyt og beslutningsstøttende verktøy

Ideelt sett kan farmakogenetiske testresultater brukes til å veilede fremtidige forskrivninger. For å oppnå bred klinisk implementering av farmakogenetikk i de tilfellene der det er vist en nytteverdi, må det utvikles verktøy som gjør analyseresultater tilgjengelige i travle medisinske praksiser. Til rapportering av farmakogenetiske analysesvar passer ikke det ordinære laboratorieformatet med et enkelt tallresultat og tilhørende referanseområde. Konsekvensen av påvist

variant er avhengig av hvilket legemiddel varianten skal sees i sammenheng med. Det er derfor viktig med gode beslutningsstøttende verktøy. Som eksempel kan man se for seg at rekvirering av et nytt legemiddel hos en pasient som tidligere er genotypet, vil trigge et varsel dersom relevante varianter er påvist. Slike systemer er kostnadskrevende og tar tid å utvikle. Ideelt sett bør denne informasjonen også være tilgjengelig på tvers av ulike elektroniske pasientjournaler som er i bruk.

Farmakogenetiske forskjeller kan forklare mye av variasjonen i legemiddelrespons mellom individer. Bruk av genotyping for individuelle doseanbefalinger må imidlertid finne støtte i forskning som viser at behandlingsresultatet vil bli bedre eller bivirkningene færre. For noen legemidler har man kun indisier på at genotyping vil kunne være nyttig, og det er viktig at det ikke formidles et budskap med urealistisk høye forventninger til farmakogenetiske undersøkelser. For legemidler hvor dokumentasjon på klinisk nytteverdi av farmakogenetiske undersøkelser foreligger, må det utvikles systemer som sikrer at denne kunnskapen kommer alle pasienter til gode.

Mottatt 18.1.2019, første revisjon innsendt 15.2.2019, godkjent 21.2.2019.

SILJA SKOGSTAD TUV

silsko@ous-hf.no

er spesialist i klinisk farmakologi og overlege ved Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

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

KRISTIN NORDAL

er spesialist i klinisk farmakologi og overlege ved Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

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

NILS TORE VETHE

er ph.d., farmasøyt og seksjonsleder ved Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

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

STEIN BERGAN

er ph.d. og farmasøyt ved Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Han er professor II ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo.

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

LITTERATUR

- Lu AY. Multiplicity of liver drug metabolizing enzymes. *Drug Metab Rev* 1979; 10: 187–208.
- Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 651–62.
- Johnson JA. Use of pharmacogenetics in clinical medicine: hype or hope? *Per Med* 2005; 2: 279–82.
- Caudle KE, Klein TE, Hoffman JM et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process. *Curr Drug Metab* 2014; 15: 209–17.
- Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98: 127–34.
- Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 662–73.
- Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation

- Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 321–6.
- 8 Reseptregisteret. <http://www.reseptregisteret.no/> (15.2.2019).
- 9 Mega JL, Simon T, Collet JP et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel: predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 1821–30.
- 10 Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA «boxed warning»: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 321–41.
- 11 van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E et al. Implementing pharmacogenomics in Europe: Design and implementation strategy of the ubiquitous pharmacogenomics consortium. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 341–58.
- 12 Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmaco-

genetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 464–7.

- 13 Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM et al. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015; 55: 89–106.
- 14 Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J et al. (CPIC(R)) Guideline for CYP2C19 and voriconazole therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 45–51.
- 15 Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 402–8.
- 16 Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med* 2017; 19: 215–23.
- 17 Caudle KE, Keeling NJ, Klein TE et al. Standardization can accelerate the adoption of pharmacogenomics: current status and the path forward. *Pharmacogenomics* 2018; 19: 847–60.

▼ Trulicity «Lilly»
Antidiabetikum.

ATC-nr.: A10B J05

INJEKSJONSVESKE, oppløsning i ferdigfylt penn 0,75 mg: Hver ferdigfylte penn (0,5 ml) inneholder 0,75 mg natriumsitrat, vannfri sitronsyre, mannitol, polysorbit 80, vann til injeksjonsvæsker. **INJEKSJONSVESKE, oppløsning i ferdigfylt penn 1,5 mg:** Hver ferdigfylte penn (0,5 ml) inneholder 1,5 mg natriumsitrat, vannfri sitronsyre, mannitol, polysorbit 80, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Til voksne med diabetes type 2 for bedring av glykemisk kontroll. **Kombinasjonsbehandling:** I kombinasjon med andre glukosenserende 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). **Monoterapi:** Når diett og trening alene ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll hos pasienter der metformin ikke kan benyttes pga. intoleranse eller kontraindikasjoner. **Dosering: Kombinasjonsbehandling:** Voksne: Anbefalt dose er 1,5 mg 1 gang ukentlig. Ved tillegg til eksisterende behandling med metformin og/eller pioglitazon, og/eller natriumglukose-kotransporter 2 (SGLT2)-hemmere, kan gjeldende doseringer opprettholdes. Ved tillegg til et eksisterende sulfonylureapreparat eller insulin, kan dosereduksjon av sulfonylureapreparat eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. Egenmåling av blodglukose er ikke nødvendig med unntak av ved kombinasjon med sulfonylureapreparat eller insulin, der egenmåling er nødvendig for å justere dosen av sulfonylureapreparat eller insulin. **Monoterapi:** Voksne: Anbefalt dose er 0,75 mg 1 gang ukentlig. **Glemt dose:** 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 gjemte dose utelates, og neste dose administreres på opprinnelig planlagt dag. Pasienten kan i begge tilfeller gjenoppta sin vanlige ukentlige doseringsplan. Hvis nødvendig kan ukedag for administrering endres, så lenge siste dose ble administrert ≥ 3 (72 timer) tidligere. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt leverfunksjon: Dosisjustering er ikke nødvendig. Nedsatt nyrefunksjon: Dosisjustering er ikke nødvendig ved lett/moderat/ alvorlig nedsatt 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 og potensielt sårbare pasienter:** Dosisjustering er ikke nødvendig på grunnlag av alder. Erfaring med dosereduksjon av insulin. Timmis tilrådd å redusere doseringen av insulin anbefales. Anbefales ikke ved alvorlig gastrointestinale 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. I fravær av andre tegn og symptomer på akutt pankreatitt, er forhøyede verdier av pankreasenzymene alene ikke predikativ for akutt pankreatitt. Ved kombinasjon med sulfonylureapreparater eller insulin, kan risiko for hypoglykemi økes. Risikoen kan reduseres ved å redusere dosen av sulfonylureapreparater eller insulin. Begrenset erfaring ved kongestiv hjertesvikt. **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 forsinket magetømmingen og har potensiale til å påvirke absorpsjonshastigheten av samtidig administrerte orale legemidler. Bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får orale legemidler som krever hurtig gastrointestinale absorpsjon. For visse depotpreparater kan forlenget tid i magesekken øke frigivelsen, og kan slik øke eksponeringen for legemidlet noe. Dosisjustering av paracetamol, atorvastatin, digoksin, lisinopril, metoprolol, warfarin, orale antikonseptiva eller metformin er ikke nødvendig. DPP-4-hemmeren sitagliptin 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:** Hyppigst rapportert er gastrointestinale, inkl. kvalme, oppkast og diaré. Disse reaksjonene er som regel milde eller moderate i alvorlighetsgrad, og forbigående. **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Gastrointestinale: Kvalme, diaré, oppkast, magesmerter. **Stofskifte/ernæring:** Hypoglykemi¹ (når brukt i kombinasjon med insulin, gimepirid, metformin eller metformin pluss gimepirid). **Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10):** Gastrointestinale: Nedsatt appetitt, dyspepsi, forstoppelse, flatulens, abdominal oppblåsthet, gastrooesofageal refluksykdom, raping. **Stofskifte/ernæring:** Hypoglykemi¹ (når brukt som monoterapi eller i kombinasjon med metformin pluss pioglitazon). **Undersøkelser:** Sinusbradykardi, AV-blokk grad I. **Øvrige:** Fatigue. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til <1/100):** Immunsystemet: Hypersensibilitet. **Lever/galle:** Kolelittiasis, kolelittose. **Stofskifte/ernæring:** Dehydrering. **Øvrige:** Reaksjoner på injeksjonsstedet. **Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til <1/10000):** Gastrointestinale: Akutt pankreatitt. **Hud:** Angioødem. **Immunsystemet:** Anafylaktisk reaksjon. **Ukjent frekvens:** Gastrointestinale: Ikke-mekanisk intestinal obstruksjon. **Uvalgte bivirkninger:** 1,6% dannet antistoffer mot dulaglutid, generelt lave nivåer. **Hypersensibilitet** (f.eks. urticaria, ødem) er rapportert hos 0,5%, ingen utviklet antistoffer mot dulaglutid. ¹ Dokumentert, symptomatisk hypoglykemi og blodglukose $\leq 3,9$ mmol/liter. For mer informasjon om forekomst av hypoglykemi, se SPC. **Overdosering/ Forgifting:** **Symptomer:** Gastrointestinale lidelser og hypoglykemi. **Behandling:** Støttende iht. kliniske tegn og symptomer. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B J05 på www.feleskatalogen.no. **Egenskaper:** **Klassifisering:** Langtidsvirkende glukagon-lygnende peptid 1 (GLP-1) reseptoragonist med ukentlig dosering. GLP-1-analogolignende har ca. 90% homologi med humant GLP-1. **Virkningsmekanisme:** Dulaglutid utøver flere av virkningene til rekombinant GLP-1. Insulinsekresjonen stimuleres ved forhøyet blodglukose; mens glukagonsekresjonen hemmes. Fastende og postprandiale blodglukoseverdier reduseres. Effekt inntreffer etter første dose. Glykemisk kontroll målt ved HbA_{1c} 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·h/ml etter flere 1,5 mg-doser. Steady state nås etter 2-4 uker (1,5 mg). Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet etter en enkelt dose er 65% (0,75 mg) og 47% (1,5 mg). **Fordeling:** Gjennomsnittlig $V_{d,ss}$ 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 $t_{1/2}$ på hhv. 4,5 og 4,7 dager. Dulaglutid er molstandsydig mot degradering av DPP-4, og molekylets størrelse forsinket absorpsjon og reduserer renal clearance. $T_{1/2}$ 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.¹ (ferdigfylt penn) kr 1050,90. 1,5 mg: 4 stk.¹ (ferdigfylt penn) kr 1050,90. **Refusjon:** ¹A10B J05, 2 Dulaglutid Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene. **Refusjonskode:**

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

Vilkår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin **Reseptgruppe C Sist endret:** 05.03.2019 (**priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag**) **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 25.02.2019 Inneholder av markedsføringstillatelsen: Eli Lilly Nederland B.V.

Referanser:

- Maffin G, Van Brunt K, Zimmermann A.G. et al., Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes; *J Diabetes Sci Technol* 1-9; April, 2015
- Trulicity SPC, avsnitt 5.1, 25.02.19
- Trulicity SPC, avsnitt 4.2, 25.02.19
- Trulicity Pakningsvedlegg
- Trulicity SPC, avsnitt 4.8, 25.02.19
- Trulicity SPC, avsnitt 4.4, 25.02.19



Til voksne pasienter med type 2 diabetes for bedring av glykemisk kontroll.

▼ Trulicity, et enkelt alternativ¹

GLP-1-analog som reduserer HbA1c inntil 1,6% etter 26 uker²



- Én gang i uken³
- Pasienten skal ikke stille inn dose⁴
- Klar til bruk⁴
- Integreert skjult nål¹
- Autoinjektor¹

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.⁵

INDIKASJON Til voksne med diabetes type 2 for bedring av glykemisk kontroll, se Trulicity SPC avsnitt 4.1 for fullstendig indikasjonstekst.

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

UTVALGTE FORSIKTIGHETSREGLER⁶ 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 sulfonylureapreparater eller insulin, kan risiko for hypoglykemi økes. Risikoen kan reduseres ved å redusere dosen av sulfonylureapreparater eller insulin.

DOSERING Tilleggsbehandling: Anbefalt dose er 1,5 mg én gang ukentlig. For potensielt sårbare populasjoner, som pasienter \geq 75 år, kan en startdose på 0,75 mg én gang ukentlig vurderes. *Monoterapi*: Anbefalt dose er 0,75 mg én gang ukentlig.

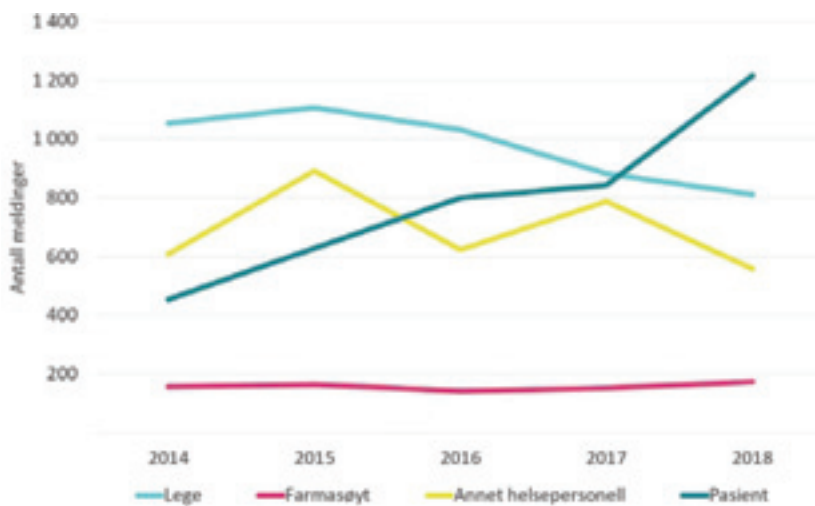
NYTT OM LEGEMIDLER

Bivirkningsrapport for 2018

I 2018 mottok Legemiddelverket 5623 bivirkningsmeldinger fra helsepersonell, pasienter og legemiddelprodusenter. 31% av bivirkningsmeldingene ble klassifisert som alvorlige.

Færre meldinger fra leger

Antallet bivirkningsmeldinger mottatt direkte fra leger (ikke via legemiddelfirmaene) gikk ned sammenlignet med årene før, se figur under. Av de 1835 bivirkningsmeldingene vi mottok fra leger i 2018, ble bare 812 meldt direkte, mens 1023 tilfeller ble meldt via legemiddelindustrien. Leger bør melde bivirkninger direkte til Legemiddelverket. Disse meldingene inneholder ofte mer komplett informasjon, og Legemiddelverket og bivirkningssentrene kan kontakte melder for utfyllende opplysninger.

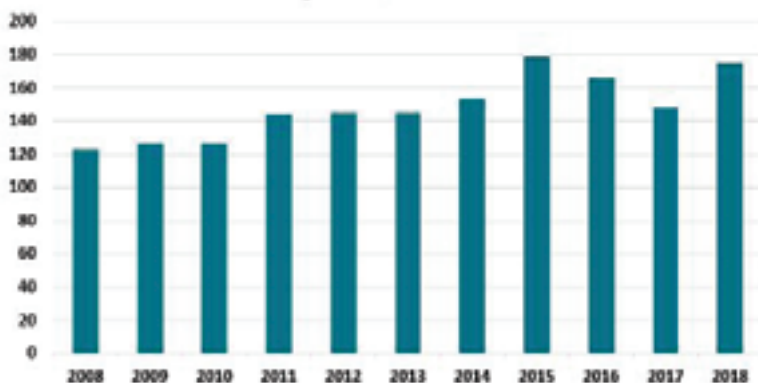


Meldinger om dødsfall

Legemiddelverket mottok 175 meldinger om dødsfall i 2018. Andelen dødsfall er litt over 3%. Som tidligere var det legemidler som virker på blod og bloddannende organer (ATC-gruppe B) som mistenkes å ha bidratt til flest dødsfall. I 2018 var 32% av meldte dødsfall i denne legemiddelgruppen (mot 43% i 2017). De fleste av disse dødsfallene er knyttet til behandling med blodfortynnende legemidler (warfarin, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban og edoksaban). Kreftlegemidler og legemidler som påvirker immunsystemet (ATC-gruppe L) mistenkes som årsak til 27% av dødsfallene. Legemidler som virker på nervesystemet (ATC-gruppe N) mistenkes å være forbundet med 25% av dødsfallene.

| | |
|--|-------------------------|
| Antitrombotiske og antikoagulerende legemidler (ATC-gruppe B) | 32 % av meldte dødsfall |
| Kreftlegemidler og midler som virker på immunsystemet (ATC-gruppe L) | 27 % av meldte dødsfall |
| Legemidler som virker på nervesystemet (ATC-gruppe N) | 25 % av meldte dødsfall |

Meldinger om dødsfall 2008-2018



Legemiddelgjennomgang forebygger bivirkninger

Legemiddelgjennomgang (LMG) er en systematisk vurdering av pasientens legemiddelbruk for å sikre god behandling og forebygge pasientskader.

Før en LMG må legen sammen med pasienten gjøre en legemiddel-samstemming (LMS) for å få oversikt over de legemidlene pasienten faktisk bruker. Kjernejournal, som inneholder komplett legemiddelhistorikk med utleveringer fra norske apotek og aktive e-reseptor, er godt egnet som kilde ved LMS.

Listen med oversikt over legemidler kalles Legemidler i bruk (LIB). Sørg for at pasienten får utskrift av LIB (medisinlisten). Forklar hvorfor og hvordan hvert legemiddel skal brukes.

Det er innført takst i Normaltariffen (2ld) for arbeidet. Taksten kan benyttes inntil tre ganger per kalenderår per pasient.

For å gjøre legemiddelgjennomgang enklere, har Legemiddelverket laget en kort sjekkliste i tosidig A4-format.

Last ned sjekklisten på:
legemiddelverket.no/sjekkliste

Blodfortynnende legemidler

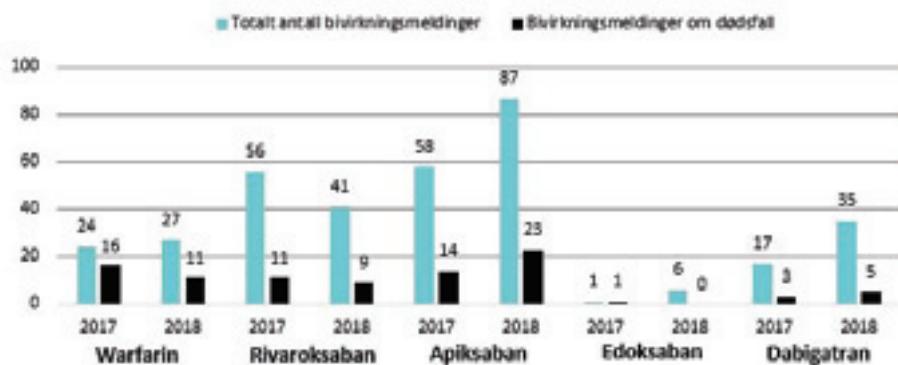
Det ble i 2018 mottatt 195 bivirkningsmeldinger etter bruk av de blodfortynnende legemidlene rivaroksaban (Xarelto), dabigatran (Pradaxa), apiksaban (Eliquis), edoksaban (Lixiana) (samlet kalt DOAK) og warfarin (Marevan og Warfarin Orion). Det var en økning sammenlignet med 2017 (153 meldinger). Det ble mottatt flest bivirkningsmeldinger på apiksaban (Eliquis), som nå er det mest brukte blodfortynnende legemidlet i Norge.

Omtrent 79% av meldingene ble klassifisert som alvorlige – i de fleste tilfellene dreide det seg om blødninger. Andelen alvorlige meldinger ligger på samme nivå som tidligere (82% i 2017 og 85% i 2016).

Tall fra Reseptregisteret viser at det fra 2017 til 2018 har vært en reduksjon i antall pasienter som bruker warfarin, mens stadig flere pasienter blir behandlet med DOAK.

| | warfarin | rivaroksaban | apiksaban | edoksaban | dabigatran | Totalt |
|--------------|----------|--------------|-----------|-----------|------------|---------|
| Brukere 2018 | 42686 | 31801 | 69340 | 1479 | 12914 | 158 220 |
| Brukere 2017 | 51252 | 30784 | 53979 | 447 | 13116 | 149 578 |

NB: Tallene inkluderer pasienter som har brukt to eller flere blodfortynnende i løpet av året.



NB: En bivirkningsmelding kan gjelde flere blodfortynnende legemidler.

Det nytter å melde!

Daklizumab (Zinbryta) var indisert for behandling av multipel sklerose (MS). I 2018 ble legemidlet trukket fra markedet på grunn av meldinger om alvorlige tilfeller av betennelse i hjernen (encefalitt) og hjernehinne (meningoencefalitt) i Europa (1).

Det ble også meldt om tilfeller av alvorlig leverskade ved bruk av ulipristal (Esmya) til behandling av godartede muskelknuter i livmoren. På grunn av bivirkningsmeldingene ble bruken av Esmya innskrenket. Samtidig ble legene oppfordret til å ta leverfunksjonsprøver av alle pasienter som bruker Esmya – både før, under og etter behandling (2). Dette gjelder ikke bruk av ulipristal som nødprevensjon.

Både Zinbryta og Esmya er relativt nye legemidler. Bivirkningsmeldingene og tiltakene som er gjort på grunnlag av meldingene har bidratt til at behandlingen av disse pasientgruppene er blitt tryggere.

Det blir mer vanlig å godkjenne legemidler raskt, for deretter å overvåke bivirkningene ved at de enten meldes spontant, eller at man gjør oppfølgende studier. Det er derfor viktig at helsepersonell og pasienter er oppmerksomme og melder om mistenkte bivirkninger, slik at myndighetene kan iverksette tiltak når det er nødvendig (3).

Referanser:

1. <https://legemiddelverket.no/nyheter/ms-legemidlet-zinbryta-trekkes-fra-markedet> (09.04.2019) 2. <https://legemiddelverket.no/nyheter/esmya-og-leverskade-nye-begrensninger-i-bruk-ny-kontraindikasjon-og-krav-til-oppfolging-under-behandlingen> (09.04.2019) 3. McNaughton R, Huet G, Shakir S. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. *BMJ Open* 2014;4:e004221. doi:10.1136/bmjopen-2013-004221 4. <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/helsepersonellmelding/meldeskjema-for-helsepersonell> (09.04.2019)

Les bivirkningsrapporten:
legemiddelverket.no/aarsrapport
-bivirkninger



Elektronisk melding av bivirkninger

Leger kan melde bivirkninger elektronisk via en felles meldesentral for uønskede hendelser i helsetjenesten, som er utviklet av Helsedirektoratet (4).

Foreløpig er det bare mulig å melde bivirkninger av legemidler (unntatt vaksiner), men løsningen skal utvides til å inkludere blant annet bivirkninger av vaksiner, kosttilskudd, kosmetikk og medisinsk utstyr.

Det nye meldeskjemaet er brukervennlig og flere felter i skjemaet fylles ut automatisk med informasjon fra andre kilder. Informasjon om legemidlet hentes for eksempel fra Legemiddelverkets tjeneste for forskrivning og ekspedisjonsstøtte (FEST), og informasjon om helsepersonellet hentes fra helsepersonellregisteret.

Meldesentralen er i stadig utvikling. Ny funksjonalitet vil komme på plass som vil gjøre prosessen med å melde bivirkninger enklere.

Meld bivirkninger elektronisk til Legemiddelverket. Det er viktig å melde alvorlige og uventede bivirkninger. Vær spesielt oppmerksom på bivirkninger av nye legemidler.

Husk at mistanke er nok for å melde. Meld heller en gang for mye enn for lite!

Trygt å bli gravid etter dødfødsel

Kvinner som blir gravide innen ett år etter en dødfødsel, har ikke økt risiko for dødfødsel, prematur fødsel eller redusert fostervekst i neste svangerskap. Dette viser en stor studie med norsk deltakelse.

I en studie basert på data fra fødselsregistrene i Finland, Norge og Australia ble forekomsten av dødfødsel og svangerskapskomplikasjoner hos kvinner som hadde hatt en dødfødsel studert (1). Studien er den første i sitt slag, og datagrunnlaget dekket flere enn 14 000 fødsler over en periode på 37 år. Kvinner som ble gravide innen seks måneder etter en dødfødsel, hadde ikke økt risiko for dødfødsel i neste svangerskap, tidlig fødsel eller redusert fostervekst sammenliknet med kvinner som ble gravide 24–59 måneder etter en dødfødsel. Det samme gjaldt for kvinner som ble gravide 6–11 måneder etter en dødfødsel.

– Denne studien tyder på at kvinner som blir gravide kort tid etter en dødfødsel, ikke har økt risiko for komplikasjoner i det neste svangerskapet, sier Maria Christine Magnus, som er forsker ved Senter for fruktbarhet og helse ved Folkehelseinstituttet og en av to norske forfattere av artikkelen.

– Verdens helseorganisasjon anbefaler at kvinner venter to år før de blir gravide igjen etter å ha født et levende barn, og seks måneder før de blir gravide igjen etter en spontanabort eller induisert abort. Det finnes ingen tilsvarende anbefalinger for hvor lenge man bør vente med å bli gravid etter en dødfødsel. Denne studien bidrar til kunnskapsgrunnlaget for å lage slike anbefalinger, sier Magnus, samtidig som hun påpeker at den studerte populasjonen er nokså homogen og har hatt god tilgang på gratis helsetjenester, noe som muligens gjør over-



Siri Håberg (til venstre) og Maria Christine Magnus. Foto: Torunn Gjerustad, Folkehelseinstituttet.

føringsverdien til lav- og mellominntektsland mindre.

Studien ble initiert av forskere ved Curtin University i Australia og er en del av et større samarbeid mellom Australia, Finland og Norge. Forskere fra Senter for fruktbarhet og helse ved Folkehelseinstituttet, som er et senter for fremragende forskning med støtte fra Forskningsrådet, har stått for den norske delen.

– Internasjonalt samarbeid er nødvendig for å kunne studere noe så sjeldent som gjentagelsesrisikoen for dødfødsel, sier Siri Håberg, som er den andre norske forfatteren

og ansvarlig for den norske delen av studien.

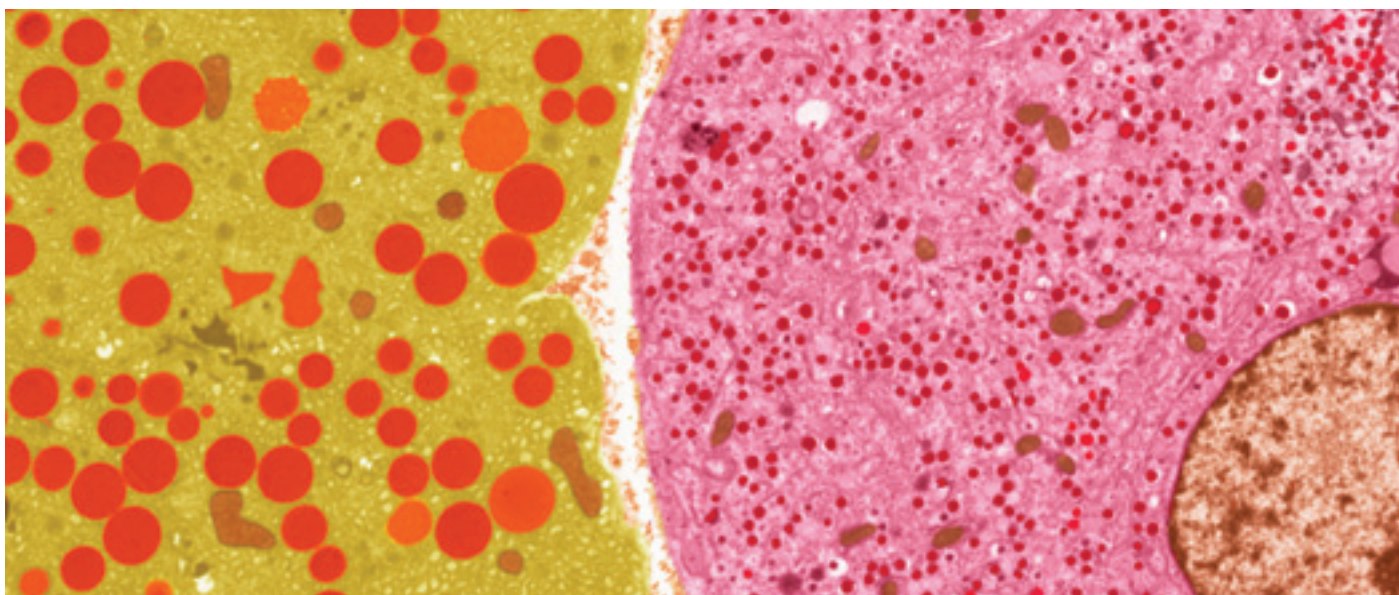
– Samarbeidet gir et godt grunnlag for videre studier om betydningen av tidsintervallet mellom svangerskap, sier hun.

ØYVIND STOPLE SIVERTSEN TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Regan AK, Gissler M, Magnus MC et al. Association between pregnancy interval and adverse birth outcomes with a previous stillbirth: an international cohort study. *Lancet* 2019; 393.

Humane pancreasceller kan endres til insulinproduserende celler i mus



Pancreasceller sett gjennom transmisjonselektronmikroskop: eksokrin celle (gul) og endokrin øycelle (rosa). Illustrasjonsfoto: Science photo library / NTB scanpix

I en ny studie ble humane α - og γ -celler fra pancreas reprogrammert til glukosesensitive, insulinproduserende celler i mus.

α - og γ -celler fra pancreas til avdøde donorer med eller uten type 2-diabetes ble i en ny studie omdannet in vitro til å bli insulinproduserende celler (1). Fra vevsbiter ble det laget enkeltcellesuspensjoner som med antistoffmerking og væskestrømscytometri ga suspensjoner med henholdsvis α -, β - og γ -celler. Ved hjelp av adenovirusvektorer ble cellene transduert med fluoriserende protein (for å følge celledifferensieringen) og tre transkripsjonsfaktorer som kan være viktige for insulinsekresjon. Dissosierte β -celler som var reaggregert til pseudoøyer, utskilte insulin in vitro. Tilsetning av humane mesenkymale stamceller og endo-

telceller for å lage gunstige cellenisjer for øycellene økte insulinproduksjon. Aggregatene av øyceller skilte ut insulin etter glukosetilsetning in vitro og gjenopprettet normoglykemi hos immundefekte, diabetiske mus etter transplantasjon under nyrekapselen. Cellene var nedsatt immunogene overfor spesifikke T-lymfocytter fra pasienter med type 1-diabetes. Den høygradige transduksjonen ved to av transkripsjonsfaktorene økte ytterligere etter transplantasjon. Transplanterte celleøyer ble vaskularisert og innervert, og inneholdt et stort antall celler som var insulin-positive etter et halvår, som var den lengste observasjonsperioden.

– I tillegg til å gi ny kunnskap som kan være overførbart til andre typer celleterapi som nå forsøkes utviklet for type 1-diabetes, for eksempel stamcellebehandling, åpner disse funnene for nye og spennende behandlingsmuligheter, sier endokrinolog og professor Kåre I. Birkeland ved Avdeling for

transplantasjonsmedisin ved Oslo universitetssykehus.

– Mest nærliggende er å tenke seg å bruke målrettede farmaka som kan transdifferensiere α -celler til β -celler in vivo ved nyoppstått type 1-diabetes. En annen mulighet ville være å forbedre dagens øyelletransplantasjoner ved å øke innholdet i øyene av insulinproduserende celler. Omfanget og kvaliteten av dette arbeidet er imponerende, men det åpner jo ikke direkte for nye terapeutiske muligheter til pasienter, sier Birkeland.

HAAKON B. BENESTAD
UNIVERSITETET I OSLO

LITTERATUR

- 1 Furuyama K, Chera S, van Gurp L et al. Diabetes relief in mice by glucose-sensing insulin-secreting human α -cells. *Nature* 2019; 567: 43–8.

Epikutan immunterapi mot peanøttallergi



Illustrasjonsfoto: simariki/Stock

Daglig applikasjon av peanøttproteiner på huden kan desensibilisere barn med peanøttallergi.

Allergi mot peanøtter er en vanlig form for matvareallergi. Studier fra USA og europeiske land har vist en forekomst på 0,5–2 % av befolkningen.

I en internasjonal multisenterstudie ble 356 peanøttallergiske barn i alderen 4–11 år randomisert til epikutan immunterapi, dvs. daglig epikutan applikasjon av peanøttproteiner, eller placebo (1). Perorale provokasjonstester med peanøttproteiner ble gjort før og etter 12 måneders behandling, der man registrerte laveste mengde peanøttprotein som utløste objektive tegn eller symptomer på en sensitivitetsreaksjon. Barna ble definert som respondere hvis forskjellen i dette dosenivået var av en viss størrelse. Responsraten etter epikutan immunterapi og placebo var hhv. 35,3 % og 16,3 % ($p < 0,001$). Forskjellen var likevel mindre enn det som på forhånd var definert som en positiv effekt.

– Resultatet fra denne studien er ikke spesielt overraskende ut fra det som tidligere er publisert om epikutan immunterapi mot peanøttallergi, sier Geir Håland, som er overlege ved Regionalt senter for astma, allergi og overfølsomhet ved Oslo universitetssykehus.

– Effekten var begrenset, men behandlingen ga få bivirkninger, selv om det var enkelte tilfeller av anafylaksi. Lengre behandlings- og observasjonstid kunne kanskje gitt flere respondere. Epikutan immunterapi er desensibiliserende og ikke-kurerende behandling. Det betyr at langvarig, sannsynligvis livslang, behandling er nødvendig.

PETTER MORTEN PETERSEN TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Fleischer DM, Greenhawt M, Sussman G et al. Effect of epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein ingestion among children with peanut allergy. *JAMA* 2019; 321: 946–55.

Introner fremmer cellers overlevelse ved sult

DNA-sekvenser som tidligere ble sett på som «søppel», regulerer cellers overlevelse ved sult. Dette viser to studier av gjærceller.

Et intron er en DNA-sekvens i et gen som blir transkribert til RNA, men som fjernes fra modent RNA (i motsetning til et ekson). Når gener uttrykkes, settes eksoner sammen til protein, mens introner fjernes fra RNA ved spleising. To studier der introner ble systematisk fjernet fra gjærcellers genom, viste at disse hadde spesifikke oppgaver i cellen (1, 2). I næringsrikt medium vokste de ulike stammene tilnærmet likt som villtypen. Når næringstilgangen ble redusert, sluttet stammene uten intron å vokse. Vekstreduksjonen var uavhengig av vertsgenets funksjon. RNA-sekvensering viste en økning i intronmengde, noe som tyder på en sammenheng mellom næringstilgang og RNA-spleising.

– Disse to studiene underbygger hverandre og beskriver en ny biologisk funksjon av intronet der hele, intakte introner inngår, sier Ingrid Alseth, som er forsker og gruppeleder ved Avdeling for mikrobiologi, Oslo universitetssykehus.

– Introner ble tidligere sett på som «søppel-RNA» uten noen funksjon. Dette synet har endret seg over tid ettersom man har funnet at intronene deltar i viktige prosesser i cellen, blant annet ved regulering av transkripsjon, forklarer hun.

– Vanligvis degraderes introner fort i cellen, men her finner man at enkelte introner har overraskende lang levetid ved sult. Dette bidrar til at cellen produserer færre ribosomale proteiner og slik sparer energi. Resultatet er økt overlevelse.

– Denne oppdagelsen viser en helt ny måte celler regulerer seg selv ved matmangel på. Gjærceller egner seg svært godt til slike studier, da den aktuelle arten har et oversiktlig og kompakt genom med langt færre gener med introner enn andre eukaryoter. Det ville likevel være overraskende om dette funnet kun gjelder for gjær, sier Alseth.

RUTH HALSNE TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Morgan JT, Fink GR, Bartel DP. Excised linear introns regulate growth in yeast. *Nature* 2019; 565: 606–11.
- 2 Parenteau J, Maignon L, Berthoumieux M et al. Introns are mediators of cell response to starvation. *Nature* 2019; 565: 612–7.

MAY-LINN FAUSKE ANDERSEN

Avdeling for blødsykdommer
Oslo universitetssykehus

PÅL ANDRE HOLME

Avdeling for blødsykdommer
Oslo universitetssykehus

Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

GEIR E. TJØNNFJORD

gtjonnfj@ous-hf.no
Avdeling for blødsykdommer
Oslo universitetssykehus

Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Kirurgiske inngrep hos pasienter med alvorlig blødersykdom 1997–2014

BAKGRUNN

Som følge av god medisinsk behandling er forventet levealder hos pasienter med alvorlig blødersykdom nå nærmest normal. Det medfører et økende behov for behandling av sykdom relatert til livsstil og økt levealder. Vi beskriver kirurgi hos pasienter med alvorlig blødersykdom i perioden 1997–2014.

MATERIALE OG METODE

Data ble hentet fra registeret knyttet til Nasjonal behandlingstjeneste for kirurgi, intervensjon og avansert diagnostikk ved blødersykdom. Pasientene ble kategorisert etter type blødersykdom og type inngrep i ortopediske og ikke-ortopediske kirurgiske inngrep.

RESULTATER

825 kirurgiske inngrep ble utført hos 286 pasienter. Antall inngrep økte fra 21 i 1997 til 66 i 2014. Økningen var knyttet til ikke-ortopediske inngrep: Det ble utført 4 slike inngrep i 1997 og 45 i 2014. Antall ortopediske inngrep varierte en del fra år til år, men viste ingen tydelig trend.

FORTOLKNING

Med økende levealder sees et økende behov for behandling av sykdommer som ikke er kausalt relatert til blødersykdom. Leger med liten erfaring med pasienter med alvorlig blødersykdom vil måtte forholde seg til sykdom relatert til livsstil og alderdom hos denne pasientgruppen.

HOVEDBUDSKAP

I studieperioden økte antall kirurgiske inngrep på pasienter med alvorlig blødersykdom fra 21 i 1997 til 66 i 2014

Økningen var knyttet til inngrep for sykdommer som ikke var forårsaket av blødersykdommen, dvs. sykdommer knyttet til livsstil og økt levealder

Blødersykdommer omfatter en rekke arvelige sykdommer med blødningsstendens som den fremste kliniske manifestasjonen. Pasienter med mindre alvorlig blødersykdom blør dersom de skader seg eller gjennomgår et kirurgisk inngrep, mens pasienter med alvorlig sykdom kan oppleve invalidiserende eller livstruende blødning uten å være utsatt for en såkalt hemostatisk utfordring. De vanligste alvorlige blødersykdommene er hemofili A, hemofili B og FVII-mangel, hvor pasientene mangler henholdsvis koagulasjonsfaktor VIII, IX og VII. Den hyppigste blødersykdommen i Norge er imidlertid von Willebrands sykdom, men det er kun et fåtall som har denne sykdommen i alvorlig grad.

Invalidiserende leddskader som følge av gjentatte blødninger er den vanligste komplikasjonen ved alvorlig blødersykdom, og mange pasienter trenger ortopedisk kirurgi i løpet av livet (1). Det gjelder spesielt de pasientene som ikke har fått tilbud om primærprofyaktisk behandling fra tidlig barnealder (1). Behandlingstilbudet til pasienter med alvorlig blødersykdom har blitt stadig bedre, med det resultat at leveutsiktene til disse pasientene ikke lenger skiller seg særlig fra utsiktene

til personer uten blødersykdom (2). Det har medført et økende behov for behandling av sykdommer knyttet til livsstil og alderdom, dvs. sykdommer som ikke er en direkte konsekvens av blødersykdommen, og som vanligvis behandles av leger med liten erfaring med blødere. Fra en forventet levealder på rundt elleve år for hundre år siden er forventet levealder for et barn født med alvorlig blødersykdom i dag nærmest normal (3, 4). Det er et økende behov for kunnskap om og oppmerksomhet rundt denne pasientgruppen fordi flere leger i ulike spesialiteter vil måtte forholde seg til den.

I denne artikkelen presenterer vi utviklingen av behovet for to hovedtyper kirurgi hos pasienter med alvorlig blødersykdom i Norge i perioden 1997–2014: ortopedisk kirurgi pga. blødningsartropati som er kausalt relatert til blødersykdommen, og kirurgi pga. tilstander som ikke er kausalt relatert til blødersykdommen.

Materiale og metode

Materialet omfatter totalt 310 pasienter med alvorlig blødersykdom som fikk utført kirurgiske inngrep eller andre invasive diagnostiske eller terapeutiske prosedyrer ved Oslo universitetssykehus i perioden 1.1.1997–31.12.2014. Alvorlig blødersykdom blir i denne sammenhengen definert som blødersykdom som krever substitusjonsbehandling med koagulasjonsfaktorkonsentrat for å kunne gjennomføre kirurgiske inngrep uten risiko for blødningskomplikasjoner. 24 pasienter ble ekskludert fra videre omtale: 13 fikk utført akutt kirurgi ved traumer, 11 hadde ervervet blødersykdom av en eller annen type. 286 pasienter gjennomgikk elektive inngrep, og disse pasientene omtales nærmere.

Inngrepene ble inndelt i to hovedkatego-

rier: ortopediske inngrep og ikke-ortopediske inngrep. De ikke-ortopediske inngrepene ble videre delt inn i fem kategorier: hjerte-kar-inngrep, inngrep pga. kreftsykdom, inngrep i mage-tarm-kanalen, mindre kirurgiske inngrep og andre kirurgiske inngrep. Mindre kirurgiske inngrep omfatter småinngrep som tanntrekninger, fjerning av mindre hudlesjoner, cystoskopi m.m. Andre kirurgiske inngrep omfatter nevrokirurgisk inngrep, inngrep i øre-nese-hals regionen, gynekologiske inngrep m.m.

Kirurgi hos pasienter med alvorlig blødersykdom er en del av Nasjonal behandlingstjeneste for kirurgi, intervensjon og avansert diagnostikk ved blødersykdom ved Oslo universitetssykehus. Data til studien er hentet fra kvalitetsregisteret knyttet til den nasjonale behandlingstjenesten. Kvalitetsregisteret er opprettet etter pålegg fra Helsedirektoratet og er grunnlaget for den årlige rapporteringen til Helsedirektoratet fra behandlingstjenesten. Studien er godkjent av Personvernombudet ved Oslo universitetssykehus.

Resultater

Av 286 pasienter hadde 55,6 % hemofili A, 19,6 % hemofili B, 19,2 % von Willebrands sykdom, 4,5 % FVII-mangel og 1 % andre blødersykdommer (tabell 1).

Totalt ble det utført 825 invasive diagnostiske og terapeutiske prosedyrer, hvorav 345 (41,8 %) var ortopediske og 480 (58,2 %) ikke-ortopediske. Av de ortopediske var 258 (74,8 %) primære inngrep, mens 87 (25,2 %) var sekundære (operasjoner utført i ledd hvor det tidligere er utført et ortopedisk inngrep).

Inngrepene ble utført hos 286 pasienter. Median antall inngrep per pasient var 3 (spredning 1–15). Medianalder i gruppen som fikk utført ortopediske inngrep, var 40 år (spredning 14–82 år). I gruppen som fikk utført ikke-ortopediske inngrep, var medianalder 47 år (spredning 14–91 år). Figur 1 viser antall ortopediske og ikke-ortopediske inngrep som ble utført hos pasienter i ulike aldersgrupper.

I 314 (91 %) av de ortopediske inngrepene var det en klar sammenheng mellom selve inngrepet og pasientens blødersykdom, dvs. inngrepene ble utført pga. blødningsartropati og bestod i hovedsak av leddforbedrende inngrep (artroplastikk, reseksjoner, artrodeser, synovektomier). De resterende 31 inngrepene ble ikke utført på grunn av blødningsartropati, men av andre årsaker som for eksempel

Tabell 1 Pasienter med alvorlig blødersykdom som fikk utført kirurgisk inngrep ved Oslo universitetssykehus i perioden 1997–2014: Antall kirurgiske inngrep per sykdomskategori og alder (median og spredning) ved siste utførte inngrep.

| Blødersykdom | Antall pasienter (n = 286) | Antall kirurgiske inngrep (n = 825) | Medianalder (spredning) |
|--------------------------|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Hemofili A | 159 | 511 | 43 (14–83) |
| Hemofili B | 56 | 151 | 43 (15–91) |
| von Willebrands sykdom | 55 | 113 | 53 (17–90) |
| FVII-mangel ¹ | 13 | 43 | 51 (19–76) |
| Annen blødersykdom | 3 | 7 | 48 (40–61) |

¹ FVII-mangel = mangel på koagulasjonsfaktor VII

meniskruptur og korsbånd, sekvele etter tidligere fraktur, canalis carpi-syndrom m.m.

Figur 2 viser antall primære ortopediske inngrep og antall ikke-ortopediske inngrep utført per år hos pasienter med alvorlig blødersykdom i perioden 1997–2014. Inkludert alle typer ortopediske og ikke-ortopediske inngrep ble det utført 21 inngrep i 1997 og 66 i 2014. I begynnelsen av perioden var det først og fremst ortopediske inngrep som ble utført. Antall ortopediske inngrep per år varierte en god del, og viser ingen tydelig trend. Antall ikke-ortopediske inngrep økte fra 4 i 1997 til 45 i 2014.

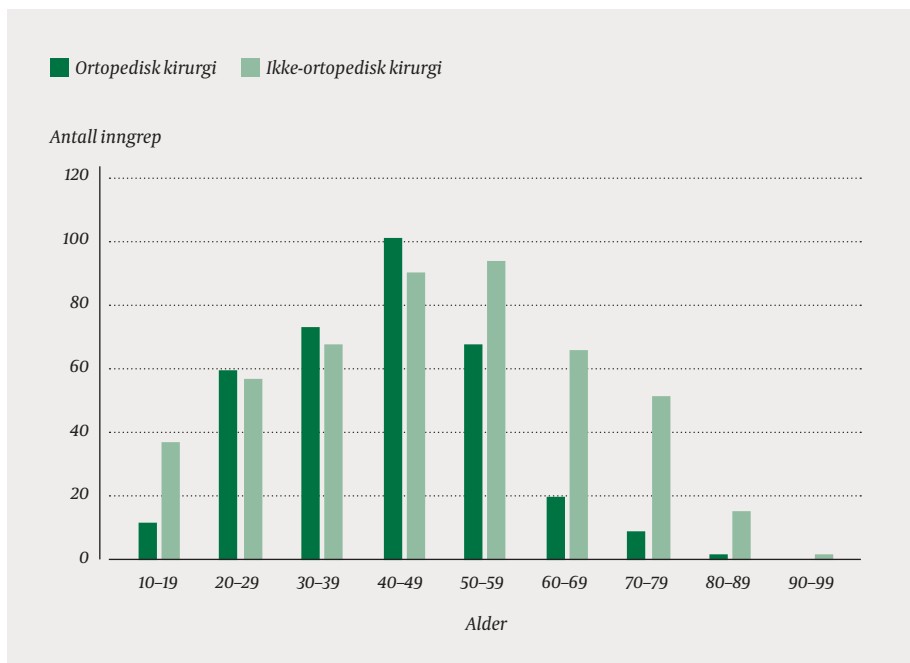
Av 480 ikke-ortopediske inngrep var 8,1 % hjerte-kar-kirurgi, 6,0 % kreftkirurgi, 21,3 % mage-tarm-kirurgi, 30,0 % mindre kirurgiske inngrep og 34,6 % andre kirurgiske inngrep.

Diskusjon

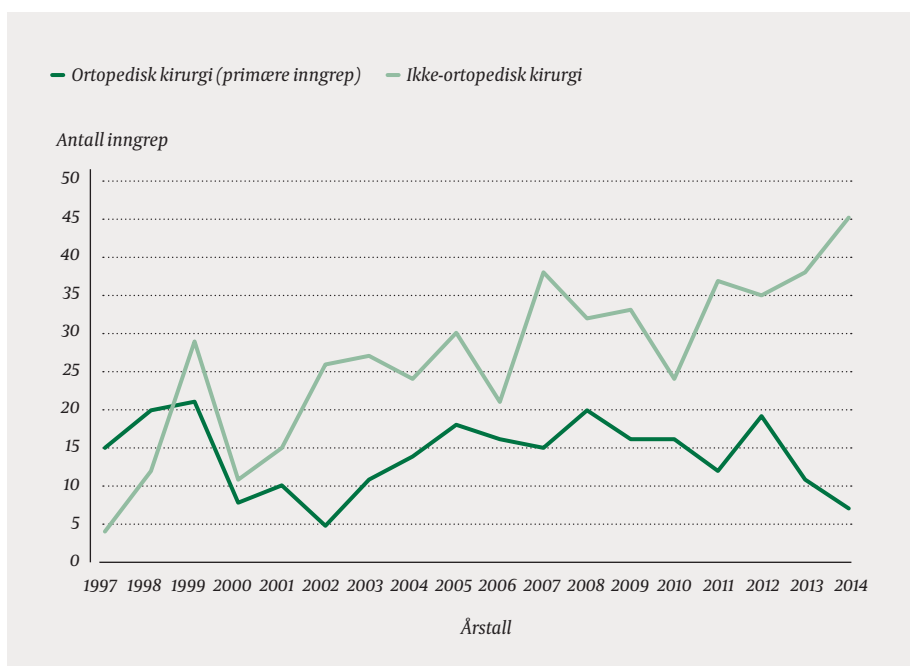
Studien viser et økende antall kirurgiske inngrep hos pasienter med alvorlig medfødt blødersykdom i tidsrommet 1997–2014. Økningen er knyttet til ikke-ortopediske inngrep for sykdommer som ikke er kausalt relatert til blødersykdommen. Før 1995 var det nesten utelukkende ortopediske inngrep som ble utført hos pasienter med alvorlig blødersykdom (6, 7), og antall ortopediske inngrep har endret seg lite i studieperioden. Av de ortopediske inngrepene ble 91 % utført pga. blødningsartropati.

I dag tilbyr vi barn med alvorlig blødersykdom primær profylaktisk behandling med koagulasjonsfaktorkonsentrat etter første leddblødning (ved 6–12 måneders alder). Dette har vist å redusere leddblødninger og utvikling av invalidiserende leddskader (1, 2). Primærprofylakse ble introdusert i Sverige flere år tidligere enn i Norge, og blødningsartropati var mindre prevalent blant svenske blødere sammenlignet med norske blødere i perioden 1989–99 (5). Vi forventer derfor en utvikling med avtakende behov for primære ortopediske inngrep pga. blødningsartropati. Vi har utført et stort antall ortopediske inngrep i tidligere år (6, 7), så vi forventer derimot at behovet for sekundære ortopediske inngrep vil være til stede i flere år framover.

I takt med at levestiltene for pasienter med alvorlig blødersykdom stadig blir bedre, har behovet for behandling av sykdommer som ikke er forårsaket av blødersykdommen, økt. Dette kommer tydelig frem av våre resultater og stemmer overens med funn i andre



Figur 1 Antall ortopediske (n = 345) og ikke-ortopediske (n = 480) inngrep etter alder i perioden 1997–2014 blant pasienter med alvorlig medfødt blødersykdom (N = 286).



Figur 2 Antall primære ortopediske inngrep og ikke-ortopediske inngrep utført på pasienter med alvorlig medfødt blødersykdom per år i perioden 1997–2014.

observasjonsstudier (8, 9). Flere studier har vist at pasienter med alvorlig blødersykdom bl.a. har en økt risiko for å utvikle hypertensjon sammenlignet med personer uten blødersykdom (10–12).

Leger med liten erfaring med pasienter med blødersykdom vil med stor sannsynlig-

het komme i kontakt med disse pasientene, som nå i større grad rammes av aldersrelaterte sykdommer på samme måte som resten av befolkningen. Videre forskning som gir grunnlag for utvikling av egne retningslinjer for behandling av pasienter med alvorlig blødersykdom, vil være viktig i fremtiden (13, 14).

Godt samarbeid mellom hematologer og leger i andre spesialiteter vil være viktig for å kunne gi bløderne best mulig behandling.

Manuskriptet er basert på førsteforfatterens prosjekt-oppgave under medisinstudiet.

Mottatt 26.6.2018, første revisjon innsendt 9.12.2018, godkjent 12.3.2019.

MAY-LINN FAUSKE ANDERSEN

er cand.med. og LIS1-lege.

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

PÅL ANDRE HOLME

er overlege ved Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus, hvor han er fagansvarlig for blødersykdommer. Han er professor II ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Bayer, BioMarin, Novo Nordisk, Pfizer og Shire.

GEIR E. TJØNNFJORD

er avdelingsleder ved Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus, og professor II ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt midler til forskning på blødersykdom fra Bayer.

LITTERATUR

- Coppola A, Di Capua M, De Simone C. Primary prophylaxis in children with haemophilia. *Blood Transfus* 2008; 6 (suppl 2): s4–11.
- Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E et al. Haemophilia prophylaxis in young patients—a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997; 241: 395–400.
- Lövdahl S, Henriksson KM, Baghaei F et al. Incidence, mortality rates and causes of deaths in haemophilia patients in Sweden. *Haemophilia* 2013; 19: 362–9.
- Larsson SA. Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831–1980. *Br J Haematol* 1985; 59: 593–602.
- Steen Carlsson K, Höjgård S, Glomstein A et al. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome. *Haemophilia* 2003; 9: 555–66.
- Teigland JC, Tjønnfjord GE, Evensen SA et al. Synovectomy for haemophilic arthropathy: 6–21 years of follow-up in 16 patients. *J Intern Med* 1994; 235: 239–43.
- Teigland JC, Tjønnfjord GE, Evensen SA et al. Knee arthroplasty in hemophilia. 5–12 year follow-up of 15 patients. *Acta Orthop Scand* 1993; 64: 153–6.
- Canaro M, Goranova-Marinova V, Berntorp E. The ageing patient with haemophilia. *Eur J Haematol* 2015; 94 (suppl 77): 17–22.
- Konkle BA. The aging patient with hemophilia. *Am J Hematol* 2012; 87 (suppl 1): S27–32.
- Street A, Hill K, Sussex B et al. Haemophilia and ageing. *Haemophilia* 2006; 12 (suppl 3): 8–12.
- Lövdahl S. Co-morbidity and mortality in Swedish patients with haemophilia. Doktoravhandling. Malmö: Det medisinske fakultet, Universitetet i Lund, 2015.
- Holme PA, Combescure C, Tait RC et al. Hypertension, haematuria and renal functioning in haemophilia - a cross-sectional study in Europe. *Haemophilia* 2016; 22: 248–55.
- Fogarty PF, Mancuso ME, Kasthuri R et al. Presentation and management of acute coronary syndromes among adult persons with haemophilia: results of an international, retrospective, 10-year survey. *Haemophilia* 2015; 21: 589–97.
- Schutgens RE, Klamroth R, Pabinger I et al. Management of atrial fibrillation in people with haemophilia—a consensus view by the ADVANCE Working Group. *Haemophilia* 2014; 20: e417–20.

ANNE ELISABETH ROSS RAFTEMO

anelro@sv.no
Habiliteringssenteret
Sykehuset i Vestfold

Institutt for klinisk og molekylær medisin
NTNU

ARANI MAHENDRAN

Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Anne Elisabeth Ross Raftemo og Arani Mahendran har bidratt i like stor grad til denne artikkelen.

SANDRA JULSEN HOLLUNG

Cerebral pareseregisteret i Norge
Sykehuset i Vestfold

Cerebral Parese Oppfølgingsprogram
Oslo universitetssykehus

Institutt for klinisk og molekylær medisin
NTNU

REIDUN BIRGITTA JAHNSEN

Barneavdeling for nevrofag
Oslo universitetssykehus

Institutt for helse og samfunn
Universitetet i Oslo

Beitostølen helsesportsenter

STIAN LYDERSEN

Regionalt kunnskapssenter for barn og unge –
psykisk helse og barnevern (RKBU Midt-Norge)

Institutt for psykisk helse
NTNU

TORSTEIN VIK

Institutt for klinisk og molekylær medisin
NTNU

GURO LILLEMOEN ANDERSEN

Habiliteringssenteret

Cerebral pareseregisteret i Norge
Sykehuset i Vestfold

Institutt for klinisk og molekylær medisin
NTNU

Bruk av botulinumtoksin A til barn med cerebral parese

BAKGRUNN

Intramuskulære injeksjoner med botulinumtoksin A har i over 20 år vært en etablert behandling av spastisitet hos barn med cerebral parese. Vi undersøkte hvor mange barn med cerebral parese i Norge som får slik behandling, og hvilke retningslinjer som gjelder for behandlingen.

MATERIALE OG METODE

Data fra femårsregistreringen til Cerebral pareseregisteret i Norge ble benyttet til å undersøke hvor mange barn med cerebral parese født i perioden 1999–2010 som var blitt behandlet med botulinumtoksin A, og om andelen behandlede barn varierte mellom habiliteringssentrene. I en nettbasert spørreundersøkelse kartla vi hvilke retningslinjer for behandlingen alle 21 habiliteringssentrene fulgte.

RESULTATER

I alt 1 414 barn (gjennomsnittsalder 6,3 år) ble inkludert, hvorav 775 (55 %) var behandlet med botulinumtoksin A. Mellom habiliteringssentrene var det stor variasjon i andelen barn som fikk behandling (38–80 %; $p < 0,001$). Maksimum dose botulinumtoksin A per behandling per pasient var 200–600 enheter Botox. Fem sentre oppga at de har skriftlige retningslinjer for behandlingsindikasjon.

FORTOLKNING

Andelen barn med cerebral parese som behandles med botulinumtoksin A varierer betydelig mellom habiliteringssentrene i Norge.

HOVEDBUDSKAP

Mer enn 50 % av barn med cerebral parese i Norge har fått behandling med botulinumtoksin A innen seks års alder

Doseringen av botulinumtoksin A og andelen barn som får det varierer betydelig mellom sykehusene

Store variasjoner i behandlingspraksis tydeliggjør behovet for mer forskningsbasert kunnskap

Cerebral parese er en samlebetegnelse på en gruppe tilstander som skyldes en hjerneskade som oppstår under svangerskapet eller i løpet av de to første leveårene (1). Hvert år får 2–3 barn per 1 000 levendefødte diagnosen (2). Basert på de dominerende symptomene klassifiseres cerebral parese i subtypene spastisk, dyskinetisk og ataktisk cerebral parese (3). De spastiske subtypene (unilateral og bilateral spastisk cerebral parese) utgjør nærmere 90 % (4). Reduksjon av spastisitet er derfor et viktig behandlingsmål i klinisk praksis (4–6).

I løpet av de siste 20–30 årene er intramuskulære injeksjoner med botulinumtoksin A blitt standard behandling for å redusere spastisitet hos barn og unge med cerebral parese (6). Behandlingen blokkerer nerveimpulser til muskelfibrene og medfører en forbigående redusert muskelaktivitet (7). Reduksjon av fokal spastisitet i leggmuskulaturen hos gående er den eneste godkjente indikasjonen for botulinumtoksin A i behandling av barn med cerebral parese i Norge. I klinisk praksis er imidlertid indikasjonene langt flere, og medikamentet brukes i stor grad utenfor godkjent preparatomtale (6). Behandlingsindikasjonene er i stor grad basert på klinisk erfaring, og det er manglende etablerte retningslinjer for hvordan behandlingen bør gjennomføres (6). De internasjonale retningslinjene er konsensusbaserte, lite spesifikke og understreker behovet for mer forskning (4, 5).

I en norsk studie som inkluderte 411 barn født i årene 1999–2003 registrert i Cerebral pareseregisteret, hadde ca. 60 % av barn med cerebral parese fått behandling med botulinumtoksin A ved seks års alder (8). Cerebral pareseregisteret har registrert over 1 600 barn født til og med 2010 (9), og vi ønsket å gi oppdaterte opplysninger om andelen barn med

cerebral parese som får botulinumtoksin A-injeksjoner og andre spastisitereduserende tiltak. Vi har også undersøkt eventuelle variasjoner i behandlingen avhengig av grad av funksjonsnedsettelse, ledsagende vansker og behandlingstid samt kartlagt hvordan behandlingen praktiseres i Norge.

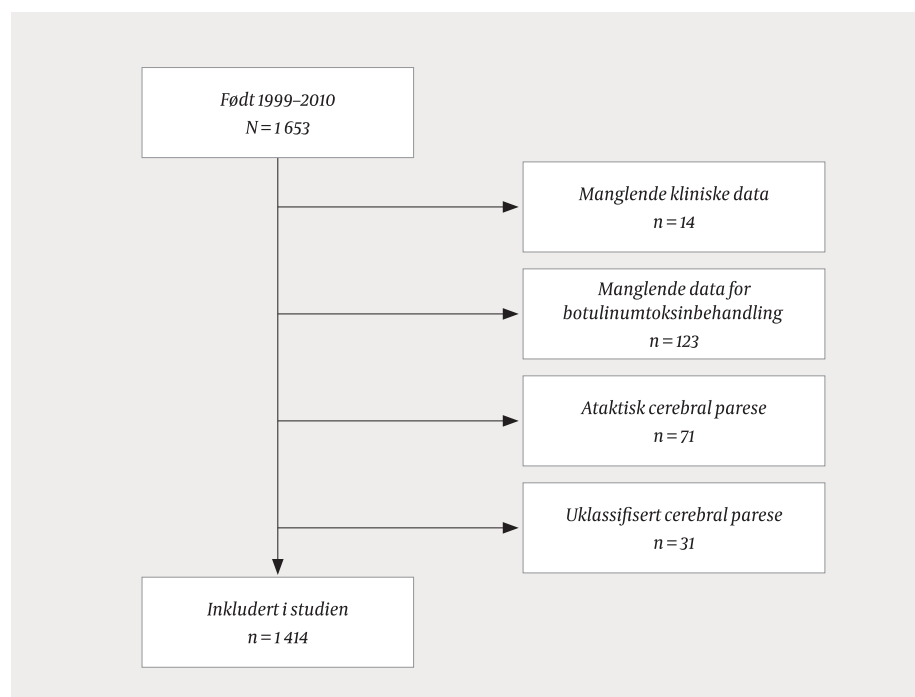
Materiale og metode

Studien består av to delstudier. Delstudie 1 er en tverrsnittsstudie av barn med cerebral parese født i perioden 1999–2010 som er registrert i Cerebral pareseregisteret i Norge. Registeret er et samtykkebasert nasjonalt medisinsk kvalitetsregister med demografiske og kliniske opplysninger om barn og unge med cerebral parese født fra og med 1. januar 1996. En sammenligning med Norsk pasientregister og gjennomgang av pasientjournaler viste at for årene 1999–2010 var 88 % av barna inkludert i registeret (9). Det var ingen skjevhet mellom ulike subtyper av cerebral parese som var registrert i Norsk pasientregister og i Cerebral pareseregisteret (2). I Norge er det sykehusenes habiliteringssenter som har ansvar for oppfølging og behandling av barn og unge med cerebral parese, og ved hvert av de 21 habiliteringssentrene er det en lege som er

ansvarlig for informasjonen som rapporteres til Cerebral pareseregisteret. I denne studien har vi benyttet informasjonen om subtyper, fin- og grovmotorisk funksjon, ledsagende vansker, spastisiterbehandling og bofylke slik opplysningene er registrert når pasienten er i femårsalderen. Barn med ataktisk cerebral parese, uklassifisert cerebral parese eller med manglende kliniske data i registeret (kun registrert diagnose og samtykkeskjema) ble ekskludert (figur 1).

Cerebral parese er diagnostisert og klassifisert i subtypene spastisk unilateral, spastisk bilateral, dyskinetisk og ataktisk i tråd med anbefalingene fra det europeiske nettverket for studier av cerebral parese (SCPE) (2, 3).

Grovmotorisk funksjonsnivå er klassifisert med Gross Motor Function Classification System (GMFCS) i fem nivåer. Nivå I betegner minst motorisk funksjonsnedsettelse (barna går uten begrensninger), mens nivå V beskriver barna som har mest uttalt motorisk funksjonsnedsettelse (forflyttes i manuell rullestol) (10). Finmotorisk funksjonsnivå klassifiseres ved hjelp av Manual Ability Classification System (MACS). Denne klassifiserer hvordan barna håndterer gjenstander i daglige aktiviteter og gir en samlet vurdering av begge hendene på en skala fra I (håndterer gjenstander lett og med godt resultat) til V



Figur 1 Flytdiagram over studiepopulasjonen. Barn med cerebral parese født i perioden 1999–2010 og registrert i Cerebral pareseregisteret i Norge. Barn med manglende opplysninger om subtype av cerebral parese, botulinumtoksin A-behandling og barn med ataktisk eller uklassifisert cerebral parese ble ekskludert.

(hånderer ikke gjenstander og har svært begrenset evne til selv enkel håndtering) (11).

I Cerebral pareseregisteret registreres det om barnet har fått medikamentell spastisitetssreduserende behandling (botulinumtoksin A, peroral baklofen, intratekal baklofen) eller har gjennomgått ortopedisk inngrep (bløtdelsinngrep, benet kirurgi). For barn som har fått botulinumtoksin A-injeksjoner og/eller ortopedisk behandling, blir det registrert om dette er gitt i overekstremiteter, underekstremiteter eller begge.

Registeret har informasjon om barnas kognitive funksjon. Basert på dette ble barna delt inn i to grupper: de med normale kognitive evner og de med utviklingshemning. Vi registrerte om barna hadde epilepsi, definert som aktuell bruk av antiepileptisk behandling, og om de hadde så alvorlige spisevansker at de hadde fått gastrostomi.

Delstudie 2 er en nettbasert spørreundersøkelse gjennomført høsten 2016. Undersøkelsen ble sendt til behandlingsansvarlig overlege ved de 21 habiliteringssentrene for barn og omhandlet behandlingsrutiner ved det enkelte sykehus; hvem som gir den, indikasjoner, medikament, dosering, metoder for muskelidentifisering, smertelindring, sedasjonsprosedyrer og eventuelle retningslinjer for botulinumtoksin A-behandlingen.

Begge studiene er godkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsteknikk (REK nr. 046-02).

Statistikk

Pearsons khikvadrattest ble brukt for sammenligning av kategoriske variabler. Forskjeller i andeler mellom sentrene ble også analysert med standardiserte Pearsons residualer (12) samt blandet effekt-modell med logistisk regresjon med botulinumtoksin A som avhengig variabel og senter som tilfeldig effekt, ujustert, og justert for én og én av følgende kliniske variabler: grovmotorisk funksjonsnivå, finmotorisk funksjonsnivå, kjønn, alder ved registrering, subtype, gastrostomi, epilepsi og kognisjon. Statistisk signifikansnivå ble satt til 5 %. SPSS 23 og Stata 15 ble brukt for å analysere data.

Resultater

Delstudie 1

Av totalt 1 653 barn med cerebral parese født 1999–2010 ble 1 414 (86 %) barn inkludert (figur 1). Barnas gjennomsnittsalder ved regi-

Tabell 1 Barn med cerebral parese født i perioden 1999–2010 som hadde fått medikamentell spastisitetssbehandling og ortopediske inngrep.

| Type behandling | Mottatt behandling, n (%) | Barn med komplette opplysninger, n |
|----------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Botulinumtoksin A | 775 (55) | 1 414 |
| Baklofen peroralt | 72 (5) | 1 357 |
| Baklofen intratekalt | 44 (3) | 1 406 |
| Ortopediske inngrep | 253 (18) | 1 405 |

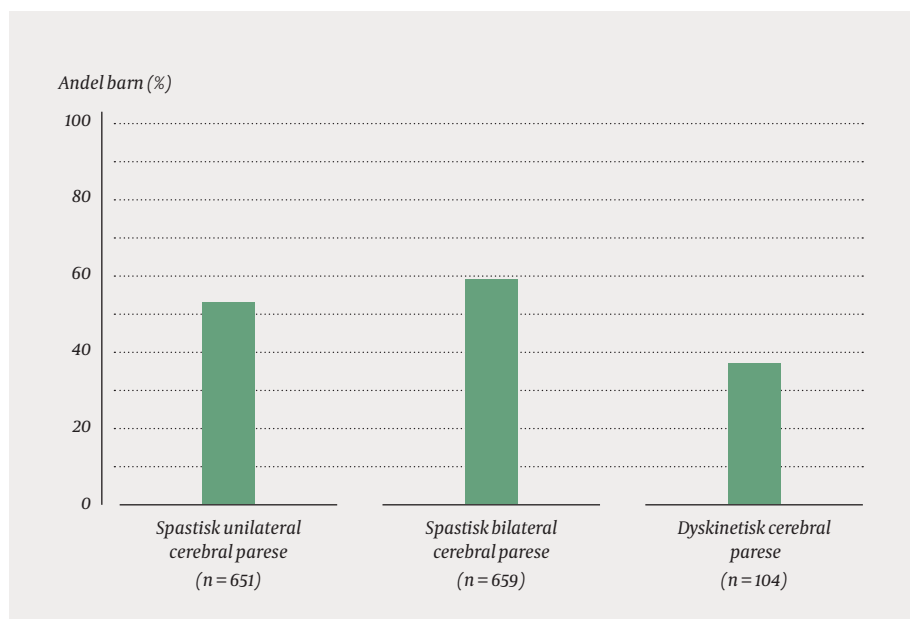
stering i Cerebral pareseregisteret var 6,3 år (SD 1,8), og 59 % av barna var gutter. Av tilleggsvansker hadde 326 barn (26 %) epilepsi, 165 (13 %) gastrostomi og 286 barn (28 %) utviklingshemning (av henholdsvis 1 277, 1 299 og 1 017 barn med komplette registreringer).

I alt hadde 775 (55 %) barn fått intramuskulære injeksjoner med botulinumtoksin A. Av disse var 461 gutter (56 %) og 314 jenter (54 %) ($p = 0,548$). Injeksjonene var gitt kun i underekstremitetene hos 531 barn (70 %), kun i overekstremitetene hos 52 barn (7 %), mens 173 (23 %) barn hadde fått behandling i både over- og underekstremitetene. Tabell 1 viser ulike behandlinger ved spastisitet. Baklofen, peroralt og intratekalt, ble kun gitt til henholdsvis 5 % og 3 % (tabell 1). Rundt tre firedeler av de som fikk behandlingen var i grovmotorisk funksjonsnivå V (data ikke vist).

Andelen som fikk botulinumtoksin A var lavere hos barn med dyskinetisk subtype enn

hos barn med spastisk subtype ($p \leq 0,001$), og andelen som fikk botulinumtoksin A hos barn med spastisk unilateral, var lavere enn hos barn med spastisk bilateral cerebral parese ($p = 0,032$) (figur 2). Det var forskjeller i andel barn som fikk botulinumtoksin A-behandling mellom de ulike nivåene av grov- og finmotorisk funksjon ($p < 0,001$ for begge). Behandlingen ble hyppigst gitt til barn med grovmotorisk funksjonsnivå III (figur 3) og til barn med finmotorisk funksjonsnivå III (figur 4). Kognitive evner, bruk av antiepileptisk behandling og spisevansker var ikke av betydning for om barna hadde fått botulinumtoksin A-behandling eller ikke (data ikke vist).

Vi fant betydelige forskjeller i andelen barn som fikk botulinumtoksin A-behandling ved de ulike habiliteringssentrene (Pearsons khikvadrattest med 20 frihetsgrader, $p < 0,001$) (tabell 2). Andelene varierte fra 38 % ved Helse Førde til 80 % ved Helse Stavanger. Variasjonen



Figur 2 Andel barn (%) per subtype cerebral parese født i perioden 1999–2010 som fikk behandling med botulinumtoksin A (N = 1 414).

Tabell 2 Antall (N) og andel barn (%) med cerebral parese født i perioden 1999–2010 som hadde fått injeksjoner med botulinumtoksin A ved alle 21 habiliteringssentrene for barn i Norge.

| Habiliteringssenter | Fått botulinumtoksin N, (%) | Totalt antall barn |
|----------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Helse Stavanger | 93 (80) | 116 |
| Sykehuset i Telemark | 27 (71) | 38 |
| Sørlandet sykehus, Arendal | 23 (68) | 34 |
| Sykehuset Innlandet, Oppland | 32 (64) | 50 |
| Nordlandssykehuset Bodø | 30 (61) | 49 |
| St. Olavs hospital | 65 (59) | 110 |
| Kristiansund sjukehus | 13 (59) | 22 |
| Sykehuset i Vestfold | 51 (59) | 87 |
| Sykehuset Østfold | 42 (58) | 72 |
| Sørlandet sykehus, Kristiansand | 32 (56) | 57 |
| Helse Nord-Trøndelag | 13 (54) | 24 |
| Helse Fonna ¹ | 11 (52) | 21 |
| Helse Bergen | 58 (52) | 111 |
| Akershus universitetssykehus | 88 (52) | 169 |
| Oslo universitetssykehus | 60 (50) | 120 |
| Universitetssykehuset Nord-Norge | 26 (50) | 52 |
| Ålesund sjukehus | 17 (45) | 38 |
| Finnmarkssykehuset | 6 (43) | 14 |
| Vestre Viken | 50 (38) | 130 |
| Sykehuset Innlandet, Hedmark | 27 (38) | 71 |
| Helse Førde ¹ | 11 (38) | 29 |
| Totalt | 775 (55) | 1414 |

¹ Henviste til annet sykehus for behandlingen

mellom sentrene forble uendret når vi justerte for de kliniske variablene beskrevet i metode-delen (data ikke vist).

Delstudie 2

Resultatene baserer seg på 19 av 21 habiliteringssentre som gav botulinumtoksin-A behandling ved eget sykehus.

Bare fem habiliteringssentre hadde retningslinjer som gjaldt indikasjoner, mens 13 hadde retningslinjer for dosering. Av de 13 som hadde retningslinjer for dosering, brukte syv habiliteringssentre anbefalinger som opprinnelig ble publisert på en nettside som ikke lenger eksisterer (www.wemove.org). Det finnes imidlertid trykte versjoner av disse erfaringsbaserte anbefalingene. Alle sykehusene brukte preparatet Botox, men øvre maksimale dose per behandling varierte fra 200

til 600 enheter, og maksimale dose per kilo var 10–25 enheter. Dette gjaldt for både barn med grovmotorisk funksjonsnivå I–III og barn med grovmotorisk funksjonsnivå IV–V.

Alle sykehusene ga botulinumtoksin A-behandling i underkstremitetene, hvorav 12, 6, og 1 sykehus oftest brukte henholdsvis ultralyd, palpasjon og elektrostimulering for muskelidentifisering. Totalt 14 sykehus ga botulinumtoksin A-behandling i overkstremitetene, hvorav 8, 1 og 5 sykehus oftest brukte henholdsvis ultralyd, palpasjon og elektrostimulering for muskelidentifisering.

Ulike typer sedasjon og smertestillende ved botulinumtoksin A-injeksjoner fordelte seg som følger: 8 sykehus brukte oftest narkose ($\geq 50\%$ av behandlingene), 17 sykehus brukte benzodiazepiner (alene eller i tillegg til annen sedasjon), 3 sykehus brukte lystgass, 1 sykehus

brukte kun smertestillende (paracetamol og lokalanestesi) og 18 sykehus brukte både smertestillende og sedasjon.

Diskusjon

Studien viser at over halvparten av alle barn med cerebral parese i Norge har fått behandling med botulinumtoksin A-injeksjoner innen seks års alder. Andelen som fikk slik behandling, var størst hos de med spastisk bilateral subtype og økte med stigende grad av funksjonsnedsettelse frem til grov- og finmotorisk funksjonsnivå III, mens andelen var klart lavere hos de med mest uttalt funksjonsnedsettelse (nivå V). Vi fant betydelige variasjoner i andelen barn som ble behandlet, dosering, metode for muskelidentifisering og bruk av sedasjon ved de ulike habiliteringssentrene i Norge.

En mulig forklaring på de store forskjellene mellom habiliteringssentrene i andelen barn som behandles med botulinumtoksin A, kunne være at funksjonsnivåene og andre pasientkarakteristika varierer mellom habiliteringssentrene. Variasjonen mellom sentrene forble imidlertid den samme når vi justerte for dette.

Styrker i studien er bruk av data fra Cerebral pareseregisteret som prospektivt registrerer pasienter. 88% av alle barn med cerebral parese er inkludert i registeret, og dermed er populasjonen representativ for alle barn med cerebral parese i Norge (2). Det er imidlertid en svakhet at registeret ikke inneholder opplysninger om hvilke muskler som var behandlet med botulinumtoksin A, behandlingsintervall, dosering, klinisk effekt av behandlingen og tilleggsbehandling som bruk av ortoser og fysio/ergoterapi.

Vi fant at andelen barn som fikk botulinumtoksin A-injeksjoner, var sammenlignbar med en tidligere norsk studie (8). Andelen barn behandlet med botulinumtoksin A i vår studie er høy sammenlignet med en nylig svensk studie som fant at bare ca. en tredel av barna i et nasjonalt oppfølgingsprogram hadde blitt behandlet ved 4–6 års alder (13). Vi kjenner ikke til andre studier der man har sett på hyppigheten av botulinumtoksin A-behandling i en total populasjon av barn med cerebral parese. Vi fant imidlertid at en mindre andel av barna med grovmotorisk funksjonsnivå V hadde fått behandling i vår studie (49%) sammenlignet med hva som er foreslått i konsensusrapporten fra 2009 (75–100%) (5).

50–70% av barn med cerebral parese har på-

virket håndfunksjon (14), men bare 30 % av barna i vår studie hadde fått botulinumtoksin A i overekstremitetene. Dette er tankevekkende, da en kunnskapsoversikt i 2013 viste at slik behandling i overekstremitetene i kombinasjon med ergoterapi har best dokumentert effekt (15).

Komorbiditet og en høyere totaldose botulinumtoksin A kan øke risiko for komplikasjoner og bivirkninger ved behandlingen, og barn med mer alvorlig funksjonsnedsettelse (grovmotorisk funksjonsnivå IV og V) og komorbiditet synes å ha økt risiko for alvorlige bivirkninger (1, 6, 9). Forklaringen på at barn med dårligst motorisk funksjon sjeldnere ble behandlet med botulinumtoksin A, kan derfor skyldes at man er mer redd for alvorlige bivirkninger hos denne gruppen (4, 5). Indikasjonen for å behandle barn med mest alvorlig funksjonsnedsettelse er vanligvis å redu-

sere smerter og å lette stell, og vi kan spekulere på om barn med de mest alvorlige motoriske funksjonsnedsettelsene er underbehandlet. Baklofen ble imidlertid hyppigst gitt til barn med grovmotorisk funksjonsnivå V, men relativt få hadde likevel fått slik behandling.

Flere behandlingssteder benyttet kun palpasjon for muskelidentifisering selv om det er vist at palpasjon som metode kan redusere treffsikkerheten. Det er derfor anbefalt at botulinumtoksin A-injeksjoner til barn bør settes ultralydveiledet (4, 5).

Vi kan ikke med denne studien svare på hva det rette behandlingsnivået skal være, og de konsensusbaserte retningslinjene for behandling som er publisert, er i stor grad erfaringsbasert og lite spesifikke (4–6). Manglende kunnskapsbaserte retningslinjer for botulinumtoksin A-behandling er den mest sann-

synlige årsaksforklaringen på de store forskjellene i behandlingspraksis som denne studien viser.

Konklusjon

Vår studie viser at botulinumtoksin A-behandling av spastisitet er utbredt til barn med cerebral parese i Norge, men at det er store variasjoner i behandlingspraksis. Resultatene tyder på at det er behov for mer forskningsbasert kunnskap og for nasjonale retningslinjer slik at behandlingen kan bli mer likeverdig.

Mottatt 28.6.2018, første revisjon innsendt 5.12.2018, godkjent 11.2.2019.

ANNE ELISABETH ROSS RAFTEMO

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

ARANI MAHENDRAN

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

SANDRA JULSEN HOLLUNG

er MSc, helseinformatiker og ph.d.-stipendiat.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

REIDUN BIRGITTA JAHNSEN

er fysioterapeut, leder for Cerebral Parese Oppfølgingsprogram, professor II og forskningsleder.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

STIAN LYDERSEN

er dr.ing. og professor i medisinsk statistikk
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TORSTEIN VIK

er spesialist i barnesykdommer og professor.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GURO LILLEMOEN ANDERSEN

er spesialist i barnesykdommer, seksjonsoverlege, leder av Cerebral pareseregisteret i Norge og førsteamanuensis.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. *Lancet* 2004; 363: 1619–31.
- Hollung SJ, Vik T, Wiik R et al. Completeness and correctness of cerebral palsy diagnoses in two health registers: implications for estimating prevalence. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59: 402–6.
- Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 816–24.
- Love SC, Novak I, Kentish M et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neurol* 2010; 17: 9–37.
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14: 45–66.
- Strobl W, Theologis T, Brunner R et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)* 2015; 7: 1629–48.
- Molenaers G, Fagard K, Van Campenhout A et al. Botulinum toxin A treatment of the lower extremities in children with cerebral palsy. *J Child Orthop* 2013; 7: 383–7.
- Elkamil AI, Andersen GL, Skranes J et al. Botulinum neurotoxin treatment in children with cerebral palsy: a population-based study in Norway. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 522–7.
- Andersen GL, Hollung SJ, Vik T et al. Cerebral pareseregisteret i Norge (CPRN) og Cerebral Parese Oppfølgingsprogram (CPOP). Årsrapport for 2016 med plan for forbedringstiltak. Tønsberg/Oslo: Sykehuset i Vestfold / Oslo universitetssykehus, 2017. (11.2.2019).
- Palisano R, Rosenbaum P, Walter S et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 214–23.
- Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 549–54.
- Fagerland MW, Lydersen S, Laake P. *Statistical Analysis of Contingency Tables*. CRC Press Inc, 2017: 288–9.
- Franzén M, Hägglund G, Alriksson-Schmidt A. Treatment with Botulinum toxin A in a total population of children with cerebral palsy - a retrospective cohort registry study. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18: 520.
- Elvrud AK, Brændvik SM, Sæther R et al. Effectiveness of resistance training in combination with botulinum toxin-A on hand and arm use in children with cerebral palsy: a pre-post intervention study. *BMC Pediatr* 2012; 12: 91.
- Novak I, McIntyre S, Morgan C et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 885–910.

HÅKON REIKVAM

Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

JAKOB DALGAARD

Medisinsk avdeling
Drammen sjukehus

SILJE JOHANSEN

Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

TOR HENRIK ANDERSON TVEDT

Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

ØYSTEIN BRUSERUD

oystein.bruserud@helse-bergen.no
Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

Behandling av akutt myelogen leukemi hos eldre

Akutt myelogen leukemi er ei gruppe aggressive, maligne blodsjukdommar som rammar alle aldersgrupper, men er vanlegast hos eldre over 65 år. Nyare behandlingsmetodar og nyare forskning indikerer at eldre pasientar også kan profitere på meir aktiv behandling.

Akutt myelogen leukemi er ei gruppe maligne blodsjukdommar med om lag 150 nye tilfelle årleg i Noreg. Median alder ved diagnosetidspunktet er 70 år, men sjukdommen kan ramme alle aldersgrupper (1). Årsaka til akutt myelogen leukemi er oftast ukjend (1), men kan oppstå etter tidlegare stråleterapi og kjemoterapi for annan malign sjukdom eller etter initial diagnose med meir låggradig malign hematologisk sjukdom (1).

Yngre pasientar vil i all hovudsak bli behandla med kurativ intensjon med intensivt kjemoterapiregime, eventuelt supplert med avsluttande stamcelletransplantasjon. Medan ein tidlegare reserverte denne behandlinga til pasientar under 60–65 år, er ein no blitt merk-

sam på at også ein del eldre pasientar kan tole og dermed ha nytte av slik behandling.

Sjukdomsstabiliserande behandling har dei siste tiåra kome som eit nytt behandlingsskonsept ved akutt myelogen leukemi. Denne kurerer ikkje sjukdommen, men kan forlengje levetida og livskvaliteten. I dag bør derfor dei aller fleste pasientane med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi vurderast for ei eller anna form for behandling. Artikkelen bygger på eit ikkje-systemisk utval av litteratur samt forfattarane sine egne erfaringar og vurderingar i samsvar med nasjonale retningslinjer (2).

Klinisk bilete, diagnostikk og klassifisering

Det kliniske biletet ved akutt leukemi er oftast kjenneteikna ved symptom på raskt progredierande beinmargssvikt, med anemi, blødingstendens ved trombocytopeni og infeksjonstendens ved nøytropeni. Det generelle kriteriet for diagnosen akutt myelogen leukemi er at minst 20 % av alle kjerneholdige celler i beinmargen er myeloblastar (3). Beinmargspirat og morfologisk vurdering av May-Grünwald-Giemsa-farga preparat utført

av lege med kompetanse i både uttak av aspirat og mikroskopisk vurdering er derfor obligat og bør bli gjort snarleg også hos eldre pasientar. Immunfenotyping av beinmargspirat ved væskestraumcytometri i tillegg til genetisk analyse av beinmargen bør derfor gjerast. Det første vil vere viktig for å sikre diagnosen, medan det siste kan ha betyding for val av behandlingsstrategi.

Initial vurdering før behandling

Vedrørende behandling kan akutt myelogen leukemi delast inn i to hovudgrupper: akutt promyelocytteleukemi og andre former for akutt myelogen leukemi. Akutt promyelocytteleukemi er tidlegare omtala i Tidsskriftet (4) og vil ikkje bli nærmare drøfta her. Denne forma kan behandlast relativt skånsamt og med kurativ intensjon også hos eldre (4). For andre undergrupper av akutt myelogen leukemi er den einaste kurative tilnærminga kurar med intensivt kjemoterapi, eventuelt med påfølgjande allogene stamcelletransplantasjon. Nyare forskning viser at utvalde elles friske eldre pasientar kan profitere på slik

intensiv behandling, men ein skal i alle høve vere varsam med slik behandling hos pasientar over 75 år, og det er liten grunn til å tru at pasientar over 80 år har nytte av intensiv behandling (5).

For dei som ikkje er kandidat for intensiv behandling, finst behandlingalternativ som ikkje blir rekna som kurative, men som kan stabilisere sjukdommen og dermed forlenge livet. Prognose og respons på ulike behandlingar er avhengige av type genetiske endringar i leukemicellene hos kvar enkelt pasient og pasientrelaterte faktorar som alder og komorbiditet. Studiar har vist at prognosen hos eldre pasientar ikkje blir forringa om ein avventar oppstart av behandling inntil initial diagnostikk og vurdering er klar (6).

I Noreg nyttar ein European Leukemia Net (ELN) si risikostratifisering av dei genetiske avvika. Basert på kromosomavvik og mutasjonar i dei leukemiske cellene deler denne risikostratifiseringa pasientane inn i tre prognosegrupper: god, intermediær og dårleg (7). Det er viktig å understreke at ugunstige genetiske avvik førekjem hyppigare hos eldre og at dette sannsynlegvis i seg sjølv er ein prediktor for den dårlege prognosen. Det er også viktig å kartlegge den generelle helsestanden og avklare komorbiditet som vil påverke behandlingsvala. Standardiserte skåringsystem for evaluering av funksjonsnivå og komorbiditet er utvikla (1).

Intensiv kjemoterapi og stamcelletransplantasjon

Når diagnosen akutt myelogen leukemi er stilt, må det bli tatt stilling til om pasienten er tent med intensiv induksjonsbehandling. Initialt er målet å oppnå sjukdomskontroll (remisjon) med morfologisk normalisering av beinmargen og fråvær av cypopeniar utan transfusjonsterapi (1, 7). For å oppnå komplett remisjon må ein gi kjemoterapi med så høg doseintensitet at behandlingsrelaterte komplikasjonar kan bli livstruande. Med optimal støtteterapi er terapirelatert mortalitet låg for yngre pasientar (< 5 %), men aukar med stigande alder (8). Diagnostikk og behandling av pasientar som får induksjonsbehandling, skal derfor alltid skje ved hematologisk seksjon på universitetssjukehus eller sentralsjukehus med eigen seksjon for blodsjukdommar, gode blodbankressursar, forsvarleg vaktkompetanse og adekvat intensivkapasitet.

Eldre pasientar har meir komorbiditet, toler

behandlinga dårlegare, og sjukdommen responderer ofte dårlegare på behandling enn hos dei yngre (9). Trass i dette har ein i løpet av det siste tiåret blitt merksam på at også eldre pasientar kan tole og ha nytte av meir intensiv behandling (10). For pasientar med god funksjonsstatus og lite komorbiditet, spesielt dersom dei ikkje tilhøyrer ei dårleg prognosegruppe ut frå genetisk risikostratifisering, bør slik behandling vurderast sjølv med alder opp mot 80 år (10) (figur 1). Eit relativt enkelt og mykje brukt system for å vurdere funksjonsstatus er frå Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (1). For pasientar med ein ECOG-skår > 2 vil ein vere tilbakehalden med å anbefale intensiv behandling. Eldre pasientar utan vesentleg komorbiditet og god funksjonsstatus kan derimot tole slik behandling med relativt låg behandlingsrelatert mortalitet. Studiar frå Sverige har vist at intensivt behandla eldre pasientar kan få auka levetid, og eit mindretal kan oppnå kurasjon (5).

Sjølv ved oppnådd remisjon vil pasientar med intermediær eller ugunstig prognose ha relativt stor risiko for tilbakefall. Ein bør derfor vurdere allogen stamcelletransplantasjon for pasientar inntil 70–75 år. Nytt av allogen stamcelletransplantasjon må alltid vegast opp mot risiko for terapirelatert mortalitet (11). Dette gjeld særleg eldre pasientar med komorbiditet eller påviste genetiske avvik som predikerer svært dårleg respons på behandling og dermed små sjansar for langtids-overleving (7, 11).

Sjukdomsstabiliserande behandling

Hos enkelte pasientar står ikkje risikoen ved intensiv terapi i rimeleg forhold til sannsynet for å oppnå meningsfull effekt av behandlinga. Dette kan vere pasientar over 80 år eller yngre pasientar med andre alvorlege sjukdommar. Ein bør også vere meir tilbakehalden med intensiv behandling hos pasientar der ein av erfaring veit at ein sjeldan oppnår remisjon, for eksempel ved ugunstige genetiske avvik (12). Meir skånsame behandlingalternativ er ofte det beste alternativet for eldre pasientar som ein ikkje ventar at vil tole intensiv behandling, dvs. har ein uakseptabel høg risiko for behandlingsrelatert mortalitet. Slik behandling gir sjeldan remisjon, men håp om ei tidsavgrensa sjukdomsstabilisering og dermed auka overleving med akseptabel livskvalitet. Behandlinga kan bli gitt ved lokal

sjukehus, eventuelt i samråd med universitetssjukehus, og pasientane kan dermed unngå unødig reisetid og hospitalisering. Det er viktig å understreke at ein likevel snakkar om ei relativt kort forventa levetid for majoriteten av desse pasientane.

Hypometylerande behandling

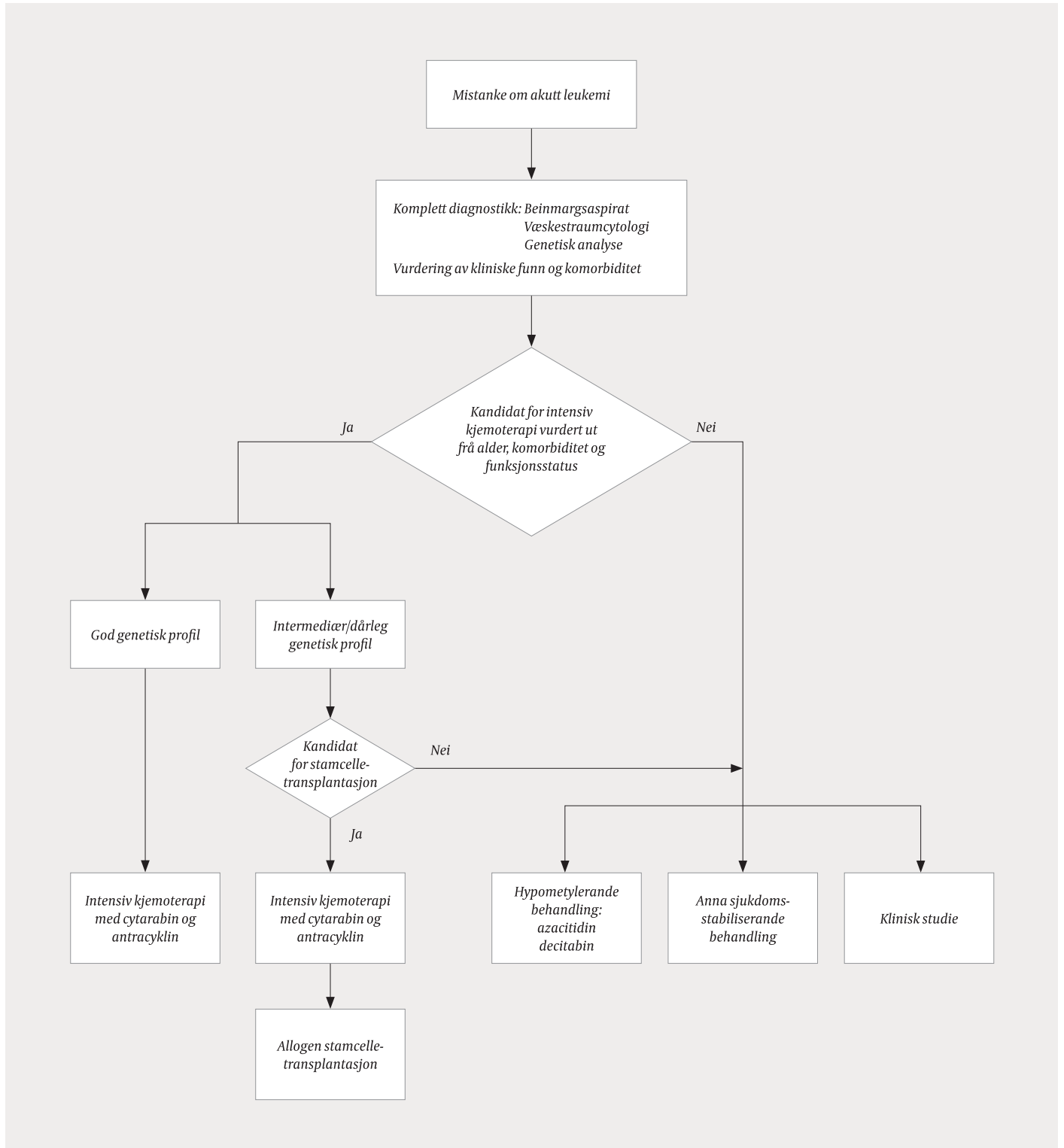
Hypometylerande behandling verkar ved å hemme enzymet DNA-metyltransferase. Dette gir genhypometylering som medfører reaktivering av gen som vidare leier til programmert celledød (apoptose). To medikament er godkjent i Noreg, azacitidin og decitabin, og desse har i fleire studiar vist å vere eit godt behandlingalternativ hos eldre pasientar (13). Azacitidin blir rekna som førsteval spesielt ved genetiske avvik som predikerer dårleg prognose (13). Decitabin viste i ein studie å ha ein stabiliserande effekt spesielt hos pasientar med mutasjon i *TP53*-genet, og denne behandlinga kan derfor vere eit alternativ for slike utvalde pasientar (14). Dersom azacitidin ikkje fungerer som forventa, kan nokre unntaksvis pasientar ha nytte av decitabin, men på generell basis bør ein vere varsam med ein slik praksis, då biverknadane ikkje er ubetydelege og sannsynet for behandlingseffekt er svært lågt.

Lite toksisk kjemoterapiregime

Lågdose cytarabin gir inntil 20 % komplett remisjon hos tidlegare ubehandla pasientar, men forventa eittårsoverleving ligg berre på om lag 25 %, og åttevekersoverleving er 60 % (15, 16). Denne behandlinga har ingen effekt ved genetiske avvik som predikerer dårleg prognose (15). Behandlinga blir ofte tolerert bra og kan bli gitt poliklinisk som subkutane injeksjonar (15). Det er likevel risiko for å bli hospitalisert grunna febril nøyropeni og behov for intravenøs væske, antibiotika og transfusjonar.

Anna sjukdomsstabiliserande behandling

Fleire kliniske studiar har vist at behandling med kontinuerleg lågdosert valproat og intermitterande alltransretinsyre (ATRA) med to vekers syklus kvar 4–6 veke, kan auke plateletet og redusere blødningsrisikoen. Denne effekten ser ein først etter om lag tre vekers behandling, og den kan vare frå nokre få veke og inntil eit år. Slik behandling kan kombinerast med andre behandlingalternativ. Behandlinga kan også ha effekt hos pasientar med sjukdom assosiert med dårleg prognose (17, 18), den gir lite biverknader og



Figur 1 Forslag til utgreiings- og behandlingsalgoritme for pasientar over 65 år med akutt myelogen leukemi.

pasientane kan følgjast poliklinisk. Denne behandlingsbør derfor reknast som eit alternativ i den palliative terapien (17, 18).

Ved universitetssjukehusa vil ein ofte ha pågåande kliniske studiar for pasientar med akutt myelogen leukemi som ikkje er kandidat for intensiv behandling. Dersom ein pasient ønskjer slik eksperimentell behandling, kan ein ta kontakt med aktuelt universitetssjukehus med spørsmål om det har pågåande kliniske studiar som det vil vere meiningsfylt for pasienten å bli inkludert i.

Understøttande og palliativ behandling

Pasientane får ofte gradvis dårlegare allmentilstand, og det er ansvaret til den behandlande legen å avslutte leukemiretta og even-

tuelt også palliativ behandling. Dette må gjerast i samråd med pasient, pårørende og anna involvert helsepersonell (19). Eit mindretal av pasientane vil ut frå ei totalvurdering ikkje vere aktuelle for verken intensiv eller ikkje-intensiv behandling. Pasientane bør kunne vere mest mogeleg heime, handsamast i samarbeid med fastlege og heimebaserte tenester og så langt råd er få behandling poliklinisk med blodprodukt og antibiotika ved behov.

Konklusjon

Akutt myelogen leukemi hos eldre har tradisjonelt vore assosiert med kort levetid og få

alternativ innan leukemiretta behandling. Ein bør i dag ha ei meir aktiv tilnærming til denne pasientgruppa, og eit fleirtal av pasientane kan profittere på ei form for leukemiretta behandling. Framleis vil langtidsprognosen for denne pasientgruppa vere dårleg, men behandling som kan gi forlenga levetid med god livskvalitet, kan og bør truleg bli vurdert også hos dei fleste eldre pasientar med akutt myelogen leukemi.

Vi takkar Helse Vest, Kreftforeningen, Caroline Musæus Aarsvolds Fond og Øyvinn Mølbach-Petersens Fond for støtte til forskinga.

Mottatt 5.10.2018, første revisjon sendt inn 3.1.2019, godkjent 23.1.2019.

HÅKON REIKVAM

er ph.d., spesialist i indremedisin og i blodsjukdommar og førsteamanuensis. Han har vore med på å skrive og revidere dei nasjonale retningslinjene for diagnostikk og behandling av akutt myelogen leukemi.

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

JAKOB DALGAARD

er dr.med., spesialist i indremedisin og i blodsjukdommar og er seksjonsoverlege. Han har vore med på å skrive og revidere dei nasjonale retningslinjene for diagnostikk og behandling av akutt myelogen leukemi.

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

SILJE JOHANSEN

er lege i spesialisering i indremedisin og i blodsjukdommar.

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

TOR HENRIK ANDERSON TVEDT

er spesialist i indremedisin og i blodsjukdommar. Han har vore med på å skrive og revidere dei nasjonale retningslinjene for diagnostikk og behandling av akutt myelogen leukemi.

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

ØYSTEIN BRUSERUD

er dr.med., spesialist i indremedisin og i blodsjukdommar og professor. Han har vore med på å skrive og revidere dei nasjonale retningslinjene for diagnostikk og behandling av akutt myelogen leukemi.

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

LITTERATUR

- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 1136–52.
- Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. IS-2746. Oslo: Helse- direktoratet, 2018. (23.1.2019).
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–405.
- Reikvam H, Hovland R, Bruserud Ø. Akutt promyelocytiske leukemi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2014; 134: 1052–5.
- Juliusson G. Swedish AML Group. Most 70- to 79-year-old patients with acute myeloid leukemia do benefit from intensive treatment. *Blood* 2011; 117: 3473–4.
- Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2009; 113: 28–36.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129: 424–47.
- Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia* 2014; 28: 289–92.
- Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116: 4422–9.
- Juliusson G. Older patients with acute myeloid leukemia benefit from intensive chemotherapy: an update from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11 (suppl 1): S54–9.
- Rashidi A, Ebadi M, Colditz GA et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 651–7.
- Boddu P, Kantarjian HM, Garcia-Manero G et al. Treated secondary acute myeloid leukemia: a distinct high-risk subset of AML with adverse prognosis. *Blood Adv* 2017; 1: 1312–23.
- Dombret H, Seymour JF, Butrym A et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015; 126: 291–9.
- Welch JS, Petti AA, Miller CA et al. TP53 and Decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2016; 375: 2023–36.
- Burnett AK, Milligan D, Prentice AG et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007; 109: 1114–24.
- Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 562–9.
- Fredly H, Ersvær E, Kittang AO et al. The combination of valproic acid, all-trans retinoic acid and low-dose cytarabine as disease-stabilizing treatment in acute myeloid leukemia. *Clin Epigenetics* 2013; 5: 13.
- Reikvam H, Hovland R, Forthun RB et al. Disease-stabilizing treatment based on all-trans retinoic acid and valproic acid in acute myeloid leukemia - identification of responders by gene expression profiling of pretreatment leukemic cells. *BMC Cancer* 2017; 17: 630.
- Rosland JH, von Hofacker S, Paulsen Ø. Den døende pasient. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 467–70.

KAROLINE FLENGSRUD

Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

MATHIAS TOFT

Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus
Universitetet i Oslo

ESPEN DIETRICH

espen.dietrichs@medisin.uio.no
Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus
Universitetet i Oslo

Essensiell tremor

Essensiell tremor rammer nesten 1 % av befolkningen og kan være svært hemmende. Fortsatt er mye uklart rundt patofysiologi, miljøfaktorer og genetiske årsaker. Sannsynligvis kommer diagnosen flere forskjellige tilstander. Vi gir her en oppdatert oversikt over essensiell tremor, medikamentell og nevrokirurgisk behandling samt gjennomgang av forslag til nye definisjoner for tremor generelt og essensiell tremor spesielt.

Essensiell tremor er en av de vanligste nevrologiske sykdommene, med en anslått prevalens på nesten 1 % og økende med alder (1). Tradisjonelt ble essensiell tremor oppfattet som en monosymptomatisk sykdom med aksjonstremor, men uten andre nevrologiske symptomer. Vi vet nå at tilstanden kan være mer kompleks, med flere motoriske og ikke-motoriske symptomer (2). En oversikt over essensiell tremor ble publisert i

Tidsskriftet i 2008 (3). Siden den gang er det blitt introdusert en ny sykdomsklassifisering, og vi har fått flere og bedre alternativer til nevrokirurgisk behandling. Vi gir her en oppdatert klinisk oversikt over tilstanden. Artikkelen bygger dels på forfatternes egne erfaringer, dels på litteratursøk i PubMed, der et skjønnsmessig utvalg av relevante artikler om diagnostikk, etiologi, patofysiologi, definisjon og behandling etter 2007 er inkludert.

Klinisk presentasjon

Essensiell tremor kjennetegnes vanligvis av bilateral aksjonstremor der posisjonstremor er mest uttalt. Tremoren debuterer nesten alltid i armene, men kan spre seg til å inkludere hodetremor hos en tredel av pasientene. Frekvensen er ofte 6–12 Hz, men kan avta ved alder (ned mot 4 Hz). Tremor i kjeve, stemme, bein og truncus kan forekomme, og tremoren dempes ofte ved alkoholinntak. Tilleggssymptomer kan inkludere postural ustabilitet, mild ataktisk gange, oppstykkede følgebevegelser med øynene og unormal motorisk timing samt sensoriske forandringer, kognitiv svikt og psykiatriske plager som angst, depre-

sjon og søvnproblemer (4). Tremoren kan også være heterogen, dvs. alle typer aksjonstremor (postural-, isometrisk, kinetisk- og intensjonstremor) kan forekomme, og noen pasienter har også hviletremor. Tremorens frekvens og amplitude varierer mellom pasienter, men kan også variere mellom forskjellige ekstremiteter hos samme person (2).

Tilstanden rammer begge kjønn. Mange har bare begrensede plager, og diagnosen blir ofte ikke stilt. Bare en mindre andel av pasientene har intensjonstremor, men disse pasientene er ofte mest plaget. Essensiell tremor kan da representere et betydelig handikap som medfører uleselig håndskrift og problemer med å spise, drikke, kle på seg og andre daglige aktiviteter.

Debutalder og progrediering

Debutalder varierer betydelig, fra spedbarnsalder til over 80 år. En bimodal distribusjon av debutalder med én topp tidlig i livet og én senere er foreslått (5). Det synes å være forskjell mellom pasienter med tidlig og sen debut: Essensiell tremor med høy arvelighet (familier essensiell tremor) synes å ha lavere

debutalder og høyere følsomhet for alkohol. Den eldre gruppen (over 45 år) har ofte sporadisk opptredende tremor med tilleggsymptomer som kognitiv svikt, demens og økt mortalitet. Denne progredierer gjerne raskere enn hos dem med tidlig debut (under 25 år), og har et klinisk bilde mer likt nevrodegenerative sykdommer (6). Det har blitt foreslått at tremor hos eldre (for eksempel over 70 år) heller burde diagnostiseres som aldersrelatert tremor, og at isolert tremor som oppstår i høy alder, ikke bør oppfattes som essensiell tremor (7). Likevel er det usikkert om aldersrelatert tremor bør skilles fra essensiell tremor, og i så fall hvor aldersgrensen skal settes (8).

Patofysiologi

Vi har fortsatt ingen god patofysiologisk forklaring på essensiell tremor. Trolig dreier det seg om flere forskjellige tilstander, men cerebellum er trolig involvert. Noen mener essensiell tremor skyldes en degenerativ prosess i cerebellum, andre har foreslått dysfunksjon i purkinjecellene (9). Enkelte patologiske studier har beskrevet funn i lillehjernen og hjernestammen, men resultatene har vært vanskelige å reproducere. Den vanligste patofysiologiske teorien er at tremoren skyldes patologisk oscillerende aktivitet i nevronale nettverk som involverer cerebellum, hjernestamme, thalamus samt sensorisk og motorisk cortex (9). Det er uklart hvor selve generatoren for den rytmiske aktiviteten sitter.

Genetikk og arvelighet

Både genetisk variasjon og miljøfaktorer bidrar sannsynligvis til essensiell tremor. Tilstanden opptrer ofte familiært, og i mange familier virker det som at sykdommen nedarves autosomalt dominant. Studier av familiær opphopning av sykdommen har vist at førstegradsslektninger av personer med essensiell tremor har fem ganger økt sannsynlighet for utvikling av sykdommen sammenliknet med den generelle befolkningen, og tvillingstudier har antydnet høy arvelighet av sykdommen (10). Likevel har genetiske studier vist seg å være svært utfordrende. Tidlige familiestudier identifiserte flere genområder med mulige sykdomsgener (*ETM1-3*), men resultatene har ikke blitt gjenfunnet i senere undersøkelser (10). Genetiske assosiasjonsstu-

dier har identifisert genetisk variasjon i to genområder assosiert med essensiell tremor (*LINGO1* og *SLC1A2*), men også her mangler større studier som bekrefter funnene (10). Det er et stort paradoks at det er så få kjente genetiske årsaker til essensiell tremor når sykdommen tilsynelatende har så høy grad av arvelighet. Dette er trolig en følge av at det er gjennomført relativt få større studier sammen med genetisk heterogenitet, altså at mange gener kan forårsake samme kliniske tilstand.

Nye definisjonsforslag

Det heterogene kliniske bildet har vanskelig gjort en presis definisjon. På mange måter kan essensiell tremor oppfattes som en paralydiagnose (9). Task Force on Tremor i The International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) har publisert nye retningslinjer for tremorklassifikasjon (11). For å skille mellom forskjellige former for og årsaker til skjelving, foreslår de at tremor beskrives over flere akser. Klassifikasjonen bør således inneholde informasjon både om kliniske karakteristika (anamnese, tremortype, andre kliniske tegn og laboratoriefunn) og om etiologi (ervert, genetisk eller idiopatisk). Tremor uten andre kliniske funn kalles isolert tremor, tremor sammen med andre sykdommer eller tegn kalles kombinert tremor (11).

Når det gjelder essensiell tremor, foreslås det å skille mellom to former: essensiell tremor og essensiell tremor pluss (11). Betegnelsen essensiell tremor pluss brukes om en tremor med karakteristika som ved essensiell tremor, men der det i tillegg er andre nevrologiske tegn av usikker betydning. Eksempler på dette er affisert tå-hæl-gange, dyston holdning, svekket hukommelse eller andre beskjedne nevrologiske tegn som ikke er tilstrekkelige til å gi en annen diagnose. Essensiell tremor med hviletremor blir klassifisert som essensiell tremor pluss (11).

Ramme 1 viser hvilke kriterier som må være oppfylt for å stille diagnosen essensiell tremor, og hvilke symptomer og tegn som utelukker diagnosen.

Diagnose

En presis diagnose har vært vanskelig fordi det har manglet gode inklusjons- og eksklusjonskriterier. Dessuten kan symptomer ved andre differensialdiagnoser være vanskelig å

Ramme 1

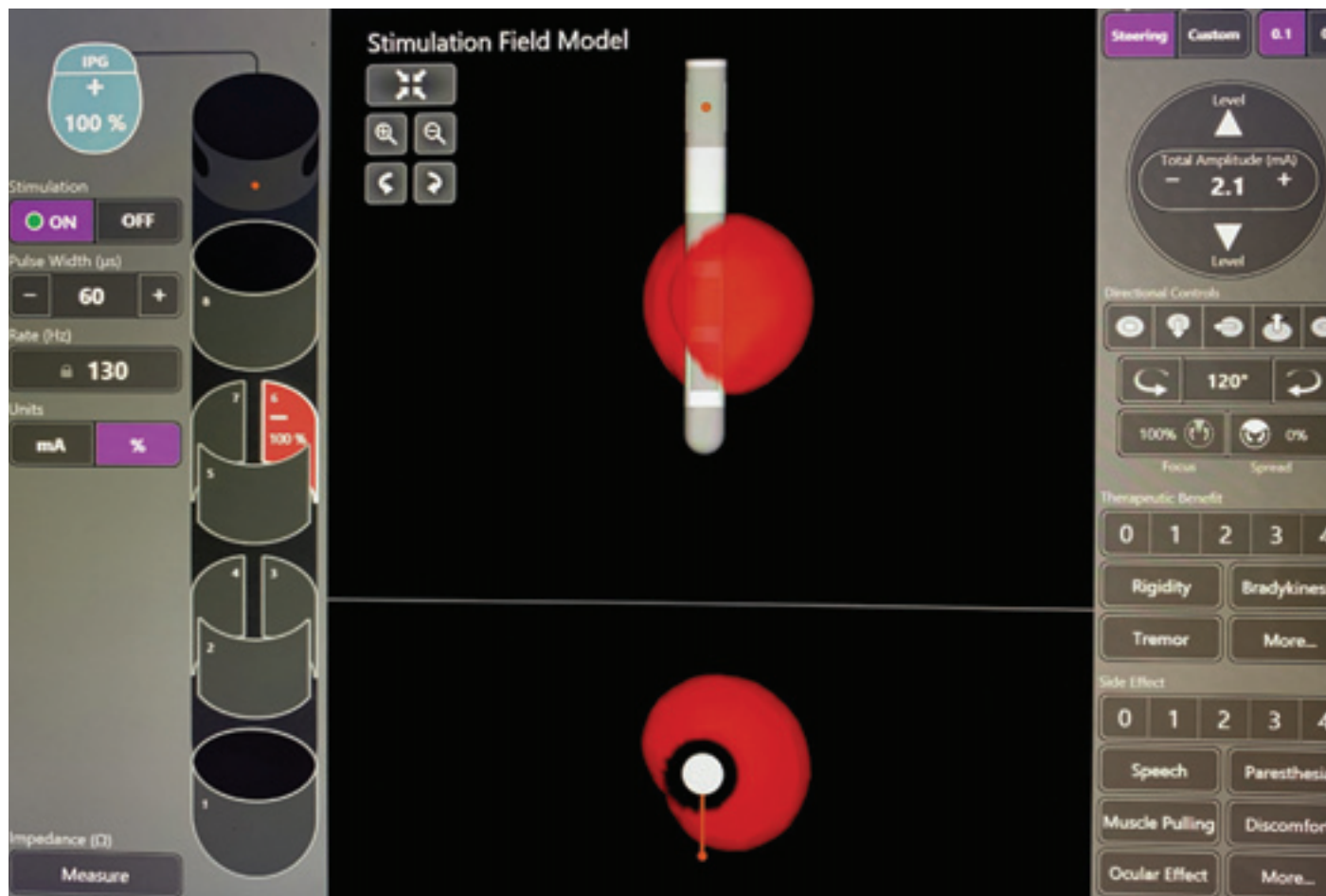
| |
|--|
| Forslag til diagnostiske kriterier for essensiell tremor (11). |
| Diagnostiske forutsetninger |
| Isolert tremorsyndrom med bilateral aksjonstremor i overekstremitetene |
| Minimum tre års varighet |
| Med eller uten tremor andre steder (slik som i hodet, stemmen, under-ekstremitetene) |
| Ingen andre nevrologiske tegn som ataksi, dystoni eller parkinsonisme |
| Symptomer og tegn som utelukker diagnosen |
| Isolerte fokale tremorer (hode, stemme) |
| Ortostatisk tremor med en frekvens > 12 Hz |
| Oppgave- og posisjonsspesifikk tremor |
| Rask debut og trinnsvis forverring |

oppdage, for eksempel dystoni ved dyston tremor. Andre differensialdiagnoser er Parkinsons sykdom, nevropatisk tremor og psyko-gen tremor. Dessuten kan både fysisk og psykisk stress samt legemiddelbivirkninger og en rekke generaliserte tilstander og sykdommer føre til forsterket fysiologisk tremor (12). Diagnosen er klinisk. Blodprøver (thyroidea-funksjon) og bildediagnostikk (cerebral MR, i enkelte tilfeller DaTSCAN) kan bidra til å utelukke aktuelle differensialdiagnoser, men kan ikke bekrefte diagnosen essensiell tremor.

Behandling

Førstelinjehandling er den ikke-selektive betablokkeren propranolol eller primidon (som ikke er registrert for bruk i Norge). I kontrollerte studier har propranolol hatt god effekt i døgndoser på 120–240 mg, primidon i dosene 250–750 mg (12). Rundt 50 % av pasientene opplever god reduksjon av tremor med medikamentell behandling. Det er gjerne de med lavere tremoramplitude som har best effekt, mens pasienter med intensjonstremor ofte responderer dårligere på behandling (9). Det finnes bare sparsom dokumentasjon på effekt av andre preparater, slik som topiramate, gabapentin, benzodiazepiner og andre betablokkere (12). Ved plagsom hodetremor er lokal injeksjonsbehandling med botulinumtoksin aktuelt.

For enkelte pasienter med medikament-



Figur 1 Foto fra programmeringsenheten som viser en segmental elektrode for dyp hjernestimulering, der stimulering skjer bare i én sektor for å dirigere strømmen i ønsket retning.

resistent og invalidiserende tremor kan nevrokirurgisk behandling med dyp hjernestimulering være aktuelt (13). Stimulering av Vim-kjernen i thalamus har gitt gode resultater ved essensiell tremor, med vedvarende behandlingseffekt og god pasienttilfredshet (14). Kasuistikker og små pasientserier indikerer at stimulering av et nytt målområde i zona incerta øverst i hjernestammen kan være bedre for noen pasienter. I en pågående, randomisert studie ved Oslo universitetssykehus sammenliknes nå disse to målområdene direkte (Inger Marie Skogseid og Nadja Kvernmo, personlig meddelelse). Teknologisk videreutvikling av dyp hjernestimulering med oppladbare batterier har forlenget levetiden av implantatene med mangfoldige år, og nye elektroder tillater å dirigere strømmen i ønsket retning for å bedre stimuleringseffekten og for å unngå plagsomme bivirkninger, for eksempel fra nærliggende capsula interna (figur 1).

Ultryldbasert talamotomi er en ny metode som er tatt i bruk i enkelte land (15). Med MR-veiledning brukes ultralyd til å lage en permanent varmeskade i hjernevevet i thalamus. Disse termoablasjonene tilsvarer de skadene som ble indusert ved lesjonskirurgi mot tremor på slutten av 1900-tallet, før dyp hjernestimulering ble introdusert. Ulempen er at pasientene blir påført en permanent hjerne-skade, og skade av tilgrensende capsula interna kan gi varige nevrologiske utfall. Vedvarende gangforstyrrelse ett år etter behandling er rapportert hos 9 % (12, 15). En åpenbar fordel er imidlertid at behandlingen ikke krever invasiv kirurgi. Derfor kan metoden brukes også hos pasienter med kontraindikasjoner mot nevrokirurgi. Behandlingen krever dyre investeringer og er foreløpig ikke tatt i bruk i Norge, men kan være aktuelt hos eldre og multimorbide pasienter med invalidiserende tremor.

Konklusjon

Essensiell tremor er fortsatt en klinisk diagnose, og vi mangler en god etiologisk forklaring. Trolig dreier det seg om flere ulike tilstander med forskjellige årsaker. Den nye klassifikasjonen av tremor, der man blant annet legger vekt på om tremor er isolert eller kombinert med andre symptomer og tegn, kan være til differensialdiagnostisk nytte (11). Ved tremorutredning vil det derfor være viktig med fullstendig anamnese samt grundig nevrologisk undersøkelse for å klargjøre om det er snakk om en isolert tremor eller om det er en kombinert tremor som er ledd i en annen sykdomstilstand. Medikamentell behandling kan hjelpe mange, og i alvorlige tilfeller kan nevrokirurgisk behandling være et alternativ.

Artikkelen er delvis basert på en klausulert studentoppgave ved førsteforfatter.

Mottatt 19.11.2018, første revisjon innsendt 25.2.2019, godkjent 13.3.2019.

KAROLINE FLENGSRUD

er medisinstudent.

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

MATHIAS TOFT

er spesialist i nevrologi, overlege og professor.

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

ESPEN DIETRICH

er spesialist i nevrologi, overlege og professor.

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

LITTERATUR

- Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25: 534–41.
- Louis ED. Essential tremor then and now: How views of the most common tremor diathesis have changed over time. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 46 (suppl 1): S70–4.
- Dietrichs E, Kvikstad V. Essensiell tremor. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128: 2210–3.
- Chunling W, Zheng X. Review on clinical update of essential tremor. *Neurol Sci* 2016; 37: 495–502.
- Hopfner F, Ahlf A, Lorenz D et al. Early- and late-onset essential tremor patients represent clinically distinct subgroups. *Mov Disord* 2016; 31: 1560–6.
- Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP et al. Older onset essential tremor: More rapid progression and more degenerative pathology. *Mov Disord* 2009; 24: 1606–12.
- Deuschl G, Petersen I, Lorenz D et al. Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Mov Disord* 2015; 30: 1327–34.
- Louis ED. 'Essential tremor' or 'the essential tremors': is this one disease or a family of diseases? *Neuroepidemiology* 2014; 42: 81–9.
- Hopfner F, Deuschl G. Is essential tremor a single entity? *Eur J Neurol* 2018; 25: 71–82.
- Clark LN, Louis ED. Challenges in essential tremor genetics. *Rev Neurol (Paris)* 2015; 171: 466–74.
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018; 33: 75–87.
- Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. *N Engl J Med* 2018; 378: 1802–10.
- Toft M, Lilleeng B, Ramm-Petersen J et al. Behandling av bevegelsesforstyrrelser med dyp hjernestimulering. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128: 1972–6.
- Børretzen MN, Bjerknes S, Sæhle T et al. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential tremor – patient satisfaction and mortality. *BMC Neurol* 2014; 14: 120.
- Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016; 375: 730–9.

ANNONSE

DIPROTIT® - smart, brukervennlig endosepipette

betametason

Nytt navn på kjent produkt!
Tidligere Diproderm øredråper har endret navn til DIPROTIT øredråper ved øregangseksem

Etter mange forespørsler, er produktet DIPROTIT igjen tilgjengelig på alle apotek

- Bruken av pipette gjør det enkelt å administrere riktig mengde betametason i hvert øre, uten sølet som gjerne oppstår med store flasker.
- DIPROTIT inneholder ikke antibiotika, noe som er viktig i en tid der antibiotikaresistens er et økende problem og en global helsetrussel.
- Diproderm øredråper 0,05 % betametason, som er et kraftig glukokortikoid (gruppe III), har endret navn til DIPROTIT. Nytt artikkelnummer 562088.
- DIPROTIT selges i anvendelige forpakninger med 30 endosepipetter.

BOBTAIL NORDIC PHARMA AB

info@bobtailpharma.se

C

DIPROTIT Kortikosteroid gruppe III (sterke). ATC-nr.: S02B A07**ØREDRÅPER, oppløsning i engangspipetter 0,05%:** 1 g inneholder: Betametasondipropionat tilsv. betametason 0,5 mg, karbomer, natriumhydroksid, isopropanol, renset vann.**Indikasjoner:** Øregangseksem.**Dosering:** Øregangen bør rengjøres før behandlingsstart. Initialt i behandlingen gis 1 engangspipette 2 ganger pr. døgn. Etter noen dager reduseres doseringen til 1 engangspipette 1 gang pr. døgn. Om ikke forbedring er oppnådd innen 10–14 dager bør øre-nese-halsspesialist rådføres.**Administrering:** Til bruk i øret.**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Trommehinneperforasjon.**Forsiktighetsregler:** Behandling av barn skal skje i samråd med spesialist. Glukokortikosteroider kan maskere, aktivere eller forverre en infeksjon. Synsforstyrrelser: Er sett ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser oppstår, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs korioretinopati (CSCR), som er sett etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.**Graviditet, amming og fertilitet:** Risiko ved bruk under graviditet og amming vurderes som liten. Preparatet kan brukes under graviditet og amming.**Bivirkninger:** Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Hud: Hudatrofi. Hjerne/kar: Kapillærskjørhet (ekchymoser). Øvrige: Sekundærinfeksjon. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Endokrine: Binyre–barkhemming. Hud: Hypo- eller hyperpigmentering, hypertrikose, sensibilisering (betametason). Ukjent frekvens: Tåkesyn.**Overdosering/Forgiftning:** Se Giftinformasjonens anbefalinger for glukokortikoider H02A B på www.felleskatalogen.no.**Egenskaper:** Virkningsmekanisme: Antiinflammatorisk og kløestillende effekt. Gjennom modifisering av kortisonstrukturen (1,2 dobbelbinding, fluorisering og betametylering) oppnås en økt glukokortikoid og antiinflammatorisk effekt samt en redusert mineralokortikoid effekt sammenlignet med hydrokortison.**Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved høyst 25°C, i konvolutt. Engangspipetter i åpent konvolutt er holdbare i 4 uker.**Pakninger:** 30 × 0,2 ml (engangspipette)**Sist endret:** 13.12.2018 **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 13.09.2017

HILDE MARIE TORGAUTEN

hilde.marie.torgauten@helse-bergen.no
 Nevrologisk avdeling
 Haukeland universitetssjukehus

PETTER SCHANDL SANAKER

Nevrologisk avdeling
 Haukeland universitetssjukehus

TIINA REKAND

Nevrologisk avdeling
 Haukeland universitetssjukehus

En mann i 70-årene med ryggmargsskade, feber og delirium

En eldre mann pådro seg en cervikal ryggmargsskade etter et fall i trappen. Rehabiliteringsprosessen ble forsinket av stadige infeksjoner med få kliniske funn. Ryggmargsskade omfatter også skade på innervasjonen til indre organer, og gjør at akutt sykdom kan presentere seg annerledes enn normalt.

En mann i 70-årene med Bekhterevs sykdom, diabetes type 2 og koronarsykdom ble innlagt på kirurgisk avdeling ved lokalsykehuset etter et fall i en trapp. Ved innkomst til akuttmottak var han bevisst og orientert, men hadde ingen motorisk respons i over- eller underekstremiteter. Det var frie luftveier, regelmessig normofrekvent puls og blodtrykk på 80/60 mm Hg. CT av hodet, nakken, thorax, abdomen og bekkenet etter traumeprotokoll viste en columnafaktur i nivå C4–C5. Etter CT-undersøkelsen ble pasienten ukontaktbar. Blodgassmåling viste respiratorisk acidose, og det var mistanke om hypoventilasjon. Pasienten ble umiddelbart intubert. Supplerende

CT caput med angiografi viste ingen tegn til traumatisk blødning, men derimot opphørt sirkulasjon i begge vertebralisarterier med retrograd fylning av bakre cerebrale kretsløp, forenlig med dislokasjon av vertebralisarteriene som følge av columnafaktur. Mannen ble overflyttet til nevrokirurgisk avdeling ved nærmeste regionsykehus og operert på vital indikasjon med reposisjon av cervikal fraktur og osteosyntese. MR av hjernen etter operasjon viste gjenopprettet sirkulasjon i vertebralisarteriene uten gjennomgåtte hjerneinfarkter. MR av ryggmargen viste ryggmargsskade i nivå C2–C5, forenlig med ryggmargsskade (figur 1).

I Norge rammes 50–100 personer av traumatisk ryggmargsskade hvert år (1). Fall blant eldre ser ut til å gjøre at antall traumatiske ryggmargsskader øker (2). Høye (cervikale) ryggmargsskader kan være livstruende. Akutt respirasjonssvikt forekommer ved skade på innervasjonen til diafragma (C3–C5) og interkostalmuskulaturen (Th1–Th11). Nevrologisk sjokk med plutselig bortfall av sympatisk stimulering fra ryggmargens nivå Th1–L2 kan gi sirkulasjonssvikt som følge av vasodilatasjon og bradykardi. Hvis skaden omfatter hjertets sympatiske innervasjon, som utgår i nivå Th1–

Th5, er det risiko for hjertestans og arytmier (3).

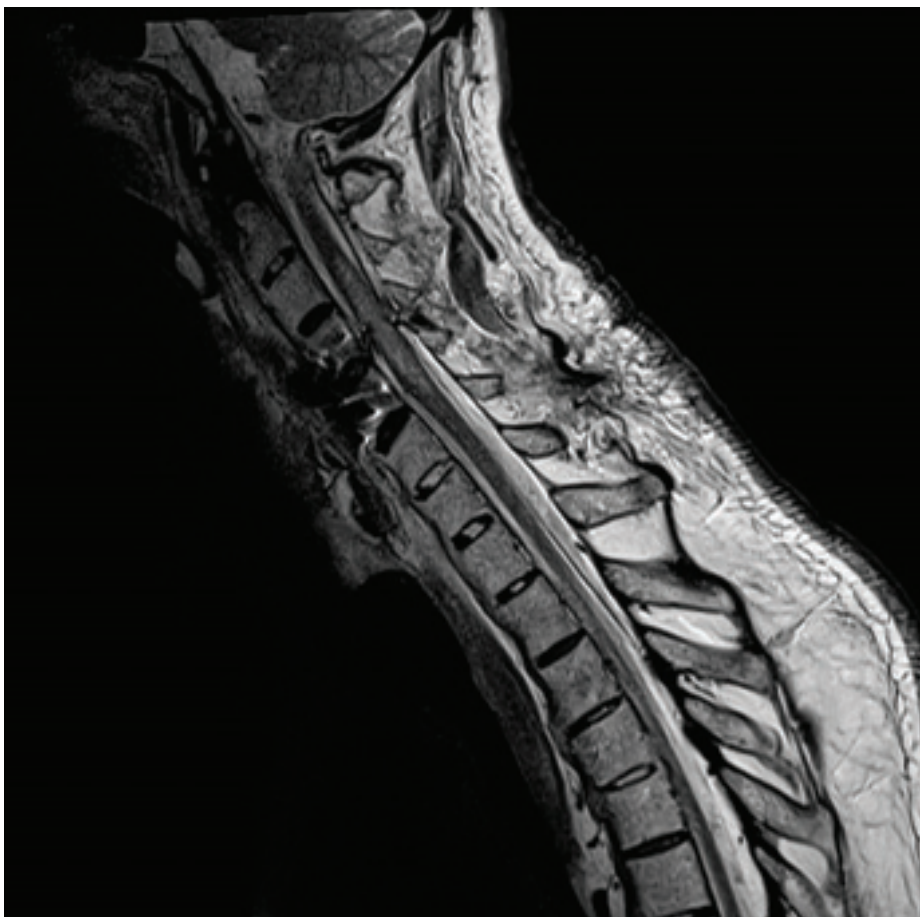
Ved oppvåkning fra narkose fremsto pasienten kognitivt adekvat. Han fikk trakeostomi, da man antok at det ville være behov for respirasjonsstøtte i lengre tid, og behandling med hostemaskin. Han var hypotensiv med behov for vasopressor (noradrenalininfusjon 0,13 mg/kg/min) for å opprettholde normalt middelarteriestrykk (MAP). Pulsen var normofrekvent med nattlig bradykardi. Pasienten var medtatt og hadde behov for parenteral ernæring selv om svelgfunksjonen var normal. Han hadde urinretensjon, manglet sensibilitet for blærefylling og trengte permanent blærekateter. I løpet av 14 dager og etter langsom nedtrapping av noradrenalininfusjon stabiliserte middelarteriestrykket seg over 60 mm Hg, men på grunn av vedvarende uttalt ortostatisme ble det lagt til fast blodtrykkshevende behandling (etilefrin 10 mg × 3 peroralt). Mannen trengte intermitterende respirasjonsstøtte via trakeostomi. På dette tidspunktet ble det bemerket økende buk- og kvalme og oppkast, og derfor tatt CT abdomen på grunn av mistanke om paralytisk ileus. Bildet viste ingen tegn til ileus, men galleblæresten uten galleblærebetennelse, som ble vurdert som tilfeldig funn. Etter dette, to uker etter ska-

den, ble pasientens tilstand ansett som stabil, og han ble overflyttet til nevrologisk avdeling.

Den kliniske undersøkelsen med kartlegging av ryggmargsskaden ble gjort etter internasjonal mal (American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale) (4), og ryggmargsskaden ble karakterisert som inkomplett med kvadriplegi, men delvis intakt sensibilitet, og med nevrologisk skadenivå C2. Ved ryggmargsskade skades også det autonome nervesystemet. Vanlige sekveler er hypotensjon og ortostatisme, bradykardi, respirasjonssvikt, nedsatt tarmperistaltikk med obstipasjon, og urinveisdysfunksjon (5). Autonom dysfunksjon bør kartlegges under rehabilitering, gjerne med standardisert skjema. Spinalt sjokk gir forbigående arefleksi i timer til dager eller uker etter skaden, som gradvis erstattes av hyperrefleksi og spastisitet, som er forventet etter en sentralnervøs skade (5). Ryggmargsodem etter traume gjør at skadenivået kan fremstå høyere enn reelt i akuttfasen hos noen pasienter, og kartlegging med ASIA Impairment Scale bør gjentas i rehabiliteringsperioden.

Like etter overflytting til nevrologisk avdeling fikk mannen feber, nedsatt allmenntilstand og økte nevrologiske smerter. Ved klinisk undersøkelse var det normale funn over hjertet og lungene. Abdomen var fortsatt var utspilt og meteoristisk. Oksygenmetningen var spontant fallende fra 98–99 % til 87–92 % med uendret respirasjonsstøtte. CRP var 115 mg/l (referanseområde < 5 mg/l), og leukocytter normale på $8,1 \cdot 10^9/l$ ($4,0\text{--}11,0 \cdot 10^9/l$). Urinstiks fra permanent urinkateter viste 2+ for leukocytter og ble sendt til dyrkning. Det var ingen tegn til infiserte trykksår i huden, og operasjonssåret ble inspisert uten funn av infeksjonstegn. Med CRP-stigning til over 200 mg/l valgte man å starte behandling med bredspektret antibiotikum (piperacillin/tazobaktam 4 g/0,5 g \times 3 intravenøst) mot mistenkt aspirasjonspneumoni. Røntgen thorax bekreftet en pneumoniususpekt parenkymfortetning og væske inntil høyre diafragma. Behandling med antibiotika i 10 dager ga klinisk bedring og normalisert temperatur, oksygenmetning og CRP. Dyrkning av urin viste ingen oppvekst av mikrober.

Infeksjoner etter ryggmargsskade har tradisjonelt vært årsak til alvorlige komplikasjoner, og sepsis som følge av infeksjon i luftveier, urinveier eller trykksår bidrar fortsatt til økt mortalitet i kronisk fase etter ryggmargsskade (6). Nedsatt hostekraft gir få symptomer



Figur 1 MR av cervicalcolumna viser status etter fikserende inngrep i bruddstedet i C4–C5-nivå. Bildet viser centromedullær skade i C3–C6-nivå.

ved luftveisinfeksjon, mens sekretstagnasjon samtidig gir økt risiko. Pasienten er disponert for urinveisdysfunksjon med tømningssvanser, sannsynlig refluks til øvre urinveier og behov for urinveiskateter. Immobilisering og nedsatt sensibilitet gir risiko for trykksårutvikling.

Fire uker etter skaden fikk pasienten på ny feber og nedsatt allmenntilstand. Fysioterapeut bemerket tydelig økt spastisitet i alle ekstremiteter. Samme dag var det blitt innlagt midlertidig perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) som supplerende næringsinntak, da pasienten var medtatt. Funn etter klinisk undersøkelse av hjertet, lungene og abdomen var uendret fra tidligere, og huden omkring PEG-inngang var upåfallende. Orienterende blodprøver viste CRP 109 mg/l og leukocytverdier innenfor referanseområdet. Man vurderte at CRP-stigningen muligens kunne skyldes kirurgi. Kontrollblodprøver etter et døgn viste imidlertid stigende CRP til 173 mg/l, leukocytter $10,0 \cdot 10^9/l$ og

nøytrofile granulocytter $8,3 \cdot 10^9/l$ ($1,6\text{--}8,3 \cdot 10^9/l$). Røntgen thorax var normalt. Urinstiks fra kateter viste igjen lett utslag på leukocytter, og ble sendt til dyrkning. Man konfererte med infeksjonsmedisiner, som undersøkte pasienten og bemerket utspilt abdomen med mulig klingende tarmlyder og lett trykkømhets i øvre venstre kvadrant. I fravær av andre kliniske funn vurderte man abdominalt infeksjonsfokus som en mulighet – spesielt med tanke på nylig gjennomført kirurgisk inngrep – og herunder abscess, ileus eller tarmperforasjon. Det ble tatt CT abdomen, som ikke viste ileus eller annen patologi, men galleblæresten som før, uten tegn til galleblærebetennelse. Nye blodprøver viste stigende CRP til 215 mg/l og leukocytter $11,4 \cdot 10^9/l$, og ellers nøytrofile granulocytter, ALAT, ASAT, GT og kreatinin i referanseområdet. Det var vanskelig å identifisere sikkert infeksjonsfokus, og man valgte å starte behandling med bredspektret antibiotikum (piperacillin/tazobaktam i samme dose som forrige infeksjon). Dette ga rask normalisering av temperatur og



Figur 2 CT abdomen viser distendert galleblære med markert veggtykkelse, omkringliggende fokal fettvevsreaksjon samt konkrementer i galleblæren og gallegangen.

infeksjonsprøver. Behandlingen ble fortsatt i i alt 14 dager. Svar på dyrkningsprøver i etterkant viste ingen oppvekst av bakterier i blod eller urin fra permanent kateter. Det var oppvekst av gule stafylokokker i trakealsekret, som ble vurdert som uten klinisk betydning.

Pasienten rapporterte lett trykkømheter i abdomen. Det er etter vår erfaring vanskelig å predikere grad av bevart visceral sensibilitet i indre organer etter ryggmargsskade. Opptil 80 % av ryggmargsskadede pasienter har obstipasjon og tømningforstyrrelser som sekvele (7), noe som kan gjøre det vanskeligere å vurdere om abdominale symptomer er uttrykk for nyoppstått sykdom. Pasienten merket økende spastisitet og nevropatiske smerter under infeksjon. Slike symptomer med spontan forverring av kjente sekveler er ikke uvanlig ved interkurrent sykdom.

To måneder etter skaden ble pasienten på ny febril. Ved undersøkelse var han ikke orientert for tid. Han var ikke nakkestiv. Respiratorisk og sirkulatorisk var han uendret. Blodprøver viste CRP 91 mg/l, leukocytter $10,3 \cdot 10^9/l$ og nøytrofile gra-

nulocytter $7,5 \cdot 10^9/l$. Urinstiks fra kateter viste utslag på leukocytter, nitritt og blod, og det ble startet peroral antibiotikabehandling mot antatt urinveisinfeksjon (trimetoprim-sulfametoksazol 160 mg/800 mg $\times 2$). Blodprøver neste dag viste raskt stigende CRP på 219–261 mg/l. Undersøkelse av hjertet, lungene og abdomen viste igjen normale funn, bortsett fra at abdomen var utspilt og diffust trykkømt, men uten fokal trykkømheter, reflektorisk stramming eller bankeømheter over nyreløser. På mistanke om øvre urinveisinfeksjon ble det besluttet å bytte til intravenøs antibiotikabehandling (cefotaksim 2 g $\times 3$). For å utelukke ny pneumoni ble det tatt røntgen thorax, som var normalt. Pasienten fremsto neste døgn økende delirisk med fallerende allmenntilstand. Vitale parametre var uendrete. Det var stigende CRP til 328 mg/l og forhøyete verdier av leukocytter på $13 \cdot 10^9/l$ og nøytrofile granulocytter på $10,4 \cdot 10^9/l$. Verdier av ALP, ASAT, GT og kreatinin var innenfor referanseområdet, mens bilirubin var lett forhøyet på 23 $\mu\text{mol/l}$ ($< 19 \mu\text{mol/l}$). Mannen klaget over brennende smerter i alle ekstremiteter. Han hadde hatt tregere avføring enn vanlig, og det var synlig økt bukromfang, men uendrete funn ved undersøkelse av abdomen. Etter diskusjon i kol-

legiet valgte man nå å be om et umiddelbart kirurgisk tilsyn på grunn av mistanke om akutt abdomen. Kirurgisk vakthavende fant lett trykkømheter ved dyp palpasjon under høyre kostalbue og utspilt abdomen, men ingen kliniske tegn til peritonitt. Dette var nokså sparsomme kliniske funn, men man valgte å henvise pasienten til CT abdomen på mistanke om abdominalt infeksjonsfokus, spesielt i galleveier. CT-undersøkelsen viste galleblære med gallesten og fortykket vegg forenlig med galleblærebetennelse (figur 2). Det ble startet behandling av galleblærebetennelsen med piperacillin/tazobaktam intravenøst samt perkutan drenasje via galleblæredren, hvor det tømte seg gult puss. Behandlingen ga rask klinisk og laboratoriemessig bedring.

Ultralyd av abdomen ville vært en målrettet primærundersøkelse ved spørsmål om gallesten og galleblærebetennelse. Når CT abdomen ble valgt som primære undersøkelsesmetode, tyder det på et uklart klinisk inntrykk og et behov for å utelukke flere tilstander samtidig med rask bildediagnostikk.

Pasienten fikk to ganger residiv av galleblærebetennelse; begge ganger kort tid etter seponering av antibiotika og dren. Han hadde aldri spontane abdominale smerter. Det ble bemerket at han hadde klaget over smerter i høyre skulder under galleblærebetennelsene. Disse ble tolket som muskel-skjelettsmerter, nevropatiske smerter eller spastisitet, men i ettertid vurdert som mulig refererte smerter fra galleblæren.

På tross av risiko forbundet med operasjon i mannens tilstand ble det utført kolecystektomi etter tredje residiv. Operasjonen var vellykket. Pasienten var etter dette infeksjonsfri i lang tid og kunne for alvor starte planlagt rehabilitering. Ved utskrivelse til eget hjem noen måneder senere brukte han munnstyrt rullestol.

Diskusjon

Tilfellet illustrerer at diagnostikk av akutt sykdom hos en ryggmargsskaded pasient kan være utfordrende. Vår pasient hadde flere infeksjoner med sparsomme symptomer og kliniske funn. Da han fikk galleblærebetennelse, var symptomene ukarakteristiske, og de skilte seg lite fra tidligere infeksjoner.

Retrospektive studier viser at symptomene ved akutt abdomen hos ryggmargsskadede varierer fra klassiske (smerter i øvre høyre kvadrant) til atypiske (8–10). Eksempler på

atypiske symptomer ved akutt abdomen er nedsatt allmenntilstand, diffus uvelhet, økt spastisitet og nevrologiske smerter (8–10). Refererte smerter, som rygg- og skuldersmerter ved galleblærebetennelse, er også beskrevet hos ryggmargsskadede (8). Autonom dysrefleksi er et fenomen ved høye ryggmargsskader som induseres av sansestimulering under skadenivået, og som gir en intens sympatisk aktivering med hypertensjon, intens hodepine, paradoksal svette og agitasjon (3). Den vanligste årsaken til autonom dysrefleksi er urinretensjon, men det er også rapportert som et tidlig symptom ved akutt abdomen (9). Det kan bemerkes at akalkuløs kolecystitt, en sjelden og alvorlig form for galleblærebetennelse uten gallesten som forekommer hyppigst hos intensivpasienter, er beskrevet i en kasuistikk med syv ryggmargsskadede pasienter, hvor ingen av dem hadde typiske symptomer (10).

Det ser ut til at prevalensen av gallesten er økt hos pasienter med ryggmargsskade. Studier viser en prevalens på 17–31 %, noe som er høyere enn blant funksjonsfriske (11, 12). Ak-

tuelle risikofaktorer for gallestensdannelse hos ryggmargsskadede i akuttfasen kan være langvarig parenteral ernæring, immobilisering og raskt vekttap ved muskelatrofi. Ryggmargsskadede har i kronisk fase økt forekomst av diabetes (sannsynligvis grunnet muskelatrofi med økt andel kroppsfett (13)), som er en kjent risikofaktor for gallesten. I likhet med andre abdominale organer mottar galleblæren kompleks autonom innervasjon. Studier av galleblærens tømningfunksjon etter ryggmargsskade med ultralyd og scintigrafi viser normal tømning (hovedsakelig parasympatisk styrt av n. vagus), mens relaksasjonsfasen (hovedsakelig styrt ved sympatisk signalering) ser ut til å være endret (14–16), og en kan tenke seg at endret lagringsfunksjon påvirker til økt gallestensdannelse. En nyere studie viste økt forekomst av galleblærebetennelse etter ryggmargsskade uavhengig av tidligere påvist gallesten (17), noe som antyder at det kan være flere faktorer som bidrar til akutt galleblærebetennelse hos ryggmargsskadede, men dokumentasjonen er foreløpig sparsom. Vår pasient fikk påvist gallesten

allerede to uker etter ryggmargsskaden som et tilfeldig funn, og hadde kjente risikofaktorer i form av høy alder og diabetes. Vi anser det som sannsynlig at vår pasient kan ha hatt gallesten forut for ryggmargsskaden. Med økt forekomst av gallestenssykdom i pasientgruppen og diagnostiske utfordringer ved akutt sykdom er hans sykehistorie i alle tilfelle noe å lære av.

Sykelighet og dødelighet har tradisjonelt vært høy etter ryggmargsskade, som følge av komplikasjoner. Leger i mange fagfelt møter den ryggmargsskadede pasient.

Vi mener at legen bør være årvåken og ha lav terskel for utvidet blodprøvetaking og bildediagnostikk dersom det er mistanke om alvorlig sykdom hos pasienten. Det er viktig å ta høyde for autonom dysfunksjon og redusert visceral sensibilitet. Når pasienten merker endringer fra habitualtilstanden, mener vi at det bør vektlegges.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Mottatt 18.12.2017, første revisjon innsendt 13.8.2018, godkjent 8.2.2019.

HILDE MARIE TORGAUTEN

er lege i spesialisering ved Nevrologisk avdeling ved Haukeland universitetssjukehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PETTER SCHANDL SANAKER

er spesialist i nevrologi og overlege ved Haukeland universitetssjukehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TIINA REKAND

er spesialist i nevrologi og overlege ved Haukeland universitetssjukehus og professor ved Göteborgs universitet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Norsk Ryggmargsskaderegister. Årsrapport for 2016 med plan for forbedringstiltak. Trondheim: St. Olav hospital, 2017. (8.2.2019).
- Hagen EM, Rekand T, Gilhus NE et al. Traumatiske ryggmargsskader – forekomst, skademekanismer og forløp. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 831–7.
- Hagen EM, Rekand T, Grønning M et al. Kardiovaskulære følgetilstander etter ryggmargsskade. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 1115–20.
- Krassioukov A, Biering-Sørensen F, Donovan W et al. International standards to document remaining autonomic function after spinal cord injury. J Spinal Cord Med 2012; 35: 201–10.
- Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sørensen F et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). J Spinal Cord Med 2011; 34: 535–46.
- Lidal IB, Snekkvik H, Aamodt G et al. Mortality after spinal cord injury in Norway. J Rehabil Med 2007; 39: 145–51.
- Sigurdsen E, Tørhaug T. Ryggmargsskade og tarmfunksjon. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 1107–10.
- Bar-On Z, Ohry A. The acute abdomen in spinal cord injury individuals. Paraplegia 1995; 33: 704–6.
- Miller BJ, Geraghty TJ, Wong CH et al. Outcome of the acute abdomen in patients with previous spinal cord injury. ANZ J Surg 2001; 71: 407–11.
- Romero Ganuza FJ, La Banda G, Montalvo R et al. Acute acalculous cholecystitis in patients with acute traumatic spinal cord injury. Spinal Cord 1997; 35: 124–8.
- Ebert E. Gastrointestinal involvement in spinal cord injury: a clinical perspective. J Gastrointest Liver Dis 2012; 21: 75–82.
- Moonka R, Stiens SA, Resnick WJ et al. The prevalence and natural history of gallstones in spinal cord injured patients. J Am Coll Surg 1999; 189: 274–81.
- Kostovski E, Iversen PO, Hjeltnes N. Komplikasjoner etter kronisk ryggmargsskade. Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130: 1242–5.
- Tandon RK, Jain RK, Garg PK. Increased incidence of biliary sludge and normal gall bladder contractility in patients with high spinal cord injury. Gut 1997; 41: 682–7.
- Nino-Murcia M, Burton D, Chang P et al. Gallbladder contractility in patients with spinal cord injuries: a sonographic investigation. AJR Am J Roentgenol 1990; 154: 521–4.
- Fong YC, Hsu HC, Sun SS et al. Impaired gallbladder function in spinal cord injury on quantitative Tc-99m DISIDA cholescintigraphy. Abdom Imaging 2003; 28: 87–91.
- Hsu CL, Wang MT, Ho YC et al. Increased risk of acute cholecystitis in patients with spinal cord injury: A nationwide population-based cohort study. Spine 2018; 43: 934–9.

MARTE KAREN BRATTÅS

Medisinsk avdeling
Haraldsplass Diakonale Sykehus

HILDE KOLLSETE GJELBERG

Avdeling for patologi
Haukeland universitetssjukehus

VERNESA DIZDAR

Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

NILS VETTI

Radiologisk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

Klinisk institutt 1
Universitetet i Bergen

LIV-TURID BERTELSEN

Revmatologisk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

HÅKON REIKVAM

hakon.reikvam@med.uib.no
Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus
Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

En kvinne i 40-årene med bekkensmerter og uklare MR-funn

Hos en kvinne med bekkensmerter ble det ved radiologisk undersøkelse påvist et unormalt funn i beinmargen. Diagnostisering av tilstanden som hadde gitt henne plagene, krevde tverrfaglig tilnærming.

Pasienten var en kvinne i 40-årene med hypertensjon og psoriasis. Hun hadde gjennomgått en langsgående ventrikkelreseksjon (gastric sleeve) og var utredet for mangeårige smerter i nedre del av rygg, med funn av prolaps i lumbosakralcolumna på MR to år tidligere. De siste månedene hadde pasienten hatt økende smerter og ubehag i bekkenet med bilateral utstråling til underkremittene. Smertene var ilende og av en annen karakter enn de hun kjente fra sin prolaps. De økte ved belastning, men var også til stede i hvile. Fastlegen hadde tolket symptomene som relatert til prolapsen og hadde henvist pasienten til behandling hos fysioterapeut samt anbefalt smertelindring med NSAID-preparater og opiater. Pasienten hadde en fysisk krevende jobb og var nå syk-

meldt på grunn av det aktuelle. Som ledd i utredningen hos fastlegen var det gjort ny MR-undersøkelse av bekken og lumbosakralcolumna. Den viste småflekke signalforandring i beinmarg, mest uttalt i bekkenringen og hofteregionen (figur 1).

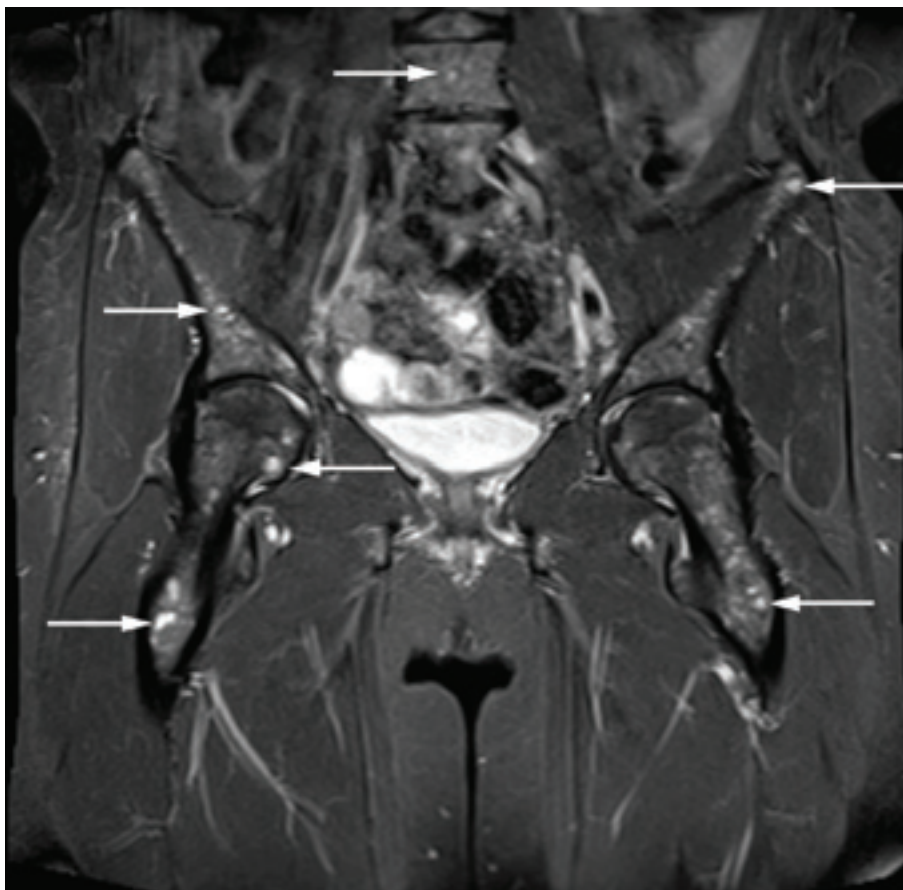
Smerter i nedre del av rygg og i bekken/hofter er svært vanlig i befolkningen, og opptil 80 % vil månedlig oppleve slike smerter eller plager i en eller annen form (1). Differensialdiagnostikk ved smerter i nedre del av rygg og bekken er bred. Bildediagnostikk blir ofte gjort som ledd i å utelukke alvorlige bakenforliggende tilstander (2).

Kvinnen ble henvist til hematologisk poliklinikk med spørsmål om beinmargssykdom. Pasienten fortalte om økende slapphet, men benektet feber, nattesvette eller vekttap. Klinisk undersøkelse avdekket ingen patologi. CRP var lett forhøyet til 14 mg/l (<5). Andre orienterende laboratorieprøver, inkludert senkningsreaksjon, var normale. Proteinelektroforese viste ingen monoklonale bånd, og immunoglobuliner viste normale nivåer. Ytterligere radiologisk bildediagnostikk ble ikke utført på dette tidspunktet.

Pasienten hadde hvilesmerter, opplevde at smertene hadde en annen karakter enn tidligere, og MR-undersøkelse viste patologisk signal i relasjon til beinmarg i affisert område. Myelomatose debutterer ofte med ryggsmarter, og andre hematologiske sykdommer kan også gi smerter og signalavvik ved MR-undersøkelse (3, 4). Det var ikke sett monoklonalt bånd ved proteinelektroforese, noe som gjorde myelomatose lite sannsynlig.

Spondyloartritt kan ha varierende forløp, og senkningsreaksjon og CRP trenger ikke være forhøyet, men det var ved MR ikke beskrevet forandringer i ileosakralledd som ved spondyloartritt. Infeksiøs tilstand som osteomyelitt ble vurdert lite sannsynlig på grunn av sykehistorie, god allmenntilstand og kun lett forhøyet CRP. Aktuell differensialdiagnose var malign prosess, med skjelettmetastaser som det mest sannsynlige. Typisk lokalisasjon for metastaser er i lange rørknokler, bekken og columna (5). Pasienten hadde en uavklart tilstand med smerter, slapphet og patologisk funn ved MR-undersøkelse av bekkenskjelettet. Biopsi kan i slike tilfeller være avklarende.

Funn på MR reiste primært mistanke om hematologisk eller metastatisk sykdom. Det ble derfor utført beinmargspirat og -biopsi. Aspirasjon av beinmarg viste en lett cellefattig marg med få megakaryocytter, men god modning i myelopoese på 62 % (25–62 %) og erytropoese på 21 % (10–35 %), og det var ingen umodne celler eller plasmacelleekspansjon. Samlet tydet dette på god beinmargsfunksjon, uten holdepunkt for primær hematologisk sykdom eller infiltrasjon av beinmargsfremmede celler som kunne reise mistanke om malign sykdom eller skjelettmetastaser. Etter en uke forelå svar fra beinmargsbiospien, som viste en lett cellefattig beinmarg med hematopoetiske celler i om lag 30–40 % av snittflaten. Spredt i margrommene var det flere velavgransete ansamlinger av celler med rikelig eosinofilt cytoplasma og avlange, svakt bøyde kjerner forenlig med epiteloide histiocytter i granulomer. Det var også innslag av noen flerkjernede kjempeceller (figur 2). Det ble ikke påvist fremmedlegememateriale eller nekrose i granulomene. Immunhistokjemisk undersøkelse med antistoff mot T-cellemarkør CD3 viste noe økt forekomst av T-lymfocytter spredt i margrommene, med fortenning rundt granulomene. Dette ble oppfattet som reaktivt. Det var vanlig mengde plasmaceller i beinmargen, og disse viste vanlig bitypisk fordeling ved farging for lette kjeder (kappa og lambda), forenlig med polyklonale plasmaceller. Polymerasekjedereaksjonstest (PCR) for mykobakterier, inkludert *Mycobacterium tuberculosis*, var negativ.

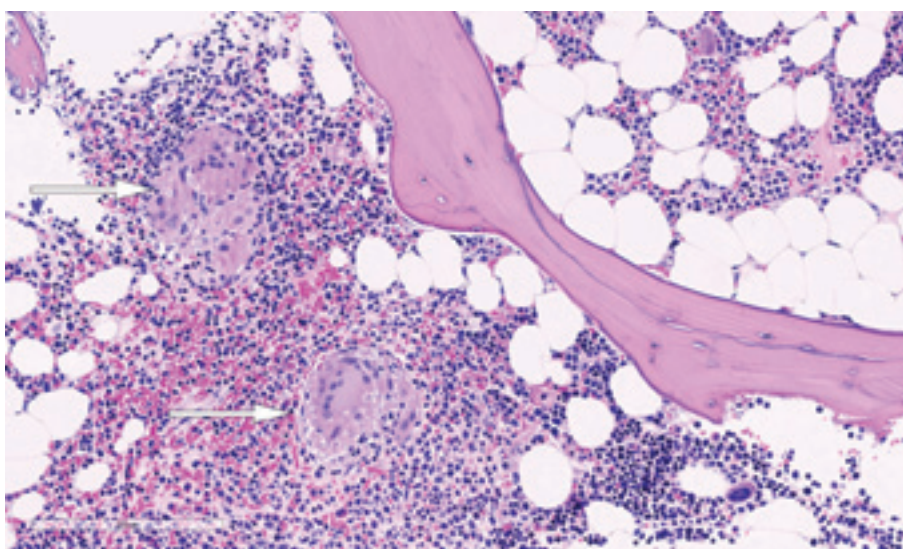


Figur 1 Koronalt, fett-supprimert, T2-vektet MR-bilde med småflekkede, diffust utbredte signalavvik i beinmarg (piler), mest uttalt i bekkenskjelettet og proksimale femur, men også synlig lumbalt.

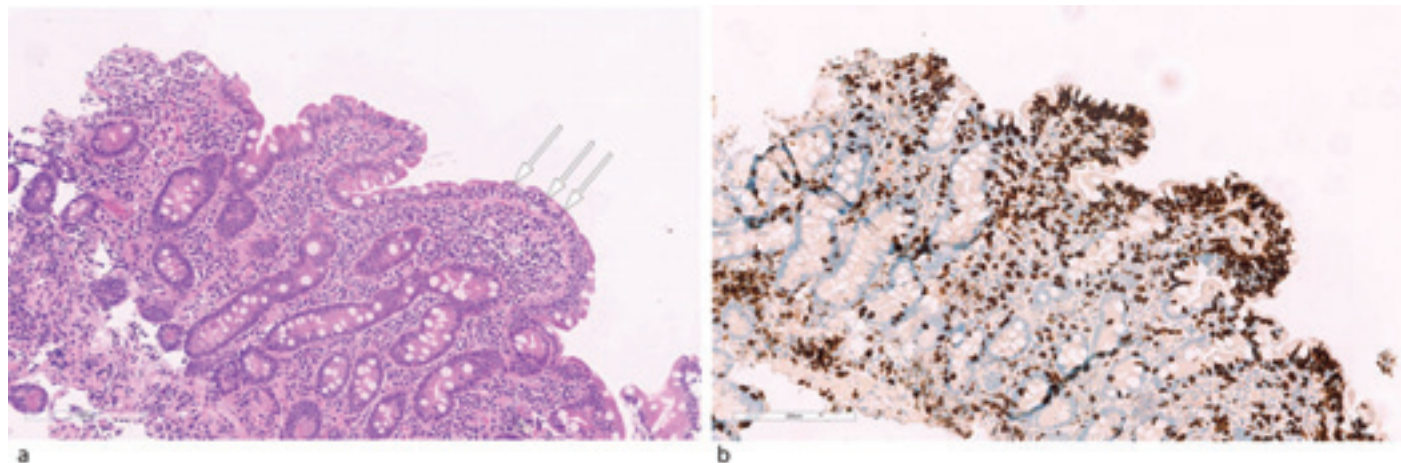
Det forelå altså en beinmarg med flere epiteloidegranulomer uten nekrose, hvilket kan ses ved sarkoidose. Funnet ble vurdert å være forenlig med sarkoidose i beinmarg (ramme 1).

Ved poliklinisk undersøkelse hos revmatolog fire uker senere var det ikke tegn til artritt eller utbrudd av psoriasis. EKG viste normofrekvent sinusrytme. Angiotensinkonverterende enzym (ACE) i blod, en vanlig brukt biomarkør for sarkoidose, var forhøyet til 82 U/l (13–59). Pasienter med sarkoidose er predisponert for hyperkalsemi, men vår pasient hadde normal kalsiumverdi. Beintetthetsmåling viste verdier innenfor referanseområdet for aldersgruppen. Sarkoidose kan manifestere seg som asymptomatisk uveitt (6, 7), og alle pasienter med påvist sarkoidose skal utredes hos øyelege (7). Vår pasient hadde ikke tegn til uveitt.

CT thorax med intravenøs kontrast og høyoppløselig CT-snitt utført seks uker etter svar på bein-



Figur 2 Histologisk bilde fra beinmarg, som viser to velformede, ikke-nekrotiserende granulomer (piler) (hematoksylin- og eosinfarget snitt, ca. 450 ganger forstørrelse).



Figur 3 Histologisk bilde fra duodenalslimhinne. a) Duodenalslimhinnebiopsier viste lave, brede totter (subtotal totteatrofi), hyperplasi av kryptlaget og uttalt økning av intraepitelliale lymfocytter i overflateepitelet (piler) (hematoksylin- og eosinfarget snitt, ca. 400 ganger forstørrelse). b) Immunhistokjemisk undersøkelse med antistoff mot cellemarkør CD3, som farger T-lymfocytter brune (ca. 400 ganger forstørrelse).

margsbiopsi viste mediastinal og hilær lymfadenopati med mikronoduli i lungeparenkymet. Funnet var forenlig med lungesarkoidose grad II, med affeksjon av både mediastinale lymfeknuter og lungeparenkym. Som bifunn var det multiple, små, diffust utbredte, hypodense lesjoner i lever og milt, og det ble derfor gjort CT abdomen med intravenøs kontrast. Denne bekreftet multiple, spredte, små, hypodense lesjoner i alle deler av

lever, mest utbredt i høyre leverlapp. Milten var normal.

Radiologiske funn ble vurdert forenlig med sarkoidose med manifestasjon i lunge og lever. Noen uker etter funn på CT thorax ble pasienten undersøkt ved lungepoliklinikk. Hun hadde ingen symptomer fra luftveiene. Spirometri og diffusjonstest viste normal lungefunksjon, og det var ikke funnet indikasjon for behandling av lunge-sarkoidose.

kronisk betennelse med intraepitelliale lymfocytose og subtotal totteatrofi. Det var ikke funn av granulomer (figur 3). Blodprøver verifiserte sterkt positivt funn av IgA-antistoffer mot transglutaminase 2 (anti-TG2) med titer > 250 U/ml (< 14,9), lave jernlagre med ferritin på 11 µg/l (18–240). Vevstyping påviste HLA-DQ2, som er assosiert med cøliaki. Funnene var vurdert forenlig med cøliaki (ramme 2), selv om det anamnestic ikke forelå gastrointestinale symptomer. Cøliakidiagnose ble satt tre måneder etter første kontakt ved medisinsk poliklinikk. Hun ble anbefalt å legge om til glutenfritt kosthold. Samtidig startet hun tverrfaglig rehabilitering, som fastlege hadde henvist til.

Ramme 1

| Diagnostiske kriterier for sarkoidose. Gjengitt etter Heinle og Chang (11). |
|--|
| Histologisk diagnose |
| Biopsi med funn av granulomatøs betennelse og samtidig eksklusjon av andre granulomatøse sykdommer |
| Kliniske diagnosekriterier |
| Erythema nodosum |
| Hyperkalsiuri |
| Anemi |
| Pancytopeni |
| Arytmi |
| Hilar adenopati ved røntgen thorax |
| Uveitt |
| Spondyloartritt |
| Eleverte leverprøver |
| Elevert immunoglobulinnivå |
| Funn i bronkoalveolær skyllevæske |

Det var enda uklart om hennes symptomer kunne forklares av sarkoidose og om det forelå indikasjon for behandling. Positronemisjonstomografi (PET) er en diagnostisk metode for å demonstrere aktiv inflammasjon i organ (8, 9), PET/CT med glukoseanalogen ¹⁸F-FDG kan benyttes ved sarkoidose for å oppdage ukjente organmanifestasjoner og lesjoner tilgjengelig for biopsi (9). PET/CT ble vurdert som en nyttig undersøkelse for å vurdere sykdomsaktivitet relatert til sarkoidose.

Åtte uker etter svar på beinmargsbiopsi ble pasienten undersøkt med ¹⁸F-FDG-PET/CT. Undersøkelsen viste økt opptak av ¹⁸F-FDG relatert til magesekk og høyre colonfleksur. Funnet kunne passe med gastrointestinal manifestasjon av sarkoidose. Koloskopi tre uker senere viste makroskopisk normale funn, og biopsier viste lette reaktive forandringer. Ved gastroskopi var det funn av minimalt prepylorisk erytem, for øvrig makroskopisk normale funn i duodenum. Det ble likevel gjort duodenalbiopsier, og disse viste

Tre måneder etter oppstart av glutenfritt kosthold var pasienten til første kontroll hos revmatolog og ved cøliakipoliklinikk. Hun hadde ikke lenger smerter i bekkenet, hadde mer overskudd og var tilbake i full jobb.

Hennes sarkoidose ble sikkert verifisert med affeksjon av beinmarg og lunger, med sannsynlig affeksjon også i lever, selv om funnet her ikke ble verifisert med biopsi. På grunn av lav sykdomsaktivitet uten tegn til alvorlig organmanifestasjon og fordi symptomene gikk over etter omlegging til glutenfri kost, ble det ikke funnet indikasjon for behandling av pasientens sarkoidose.

Seks måneder senere var hun til kontroll hos revmatolog, lungelege og ved cøliakipoliklinikk. Klinisk undersøkelse var oppfallende. Blodprøver viste tilnærmet normalisering av IgA-anti-TG2 med titer

16,9 U/ml (<14,9). Det var ikke tegn til sykdomsakтивitet av lungesarkoidose, med uendrede funn på lungefunksjonstester og høyoppløselig CT, og det forelå ingen dyspné, hoste eller feber. Hun skal ha videre poliklinisk oppfølging hos revmatolog, lungelege og gastroenterolog.

Diskusjon

Den aktuelle pasienten hadde ryggsmertor og ny og annen karakter enn hun tidligere hadde hatt, uten bedring av konservativ behandling. Det ble funnet indikasjon for bildediagnostikk for å utelukke underliggende sykdom. MR avbilder beinmargens bløtdelskomponenter direkte og er sensitiv for påvisning av patologiske prosesser i skjelettet (5). Infiltrasjon i beinmarg ved MR er et lite spesifikt funn som ses ved flere tilstander i skjelettet (4). Et histologisk bilde med ikke-nekrotiserende granulomer, som hos vår pasient, kan forekomme ved sarkoidose, malignitet og infeksjoner (10). Diagnosen sarkoidose sikres ved biopsi (11), og det er foreslått kliniske diagnosekriterier for sarkoidose (ramme 1) (11).

Sarkoidose er en systemisk inflammatorisk sykdom av ukjent etiologi, karakterisert av patologisk granulomdannning i affiserte organ (2, 8, 11). Patogenesen er bare delvis kartlagt (12, 13). Lungene angripes oftest, og mer enn 90 % har lungeforandring (7). Beinmargaffeksjon er sjelden, både som isolert manifestasjon eller som ledd i mer utbredt sykdom (14, 15). En studie fra 2014 viste at i gruppen med

beinmargaffeksjon hadde 90 % affisert bekken og lumbosakralcolumna (16). Sarkoidose i beinmarg forekommer som oftest uten hematologiske avvik (17), som hos vår pasient. Smerter relatert til beinmargaffeksjon av sarkoidose kan forekomme ved aktiv sykdom (15). Symptomatisk effekt av behandling av sarkoidose i beinmarg er ikke godt dokumentert, og prognosen avhenger av utbredelse av sykdom og grad av organpåvirkning (16, 18, 19). Kortikosteroider vil vanligvis være førstevalg dersom behandlingsindikasjon for sarkoidose foreligger.

Funn ved PET/CT førte til mistanke om patologi i gastrointestinalkanalen, og gastroscopifunn med biopsiering sammenholdt med positiv serologiprøve og påvist vevstype HLA-DQ2 gjorde at vi kunne stille diagnosen cøliaki (20). Vår pasient oppfylte fire av fem diagnostiske kriterier (ramme 2).

Cøliaki er en glutenindusert, systemisk, autoimmun sykdom (20, 21). Sykdommen blir diagnostisert både hos barn og voksne (20, 22). Det er i senere tid rettet større oppmerksomhet mot ikke-gastrointestinale symptomer og assosierte lidelser ved cøliaki (21). Studier viser at ekstra-intestinale manifestasjoner er meget vanlig (21, 22), inkludert symptomer som kan ligne revmatiske sykdommer (21). Sarkoidose og cøliaki er assosiert med bestemte vevstyper, HLA-DR3 og HLA-DQ2 (23, 24), der sistnevnte forelå hos vår pasient. En assosiasjon mellom disse to lidelsene finnes trolig (23, 24), og flere har foreslått å screene for cøliaki hos pasienter med sarkoidose (25). Det er også mulig at sykdommene

Ramme 2

Diagnostiske kriterier for cøliaki. Modifisert etter Catassi og medarbeidere (20). Fire av fem følgende kriterier må være oppfylt for å stille diagnosen cøliaki:

(Typiske) symptomer forenlig med cøliaki

Forhøyet nivå av IgA-antistoffer mot transglutaminase 2 (IgA-anti-TG2)

Enteropati ved tynntarmsbiopsi

Vevstype HLA-DQ2 eller HLA-DQ8

Respons på glutenfri kost

predisponerer for hverandre ved at uttrykket av HLA økes (23). Det er en kjent sammenheng mellom ubehandlet cøliaki og intestinale kreftsykdommer, spesielt B- og T-cellelymfom.

Pasienthistorien illustrerer utfordringene ved utredning av bekkenmerter. Økt bruk av bildediagnostikk, og spesielt MR, vil trolig føre til flere tilfeldige, patologiske funn i beinmarg (3, 15). Intervensjoner hos vår pasient var glutenfritt kosthold og tverrfaglig rehabilitering. Hun hadde tidligere forsøkt behandling hos fysioterapeut uten bedring av symptomer. Vi mener det er god grunn til å mistenke at det var cøliaki som bidro til slapphet og smerter i bekkenet og at overgang til glutenfri kost var nøkkelen til bedring av symptomene.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Mottatt 25.6.2018, første revisjon innsendt 7.1.2019, godkjent 15.2.2019.

MARTE KAREN BRATTÅS

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

HILDE KOLLSETE GJELBERG

er spesialist i patologi med fagområder lymfom- og hematopatologi samt gastrointestinal patologi.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

VERNESA DIZDAR

er spesialist i indremedisin og i gastroenterologi og er ph.d.-stipendiat.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

NILS VETTI

er spesialist i radiologi og førsteamanuensis.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LIV-TURID BERTELSEN

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

HÅKON REIKVAM

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

LITTERATUR

- 1 Ihlebaek C, Brage S, Natvig B et al. Forekomst av muskel- og skjelettlidelser i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2010; 130: 2365–8.
- 2 Lateef H, Patel D. What is the role of imaging in acute low back pain? Curr Rev Musculoskelet Med 2009; 2: 69–73.
- 3 Grønningsæter IS, Ahmed AB, Vetti N et al. Bone marrow abnormalities detected by magnetic resonance imaging as initial sign of hematologic malignancies. Clin Pract 2018; 8: 1061.
- 4 Navarro SM, Matcuk GR, Patel DB et al. Musculoskeletal imaging findings of hematologic malignancies. Radiographics 2017; 37: 881–900.
- 5 Moore SL, Kransdorf MJ, Schweitzer ME et al. Can sarcoidosis and metastatic bone lesions be reliably differentiated on routine MRI? AJR Am J Roentgenol 2012; 198: 1387–93.
- 6 Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C et al. Sarcoidosis and uveitis. Autoimmun Rev 2014; 13: 840–9.
- 7 Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM et al. Sarcoidosis. BMJ 2009; 339: b3206.
- 8 Prasse A. The diagnosis, differential diagnosis, and treatment of sarcoidosis. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 565–74.
- 9 Promteangtrong C, Salavati A, Cheng G et al. The role of positron emission tomography-computed tomography/magnetic resonance imaging in the management of sarcoidosis patients. Hell J Nucl Med 2014; 17: 123–35.
- 10 Yachoui R, Parker BJ, Nguyen TT. Bone and bone marrow involvement in sarcoidosis. Rheumatol Int 2015; 35: 1917–24.
- 11 Heinle R, Chang C. Diagnostic criteria for sarcoidosis. Autoimmun Rev 2014; 13: 383–7.
- 12 Vikse J, Ørn S, Jeroen de Romijn B et al. Kardial sarkoidose. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138: doi: 10.4045/tidsskr.17.0701.
- 13 Bjørnstad-Pedersen H. Sarkoidose – en sykdom med mange ansikter. Indremedisineren 2009; 2: 12–3.
- 14 Valeyre D, Prasse A, Nunes H et al. Sarcoidosis. Lancet 2014; 383: 1155–67.
- 15 Zhou Y, Lower EE, Li H et al. Clinical characteristics of patients with bone sarcoidosis. Semin Arthritis Rheum 2017; 47: 143–8.
- 16 Sparks JA, McSparron JJ, Shah N et al. Osseous sarcoidosis: clinical characteristics, treatment, and outcomes—experience from a large, academic hospital. Semin Arthritis Rheum 2014; 44: 371–9.
- 17 Hameed OA, Skibinska M. Scar sarcoidosis with bone marrow involvement and associated musculoskeletal symptoms. BMJ Case Rep 2011; 2011: bcr0220113863.
- 18 Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med 2007; 357: 2153–65.
- 19 Patel SR. Systemic sarcoidosis with bone marrow involvement responding to therapy with adalimumab: a case report. J Med Case Rep 2009; 3: 8573.
- 20 Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. Am J Med 2010; 123: 691–3.
- 21 Laurikka P, Nurminen S, Kivelä L et al. Extraintestinal manifestations of celiac disease: Early detection for better long-term outcomes. Nutrients 2018; 10: E1015.
- 22 Rampertab SD, Pooran N, Brar P et al. Trends in the presentation of celiac disease. Am J Med 2006; 119: 355.e9–14.
- 23 Hwang E, McBride R, Neugut AI et al. Sarcoidosis in patients with celiac disease. Dig Dis Sci 2008; 53: 977–81.
- 24 D'Ercole C, Zullo A, Bragazzi MC et al. Sarcoidosis and coeliac disease: do not forget the association! Intern Emerg Med 2012; 7 (suppl 1): S25.
- 25 Gill D, Mann K, Lyons M et al. Screening of celiac disease in patients with sarcoidosis? Am J Med 2017; 130: e249–50.



Because acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP) is a medical emergency, diagnosing and starting treatment early may help guard against the high risk of early, preventable deaths in aTTP.¹

1. Marie Scully, Beverly J. Hunt, Sylvia Benjamin et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British Journal of Haematology*, 2012, 158, 323–335.

SANOFI GENZYME 

sanofi-aventis Norge AS • Prof. Kohtsvei 5-17 • 1366 Lysaker • Tlf: 67 10 71 00 • www.sanofi.no
GZNO.CAPL.19.04.0089 • Date of approval: April 2019

JENS VIKSE

jensvikse@gmail.com
Seksjon for klinisk immunologi
Stavanger universitetssjukehus

SVEIN JOAR AUGLÆND JOHNSEN

Seksjon for klinisk immunologi
Stavanger universitetssjukehus

BJØRNAR RØNNING

Nyreseksjonen
Stavanger universitetssjukehus

KLAUS WILDHAGEN

Seksjon for klinisk immunologi
Stavanger universitetssjukehus

KJARTAN BRYNE

Seksjon for klinisk immunologi
Stavanger universitetssjukehus

ROALD OMDAL

Seksjon for klinisk immunologi
Stavanger universitetssjukehus

Klinisk institutt 2
Det medisinske fakultet
Universitetet i Bergen

Tubulointerstitiell nefritt og uveitt-syndrom

Uveitt og akutt nyresvikt kan ses ved flere immunologiske systemsykdommer. Her presenteres en ung mann med et sjeldent inflammatorisk okulorenalt syndrom.

En mann i 30-årene ble av fastlege henvist til sykehus for utredning grunnet to måneder med slapphet, flanksmerter og 10 kg vekttap. Tre måneder tidligere var han blitt behandlet for førstegangs bilateral fremre uveitt, men var ellers frisk. Blodprøver ved innleggelse viste anemi, leukocytose med eosinofili samt forhøyet kreatinin og inflammasjonsmarkører (tabell 1).

Bilateral uveitt, nyresvikt, forhøyede inflammasjonsmarkører og vekttap gav mistanke om immunologisk betinget systemsykdom. Røntgen thorax viste ingen sarkoidesuspekte forandringer, og angiotensinkonverterende enzym (ACE) i serum var normal. Han hadde normal tåre- og spyttproduksjon, og det var ingen symptomer eller funn som gav mistanke om systemisk lupus erythematosus, småkarsvaskulitt eller Behçets sykdom. HLA-

B27 var negativ, og han hadde ikke korsrygg-smarter, daktylitt, eller entesitt som pekte i retning spondyloartritt.

Immunologiske analyser, inkludert revmatoid faktor, antistoffer mot sykliske citrulinerte peptider (anti-CCP), antinukleære antistoff og antinøyetrofile cytoplasmiske antistoff (ANCA) var normale. Mikrobiologiske analyser gav ikke holdepunkt for hiv, syfilis, toksoplasmose, tuberkulose, cytomegalo-, varicella-zoster- eller Epstein-Barr-virusinfeksjon.

Albumin-kreatinin-ratio i urin var 3,8 (ref. 0–3 mg/mmol). Urinmikroskopi viste 5 leuko-

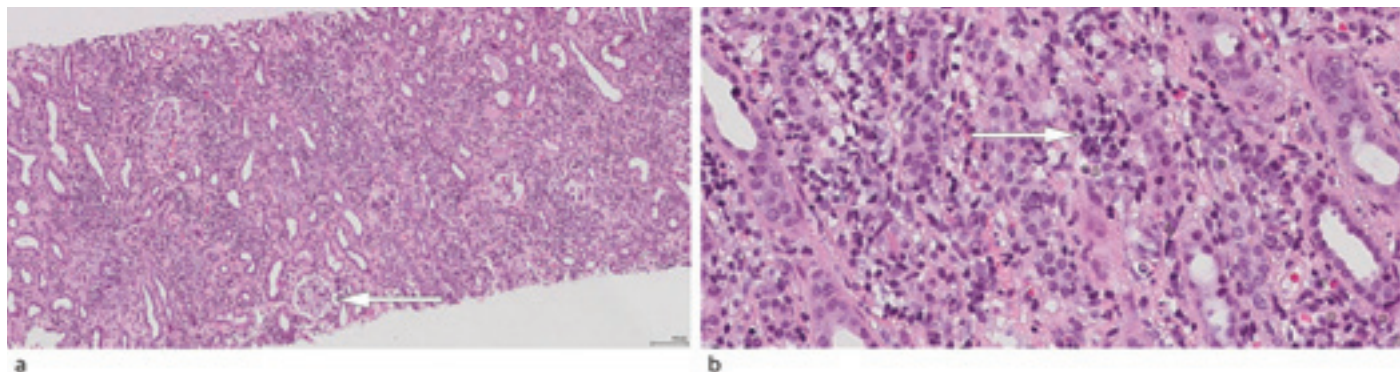
cytter og 5 isomorfe erythrocytter per synsfelt samt nyretubuliceller og hyaline sylindere med inklusjoner.

Konstellasjonen av bilateral fremre uveitt, anemi, eosinofili, forhøyede inflammasjonsmarkører og nyresvikt med lavgradig proteinuri og ikke-nefrittisk urinsediment gav mistanke om tubulointerstiell nefritt og uveitt (TINU)-syndrom.

Nyrebiopsi avdekket kraftig tubulointerstiell nefritt (figur 1 a og b), som støttet diagnosen. Det ble igangsatt behandling med perorale kortikosteroider, og ved kontroll to måneder senere hadde han normal urinmikro-

Tabell 1 Pasientens blodprøveverdier ved innleggelse.

| Blodprøve | Verdi (referanseområde) |
|--|-------------------------|
| Hemoglobin (g/dl) | 11,1 (13,2–16,5) |
| Leukocytter ($\cdot 10^9/l$) | 10,4 (3,9–9,8) |
| Eosinofile granulocytter ($\cdot 10^9/l$) | 0,71 (0,03–0,44) |
| Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$) | 228 (60–105) |
| Glomerulær filtrasjonsrate (GFR) (ml/min/1,73 m ²) | 32 (89–143) |
| C-reaktivt protein (CRP) (mg/l) | 19 (< 7) |
| Senkningsreaksjon (mm/time) | 49 (< 15) |



Figur 1 a) Histologisk snitt av nålebiopsi fra nyre farget med hematoksylin-eosin (HE), 100 x forstørrelse. Bildet viser kortikalt nyrevev med kraftig betennelse interstitielt. Glomeruli (pil) er upåfallende. b) Samme snitt ved 400 x forstørrelse. Betennelsen domineres av lymfocytter, i tillegg til en del plasmaceller, histiocytter og enkelte eosinofile granulocytter. Betennelsen griper tydelig over på tubuli (pil).

skopi, hemoglobin, kreatinin og inflammasjonsmarkører.

Diskusjon

Tubulointerstitiell nefritt og uveitt-syndrom kan diagnostiseres hos pasienter med uveitt og tubulointerstitiell nefritt hvor andre systemiske sykdommer med tilsvarende okulorene manifestasjoner som sarkoidose, Behçets sykdom, ANCA-assosierte vaskulitter, systemisk lupus erythematosus, Sjögrens syndrom og tuberkulose har blitt utelukket (1, 2). Tilstanden ble først beskrevet i 1975 (3), og det er rapportert i overkant av 200 tilfeller (4). I en oversiktsartikkel med 133 pasienter var median alder ved diagnosetidspunkt 15 år (2).

Årsaken til syndromet er ukjent, men det er antatt å være en autoimmun tilstand som oppstår hos genetisk predisponerte individer etter eksponering for en eller flere utløsende miljøfaktorer (1). Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID), antibiotika og infeksjon med blant annet *Chlamydia trachomatis* har blitt anført som utløsende årsak (5). Celler i nyretubulus og øyets strålegeme deler likhetstrekk

i transport av elektrolytter, og det er postulert at disse cellene kan ha kryssreaktive autoantigener som gir en organspesifikk okulorene inflammasjonsprosess (6). En annen hypotese er at C-reaktivt protein (CRP), som vanligvis forekommer som et sirkulerende pentamer-molekyl, kan bindes til lipider i vev og dissosiere til en monomerisk form – mCRP. Dette medfører en konformasjonsendring som avdekker neoantigener i CRP som immunforsvaret kan reagere mot (7). Ved tubulointerstitiell nefritt og uveitt-syndrom er det beskrevet høye konsentrasjoner av mCRP i tubulointerstitium samt serum-anti-mCRP-antistoffer som samlokaliserte med mCRP i uvea og interstitium (6). T-cellemedierte prosesser antas også å bidra i patogenesen, basert på immunhistokjemiske funn av tubulointerstitiell infiltrasjon av CD4+ og CD8+ T-celler (2, 8).

Den vanligste presentasjonen er uveitt og akutt nyresvikt, ofte ledsaget av feber, slapphet, ledd- og flankesmerter (1). Akutt bilateral fremre uveitt er hyppigste okulære fenotype, men bakre uveitt og panuveitt er også beskrevet (5). Blodprøver viser ofte anemi, eosinofili og forhøyede inflammasjonsmarkører. Urinundersøkelse kan avdekke steril pyuri, hema-

turi og proteinuri, og nyrebiopsi vil vise tubulointerstitiell nefritt (1). Øyemanifestasjonene oppstår som regel mellom 2 måneder før og 12 måneder etter nyreaffeksjonen (2).

Både tubulointerstitiell nefritt og uveitt kan være organtruende manifestasjoner som krever rask behandling. Ved tubulointerstitiell nefritt og uveitt-syndrom blir nyreaffeksjonen ofte beskrevet som mild og selvbegrensende, men i en studie med 35 voksne pasienter hadde 69 % kronisk nyresykdom ett år etter diagnosetidspunktet (5). Okulær affeksjon kan være tilbakevendende, og om lag halvparten får residerende uveitt (2, 5). Uveitt behandles med topikale (og/eller perorale) steroider og topikalt mydriatikum, mens tubulointerstitiell nefritt behandles med systemiske steroider med eller uten steroidsparende medikamenter (2).

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Vi takker Vebjørn Kvikstad, overlege ved Avdeling for patologi, Stavanger universitetssjukehus for bildet av pasientens nyrebiopsi.

Mottatt 25.10.2018, første revisjon innsendt 25.1.2019, godkjent 26.2.2019.

JENS VIKSE

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

SVEIN JOAR AUGLÆND JOHNSEN

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

BJØRNAR RØNNING

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

KLAUS WILDHAGEN

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

KJARTAN BRYNE

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

ROALD OMDAL

er spesialist i indremedisin og i revmatologi og professor i indremedisin. Han er leder for Klinisk immunologisk forskningsgruppe.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Okafor LO, Hewins P, Murray PI et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a systematic review of its epidemiology, demographics and risk factors. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 128.
- 2 Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 195–208.
- 3 Dobrin RS, Vernier RL, Fish AL. Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveitis. A new syndrome. *Am J Med* 1975; 59: 325–33.
- 4 Clive DM, Vanguri VK. The Syndrome of Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis (TINU). *Am J Kidney Dis* 2018; 72: 118–28.
- 5 Legendre M, Devilliers H, Perard L. Clinicopathologic characteristics, treatment, and outcomes of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in adults: A national retrospective stroke-compliant study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3964.
- 6 Tan Y, Yu F, Qu Z et al. Modified C-reactive protein might be a target autoantigen of TINU syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 93–100.
- 7 Eisenhardt SU, Thiele JR, Bannasch H et al. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties. *Cell Cycle* 2009; 8: 3885–92.
- 8 Kobayashi Y, Honda M, Yoshikawa N et al. Immunohistological study in sixteen children with acute tubulointerstitial nephritis. *Clin Nephrol* 1998; 50: 14–20.

ANNONSE



Nytt fra NAV

Rask beskjed til pasienten ved feil i sykmeldingen

Nå får sykmeldte pasienter automatisk beskjed hvis en digital sykmelding blir avvist på grunn av feil. Pasientene får melding på sms eller e-post med oppfordring om å logge seg inn på nav.no. Inne på **Ditt sykefravær** får de se hva som er årsaken. Dermed får pasienten den samme informasjonen som legen, på samme tidspunkt. Eksempler på feil som fører til at sykmeldinger ikke blir godkjent:

- Hoveddiagnose eller annen fraværsgrunn mangler.
- Utdypende opplysninger ved 7, 17 eller 39 uker mangler.
- Sykmeldingen er tilbakedatert mer enn det som er tillatt.
- Sykmeldingsperiode mangler.
- En avventende sykmelding mangler innspill om tilrettelegging.

Én eller flere sykmeldinger?

Noen pasienter har flere arbeidsforhold, også hos samme arbeidsgiver. Husk at det må skrives én sykmelding for hvert arbeidsforhold som pasienten skal sykmeldes fra. Kanskje det er mulig å jobbe som vanlig i et av dem?

For mer informasjon se www.nav.no/lege

La oss være pragmatiske

Randomiserte forsøk bør veilede beslutninger i klinisk praksis, men klinisk praksis bør også veilede utformingen av randomiserte forsøk.

Anta at vi skal vurdere et nytt medikament som påvirker beintettheten. Medikamentet ble testet i et klinisk forsøk som inkluderte kvinner i alderen 60–65 år med osteoporose. Kvinnene tok ingen legemidler før studien startet, og de ble randomisert til det nye medikamentet eller placebo. Det primære utfallet var beintetthet etter ett år, målt med røntgen. Medikamentet viste klar bedring i beintetthet, og studien avdekket ikke alarmerende bivirkninger.

Det er likevel ikke opplagt at studien er viktig for behandlingen av osteoporose i praksis, fordi den ikke er skreddersydd for å svare på et klinisk problem. Med andre ord kan vi si at studien mangler *pragmatiske* trekk (1). Disse trekkene kan oppsummeres i tre hovedpunkter: det å favne bredt, ha et utfall som betyr noe og ha realistisk oppfølging.

Favne bredt

For at et randomisert forsøk skal være pragmatisk, bør det inkluderes pasienter som tilsvare pasientene i en vanlig klinisk hverdag. Studien bør altså ha god ytre validitet. Et problem med osteoporosestudien er at den inkluderte en snever gruppe pasienter: Mange kvinner med osteoporose tar minst ett annet legemiddel og er eldre enn 65 år. Noen av pasientene med osteoporose er menn. For forskerne var det praktisk å velge den snevre gruppen, for det fører gjerne til mindre statistisk usikkerhet. Dessuten har kvinnene i studien antakelig lavere risiko for bivirkninger, blant annet fordi de ikke tok andre legemidler.

Et utfall som betyr noe

Utfallet i pragmatiske studier skal være direkte relevant for pasientene. For forskerne var det nyttig å se på beintetthet, fordi medikamen-

tets virkestoff var ment å påvirke beintettheten direkte. Men de færreste pasienter er interessert i beintetthet i seg selv. Et klinisk relevant utfall kunne vært antallet som fikk lårhalsbrudd.

Når vi analyserer randomiserte forsøk, er det viktig å tenke på hvordan effekter presenteres. Relative effektmål oppgis ofte i kliniske studier. For eksempel brukes hasardratioer hyppig, men de færreste forskere, klinikere eller pasienter skjønner hvordan de skal tolke en hasardratio. Derfor er det mye mer *pragmatisk* å oppgi et effektmål som folk forstår. Den absolutte risikoen for lårhalsbrudd ved ett eller flere tidspunkt er noe de fleste forstår. Dessuten er per protokoll-effekter ofte mer relevante for pasienter enn behandlingsintensjonseffekter, selv om sistnevnte kan tolkes kausalt under svakere forutsetninger (2).

«Spørsmålet som er mest klinisk relevant, er sjelden spørsmålet som er lettest å besvare»

Realistisk oppfølging

For det tredje bør et pragmatisk forsøk foregå i en realistisk klinisk setting. En kirurgisk operasjon bør for eksempel gjøres av kirurger i en vanlig sykehushverdag. Etter en intervensjon bør pasientene også følges opp på samme måte som i en klinisk hverdag. Sammenliknet med tradisjonelle randomiserte forsøk, er det derfor fare for at etterlevelsen blir dårligere og frafallet større.

Placebo og pasientblinding er heller ikke pragmatiske trekk. Selvsagt er placebo og pasientblinding nyttig for å sikre intern gyldighet, men placebo er ikke et realistisk behandlingsalternativ: I en vanlig klinisk hverdag må vi gjerne velge mellom to eller flere behandlinger, og det er mer relevant å sammenlikne behandlingene direkte. Pasientenes motivasjon for å følge studieprotokollen kan også påvirkes av at de ikke vet om de får behandling eller placebo. Dessuten er det praktisk vanskelig å gi placebo i en vanlig klinisk hverdag, f.eks. kan ikke placebotabletter hentes på et vanlig apotek.

En kunstig todeling

For mer enn 50 år siden foreslo forskerne Schwartz og Lellouch (3) et skille mellom pragmatiske forsøk og forklaringsforsøk (explanatory trials). Det pragmatiske forsøket skal svare på et klinisk relevant spørsmål, og dermed skal det pragmatiske forsøket direkte hjelpe beslutningstakere, for eksempel leger. De pragmatiske trekkene jeg har diskutert er kjennetegn ved et pragmatisk forsøk.

Forklaringsforsøket har som mål å vise at en behandling fungerer i *prinsippet*. Disse forsøkene er ofte konstruert slik at sjansen for å oppdage en effekt er maksimal. Derfor rekrutteres individer med høy risiko for primærfallet og lav risiko for bivirkninger. Utfallsmålet er gjerne direkte knyttet til behandlingens virkningsmekanisme.

Todelingen mellom forklaringsforsøk og pragmatiske forsøk er nok kunstig. De fleste studier befinner seg på en skala mellom å være forklarende og pragmatiske. Mange studier som smykker seg med ordet pragmatisk, er heller ikke så klinisk relevante som de gir inntrykk av (4). Jeg tror uansett det er bra at begrepet pragmatisk har blitt en slags hedersbetegnelse, og det er ofte riktig å etterstrebe pragmatiske trekk. Men pragmatisme stiller større krav til forskerne. Analysene må gjøres varsomt, blant annet på grunn av mangel på placebo, ingen blinding, stor heterogenitet og mye frafall. Spørsmålet som er mest klinisk relevant, er sjelden spørsmålet som er lettest å besvare.

MATS JULIUS STENSRUD

m.j.stensrud@medisin.uio.no

er lege, statistiker og postdoktor ved Avdeling for biostatistikk, Universitetet i Oslo. Han er Fulbright-stipendiat på Harvard School of Public Health.

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

LITTERATUR

- 1 Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med* 2016; 375: 454–63.
- 2 Stensrud MJ. Er det intensjonen som teller? *Tidsskr Nor Legeforen* 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.18.0956.
- 3 Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis* 1967; 20: 637–48.
- 4 Dal-Ré R, Janiaud P, Ioannidis JPA. Real-world evidence: How pragmatic are randomized controlled trials labeled as pragmatic? *BMC Med* 2018; 16: 49.

Endelig hjerne – uendelig univers

I 80 år har Trond Sætre vært en nysgjerrig mann. Dette er en fortelling om vitebegjær, familieliv og eksistensens store og små spørsmål.

Når vi møtes til intervjuet, er det med hans 45 år som lege i Vesterålen som bakteppe.

I tillegg kommer en livstid med nysgjerrighet.

Som matematiker, med formlenes uendelige univers. Som fysiker, der det umulige er mulig. Som lege, med et dypdykk i biologien. Som psykiater, i møte med menneskesjelen.

Kommunikasjonen i forkant av møtet har vært forbeholdt kort tekst på meldinger eller mail. Internett har vært til liten hjelp. Det er knapt så det lar seg gjøre finne spor av denne mannen på verdensveven.

Notat: «27/10–18, 05.44: Hvorfor ønsker Tidsskriftet å intervju meg, har jeg noe å bidra med? Jeg er nylig blitt 80 år, og fyller tiden sammen med Anna, leser mye, bl.a. papir-

utgave av Klassekampen og Aftenposten, lokale aviser, The Guardian på nettet. P.t. også en intens periode med matematikk. Spesifikk legefaglig litteratur er lagt unna, men følger litt med i Tidsskriftet. Ellers trefte vi gode venner, er friske og har et godt liv. Nyter naturen og turlivet i Vesterålen.»

Noen uker etter at vi møttes, sendte Trond meg en redigert utgave av lista han kastet et blikk på fra tid til annen under intervjuet. Det er et dokument på 5 463 ord, formulert på 13 tettskrevne sider, med tankestrømmer, ideer og konkrete resonnementer han skrev i månedene som fulgte etter at han takket ja til å stille til intervju. Store og små tema som opptar ham.

Det er utdrag fra disse notatene som har fått sin plass stedvis i teksten. Mye av Trond Sætre fortelles nemlig best gjennom hans

egen indre og undrende monolog, ispedd øyeblikk og sitater fra da vi møttes.

Summen er et saklig sammensurium.

Men slik opplever jeg også Trond.

Vitenskapsdrømmen

Historien om Trond Sætre starter i Bagn i Valdres, der det var krigshandlinger rett utenfor husveggene april dagene 1940. Han ble født i 1938, to år før familien ble drevet på flukt. I dag sitter han igjen med noen minner og mange fortellinger fra barneårene under krigen. Flukten, og fellesskapet som oppsto da de gjemte seg unna i kjellerne i ly for kuler og granater når det stod på som verst, er blant det som sitter igjen.

Veien gikk i rykk og napp fra urolighetene i Valdres til Rena, og så til Modum der far fikk jobb som ingeniør på avisfabrikk.

Det var ingeniør mange så for seg at unge



Trond en dag skulle bli. Hjemme hadde han alle forutsetninger for å finne veien inn i de praktiske fagene. I familiens bolig, som var mer enn romslig nok, fikk Trond Sætre plass til drømmen om en gang å bli vitenskapsmann. Han hadde sitt helt egne laboratorium og fikk forsøksvis fordype seg i grunnstoffenes verden med et rom fylt av kjemikalier og apparaturer.

Interessen for kjemi og de minste byggesteinene holdt ham gående lenge, helt til han nådde midten av tenårene. Da oppdaget han en verden under bakken. På Modum betød det en verden av uendelige muligheter for geologisk utforskning i gruveganger.

Fastholdt i drømmen om å være en vaskekte vitenskapsmann var det klart han valgte realfagsstudier.

På Universitetet i Oslo startet det med geologi og kjemi, som raskt ble fysikk og matematikk, og endte med en fascinasjon for den mer abstrakte kvantemekanikken og Einsteins relativitetsteorier. Trond ble cand.real. i 1967.

– Hovedoppgaven var om dislokasjoner i krystaller. Jeg trivdes med fysikk, men i midten av 1960-årene hadde jeg lest om DNA og ble tent på biologi og genetik.

Det startet som en nær impulsiv søknad på medisinstudiet, men i 1968 ble han medisinstudent på ekte.

I 1973 kunne han også inneha tittelen cand.med.

Et liv for to

Notat: «1/11-18: Forestående portrettintervju har gjort meg selvopptatt. Men det har jeg vel alltid vært. Jeg har familie og gode venner, og vil ikke være dem foruten. De betyr mye for meg. Men jeg trives også alene, f.eks. på turer i naturen. Naturopplevelsene er størst når jeg er alene, men da savner jeg noen å dele opplevelsene med.»

Sætre møter oss som fagperson, men hans vei har i stor grad sitt utspring i tosomheten med Anna. Siden de møttes i Oslo har de to delt livet, stiftet familie og flyttet nordover. Hun som sykepleier, han som lege, sammen som foreldre.

Vi befinner oss langt fra mørket, musikken og mystikken i Dovrehallen, der de to møttes under studietiden i Oslo. Da Trond var ferdig med medisinstudiet og familien på fem pakket Renaulten og dro nordover, ble det en avgjørelse for livet.

Paradigmeskiftet

Hjemme hos Trond og Anna er kaffen servert.

– Først hadde jeg ingenting å snakke om, men nå har jeg altfor mye å si, sier Trond Sætre.



TROND SÆTRE

Født 29. september 1938

Gift med Anna, tre barn

Cand.real., hovedfag fysikk 1967

Legestudium Oslo 1968–73

Turnus Stokmarknes og Hadsel 1973–74

Assistentlege Stokmarknes sykehus, medisinsk avdeling 1975–76

Distriktslege Hadsel kommune 1976–90

Utdanning psykiatri (Blakstad, Dikemark, Stokmarknes) 1990–94

Overlege Vesterålen DPS 1994–2015

Vikaroverlege Vesterålen DPS 2017–18

Han sitter i gyngestolen, og har funnet fram ei liste. Vi har ryddig tatt oss fra barndommen til Nord-Norge.

Nå har han plassert brillene høyt på hodet og studerer mobilskjermen.

Jeg ser meg rundt i det lune stuerommet. Lysene her inne flyter varmt over i det kalde skumringslyset der ute. Blått hav og fjell i det fjerne. Fjellene i Vesterålen er ikke så spisse og kvasse som lenger sør vest i havgapet. Hvis Lofotveggen gir huggetenner og gapende kjeft, er Vesterålen jekslene som fordøyer restene av storm fra storhavet utenfor.

– Jeg har ikke noe stort prosjekt eller noen bragder å vise til. Men jeg har mine tanker om ting som rører seg i tiden, filosofiske betraktninger og ideer. Notatene er litt rotete. Første notat: «Mitt tvisyn», sier Sætre. – Aasmund Olavsson Vinje?

– Ja, stemmer, etter han ja. Og neste punkt er «Jordas undergang», deretter «Freud og Einstein».

Sætre tenker seg om et øyeblikk, før han lar brillene falle på plass og beslutter å ta fart inn i det 20. århundret.

– Det skjedde mye rundt århundreskiftet, både innen matematikk, fysikk, kosmologi, psykiatri og kunst. Kvantemekanikken brøt med den gamle fornuften. Tid og rom, årsak og virkning var ikke determinert som før. I samme tidsrom oppsto den moderne og abstrakte kunsten med Picasso, Freud utviklet sine teorier om indre konflikter, drømmer og det ubevisste. Kraepelin beskrev og klassifiserte psykososer mer spesifikt.

Sætre leser opp, føyer til og tenker høyt før vi beveger oss mot hans faglige forkjærlighet: psykiatrien.



Menneskets mørke materie

Notat: «1/1/19: Legeyrket er fylt av store og små etiske situasjoner: Mitt inntrykk er at mentalt og sosialt bedre fungerende pasienter oftere får rett til psykoterapi enn andre da de vurderes som 'velegnet' for terapi. Er det slik at de som har utviklet og de som gir psykoterapi har mer til felles med velegnede pasienter? Har vi som er leger og psykologer samme evne til empati for pasienter fra alle samfunnslag og alle slags pasienter?»

– Som nyutdannet lege så jeg ikke på meg selv som blivende psykiater. Men faget virket interessant. Som allmennlege følte meg litt hjelpeløs når pasienter ba om samtalerapi, og det var da langt fra distriktet til spesialistene i Bodø.

Møtet med det psyke mennesket fascinerte Sætre. Etter å ha tatt noen praksisperioder i psykiatrien for å forbedre seg selv som allmennlege, innså han etter hvert at han var i ferd med å bli psykiater.

Og slik ble det. I 1994 var han ferdig psykiatrisk overlege på Stokmarknes.

Angst, depresjon og suicidalitet engasjerte ham. Selv om det alltid er en øvelse i stor usikkerhet.

– Som fagperson er det viktig å klare å skille mellom selvmordsrisiko her og nå og risiko over tid, sier Sætre.

– Det har vært mye fokus på selvmord og suicidalitet i min tid som psykiater. Vi er langt mer oppmerksom på det i dag enn før. Men det er langt mellom hvert selvmord, og når det skjer, kommer det som et sjokk for både familie og behandler.

Notat: «22/12–18: Suicid, et brutalt møte med døden. Følelse av skyld. Som psykiater føler man seg ofte alene og personlig ansvarlig når 'min' pasient begår selvmord. Ved uventet dødsfall i somatisk helsetjeneste oppleves ansvaret delt på mange, pga. svikt i teknologien og pga. 'livets gang'. Men hvordan forholde oss til kronisk suicidale pasienter som vi tror en dag vil lykkes i å ta sitt liv? Nei det er ikke lett.»

Legeyrkets kall er å verne om det levende – og sårbarheten i livet selv. Når døden kommer nært på livet innenfor legefrakken, er det tungt å være menneske og medisiner på samme tid.

I 1998 fikk familien Sætre oppleve sorgen selv.

Tomas, den yngste sønnen til Trond og Anna, tok sitt eget liv.

Tomas var en ung mann, en sønn, en bror og en medisinstudent i Tromsø.

– Midt i studiet tok han seg fri ett år. Han var deprimert og hadde trolig avbrutt samtaler hos psykolog i Tromsø. Jeg hentet ham hjem etter et suicidforsøk, og hjemme gikk det bedre. Han var mer aktiv og begynte å forberede seg på å gjenoppta studiet. Vi var optimistiske, men han var fortsatt ikke frisk. Jeg prøvde å få ham til å gå med på behandling eller innleggelse, men han mente at det ikke hadde noen hensikt. Jeg følte at Tomas var i trygge hender, her hos oss. Men det var han altså ikke. Det er fortsatt et sår som ikke er grodd, for oss begge to, og for alle i familien. Støtte og oppmerksomhet fra venner har betydd mye, også Tomas sine venner.

Trond Sætre forteller i knappe ordelag, og er var for at historien og sorgen eies av flere enn ham alene.

Men han medgir at han i dette forumet kan dele hvordan han som fagperson opplevde tapet og skyldfølelsen i ettertid.

– Som psykiater har jeg tenkt at jeg burde ha skjont det. Han var fortsatt deprimert og hadde jo gjort et selvmordsforsøk tre uker tidligere. Men han var blitt mye bedre. Ting fungerte rimelig bra, og han begynte å tenke framover. Så skjedde det: brått, uventet og brutalt.

Det uendelige universet

Notat: «7/2/19: (...) Det kan hende jeg er blitt vel pratsom? Det er så mye jeg vil dele. Om det jeg leser, eller det som romsterer i mitt hode. Samvær med familie og gode venner betyr mye. Natur og friluftsliv tar også mye av min tid, til beins om sommeren og på ski om vinteren. Sliter meg opp bratte bakker til svære og flotte

utsikter og herlig nedtur i myk snø, med skrekkblandet fryd.»

Han tenker mye, Trond Sætre. Da vi avtalte å møtes, var han tidlig klar på at han «ikke er sosialt anlagt», som han selv sier. Han er ikke en mann for «småprat eller den slags».

Men han har mye å dele. Fra sorg til refleksjon. Fra en fascinasjon til den neste. Fra ett argument til et annet.

Vi gjør en reise gjennom tanker og tvil. Og vender tilbake til tvisynet.

– Jeg har en tendens til å forstå den jeg er uenig med.

– Det er jo ikke alle forunt å tenke over den andres argument?

– Nei, men jeg lar meg ikke så lett hisse opp. Det gjør at jeg kan ta til meg nye synspunkter og ikke kjempe for alltid å ha rett. Men blir jeg følelsesmessig berørt, kan tankene låse seg.

Sætre forklarer. Han kan være uenig med mange, men også ønske å forstå hvordan de tenker. EF-striden på venstresiden er et eksempel. Både i 1970-årene og i 1994 var han motstander, men nå heller han mot å se på EU som fredsskapende.

– Selv om jeg aldri har stemt Høyre, har jeg sympatier med Angela Merkel og mange med henne. Poenget er at det uten tvisyn kan bli fanatisme og vi glemmer å se den andre siden.

Selv etter 80 år er Sætre på jakt etter nye spørsmål.

Notat: «Er rom og tid endelige? Eller uendelige? Fins det noe skapende prinsipper, f.eks. en Gud? Eller kan alt forklares med tilfeldigheter. Som Darwins lære om evolusjon? Jeg tror vi mennesker aldri vil få klarhet i dette. Vår fantastiske hjerne er tross alt endelig i et trolig uendelig tid-rom-univers.»

CHRISTINA SVANSTRØM

christina@svanstrom.no

Scandiatransplant 50 år – et vellykket nordisk samarbeid om organtransplantasjon

Scandiatransplant, den nordiske utvekslings- og samarbeidsorganisasjonen for organtransplantasjoner, fyller 50 år i år. Blant de over 2 000 organtransplantasjonene som utføres årlig i medlemslandene, kommer mange av organene fra en nylig avdød donor i et naboland. Scandiatransplant har medvirket til at nordisk transplantasjonsmedisin er blant de aller beste internasjonalt.

Det største problemet ved alle organtransplantasjoner der giver og mottaker ikke er arvemessig identiske, er avstøtningsreaksjoner. Å hemme eller helst forhindre slike reaksjoner er helt sentralt for et vellykket resultat. Etter initiativ fra kirurgen Lars Erik Gelin (1920–80) ved Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg ble det fra 1966 avholdt noen uformelle møter mellom leger som arbeidet med nyretransplantasjoner ved Sahlgrenska sjukhuset og Århus Kommunehospital, for å diskutere dette og andre felles problemer. Samtidig hadde man da fått de første holdpunktene for at uforlikelighet mellom giver og mottaker for HLA-vevstyper (HLA = humant leukocyttantigen) var en viktig årsak til avstøtningsreaksjoner (ramme 1).

Det er ofte vanskelig å finne frem til en mottaker som har tilnærmet de samme HLA-vevstypene som en ubeslektet, nylig avdød giver. Det må også være ABO-blodtypeforlikelighet mellom giver og mottaker. Våren 1968 oppsøkte derfor den danske immunologen Flemming Kissmeyer-Nielsen (figur 1) og den unge norske HLA-forskeren Erik Thorsby daværende helsedirektør i Norge, Karl Evang (figur 2). De foreslo at det ble etablert et nordisk samarbeid om nyretransplantasjoner, hvor alle pasienter i Norden som ventet på en ny nyre fra en

ubeslektet, nylig avdød giver, ble ABO-blodtypet og HLA-vevstypet, og registrert i et felles nordisk register. Ved å ha mange mottakere å velge mellom ville det bli lettere å finne frem til HLA-forlikelige mottakere av nyrer fra en nylig avdød giver. Det årlige møtet mellom de nordiske helsedirektører skulle avholdes i Oslo samme år. Evang var som kjent en meget innflytelsesrik helsedirektør. Kissmeyer-Nielsen og Thorsby antok derfor at om de fikk overbevist ham

«Om pasienten fantes i et annet nordisk senter, ble nyren fløyet dit»

om betydningen av et nordisk samarbeid, var mye vunnet.

Evang lot seg overbevise. På det etterfølgende nordiske helsedirektørmøtet ble derfor Nordisk ekspertkomite for nyretransplantasjoner opprettet, hvor hvert nordisk land ble bedt om å oppnevne tre medlemmer hver. (Se ramme 2 for de første medlemmene.) De var alle pionerer innen utviklingen av nordisk transplantasjonsmedisin. De norske medlemmene var Leif Efskind (1904–87), professor i kirurgi ved Rikshospitalet, Ole Jacob Malm (1910–2005), professor

i patofysiologi ved Ullevål sykehus, og Erik Thorsby, assistentlege samme sted. Efskind hadde utført den første nyretransplantasjonen i Norge og i Norden allerede i 1956 (1). Malm var sentral i den første nyretransplantasjonen ved Ullevål sykehus i 1963, en transplantasjon som var meget vellykket (1). Fra 1971 ble det også oppnevnt et medlem fra Island. Nordisk råd påtok seg å dekke komiteens utgifter.

Det første konstituerende møtet i komiteen ble holdt i Göteborg i februar 1969. Ved neste møte i juni samme år ble Audun Flatmark (1926–2004), nyansatt transplantasjonskirurg ved Rikshospitalet, oppnevnt som komiteens sekretær. Etter hvert ble han også fullt medlem av komiteen. Flatmark var den som bygget opp den moderne transplantasjonsmedisinen i Norge (1).

Ved møtet i juni 1969 ble også Scandiatransplant formelt etablert. (Siden Finland og senere også Island var medlemmer, ble det diskutert om navnet heller burde vært Nordictransplant. Man valgte likevel Scandiatransplant.) Det ble opprettet et register ved Vevstypelaboratoriet ved Kommunehospitalet i Århus, hvor Flemming Kissmeyer-Nielsen var sjef. Pasienter i Norden som ventet på en ny nyre fra en nylig avdød giver, ble registrert med ABO-blodtype og HLA-vevstyper. Alle vevstypelaboratoriene i Norden hadde tilgang til dette registeret via fjernskriver. Når en nylig avdød giver ble tilgjengelig, ble det straks foretatt blod- og vevstyping, og det ble tatt kontakt med registeret i Århus for å finne frem til pasienter med optimal HLA-forlikelighet (figur 3). Om pasienten fantes i et annet nordisk senter, ble nyren fløyet dit.

Den nordiske ekspertkomiteen fungerte som en styringsgruppe for Scandiatransplant. Men komiteen tok også tidlig opp en rekke andre saker av stor betydning for utvikling av transplantasjonsmedisinen i Norden. Det viktigste de første årene var



Figur 1 Flemming Kissmeyer-Nilsen (1921–91). Foto: Avdelingen Blodbank og Immunologi ved Aarhus Universitetshospital.



Figur 2 Karl Evang (1902–81). Foto: NTB Scanpix

å legge forholdene til rette for at alle som hadde behov for nyretransplantasjon, kunne tilbys det. Lovgivningen vedrørende donasjon av organer fra nylig avdøde var en annen viktig sak. Flere innstillinger om disse og andre spørsmål ble oversendt de nordiske lands helsedirektører. Komiteen ble på denne måten et meget viktig samarbeidsorgan for transplantasjonsvirksomheten i Norden. Komiteen initierte og finansierte også en rekke nordiske forskningsprosjekter.

Foreningen Scandiatransplant overtar
Driften av Scandiatransplant, dvs. registeret i Århus, var ressurskrevende og trengte stadig fornyelser. Det ble forgivevis søkt om midler fra ulike kilder, inkludert myndighetene i de nordiske land. Redningen ble en donasjon på 3,2 millioner DKK fra det danske «Toyotas fond for samfundsmæssige og velgørende formaal» i 1992. Nordisk råd ønsket etter hvert at de enkelte nordiske land selv skulle overta finansieringen både av ekspertkomiteen og driften av Scandia-

transplant. Dessuten hadde man så vidt begynt utveksling også av andre organer som hjerte, lever og lunge. Ekspertkomiteen laget derfor et forslag om å opprette Scandiatransplant som et fast samarbeidsorgan for all transplantasjonsvirksomhet i Norden, til erstatning for ekspertkomiteen.

Det «nye» Scandiatransplant, døpt Foreningen Scandiatransplant, ble opprettet i 1992. Samtidig ble ekspertkomiteen avviklet. Medlemmene av Scandiatransplant er nå de nordiske transplantasjonssykehusene. Organisasjonen er derfor helt styrt av fagpersoner. Fra 2017 ble også Estland medlem. Omkostningene dekkes av de involverte sykehusene, basert på antall organtransplantasjoner foregående år. I tillegg til å tilrettelegge for utveksling av ulike organer fra nylig avdøde for transplantasjon i Norden, driver organisasjonen også mye annen virksomhet på transplantasjonsfeltet (3, 4). Det inkluderer omfattende oppfølging for å kvalitetssikre resultatene, ulike faggrupper, felles krav til infeksjonstesting av givere og mottakere, og et nettverk av faglig

Ramme 1

HLA-molekylene, eller HLA-vevstypene, sitter på overflaten av alle våre kjerneholdige celler. De finnes i svært mange ulike varianter, og ubeslektede individer har derfor oftest forskjellige HLA-vevstyper. Dersom giver og mottaker av et transplantat har forskjellige HLA-vevstyper, vil det ofte resultere i sterke avstøtningsreaksjoner, rettet mot de fremmede HLA-vevstypene hos giveren. Derfor ønsker man å finne frem til en giver som har mest mulig like HLA-vevstyper som mottakeren. Dette var særlig viktig før man fikk nye og mer effektive immunsupprimerende midler. Fortsatt er dette viktig for pasienter som har dannet antistoffer mot fremmede HLA-vevstyper, f.eks. på grunn av tidligere transplantater som er blitt avstøtt. I slike tilfeller må man finne et organ fra en giver som pasientens HLA-antistoffer ikke reagerer med, for å unngå en meget rask (hyperakutt) avstøtning.

Ramme 2

De første medlemmene av Nordisk ekspertkomite for nyretransplantasjoner.

Norge

Leif Efskind, Rikshospitalet

Audun Flatmark, Rikshospitalet (sekretær)

Ole Jacob Malm, Ullevål sykehus

Erik Thorsby, Ullevål sykehus

Sverige

Curt Franksson, Karolinska Institutet, Stockholm

Lars Erik Gelin, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Bertil Hood, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Danmark

Ole Fjeldborg, Århus Kommunehospital

Jørn Hess Thaysen, Rigshospitalet, København

Flemming Kissmeyer-Nielsen, Århus Kommunehospital

Finland

Børje Kuhlback, Helsingfors Universitets Centralsjukhus

Bjørn Lindstrøm, Helsingfors Universitets Centralsjukhus

Martti Turunen, Helsingfors Universitets Centralsjukhus



Figur 3 Sjefbioingeniør Anne Bratlie ved Vevstypelaboratoriet ved Rikshospitalet søker via fjernskriver i Scandiatransplantregisteret i Aarhus etter HLA-forlidelige mottakere til nyrene fra en nylig avdød giver. Bildet er tatt omkring 1975. Foto: Erik Thorsby

samarbeid for å styrke forskning og utviklingsarbeid på området.

Utteksling av nyrer fra nylig avdøde

Den første utvekslingen av en nyre fra en nylig avdød giver til en pasient i et annet nordisk land fant sted i mars 1969, da en nyre ble fløyet fra Göteborg til en pasient i Århus. En pasient i Norge fikk første gang en nyre fra Danmark juli 1969.

Primært prøvde man å finne mottakere som hadde de samme eller nesten de samme HLA-vevstypene som givener. Om en slik mottaker befant seg i et annet nordisk transplantasjonssenter, var det et krav at nyren måtte tilbys dette senteret. I 1971 ble hele 73 % av nyrene fra nylig avdøde givere transplantert ved et annet senter enn donorsenteret (figur 4). Men helt problemfritt var dette ikke. Noen sentre, som det norske, utførte mange nyretransplantasjoner med

levende giver (ca. 40 %), og fikk av den grunn en noe kortere venteliste enn andre sentre. Dessuten var tilgangen på avdøde givere klart større i noen land enn i andre. Dette førte til at noen sentre fikk langt lengre

«Betydningen av god HLA-forlidelighet mellom giver og mottaker var klar i 1970- og begynnelsen av 1980-årene, og ga høye utslag på transplantatoverlevelsen»

ventelister enn andre og derved langt flere organer tilsendt enn de selv tilbød. Man utviklet derfor i løpet av 1980-årene et slags «tilbakebetalingssystem». Om et senter

hadde sendt ut flere nyrer enn det hadde mottatt, skulle dette utlignes i løpet av et halvt år med nyrer av sammenlignbar ABO-blodtype og organkvalitet.

Betydningen av god HLA-forlidelighet mellom giver og mottaker var klar i 1970- og begynnelsen av 1980-årene, da immun-suppressjonen var basert på azatioprin og prednison, og ga høye utslag på transplantatoverlevelsen. Særlig var det viktig å oppnå god forlidelighet for noen «nye» HLA-vevstyper som ble oppdaget på midten av 1970-tallet, de såkalte HLA-DR-vevstypene. Dette bedret i betydelig grad transplantatoverlevelsen (1, 2).

I 1983 ble ciklosporin A («soppen fra Hardangervidda») introdusert, og senere også en rekke andre langt mer effektive immun-suppressiver. Dette medførte etter hvert liten effekt av god HLA-forlidelighet på transplantatoverlevelsen, da eventuelle avstøtningsreaksjoner vanligvis lot seg reversere med de nye midlene. Transport av nyren medførte også lengre tid uten sirkulasjon (iskemitid), noe som kunne skade nyren. De enkelte sentre ønsket derfor å kunne bruke flere «egne» nyrer selv istedenfor å måtte sende dem fra seg. Dette førte til at man innskrenket sendeplikten til kun å omfatte fullt HLA-forlidelige nyrer, og bare den ene nyren fra hver donor. Utvekslingsprosenten falt til ca. 10–15 % fra midten av 1980-årene (figur 4).

Som nevnt i ramme 1 kan noen pasienter ha utviklet antistoffer mot HLA-vevstyper, ofte pga. tidligere avstøtt(e) transplantat(er). Disse antistoffene kan være bredt reagerende, dvs. de kan reagere med mange fremmede HLA-vevstyper. Slike pasienter kan det være meget vanskelig å finne en HLA-forlidelig nyre til, og de kan derfor bli stående i årevis på ventelisten. Nå har vi fått metoder til å finne ut hvilke fremmede HLA-vevstyper pasienten *ikke* har laget antistoffer mot, som kalles *akseptabelt HLA-uforlidelige vevstyper*. Ved å lete etter givere som bare har pasientens egne HLA-vevstyper, eller bare akseptabelt uforlidelige HLA-vevstyper, øker pasientens sjans til å få ny nyre vesentlig. Pasienter med bredt reagerende HLA-antistoffer som har stått på ventelisten i mange år, kan nå få ny nyre fra nylig avdød donor i løpet av få måneder, med et godt resultat. Derfor har man de siste ti år innført primær utvekslingsplikt for akseptabelt uforlidelige nyrer til pasienter med slike HLA-antistoffer,

noe som har medført en økende utveksling av nyrer (se figur 4).

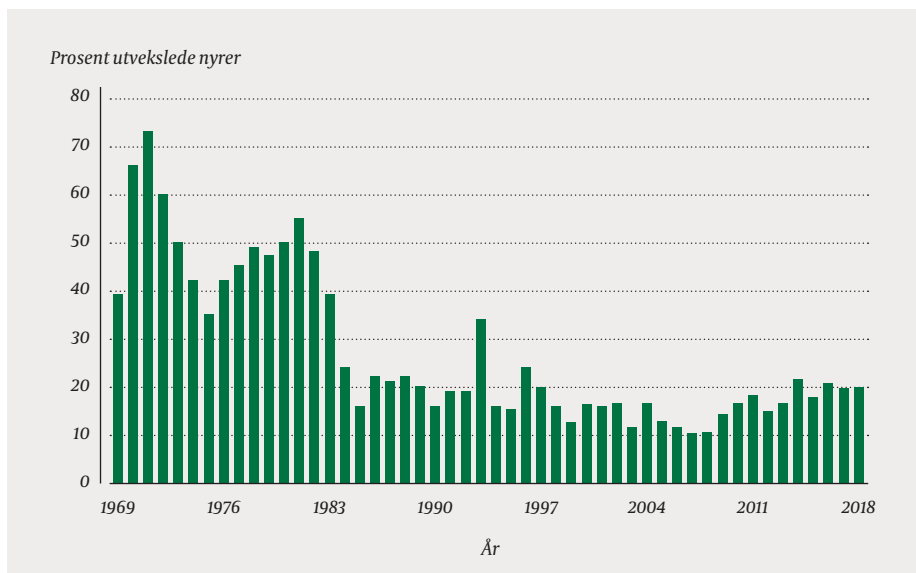
Dagens utvekslingsregler gir prioritert sendeplikt for fullt HLA-forlikelige eller akseptabelt uforlikelige nyrer til pasienter med bredt reagerende antistoffer, dernest for fullt forlikelige nyrer til pasienter som har mindre bredt reagerende antistoffer, og så for nyrer fra ung giver til barn hvor det er en rimelig grad av HLA-forlikelighet (4, 5).

Utveksling av andre organer

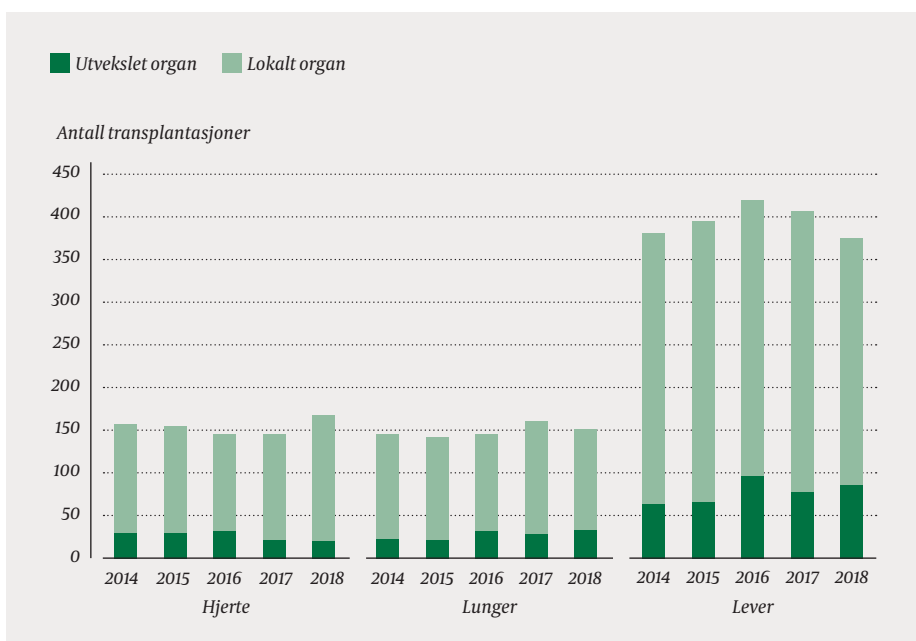
Etter innføringen av ciklosporin A og andre immunsuppressiver ble det også mulig å gjøre andre typer organtransplantasjoner som hjerte-, lunge-, lever- og pancreastransplantasjoner med gode resultater. På grunn av den meget effektive immunsuppressjonen som nå blir brukt, spiller grad av HLA-forlikelighet liten rolle også ved disse transplantasjonene. Men ABO-blodtypeforlikelighet, organstørrelse, og til dels også en viss aldersmatching er viktig ved slike transplantasjoner. De aller fleste transplantasjoner med andre organer enn nyrer skjer med «egne», lokale organer. Men noen pasienter trenger ny lever, nytt hjerte eller nye lunger meget raskt for å overleve. Derfor har man laget kriterier for hastesaker («urgent requests»), hvis et av disse organene må være tilgjengelig innen få dager for å redde pasienten. En slik pasient vil få første tilgjengelige og passende organ i Norden. Figur 5 viser hvor stor andel av transplanterte hjerner, lunger og lever som ble sendt fra ett senter til et annet i perioden 2014–18.

Hva har vi oppnådd i de første 50 år?

Scandiatransplant ble opprettet av klinikere for å gi best mulig tilbud til pasienter som trenger en ny nyre fra en nylig avdød giver. I den første tiden, med mindre effektive immunsuppressiver, oppnådde man en langt bedre overlevelse ved å prioritere optimal HLA-forlikelighet. I de senere år, med mer effektive immunsuppressive medikamenter, har man oppnådd en overlevelse av førstegangstransplantasjon av nyre fra nylig avdød giver til pasienter som ikke har HLA-antistoffer på ca. 95 % etter ett år og ca. 60 % etter ti år, med liten effekt av HLA-matching (6). Senere har prioritert utveksling ved akseptabel HLA-uforlikelighet gjort det mulig å skaffe HLA-forlikelige nyrer langt raskere til pasienter med bredt reagerende HLA-antistoffer som ellers måtte vente



Figur 4 Andel nyretransplantasjoner med nyre fra nylig avdød giver sendt fra ett nordisk senter til et annet siden starten av Scandiatransplant i 1969 (4).



Figur 5 Antall transplantasjoner av hjerte, lunger og lever utført med organ fra eget senter og organ tilsendt fra et annet senter i Scandiatransplant i perioden 2014–18 (tall opplyst fra Scandiatransplant).

lengre på en ny nyre. Til sammen 891 transplantasjoner av nyre fra nylig avdød giver ble utført i medlemslandene i 2018. I tillegg kommer 338 nyretransplantasjoner fra levende giver. I 2018 ble det utført 168, 151 og 375 transplantasjoner av hhv. hjerte, lunge

og lever i medlemslandene. Mange pasienter som raskt trenger et av disse organene for å overleve, kan nå få dette etter innføring av hasteprogrammet i Scandiatransplant. Det store problemet er fortsatt mangel på organer, som gjør at ventelisten stadig øker.

I 1995 var det 1 028 pasienter som ventet på en ny nyre i Scandiatriansplant, ved utgangen av 2018 var det 1 551. En viktig oppgave er derfor å bedre tilgangen på organer fra nylig avdøde, bl.a. gjennom bedre opplysningsvirksomhet.

Scandiatriansplant eies og drives av trans-

plantasjonssentrene. Fagpersoner har utviklet organisasjonen for å sikre et best mulig resultat hos flest mulig pasienter som trenger et nytt organ fra en nylig avdød giver, med utgangspunkt i forskningsbasert kunnskap. Scandiatriansplant har medvirket meget sterkt til at nordisk transplantasjons-

medisin er blant de aller beste internasjonalt, både mht. kvalitet og omfang. Dette er den beste garanti for at organisasjonen også vil være svært viktig i fremtiden. Scandiatriansplant er en sprek femtiåring og et særdeles vellykket eksempel på hva man kan oppnå med et nært nordisk samarbeid.

ARNT JAKOBSEN

er dr.med. og tidligere overlege ved Transplantasjonskirurgisk seksjon og sjeflege ved Rikshospitalet. Han var styreleder for Foreningen Scandiatriansplant 2004-2010.

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

TORBjørn LEIVESTAD

er dr.med. og tidligere overlege og seksjonsoverlege ved Immunologisk institutt, Rikshospitalet. Han opprettet og drev Norsk Nyreregister og ledet en rekke faggrupper i Foreningen Scandiatriansplant.

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

PER PFEFFER

er dr.med. og tidligere seksjonsoverlege ved Transplantasjonskirurgisk seksjon, Rikshospitalet. Han er tidligere styremedlem i Foreningen Scandiatriansplant og president i Scandinavian Transplantation Society.

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

ERIK THORSBY

erik.thorsby@medisin.uio.no

er dr.med. og professor emeritus ved Avdeling for immunologi, Universitetet i Oslo. Han var tidligere sjef for Veststypelaboratoriet og Institutt for transplantasjonsimmunologi, og senere avdelingssjef for Immunologisk institutt, Rikshospitalet og Universitetet i Oslo. Han etablerte fagområdet HLA og transplantasjonsimmunologi i Norge og var en av initiativtagerne til Scandiatriansplant i 1968.

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

LITTERATUR

- 1 Thorsby E. Norsk transplantasjonsmedisin gjennom 50 år. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 3305-10.
- 2 Moen T, Albrechtsen D, Flatmark A et al. Importance of HLA-DR matching in cadaveric renal transplantation: a prospective one-center study of 170 transplants. N Engl J Med 1980; 303: 850-4.
- 3 Scandiatriansplant. Articles of association. (23.1.2018).
- 4 Scandiatriansplant. Powerpoint-presentasjon om Scandiatriansplant. (23.1.2018).
- 5 Scandiatriansplant. Rules for exchange of kidneys from deceased donor within the Scandiatriansplant cooperation. (23.1.2019).
- 6 Scandiatriansplant. Powerpoint-presentasjon om nyretransplantasjoner. (23.1.2018).

Nesens valvula – misforstått betegnelse på komplekst område

Innen nesekirurgi brukes de latinske uttrykkene *valvula interna* og *valvula externa*. Vi mener at dette er misvisende termer som ikke bør brukes.

Kirurger vektlegger i noen sammenhenger andre anatomiske forhold enn det som presenteres i anatomiundervisningen. Det kan være forskjell på teoretisk og klinisk anatomikunnskap, for eksempel ved klinisk nyttige forhold som plan mellom muskler, «sikre» områder å legge snitt eller områder mellom navngitte strukturer. Dette blir av enkelte omtalt som *kirurgisk anatomi*. Et eksempel fra nesekirurgien er uttrykkene *valvula interna* og *valvula externa*. I standard anatomibøker står det ingenting om disse begrepene.

Valvula kommer av det latinske ordet *valva*. Ifølge latinordboken betyr *valva* egentlig 'dørfløy', altså den ene halvdel av en dobbeltdør. I medisinsk sammenheng blir *valva* vanligvis oversatt til *klaff*. En fysiologisk klaff er et organ som stopper eller regulerer strøm av væske eller luft. Ved å føye til diminutivsuffixet *-ula* uttrykker man at det dreier seg om en mindre utgave av substantivet.

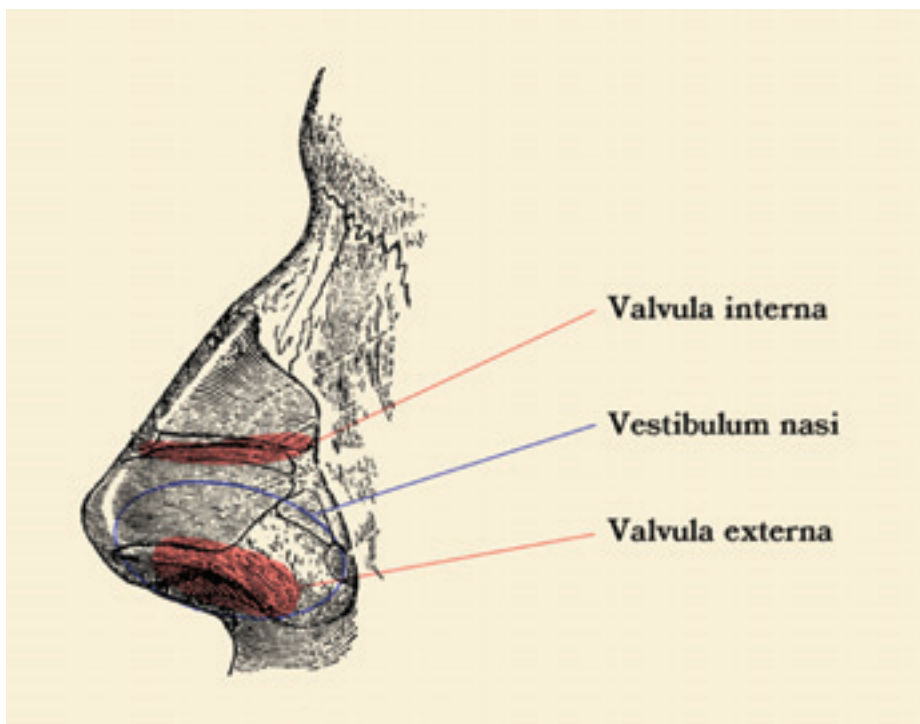
Neseklaff?

The *nasal valve* ble første gang beskrevet i 1903 (1), men det er ingen konsensus om bruken av begrepet i rhinologisk litteratur. Man veksler også mellom bruk av ordene *valva* og *valvula*.

Valvula externa forstås av mange som et område avgrenset av neseseptum, mediale og laterale crura av alabrusken og premaksillen (figur 1). Betegnelsen brukes i litteraturen både om den todimensjonale neseboråpningen og den tredimensjonale vestibulum nasi.

Valvula interna avgrenses vanligvis av neseseptum, nesegulvet, øvre lateralbrusk og fremre del av concha nasalis inferior (figur 1). Sistnevnte er det trangeste området i nesekaviteten, og et område som er aktuelt å modifisere kirurgisk ved nesetetthet.

Verken den eksterne eller interne valvula i nesen er som klaffer å regne, og i engelskspråklig litteratur har uttrykkene blitt foregått erstattet med henholdsvis *inlet area* og *nasal gateway* (2).



Figur 1 Den angivelige *valvula interna* og *valvula externa*. Illustrasjon: Nastasic/iStock, tilpasset av Tidsskriftet.

Uklare begreper

Sannsynligvis er det fornuftig å beholde termen *vestibulum nasi* om det som på engelsk betegnes som *external valve* eller *inlet area*. Vi vil foreslå det norske uttrykket *neseporten* for *internal valve* eller *nasal gateway*.

Det viktigste spørsmålet er imidlertid om vi egentlig trenger disse begrepene i det hele tatt. Vi bør etterstrebe en terminologi som har et vitenskapelig fundament og som kan gi opphav til etterprøvbare resultater etter kirurgiske inngrep. Deskriptive tolkninger av endringer i *external valve* og *internal valve* etter eksempelvis rhinoplastikk har vist seg ikke å være etterprøvbare. Subjektive eller fysiske målemetoder som rhinomanometri eller akustisk rhinometri gir usikre resultater (3). Databaserte modeller med kunnskap om strømningsfysikk og aerodynamikk påviser effekt av endringer i fremre del av nesekaviteten (4) og kan representere en fremtidig objektiv målemetode etter nesekirurgi.

Internasjonal bruk av begreper endres neppe ved en artikkel i Tidsskriftets språkspalte, men uklare begrepsbruk gir dårlig kommunikasjon. Når man kommuniserer

på norsk, bør man velge termer som mer treffende beskriver området man vil omtale. Etter vår mening er termene *valvula externa* og *interna* lite nyttige. Den etablerte anatomiske termen *vestibulum nasi* omfatter førstnevnte, mens *neseporten* kan være et mer treffende navn på sistnevnte.

EIRIK MATHISEN

er spesialist i øre-nese-halssykdommer og overlege ved Øre-nese-halsavdelingen ved Sykehuset Østfold.

MADS HENRIK STRAND MOXNESS

mads.moxness@aleris.no
er spesialist i øre-nese-halssykdommer og overlege ved Aleris sykehus og medisinsk senter i Trondheim.

LITTERATUR

- 1 Mink PJ. Le nez comme voie respiratory. Presse Otolaryngol (Belg) 1903; 481-96.
- 2 Tripathi PB, Elghobashi S, Wong BJE. The myth of the internal nasal valve. JAMA Facial Plast Surg 2017; 19: 253-4.
- 3 Wexler DB, Davidson TM. The nasal valve: a review of the anatomy, imaging, and physiology. Am J Rhinol 2004; 18: 143-50.
- 4 Moxness MHS. The influence of the nasal airway in obstructive sleep apnea. Doktoravhandling. Trondheim: NTNU, 2018.

Synlig berusede høns

Fra tid til annen dukker det opp historier i mediene om dyr som har blitt beruset. Elgen har for eksempel tilsynelatende en tendens til å gå på epleslang, for så å sjangle rundt i folks hager fordi eplene hadde begynt å gjære. For 100 år siden, i Tidsskriftets utgave nr. 2/1919, dukker det opp noen synlig berusede høns (Tidsskr Nor Lægeforen 1919; 39: 67).



Illustrasjon: ring-ring/iStock

Fulde høner, rabarbravinrester og skjæve egg.

I «Tidsskrift for fjærfæavl» meddeler en indsender følgende:

I fjor da vi laget rabarbravin, blev alle de faste stoffer (stilker, rosiner) efter endt gjæring slaat ut til hønsene. Det var om eftermiddagen, efterat alle høner hadde præstert sit egg om dagen. De spiste med begjærlighet. Det varte ikke så længe, før de var synlig beruste, og efter at ha tumlet omkring ute

en stund fik de det travlt med at gaa ind. Forbauselsen var stor, da det viste sig, at de i fylla gav sig til at verpe nok et egg, altsaa 2 egg hver paa en dag. At det var hastverksarbeide, vistest paa eggene, for de var skjæve, forklemte og rare.

En ytterst tåpelig dans

Pardansen tango oppstod på slutten av 1800-tallet i de fattige strøkene langs elven Río de la Plata på grensen mellom Argentina og Uruguay. Ordet ble angivelig tidligere brukt om musikalske sammenkomster blant slaver, og dansestilen ble gjerne praktisert på bordeller og andre steder med et litt frynsete rykte. Dette bidro muligens til at dansen ble litt sterk kost for enkelte. Den som skrev den følgende beskjeden i Tidsskriftets utgave nr. 15/1914 virket i alle fall ikke spesielt imponert over den (Tidsskr Nor Lægeforen 1914; 34: 1095).

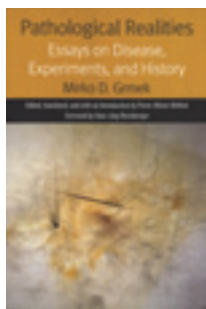


Illustrasjon: mubai/iStock

«Tango-syken» er en ganske ny sykdom, som opstaar efter overdreven tangodansing, – den nye, efter manges mening yderst taabelige dans.

Sydommen er beskrevet av dr. Böhme i «Klinisch-therapeutisches Wochenschr.» og forekommer hos dansere og danserinder, som under utførelsen av «tangoens» mange kompliserte figurer har overanstrengt fotens strækkemuskler, saa der er fremkommet en smertefuld betændelse i musklerne.

Mikroskopisk og makroskopisk medisinhistorie



PATHOLOGICAL REALITIES

Mirko D. Grmek
Essays on Disease, Experiments, and History. 264 s. New York, NY: Fordham University Press, 2018.
Pris USD 28
ISBN 978-0-8232-8035-3

Den kroatiske legen, medisinhistorikeren og vitenskapsteoretikeren Mirko D. Grmek (1924–2000) er nok lite kjent i norske medisinske kretser (et søk i Tidsskriftets database ga ingen treff). Det sies at Grmek var flytende i minst åtte europeiske språk i tillegg til at han leste klassisk gresk og latin, og mange av tekstene hans er fortsatt ikke oversatt til engelsk. I en ny bok er nå flere av essayene hans oversatt til engelsk for første gang, andre er publisert på nytt. Tematisk spenner kapitlene fra aids og aldring til oppdagelsen av leverens glykogenetiske funksjon. Samlet gir boken et godt bilde av Grmeks store idérikdom og dyptloddende kunnskap.

Essayene tydeliggjør to teoretiske linjer i Grmeks forfatterskap: et vitenskapshistorisk makroperspektiv og et mikroperspektiv. La oss først se på makroperspektivet. Grmek var inspirert av historikeren Fernand Braudel, kjent for den franske tradisjonen for de lange linjers historieskrivning (*long durée*). Braudel tok til orde for en ny måte å skrive

historie på som så forbi tradisjonen for å konsentrere seg om viktige hendelser og personligheter. Historikere skulle både analysere utvikling over generasjoner (for eksempel demografiske endringer) og pløye dypere inn i de geografiske strukturers egenhistorie med deres mye langsommere tidsrytmer. Slik kunne Middelhavets oppstandelse og endring fremskaffe ny kunnskap om nærliggende lands historie. Ambisjonen var å analysere naturen og kulturen samlet for å kunne skrive *totalhistorie*.

De lange linjers historie speiles dels i Grmeks essay om den lange historien til mekanistiske livsforståelser fra antikkens atomister til Descartes. Ambisjonen kommer tydeligere til uttrykk i begrepet *patocenose* som han introduserte i en artikkel i 1969. Inspirert av 1800-tallsbegrepet *biocenose*, en betegnelse på hvordan organismer i habitat gjensidig påvirker hverandre, representerte patocenose en økologisk tilnærming til sykdommers totalhistorie: Menneskers historie er vevd sammen med sykdommer i et økosystem der sykdommer påvirker hverandre i en dynamisk balanse som igjen påvirker sosiale, politiske og kulturelle forhold i samfunnet. Derfor kunne ikke sykdommers historie studeres alene, men måtte sees samlet. Det ledet ham for eksempel ut i en darwinistisk modell for å forstå aidsepidemiens utbredelse: Et mutert virus med høy infeksiositet spredde seg raskt i moderne samfunn gjennom blodoverføringer og partnerbytter. Bekjempelsen av andre infeksjonssykdommer, som tuberkulose, hadde så å si «banet veien» for et nytt virus. Selv om teorien nok var forfriskende da den ble lansert i all sin spekulativitet, faller den på mangel på referanser eller data som kan underbygge den (et spørsmål er vel også om en slik totalteori lar seg

bevise eller motbevise). I dag er nok teorien mest interessant som et historiografisk poeng, dvs. i studiet av historiefagets egne metoder og historie. Likevel er patocenosebegrepet nyttig ved at det minner oss på sykdommers historisitet og at sykdommers natur alltid står i et forhold til den kulturen og samfunnet de er en del av.

Grmek gjorde også et pionerarbeid gjennom sine mikrohistoriske tilnærminger til laboratorieforskning. Ved å nærlese den franske fysiologen Claude Bernards (1813–78) laboratorienotater banet han veien for et nytt forskningsfelt, teknologi- og vitenskapsstudier (*science and technology studies* eller *social studies of science*), der medisinske og biologiske forskningsprosesser selv blir forskningsobjektet.

«Menneskers historie er vevd sammen med sykdommer i et økosystem der sykdommer påvirker hverandre i en dynamisk balanse som igjen påvirker sosiale, politiske og kulturelle forhold i samfunnet»

Boken er flott redigert med et utfyllende forord av Pierre-Olivier Méthot. Grmeks skrivestil gjør tekstene lett tilgjengelig. Selv om boken nok egner seg best for dem som jobber med medisinhistorie og vitenskapsteori, kan den anbefales til alle som er interessert i medisinsens historie.

KETIL SLAGSTAD
Tidsskriftet

Smerte i et større perspektiv



SMERTE

Per Nortvedt,
Finn Nortvedt
Fenomen og etikk. 131 s.
Oslo: Gyldendal, 2018.
Pris NOK 299
ISBN 978-82-05-50124-9

Målgruppen er sykepleiere, legestudenter eller andre helsearbeidere med interesse for smerter. Dette er ikke en lærebok, men presentasjon av filosofiske betraktninger rundt fenomenet smerte. Leseren må kunne reflektere rundt innholdet og vurdere det opp mot egen kunnskap rundt temaet.

Kapitlene er korte og lette å lese. Innholdsmessig skiller forfatterne dårlig mellom forskjellige smertetyper, f.eks. blir kreftrelaterte og ikke-kreftrelaterte smerter presentert uten klart skille. Dette kan fremstå forvirrende for studenter med begrenset oversikt i feltet, men for lesere med noe forhåndskunnskap kan temaet stimulere til refleksjon og diskusjon.

Boken inneholder noen påstander som jeg betviler og som ikke er forankret i referanser (f.eks. i kapitlet om placebo). Det var også vanskelig å forstå hva forfatterne definerer som palliativ behandling. Andre lesere vil sikkert finne andre områder som fremstår som uklare eller utfordrende, uten at det i seg selv må være noe negativt. Imidlertid vil en kunnskapsbasert diskusjon rundt tematikken kreve at leseren kan noe om smertefeltet fra før. Dette gjør at jeg mener boken ikke er så godt egnet for studenter.

For lesere med mer erfaring og kunnskap innenfor kronisk smerte tror jeg boken vil kunne by på muligheter for refleksjon som blir mer enn synsing. Jeg vil derfor anbefale

den til klinikere med både teoretisk og klinisk erfaring.

For min egen del fikk boken meg til å reflektere over enkelte tema, spesielt det at klassifikasjon av smerte er en fin ting og at det går an å forenkle begrepet kronisk smerte. Jeg fikk også noen nye tanker om når og hva man kan definere som placebo-behandling. Det forekommer nok ikke ofte at pasienter blir forskrevet placebo i stedet for virksom medisin. Forfatterens påstand om at det skjer, kan imøtegås av min egen synsing om at det ikke skjer, siden verken jeg eller forfatterne har noe empiri å vise til.

Min oppfatning er at denne boken må leses med det formål at innholdet skal diskuteres. Den egner seg derfor som litteratur i videreutdanning/spesialisering hvor man gjennom diskusjoner kommer frem til en konsensus, definerer uenigheter eller stimulerer til å finne empiri rundt temaene som blir tatt opp.

ELLEN A. A. JAATUN

Overlege ved Øre-nese-hals-avdelingen
St. Olavs hospital

Gode råd trenger ikke være dyre



REISEMEDISIN

Ivar Helle, Gunnar Hasle
Råd for helse og sykdom under langtidsopphold i utviklingsland. 5. utg.
182 s, tab, ill. Oslo: Gyldendal, 2018. Pris NOK 349
ISBN 978-82-05-50864-4

«You have got typhoid fever. But you also need some pain medication.» Den lokale medisinmannen kom mot meg med en stor sprøyte i hånda.

«But I don't have pain! I only have fever!» protesterte jeg.

Som 20-åring hadde jeg reist ut som frivillig til landsbygda i Etiopia for å hjelpe til i et skoleprosjekt og med driften av et lokalt

fotballag. Men vaksinasjonskontoret i Norge hadde ikke fått med seg at jeg skulle bo ti måneder i en jordhytte under meget enkle forhold. Tyfoidfieber var jeg derfor ikke blitt vaksinert mot. Jeg følte meg både redd og hjelpeløs der jeg lå på en benk på den lokale helseklinikken, med nærmeste brukbare sykehus en fem timers kjøretur unna.

Kanskje hadde jeg følt meg litt tryggere om jeg hadde hatt boka *Reisemedisin - Råd for helse og sykdom under langtidsopphold i utviklingsland* med i bagasjen. For tittelen lyver ikke, her kunne jeg funnet relevante råd og oppdatert informasjon om de vanligste tropesykdommer - så vel som viktige momenter å huske på før, under og etter et lengre opphold i et fattig land.

Det er mye som har endret seg siden Ivar Helles første utgave av *Reisemedisin* kom ut i 1983. Den femte utgaven er blitt revidert og tekstene betydelig forkortet av Gunnar Hasle, infeksjonsmedisiner og leder for Reiseklinikken i Oslo.

Boka tar mål av seg å kunne fungere som et oppslagsverk. En fornuftig oppbygning og en god innholdsfortegnelse gjør at det skulle være mulig å bruke den til nettopp

dette formål. Denne nyeste utgaven er dessuten mer lettfattelig, og passer godt for det voksende antall ungdom og voksne som i dag legger ut på lengre eventyr til mindre utviklede deler av verden.

For å kunne ha full nytte av bokas mange gode råd, vil det imidlertid være nødvendig å gjøre seg kjent med innholdet i god tid før avreise. Da vil du ikke bare slippe å ende opp uten påkrevde vaksiner, men også ha en rekke andre gode råd lett tilgjengelig - din egen lille lommelege, uten behov for internettdekning eller kvalitetssensur.

I stedet for en jungel av råd og retningslinjer som du finner ved et kjapt søk på Google, så ville jeg personlig heller stolt på erfarne infeksjonsmedisinere som Hasle og Helle. For husk: dersom du reiser på lengre utenlandsopphold uten å være tilstrekkelig forberedt, så kan gode råd fort bli dyre. I alle fall en del dyrere enn denne boka.

DANIEL STENBERG SAXE

Lege og prosjektrådgiver, Edna Adan University Hospital
Hargeisa, Somaliland

UNIVERSITETET I OSLO

www.med.uio.no/disputaser/



BELÉN PROVENZANO-CASTRO

Knowledge and attitude towards sexual and reproductive health and rights. A study of first- and final-year healthcare students of the University of Buenos Aires, Argentina. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 19.3.2019.

Bedømmelseskommité: Ruta Nadisauskiene, Lithuanian University of Health Sciences, Litauen, Joar Svanemyr, Universitetet i Bergen, og Borghild Barth-Heyerdahl Roald, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Babill Stray-Pedersen og Silvia Oizerovich.

AINA ULVMOEN

Characterization of NK cells in Pediatric Acute Leukemia. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 20.3.2019.

Bedømmelseskommité: Marco Willem Schilham, Department of Pediatrics, Leiden University Medical Centre, Nederland, Martha Chekenya Enger, Institutt for biomedisin, Universitetet i Bergen, og Tore Jahnsen, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Marit Inngjerdingen, Anne Grete Bechensteen og John Torgils Vaage.

TRYGVE BERGE

Atrial fibrillation: Epidemiology and screening at 65 years – Design and cross-sectional analysis of the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1950 Study cohort. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 21.3.2019.

Bedømmelseskommité: Mårten Rosenqvist, Department of Clinical Sciences, Karolinska institutet, Sverige, Bente Morseth, Idrettshøgskolen, Universi-

tetet i Tromsø – Norges arktiske universitet, og Waleed Ghanima, Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Arnljot Tveit og Pål Smith.

ANNE BETHKE

Microvascular perfusion in STEMI patients in infarcted and remote myocardium: Angiographic and CMR findings. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 22.3.2019.

Bedømmelseskommité: Tomas Bjerner, Department of Surgical Sciences, Uppsala University, Sverige, Stein Ørn, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Stavanger, og Anne Negård, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Pavel Hoffmann, Nils Einar Kløw, Jan Eritsland og Geir Øystein Andersen.

MARIA SKYTIOTI

Regulation of cerebral blood flow and systemic cardiovascular control. Utgår fra Institutt for medisinske basalfag. Disputas 22.3.2019.

Bedømmelseskommité: Caroline A. Rickards, UNT Health Science Center, Texas, USA, Eirik Skogvoll, Fakultet for medisin og helsevitenskap, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og Leiv Arne Rosseland, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Maja Elstad og Signe Søvik.

WILLIAM WARD SILJAN

Immunodeficiencies, immune responses and biomarkers in community-acquired pneumonia. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 29.3.2019.

Bedømmelseskommité: Adamantia Liapikou, Sotiria Chest Diseases Hospital, Athen, Hellas, Torgun Wæhre, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, og Truls Michael Leegaard, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Lars Heggelund.

AMJAD IQBAL HUSSAIN

Decision-making in patients with severe aortic valve stenosis referred for evaluation of aortic valve replacement. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 1.4.2019.

Bedømmelseskommité: Truls Myrmed, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet, Per Olav Vandvik, Institutt for helse og samfunn, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, og Theis Tønnesen, Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Kjell Ingar Pettersen.

GURO HAUGEN FOSSUM

Respiratory tract infections and prescription drugs in mother and child. A study from Norwegian general practice. Utgår fra Institutt for helse og samfunn. Disputas 2.4.2019.

Bedømmelseskommité: Ann Hermansson, Öron-, näs- och halssjukdomar, Lunds Universitet, Sverige, Hasse Melbye, Allmennmedisinsk forskningssenter, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet, og Michael Bjørn Russell, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Morten Lindbæk og Kari J. Kværner.



Det skapende universitet

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

RANNVEIG SAKSHAUG ELDHOLM

Alzheimer's Disease – The Impact of Vascular Comorbidity on Disease Progression and Clinical Profile. Utgår fra Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap. Disputas 21.3.2019.

Bedømmelseskommité: Majon Muller, Vrije Universitet Amsterdam, Nederland, Maria Eriksdotter, Karolinska Institutet, Sverige, og Erik Berntsen, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Ingvild Saltvedt og Knut Engedal.

ARNE KRISTIAN SKULBERG

Characteristics of Opioid Overdoses and Intranasal Pharmacology of Naloxone. Utgår fra Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk. Disputas 28.3.2019.

Bedømmelseskommité: Klaus Olkkola, Universitetet i Helsinki, Finland, Anne-Berit Guttormsen, Universitetet i Bergen, og Sven Erik Gisvold, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Ola Dale, Anne-Cathrine Braarud og Fridtjof Heyerdahl.

UNIVERSITETET I BERGEN

www.uib.no/info/dr_grad/



MICHAEL LANGBALLE STOREBØ

Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide – Variability and longitudinal changes over nine years.
Utgår fra Klinisk institutt 2. Disputas 13.3.2019.

Bedømmelseskommité: Sigurd Loe Steinshamn, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Morten Nissen Melsom, LHL-sykehuset, Gardermoen, og Jorunn Kirkeleit, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Einar Thorsen og Per Bakke.

KHALID GAFFER MOHAMED

The Gezira Family Medicine Project (GFMP). A scientific evaluation of a Master program for family physicians in Gezira, Sudan. Utgår fra Institutt for global helse og samfunnsmedisin. Disputas 27.3.2019.

Bedømmelseskommité: Jan De Maeseneer, Ghent University, Belgia, Elise Klouman, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet, og Kjell Haug, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Steinar Hunskaar, Samira Hamid Abdelrahman og Elfatih M. Malik.

BOEL JOHNSEN

18F-FDG PET-CT in imaging of children and young adults with Ewing sarcoma in Norway 2005–2012.
Utgår fra Klinisk institutt 1. Disputas 28.3.2019.

Bedømmelseskommité: Annika Loft Jakobsen, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital, Danmark, Heidi Knobel, St. Olavs hospital, og Nils Vetti, Universitetet i Bergen

Veiledere: Stein Magnus Aukland, Martin Biermann og Karen Rosendahl.

ANNONSER

**ADVOKATFIRMAET
KVANDE & CO**

Advokat og lege Georg Kvande
Advokat Anette Lilleengen Kvande

**HELSERETT
ERSTATNINGSRETT
ALMINNELIG PRAKSIS**

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

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

www.advokatkvande.no

SYK – SKADET – UFOR

Vi har spesialisert oss innen trygderett og personskadeerstatning.

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

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



[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

KJELL NORDBY



Kjell Nordby døde den 12. mars i år, 71 år gammel. Molde mistet en sindig allmennlege, norsk allmennpraktikermiljø en respektert drivkraft, og vi mistet en god venn.

Han vokste opp på Oppsal, studerte medisin i Oslo og var ferdig utdannet lege i 1973. Etter jobb i Florø og Tromsø dro han sammen med familien til Molde, der han delte fastlegejobb med kona Astri.

Kjell var en sentral person for allmennmedisinsk fagutvikling, både i hjemfylket og nasjonalt. Han var godkjent veileder

i allmennmedisin, støttekollega i fylket fra 1991 og han fikk Løvetannprisen i 1996. Han satt i Spesialitetskomiteen i allmennmedisin fra 1990 og var leder der fra 1996 til 2002. Deretter begynte han som medlem av Spesialitetsrådet, og det vervet hadde han fram til 2013.

Dette var en glanstid for allmennmedisinsk fagutvikling. Spesialiteten var ny, de desentraliserte veiledningsgruppene ble møtt med entusiasme, og det var grupper nesten på hvert nes og i hver dal. Det var behov for å konsolidere og videreutvikle kvaliteten. Spesialitetskomiteen startet en revisjon av spesialitetsreglene i allmennmedisin tidlig på 1990-tallet. Kjell var overbevist om at allmennpraktikere, som i hovedsak praktiserer bak hver sin lukkede dør, burde få insentiver til å åpne dørene for hverandre. Begrepet «gjensidig praksisbesøk» er utviklet av Kjell og ble inkorporert i spesialitetsreglene som obligatorisk aktivitet både i grunn- og etterutdannelsen av allmennlegespesialister.

I 2000 utvidet Helsedirektoratet ordningen med veiledningsgrupper for turnusleger i distrikt etter en modell fra Finnmark. Kjell var sentral medspiller i sitt fylke og

deltok aktivt i veiledning av både studenter, turnusleger og allmennleger i spesialisering.

Kjell hadde påvirkningskraft og tillit i fagmiljøet fordi han hadde så stor kunnskap om feltet. Men han var også en person som ble lagt merke til på grunn av sin væremåte. Han hadde evnen til å bevare en lavmælt form der situasjonen innbød til å øke volumet, og han hadde en humor som var lett å like. Han ble lyttet til.

Gjennom datteren, Gunnhild, kom Kjell i kontakt med mennesker med psykisk utviklingshemming, enkeltvis og på samlinger. Han elsket det. «Jeg har det aldri morsommere og ler aldri mer enn når jeg er der», sa han. Han var også en sprek milsluker på ski og i opptil 50 av disse milene var han hvert år ledsager for Gunnhild i Moldemarka.

Sammen med Astri, Kjell, Gunnhild, Anders og Signe har flere av oss hatt møter, turer, lange feriereiser – et eventyr av opplevelser. Vi kommer alle til å savne ham veldig.

PER STENSLAND, FRODE HEIAN,
FREDRIK LANGBALLE, ANNE MATHILDE
HANSTAD

ODDVIN OSNES

Overlege Oddvin Osnes døde 27. januar 2019 etter kort tids sykeleie, 79 år gammel. Han var født i Tønsberg, men tilbrakte sine seks første leveår i Kina der hans far jobbet som misjonslege. Da Oddvin kom tilbake til Oslo, snakket han bedre kinesisk enn norsk.

Han avla medisinsk embetseksamen ved Universitetet i Oslo i 1964. Etter studiet jobbet han noen år som allmennlege før han begynte sin spesialistutdanning i radiologi. Oddvin arbeidet mange år som overlege ved Sentralsykehuset i Akershus og Bærum sykehus. Han gikk av med alderspensjon i 2006. Helt frem til desember 2018 arbeidet han likevel deltid ved røntgenavdelingen ved Drammen sykehus.

Oddvin var en svært dyktig røntgenlege som hadde en sjelden diagnostisk evne. Han kom tidlig på jobb, gjerne ved 5–6-tiden. Han var svært effektiv, og tolket og beskrev funn hurtigere enn de fleste. Da han sluttet på Bærum sykehus, måtte de ansette to overleger for å utføre den jobben han hadde gjort.

Oddvin begynte tidlig med intervensjonsradiologi. Han var svært fingernem og en kunstner med kateter og mandreng. Han var alltid villig til å dele sin enorme erfaring og kunnskap. Han hadde like mye oppmerksomhet for alle yrkesgrupper og hilste på alle med fornavn.

Oddvin var alltid i godt humør og viste stor arbeidsglede. Han så alltid ut til å trives med det han holdt på med i øyeblikket. Men han kunne også være impulsiv – raskt besluttede bilkjøp var et eksempel på det. Han var en åpen person som ga av seg selv, men livet hadde for ham både opp- og nedturer.

Oddvin hadde ofte på seg en selvstrikket fanakofte. Han elsket å strikke og har strikket nær 200 kofter, noen med selvkomponert mønster. Som pensjonist ble Oddvin en ivrig golfspiller og nøt livet i leiligheten sin i Spania.

Vi føler oss privilegerte som har fått arbeide sammen med Oddvin, og vi vil ta vare på minnene. Våre tanker og medfølelse går til hans kjære kone Kari og den nærmeste familie.

På vegne av alle medarbeidere på røntgenavdelingen i Drammen

ÅSE TANGERUD, NILS L. NATVIG

JAN DE BESCHE YTTEBORG



Professor Jan De Besche Ytteborg døde 26. februar 2019 i en alder av 94 år. Han var født i Madrid og vokste opp i Oslo. Etter medisinsk embetseksamen i København spesialiserte han seg i øyesykdommer ved Rikshospitalets øyeavdeling. I tillegg var han en periode forskningsstipendiat, og var også et år som gjesteforsker i Boston, USA. Hans hovedfelt innen forskning var hornhinnens fysiologi og grønn stær.

Han hadde sitt hovedvirke ved Øyeavdelin-

gen, Ullevål sykehus, der han ble overlege i 1965, og to år senere i 1967 ble han utnevnt til professor ved Universitetet i Oslo. Han var den komplette avdelingsleder. Både pasienter og alle ansatte ble godt ivaretatt. Han var verdsatt og høyt respektert av alle yrkesgrupper på avdelingen. Studentundervisningen var alltid godt forberedt, meget presis og målrettet. Meningen var at alle studentene skulle få med seg de viktige tingene, slik at de kunne håndtere øyeproblemer på en adekvat måte når de kom ut i distriktene. Det var gitt beskjed til alle ansatte at studentene skulle tas imot på en god og vennlig måte, og få mulighet til å se og lære så mye som mulig.

Faglig sett var professor Ytteborg en ener. Han behersket alle områdene innen fagfeltet øyesykdommer. Han hilste på og undersøkte alle pasientene som ble innlagt ved øyeavdelingen. Han ga så råd om videre undersøkelser og oppfølging. I sine velmaktsdager tok han alle de vanskeligste operasjonene, og han var opptatt av at alle pasienter som soknet til avdelingen fikk hjelp uten for lang ventetid. Han sørget for

gode opplæringsmuligheter for de yngre legene, og da han selv ble eldre, sørget han i god tid å delegere oppgavene til oss yngre.

I tillegg til å være en ener innen fagfeltet sitt hadde han ordet i sin makt. Han var en eminent festtaler, han deltok helt til det siste både ved faglige møter, kongresser og i sosiale sammenhenger. Han var definitivt The Grand Old Man innen øyefaget i Norge.

Professor Ytteborg var også friluftsmann. Han var en ivrig turgåer og skiløper, men fiske var nok hans hobby nummer én. På samme måte som han opererte elegant, kastet han fluesnøret med eleganse og presisjon, og kunne nærmest plassere fluen i vannet der han ønsket det.

Både norske og nordiske øyeleger vil savne professor Ytteborg i sosiale og faglige sammenhenger. Vi som har vært hans elever, vil huske ham med takknemlighet og respekt. Våre tanker går til hans kone Lisser, hans barn og barnebarn, som har mistet en varm, omsorgsfull og klok far og farfar.

KETIL ERIKSEN, KRISTIN EIDAL,
ERLING HAASKJOLD

Legejobber



Foto: Thinkstock

28

stillingsannonser i denne utgaven

Informasjon om priser og formater finner du på legejobber.no

Legejobber.no er Tidsskriftets stillingsportal for leger.

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

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

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

ALLMENNEMEDISIN



Ringerike kommune

Vikariat for lege ved kommunens forebyggende helsetjenester.

Kontaktperson: Kristin M Andresen, tlf 97088760

Søknadsfrist: 28.05.2019



BERGEN
KOMMUNE

Ledig fastlegehjemmel ved Rolland legesenter, Åsane bydel

For fullstendig utlysning og søknadsfrist se www.legejobber.no og www.bergen.kommune.no/jobb

Legejobber.no



Nedre Eiker kommune
Nærhet til alt og muligheter for alle

Fastlege, Nedre Eiker kommune

Fastlegehjemmel v/Nedre Eiker legesenter blir ledig for overtakelse 01.01.2020. Legesenteret er et veldrevet 6-legepraksis sentralt plassert i Mjøndalen som fra 010120 vil inngå i Drammen kommune.

For fullstendig utlysning se under ledige stillinger på: www.nedre-eiker.kommune.no. Søknader sendes via denne linken.

Søknadsfrist 28.05.19

Legejobber.no



BERGEN
KOMMUNE

Ledig fastlegehjemmel ved Kalfaret legesenter, Bergenhus bydel

For fullstendig utlysning og søknadsfrist se www.legejobber.no og www.bergen.kommune.no/jobb

Legejobber.no



ARENDALE KOMMUNE

FASTLEGER, SYKEHJEMSLEGE

Arendal kommune har flere ledige ledige legestillinger. Vi søker spesielt etter fastleger til å overta veldrevne legepraksiser etter kolleger som flytter eller går av med pensjon.

Vi har også ledig stilling for heltids sykehjemslege - i team med ialt 6 sykehjemsleger fordelt på ti institusjoner, inkludert akuttmedisinsk døgnenhet.

Legevakten i Arendal vil om kort tid også ha ledig stilling for overlege.

Se www.arendal.kommune.no, og kontakt kommuneoverlegen for nærmere informasjon!

VELKOMMEN TIL ARENDAL!

Søknadsfrist: 15.05.2019



ÅLESUND
KOMMUNE

Ålesund kommune har ansvar for å sørge for at det er nok fastleger i Ålesund kommune for å tilby beboerne et godt nok legetilbud. Denne stillingen blir formidlet ledig på vegne av privatdrevet legekontor

Fastleger Kipervika legesenter

2. gangs utlysning – VH Legetjenester og akutt helseberedskap

To godt innarbeidede hjemler tilknyttet Kipervika legesenter er ledig for overdragelse til ny eier med oppstart etter avtale.

Den ene listen har listetak på 1200 og pr. 01/04-19 står det 1154 innbyggere på listen.

Den andre listen har tak på 1150 innbyggere og pr. 01/04-19 står det 1145 innbyggere på listen.

Kipervika legesenter er et velutstyrt privatdrevet legesenter i store lyse lokaler sentralt i Ålesund sentrum. I senteret er det også rutineret hjelpepersonell med i alt 5 helsesekretærer i til sammen 3,3 stilling. Journalsystem er System-X.

Kontaktpersoner:

Tommy Sperre, Ålesund kommune, tlf. 934 56 510

John Wilhelmsen Daglig leder, Kipervika legesenter AS, tlf. 995 03 436

For fullstendig utlysning se: www.alesund.kommune.no

Søknad sendes elektronisk, se annonse på

www.alesund.kommune.no under "Ledige stillingar".

Ref.nr. 4060409505

Søknadsfrist: 28.05.2019



Larvik kommune

Fastlege - deleliste

En av fastlegene ved Tjølling legekantor ønsker avtale om deleliste. Listestørrelsen er 1100 pasienter. Les mer på legejobber.no og larvik.kommune.no

Søknadsfrist: 28.05.2019



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

Ledig fastlege, LIS 3 ved Tokke legekantor ID 608

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

Arbeidsoppgåver:

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

Kontaktinformasjon:

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

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

Søknadsfrist: 13. mai 2019.



BERGEN
KOMMUNE

Ledig fastlegeheimel ved Fageråsveien 2, Årstad bydel

For fullstendig utlysning og søknadsfrist se www.legejobber.no og www.bergen.kommune.no/jobb

Legejobber.no



Øystre Slidre kommune

Øystre Slidre kommune har om lag 3 200 innbyggjarar, og strekkjer seg frå Jotunheimen i nord, via turistmålet Beitostølen, mot regionsenteret Fagernes i sør. Nærleiken til ein vakker høgfjellsnatur gjev sær gode tilhøve for naturopplevingar og friluftsliv. Kulturlivet er aktivt og variert. Øystre Slidre er ei turistkommune, innbyggartalet blir mangedobla i helger og i høysesong. Legekantoret vart utvida og moderniserte i 2010, og kommunen skal ta i bruk nytt omsorgstun i 2020, lokalisert ved legesenteret på Heggenes.

Fastlegestilling 1

Øystre Slidre kommune lyser ut ledig fastlegestilling med tilhøyrande 35% kommunal stilling som sjukeheimslege. Vidareføring av heimel med 850 pasienter på liste. Legekantoret har fellesliste.

Fastlegestilling 2

Øystre Slidre kommune lyser ut nyoppretta fastlegestilling med 310 pasientar på lista som ein oppstart. Det vil bli tillagt inntil 7,5 timer kommunale oppgåver til stillinga. Aktuelle oppgåver i den kommunale stillingsandelen er knytt til kommunen sin satsing innafør områda rehabilitering, rus og psykiatri. Legekantoret har fellesliste.

Vi har eit godt innarbeidd legefelleskap med to dyktige kollegaer, begge med over 30 års fartstid som legar i kommunen og godt utdanna, dyktig og stabilt hjelpepersonell. Vi har fem kommunalt tilsette hjelpepersonell i til saman 4,5 årsverk. Praksisen er moderne utstyrt i gode lokaler der kommunen drifrar legetenesta slik at fastlegane ikkje har drift og personalansvar.

For nærare informasjon om stillingane, kontakt leiar for helseavdelinga Knut Sigbjørn Lien, telefon 905 08 223. Spørsmål om kontorsamarbeidet kan rettast til kommuneoverlege Arild Jacobsen, telefon 971 69 268.

For fullstendig utlysningstekst og elektronisk søknadsskjema, sjå våre internettsider: www.oystre-slidre.kommune.no – ledige stillingar

Søknadsfrist: 20. mai 2019



Ålesund kommune har ansvar for å sørge for at det er nok fastleger i Ålesund kommune for å tilby beboerne et godt nok legetilbud. Denne stillingen blir formidlet ledig på vegne av privatdrevet legekontor

Fastleger, Kremmergården legesenter, Ålesund sentrum for bydel Ellingsøy – VH Legetjenester og akutt helseberedskap

En fastleggehjemmel på ca. 1600 pasienter som ved 2. gangs utlysning er delt i to – hvorav 800 pasienter i hver. Disse to fastleggehjemlene er lokalisert på Kremmergården legesenter i Ålesund sentrum for bydel Ellingsøy. De er ledig for overdragelse til nye eiere med oppstart etter avtale. Kremmergården legesenter er et kommunalt senter under oppføring. Kontoret vil kunne ha inntil 15 fastleger, med mulighet for ytterligere utvidelse.

Listene supporteres av teamet ved legesenteret, og det er i tillegg dedikert en rutinert helsesekretær/sykepleier i 100% stilling med hovedansvar for disse to hjemlene. I nytt senter vil journalsystemet være CGM journal.

Kontaktpersoner:

Tommy Sperre, Ålesund kommune, tlf. 934 56 510

Dr. Inge Hole, Ellingsøy legekontor, 934 29 296

For fullstendig utlysning se: www.alesund.kommune.no. Søknad sendes elektronisk, se annonse på www.alesund.kommune.no under "Ledige stillingar". Ref.nr. 4060403014

Søknadsfrist: 28.05.2019



Ålesund kommune har ansvar for å sørge for at det er nok fastleger i Ålesund kommune for å tilby beboerne et godt nok legetilbud. Denne stillingen blir formidlet ledig på vegne av privatdrevet legekontor

Fastlege, Legene Råheim og Vågsholm 3. gangs utlysning – VH Legetjenester og akutt helseberedskap

Hjemmelen er for tiden knyttet til 2-legepraksisen Legene Råheim og Vågsholm, men senteret vil gå inn i ny og større drift i Kremmergården fjerde kvartal 2019.

Kremmergården legesenter er et kommunalt senter under oppføring. Kontoret vil kunne ha inntil 15 fastleger, hvor alle vil ha lik listestørrelse på 1200 innbyggere.

Pr. 01.04.19 står det 1358 innbyggere på listen.

Kontaktpersoner:

Tommy Sperre, Ålesund kommune, tlf. 934 56 510

Geir Råheim, daglig leder, tlf: 901 61 514

For fullstendig utlysning se: www.alesund.kommune.no

Søknad sendes elektronisk, se annonse på

www.alesund.kommune.no under "Ledige stillingar".

Ref.nr. 4060412745

Søknadsfrist: 28.05.2019

BARNE- OG UNGDOMPSYKIATRI

Helse Stavanger HF, Stavanger universitetssjukehus, har ansvar for spesialisthelsetjenesten i Sør-Rogaland. Med 7500 ansatte er vi en av regionens største arbeidsgivere. Pasientbehandling, utdanning av helsepersonell, pasientopplæring og forskning er våre hovedoppgaver. Les mer på www.helse-stavanger.no.

Helse Stavanger søker

Overlege BUP Bryne

**Kjekkaste BUPén i byen
søker overlege til fast
100% stilling.**

SØKNADSRIST 25.05.19

For å lese mer og søke på stilling se www.sus.no

KONTAKTINFO:

Poliklinikkleder, Jarle Klippen på
tlf 51 51 25 05

Avdelingsoverlege, Jan Skandsen
på tlf 51 51 55 92

Overlege BUP Bryne, Kristine
Kvalvik på tlf 51 51 25 14



FØDSELHJELP OG KVINNESYKDOMMER



Metro legesenter og Tannklinikk er et privat senter med tannleger og spesialister i gynekologi, kardiologi, indremedisin og allmennpraksis. Vi tilbyr også Hudpleie tjenester.

PRIVAT PRAKSIS GYNEKOLOGI

Vi søker etter en gynekolog eller erfaren assistentlege i gynekologi og svangerskapsomsorg som ønsker å jobbe sammen med våre andre gynekologer på provisjon i en eksisterende praksis på Metro senteret i Lørenskog kommune. For fullstendig utlysning se www.legejobber.no.

Søknadsfrist 31.07.2019


Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

PSYKIATRI



Sykehuset Innlandet HF



Overlege

DPS Elverum-Hamar, Psykosepoliklinikken - **Søknadsfrist: 21.05.2019**

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

HELSE SØR-ØST

frantz.no

OVERLEGE / PSYKIATER

- Ringerike DPS

Ref.nr. 4053196852 Søknadsfrist: 25. mai 2019

100 % fast stilling.

Elektronisk søknadsskjema og fullstendig utlysningstekst finner du på våre nettsider www.vestreviken.no

HELSE VESTRE VIKEN

frantz.no

Helse Nord RHF (regionalt helseforetak) har ansvar for spesialisthelsetjenesten til befolkningen i Nord-Norge og Svalbard. Vår visjon er «Helse i Nord der vi bor». Vi skal utvikle en helsetjeneste basert på verdiene kvalitet, trygghet og respekt, som er tilpasset vår landsdel. Hovedoppgaven er å planlegge og utvikle spesialisthelsetjenesten i regionen. Helse Nord RHF har driftsavtaler med spesialister innen flere ulike fagområder fordelt i hele regionen. Praktiserende spesialister som har driftsavtale med Helse Nord RHF skal: inngå samarbeidsavtaler med relevant HF, delta i faglig utvikling og samarbeid med øvrig spesialisthelsetjeneste i regionen, rapportere og administrere sin praksis i tråd med gjeldende avtaler, prioritere i samsvar med helsepolitisk prioriterte områder.

5 x 100 % driftsavtaler for psykologspesialist i klinisk voksenpsykologi i Nordland


Helse Nord RHF søker spesialister innen klinisk voksenpsykologi med bred allmennpsykiatrisk erfaring, herunder utredning, diagnostikk og behandling. Psykologen må ha interesse for tverrfaglig samarbeid hvor målet er å bistå pasienter til å komme tilbake i arbeid og forhindre unødig langvarige sykefravær.

Kontaktinfo: Linn Hege Larsen, rådgiver, tlf. 922 97 252 eller Frode Eilertsen, seksjonsleder, tlf. 913 33 630

Fullstendig utlysning og elektronisk søknadsskjema finner dere på: www.helse-nord.no, velg Jobbsøk - ledige stillinger

Søknadsfrist: 2. juni 2019

HELSE NORD



Helse Vest RHF (regionalt helseforetak) har det overordna ansvaret for spesialisthelsetjenesta i Rogaland, Hordaland og Sogn og Fjordane. 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 psykiatri i Bergensområdet

100 % avtaleheimel for godkjend spesialist i psykiatri i Bergensområdet er ledig frå 01.08.2019, eller etter avtale.

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

Praksis skal drivast i samsvar med den til kvar tid gjeldane rammeavtale mellom Helse Vest og Den norske legeforening.

Avtalespesialisten skal bidra til at Helse Vest kan oppfylle "sørge for"-ansvaret. Det inneber mellom anna at avtalespesialisten utfører undersøkingar, diagnostikk og behandling i medhald av regionale og nasjonale mål og prioriteringar og lovgiving, jf. punkt 4.1 i rammeavtalen. Avtalespesialisten skal ha ein forpliktande samarbeidsavtale med Helse Bergen ved Bjørgvin DPS. Avtalespesialisten skal samarbeide med Helse Bergen ved Bjørgvin DPS om oppgåvedeling og for å sikre gode pasientløp. Avtalespesialisten skal også ta imot pasientar som er vurdert i Helse Bergen ved Bjørgvin DPS. Dette vil bli regulert nærare i den individuelle avtalen mellom Helse Vest og avtalespesialisten.

Plassering i driftstilskotsklasse vil bli gjenstand for drøftingar mellom Helse Vest og aktuelle søkjarar basert på utgifter til lokalar, utstyr og naudsynt hjelpepersonell.

Driftstilskotet utgjer eit årleg beløp p.t. mellom kr. 914 880 (klasse 1) til kr. 1 362 600 (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.

Overtaking av noverande praksis følgjer reglane i § 11 i "Rammeavtale mellom de regionale helseforetak og Den norske legeforening om avtalepraksis for legespesialister".

Spørsmål om praksisen kan rettast til Live B. Hovland tlf. 95 49 77 62.
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 28. mai



Helse Vest RHF (regionalt helseforetak) har det overordna ansvaret for spesialisthelsetenesta i Rogaland, Hordaland og Sogn og Fjordane. 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 psykiatri i Sandnesområdet

100 % avtaleheimel for godkjend spesialist i psykiatri i Sandnesområdet er ledig frå 01.01.2020, eller etter avtale.

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

Praksis skal drivast i samsvar med den til kvar tid gjeldane rammeavtale mellom Helse Vest og Den norske legeforening.

Avtalespesialisten skal bidra til at Helse Vest kan oppfylle "sørge for"-ansvaret. Det inneber mellom anna at avtalspesialisten utfører undersøkingar, diagnostikk og behandling i medhald av regionale og nasjonale mål og prioriteringar og lovgiving, jf. punkt 4.1 i rammeavtalen. Avtalspesialisten skal ha ein forpliktande samarbeidsavtale med Helse Stavanger ved Sandnes DPS. Avtalspesialisten skal samarbeide med Helse Stavanger ved Sandnes DPS om oppgåvedeling og for å sikre gode pasientløp. Avtalspesialisten skal også ta imot pasientar som er vurdert i Helse Stavanger ved Sandnes DPS. Dette vil bli regulert nærare i den individuelle avtalen og samarbeidsavtalen.

Plassering i driftstilskotsklasse vil bli gjenstand for drøftingar mellom Helse Vest og aktuelle søkjarar basert på utgifter til lokalar, utstyr og naudsynt hjelpepersonell.

Driftstilskotet utgjer eit årleg beløp p.t. mellom kr. 914 880 (klasse 1) til kr. 1 362 600 (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.

Overtaking av noverande praksis fylgjer reglane i § 11 i "Rammeavtale mellom de regionale helseforetak og Den norske legeforening om avtalepraksis for legespesialister".

Spørsmål om praksisen kan rettast til Svein Skårland, tlf. 47 37 36 71.

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 28. mai

Helse Sør-Øst RHF søker:



100 % avtalehjemmel i psykiatri lokalisert til Østfold, Fredrikstad

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

Søknadsfrist: 28. mai 2019



RUS OG AVHENGIGHETSMEDISIN

Helse Nord RHF (regionalt helseforetak) har ansvar for spesialisthelsetjenesten til befolkningen i Nord-Norge og Svalbard. Vår visjon er «Helse i Nord der vi bor». Vi skal utvikle en helsetjeneste basert på verdiene kvalitet, trygghet og respekt, som er tilpasset vår landsdel. Hovedoppgaven er å planlegge og utvikle spesialisthelsetjenesten i regionen. Helse Nord RHF har driftsavtaler med spesialister innen flere ulike fagområder fordelt i hele regionen. Praktiserende spesialister som har driftsavtale med Helse Nord RHF skal: inngå samarbeidsavtaler med relevant HF, delta i faglig utvikling og samarbeid med øvrig spesialisthelsetjeneste i regionen, rapportere og administrere sin praksis i tråd med gjeldende avtaler, prioritere i samsvar med helsepolitisk prioriterte områder.

100 % driftsavtale for psykologspesialist i rus- og avhengighetspsykologi, Bodø eller Tromsø

Det søkes etter psykolog som er spesialist innen rus- og avhengighetspsykologi med praksisprofil innen tidlig intervensjon, utredning og diagnostikk, behandling og rehabilitering av rus- og avhengighetsproblemer. Det er ønskelig med bred erfaringsbakgrunn og erfaring fra behandling av personer med avhengighetslidelser, herunder også spilleavhengighet.

Kontaktinfo: Linn Hege Larsen, rådgiver, tlf. 922 97 252 eller Frode Eilertsen, seksjonsleder, tlf. 913 33 630

Fullstendig utlysning og elektronisk søknadsskjema finner dere på: www.helse-nord.no, velg Jobbsøk - ledige stillinger

Søknadsfrist: 2. juni 2019



UROLOGI



Sykehuset Innlandet HF



Overlege

DPS Elverum-Hamar, Psykosepolikliniken - **Søknadsfrist: 21.05.2019**

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

HELSE SØR-ØST

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

Helse Sør-Øst RHF søker:



- **20 % avtalehjemmel/ seniorpolitikk i ØNH lokalisert Hamar**
- **80 % avtalehjemmel/ seniorpolitikk i nevrologi lokalisert Drammen**

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

Søknadsfrist: 28. mai 2019

HELSE SØR-ØST

ØRE-NESE-HALSSYKDOMMER

Helse Nord RHF (regionalt helseforetak) har ansvar for spesialisthelsetjenesten til befolkningen i Nord-Norge og Svalbard. Vår visjon er «Helse i Nord der vi bor». Vi skal utvikle en helsetjeneste basert på verdiene kvalitet, trygghet og respekt, som er tilpasset vår landsdel. Hovedoppgaven er å planlegge og utvikle spesialisthelsetjenesten i regionen. Helse Nord RHF har driftsavtaler med spesialister innen flere ulike fagområder fordelt i hele regionen. Praktiserende spesialister som har driftsavtale med Helse Nord RHF skal: inngå samarbeidsavtaler med relevant HF, delta i faglig utvikling og samarbeid med øvrig spesialisthelsetjeneste i regionen, rapportere og administrere sin praksis i tråd med gjeldende avtaler, prioritere i samsvar med helsepolitisk prioriterte områder.

100 % avtalehjemmel for spesialist i øre-nese-halssykdommer i Alta

Vi har ledig en attraktiv 100 % avtalehjemmel for øre-nese-halsspesialist i Alta. Avtalen er en videreføring av Annette Schmitz sin 100 % avtalehjemmel innen øre-nese-hals. Oppstart avtales nærmere med Helse Nord RHF. For avtaler som videreføres må det påregnes overdragelsesgodtgjørelse til opprinnelig hjemmelsinnehaver i samsvar med reglene i rammeavtalen mellom de regionale helseforetakene og Den norske legeforening.

Kontaktinfo: Linn Hege Larsen, rådgiver, tlf. 922 97 252 eller Frode Eilertsen, seksjonsleder, tlf. 913 33 630

Fullstendig utlysning og elektronisk søknadsskjema finner dere på: www.helse-nord.no, velg Jobbsøk - ledige stillinger

Søknadsfrist: 7. juni 2019

HELSE NORD

ØYESYKDOMMER

Helse Nord RHF (regionalt helseforetak) har ansvar for spesialisthelsetjenesten til befolkningen i Nord-Norge og Svalbard. Vår visjon er «Helse i Nord der vi bor». Vi skal utvikle en helsetjeneste basert på verdiene kvalitet, trygghet og respekt, som er tilpasset vår landsdel. Hovedoppgaven er å planlegge og utvikle spesialisthelsetjenesten i regionen. Helse Nord RHF har driftsavtaler med spesialister innen flere ulike fagområder fordelt i hele regionen. Praktiserende spesialister som har driftsavtale med Helse Nord RHF skal: inngå samarbeidsavtaler med relevant HF, delta i faglig utvikling og samarbeid med øvrig spesialisthelsetjeneste i regionen, rapportere og administrere sin praksis i tråd med gjeldende avtaler, prioritere i samsvar med helsepolitisk prioriterte områder.

50 % senioravtale for spesialist i øyesykdommer på Sortland

Vi har ledig en veldrevet og spennende avtalehjemmel på Sortland, "den blå byen ved sundet". Avtalen er en del av øyelege Stig Tønseth sin senioravtale og vil ved full overtakelse utvides til 100 %. Driftsavtalen er lokalisert i samme bygg og etasje som øyelege Ann Christin Wisthus, i fine og meget godt utstyrte lokaler i Sortland sentrum.

Junior kan starte opp høsten 2019, etter avtale med Helse Nord RHF og senior Stig Tønseth.

Kontaktinfo: Linn Hege Larsen, rådgiver, tlf. 922 97 252 eller Frode Eilertsen, seksjonsleder, tlf. 913 33 630

Fullstendig utlysning og elektronisk søknadsskjema finner dere på: www.helse-nord.no, velg Jobbsøk - ledige stillinger

Søknadsfrist: 7. juni 2019

HELSE NORD

VIKARIAT I PRIVAT PRAKSIS

Helse Nord RHF (regionalt helseforetak) har ansvar for spesialisthelsetjenesten til befolkningen i Nord-Norge og Svalbard. Vår visjon er «Helse i Nord der vi bor». Vi skal utvikle en helsetjeneste basert på verdiene kvalitet, trygghet og respekt, som er tilpasset vår landsdel. Hovedoppgaven er å planlegge og utvikle spesialisthelsetjenesten i regionen. Helse Nord RHF har driftsavtaler med spesialister innen flere ulike fagområder fordelt i hele regionen. Praktiserende spesialister som har driftsavtale med Helse Nord RHF skal: inngå samarbeidsavtaler med relevant HF, delta i faglig utvikling og samarbeid med øvrig spesialisthelsetjeneste i regionen, rapportere og administrere sin praksis i tråd med gjeldende avtaler, prioritere i samsvar med helsepolitisk prioriterte områder.

100 % driftsavtale for spesialist i øyesykdommer på Finnsnes

Vi har ledig en spennende avtalehjemmel på Finnsnes i Lenvik kommune. Avtalen er en videreføring av Atle Lyslo sin driftsavtale på Finnsnes, og praksisen er lokalisert i fine lokaler på Lenvik Helsecenter. For avtaler som videreføres må det påregnes overdragelsesgodtgjørelse til opprinnelig hjemmelsinnehaver i samsvar med reglene i rammeavtalen mellom de regionale helseforetakene og Den norske legeforening.

Det er ønskelig at søker har kompetanse innen kataraktkirurgi.

Kontaktinfo: Linn Hege Larsen, rådgiver, tlf. 922 97 252 eller Frode Eilertsen, seksjonsleder, tlf. 913 33 630

Fullstendig utlysning og elektronisk søknadsskjema finner dere på:
www.helse-nord.no, velg Jobbsøk - ledige stillinger

Søknadsfrist: 7. juni 2019



Fastlegevikariat i Kongsberg

Grunnet svangerskapspermisjon er det ledig vikariat i 100% stilling som fastlege ved AS Legekontoret i Kongsberg fra og med midten av juli 2019 og frem til midten av april 2020. Dato for oppstart kan diskuteres grunnet sommerferieavvikling, med senest oppstart 01.09.19.

Antall listepasienter er 1200. 4 kurative dager samt 1 administrasjonsdag. Driftsform er selvstendig næringsdrivende.

Veldrevet legesenter med 5 fastlegehjemler i tillegg til turnuslege. Kontoret benytter CGM journalsystem. Velutstyrt kontor og laboratorium. Meget trivelig arbeidsmiljø.

Ingen kommunale oppgaver et tilknyttet stillingen. Legevaktsdeltakelse ved Kongsberg Interkommunale legevakt.

Søker må ha fullført norsk turnustjeneste/LIS1. Det forventes gode norskkunnskaper muntlig og skriftlig. Personlige egenskaper vektlegges.

Søknadsfrist: 15.5. 2019 (søknader vurderes fortløpende)
Kontakt: Fastlege Lena Marita Myhre Koleka, Tlf: 99 57 79 83 ,
myhre.lena@gmail.com

Helse Nord RHF (regionalt helseforetak) har ansvar for spesialisthelsetjenesten til befolkningen i Nord-Norge og Svalbard. Vår visjon er «Helse i Nord der vi bor». Vi skal utvikle en helsetjeneste basert på verdiene kvalitet, trygghet og respekt, som er tilpasset vår landsdel. Hovedoppgaven er å planlegge og utvikle spesialisthelsetjenesten i regionen. Helse Nord RHF har driftsavtaler med spesialister innen flere ulike fagområder fordelt i hele regionen. Praktiserende spesialister som har driftsavtale med Helse Nord RHF skal: inngå samarbeidsavtaler med relevant HF, delta i faglig utvikling og samarbeid med øvrig spesialisthelsetjeneste i regionen, rapportere og administrere sin praksis i tråd med gjeldende avtaler, prioritere i samsvar med helsepolitisk prioriterte områder.

100 % driftsavtale for spesialist i øyesykdommer i Narvik

Vi har ledig en spennende avtalehjemmel i Narvik, den tredje største byen i Nordland, med ca. 19 000 innbyggere i kommunen. Avtalen er en videreføring av øyelege Jens Kratholm sin driftsavtale i Narvik. Driftsavtalen er i dag ikke i drift, og ved tildeling står spesialist fritt til å velge lokalisering av praksisen i Narvik, Helse Nord RHF er positiv til samlokalisering med andre spesialister. Jens Kratholm har utført kataraktkirurgi. Kvalifiserte søkere kan inngå nærmere avtale med Helse Nord RHF om videreføring av operasjonsvirksomheten.

Kontaktinfo: Linn Hege Larsen, rådgiver, tlf. 922 97 252 eller Frode Eilertsen, seksjonsleder, tlf. 913 33 630

Fullstendig utlysning og elektronisk søknadsskjema finner dere på:
www.helse-nord.no, velg Jobbsøk - ledige stillinger

Søknadsfrist: 7. juni 2019



Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

Norges mest komplette
oversikt over ledige
legejobber



17th ANNUAL CHFR SYMPOSIUM ON

HEART RESEARCH

SEPTEMBER 18-20 2019

HOLMENKOLLEN PARK HOTEL, OSLO, NORWAY

Deadline for abstract submission: **June 3**Deadline for registration: **August 20****THURSDAY SEPTEMBER 19**

John McMurray, University of Glasgow, Scotland: *How might we be treating heart failure two years from now?*

Jeroen Bax, Leiden University Medical Center, The Netherlands: *Assessment of left ventricular function in patients with HFpEF or HFrEF*

Robert D Gropler, Washington University School of Medicine, USA: *Cardiovascular molecular imaging: Challenges and opportunities*

Ingrid Christophersen, Oslo University Hospital; Bærum hospital; Norwegian Atrial Fibrillation Research Network, Norway: *What is the role of genetics in atrial fibrillation? Status in 2019*

Jose Jalife, University of Michigan, USA: *Translational studies toward personalized stratification of patients progressing from paroxysmal to persistent atrial fibrillation*

Moderated poster sessions**FRIDAY SEPTEMBER 20**

Paul D Thompson, University of Connecticut, USA: *What cardiologists should know about exercise*

Guy Reeder, Mayo Clinic and Foundation, USA: *Transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction*

Burns Blaxall, University of Cincinnati College of Medicine, USA: *New targets for cardiac and renal fibrosis*

Dobromir Dobrev, University Duisburg-Essen, Germany: *Role of NLRP3 inflammatory signaling in atrial fibrillation*

Lina Badimon, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Spain: *Coronary artery disease, ischemia and myocardial damage: The continuum to heart failure*

Peter Ganz, University of California, USA: *Proteomics to improve risk prediction for cardiovascular and other diseases and making drug development safer for patients.*

John Jarcho, Harvard Medical School, USA: *The state of the art in heart failure*

NORHEART SEMINAR

CARDIAC CAFE

SEPTEMBER 18 at 17:30

Publishing medical research in the New England Journal of Medicine

JOHN JARCHO

Deputy Editor New England Journal of Medicine, Harvard Medical School, Boston, USA

My journey with heart failure: Looking back and moving forward

JOHN MCMURRAY

University of Glasgow, Scotland

**NORHEART Working Group:**

Oslo: Geir Christensen, Mathis K Stokke, Kåre-Olav Stensløkken, Ida G Lunde, Almira Hasic, Vidar Skulberg Tromsø; Terje Larsen, Kirsti Ytrehus, Ole-Jakob How Trondheim; Ulrik Wisløff, Øyvind Ellingsen, Øyvind Rognmo, Anders Revdal Bergen; Eva Gerds, Stein Ørn, Helga Midtbø

www.norheart.no

Steering Committee, Center for Heart Failure Research: Stefan Agewall, Geir Øystein Andersen, Harald Arnesen, Dan Atar, Håvard Attramadal, Reidar Bjørnerheim, Thor Edvardsen, Lars Gullestad, Kristina H Haugaa, Sandip Kanse, Finn Olav Levy, William E Louch, Torbjørn Omland, Jan-Bjørn Osnes, Helge Røsjø, Ole M Sejersted, Ingebjørg Seljeflot, Ivar Sjaastad, Tor Skomedal, Otto A Smiseth, Petter Andreas Steen, Kåre-Olav Stensløkken, Kjetil Sunde, Theis Tønnessen, Leif Erik Vinde and Geir Christensen

Organizers: Mathis K Stokke, Kristina H Haugaa and Geir Christensen

www.heartfailure.no



NFKT INVITERER TIL

Inspirasjons- konferansen

31. oktober – 1. november 2019
Scandic Oslo Airport

Program og påmelding:
kognitiv.no



NORSK FORENING FOR
KOGNITIV TERAPI

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

Norges mest komplette
oversikt over ledige
legejobber

ANESTESIOLOGI/SMERTEBEHANDLING

MAGNAT MEDISINSKE SENTER
Tverrfaglig avtalehjemlet smerteklinikk

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

Ansvarlig spesialist Lars Rustad


Smerteklinikken

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



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

INDREMEDISIN



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

PSYKIATRI

Senter for Psykofarmakologi
www.psykofarmakologi.no

- PSYKOFARMAKOLOGISK POLIKLINIKK
- LEGEMIDDELANALYSER OG RUSMIDDELANALYSER
- FARMAKOGENETISKE ANALYSER

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

FORSKJELLIGE SPESIALITETER



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

Vil du 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

Spesialitetskomiteene sikrer en nasjonal spesialistutdanning



MARIT HERMANSEN
PRESIDENT

Arbeid med spesialistutdanningen er en kjerneoppgave for Legeforeningen. Våre spesialitetskomiteer gjør en svært viktig jobb for faget.

1. mars i år trådte den endelige spesialitetsforskriften i kraft. Mange lurer på hva som er rollen til våre spesialitetskomiteer i den nye ordningen. Blir de en forlenget arm av Helsedirektoratet? Blir de sandpåstrøingskomiteer? Eller får komiteene større makt enn før?

Sannheten er at noe formelt er endret, men komiteene har en like viktig og sentral rolle i kvalitetssikringen av spesialistutdanningen i Norge som tidligere. Det er forskriftsfestet at Helsedirektoratet skal be spesialitetskomiteene om råd i saker knyttet til læringsmål og nasjonale læringsaktiviteter, og ved godkjenning og kvalitetsvurdering av utdanningsvirksomhetene. Det er også presisert i forskriften at Legeforeningens spesialitetskomiteer på eget initiativ kan gi faglige råd i saker om spesialistutdanning og spesialistgodkjenning.

Alle dagens utdanningsinstitusjoner må søke om ny godkjenning etter det nye systemet, dersom de skal utdanne LIS etter 1. mars 2019. De må beskrive læringsarenaene og hvilke læringsmål som skal kunne oppfylles hvor og ved hjelp av hvilke læringsaktiviteter. Kravene og kriteriene som spesialitetskomiteene skal bruke i vurderingen, er definert i spesialistforskriften, og likner kriteriene vi kjenner fra *Krav til utdanningsinstitusjoner* i den tidligere ordningen.

Det er også forskriftsfestet at besøksordningen videreføres. Spesialitetskomiteene kan selv ta initiativ til å besøke utdanningsvirksomhetene og kreve de opplysningene de trenger for å vurdere om utdanningen gjennomføres etter kravene.

Spesialitetskomiteene trenger også tilgang til data for å følge med på kvaliteten i spesialistutdanningen på overordnet nivå. Dette er viktig for å sikre en nasjonal spesialistutdan-

ning. Legeforeningen samarbeider med direktoratet og de regionale utdanningssettene for å lage systemer som sikrer tilgang til nødvendige rapporter og kvalitetsdata.

For spesialitetene utenfor sykehus – ASA-spesialitetene (allmennmedisin, samfunnsmedisin og arbeidsmedisin) har Legeforeningen fortsatt et ansvar for læringsaktivitetene. Legeforeningens spesialitetskomiteer, kurskomiteer og veiledningskoordinatorer vil fortsatt ha ansvaret for kurs og gruppeveiledning – og etterhvert struktur for individuell veiledning. For sykehusspesialitetene og arbeidsmedisin er ansvaret for gjennomføringen av kursutdanning lagt til de regionale utdanningssettene i helseforetakene. Utdanningssettene samarbeider med Legeforeningen og spesialitetskomiteene om innhold i kursene og systemene for gjennomføring.

Leger som per 1. mars 2019 har mindre enn tre år igjen av spesialiseringløpet, kan velge å fullføre spesialiseringen etter den tidligere ordningen for spesialistutdanning. De må da gjennomføre obligatoriske og valgfrie kurs som før. Spesialitetskomiteene vil behandle søknader om kursgodkjenning så lenge det er mulig å søke etter «gamle» regler.

Spesialitetskomiteene har de siste tre årene gjort en formidabel jobb med læringsmålene i ny spesialistutdanning. De vil fortsatt ha en sentral rolle i arbeid med nødvendige rettinger og revisjoner av læringsmål og læringsaktiviteter. Det er viktig for oss at spesialitetskomiteene – som tidligere – på eget initiativ kan foreslå nødvendige justeringer og endringer i læringsmål og læringsaktiviteter, i tråd med fagfeltets utvikling.

Arbeid med spesialistutdanningen er en kjerneoppgave for Legeforeningen. Våre spesialitetskomiteer gjør en svært viktig jobb for faget – og for oss alle – for å sikre kvalitet og kapasitet i spesialistutdanningen.

Ung spesialitet med stor bredde

– Brystkirurgifaget har de senere årene gått fra omfattende til mindre kirurgi, med fokus på bedre kosmetisk resultat.

Det forteller Ellen Schlichting, leder i Norsk forening for bryst- og endokrinkirurgi siden 2018.

Brystkirurgi og endokrinkirurgi var den siste resten av den generelle kirurgien som ikke var plassert i en egen spesialitet. Endokrinkirurgien består i hovedsak av diagnostikk og behandling av sykdommer i thyreoidea (skjoldbruskkjertelen) og parathyreoidea (biskjoldbruskkjertelen).

– Helse- og omsorgsdepartementet vurderte at det ikke var tilrådelig med en egen spesialitet for endokrinkirurgi, men at det var en fornuftig løsning å slå fagfeltene sammen. Dermed opprettet de spesialiteten mamma- og para-/thyreoideakirurgi i 2006, sier hun.

Schlichting tok initiativ til å opprette den fagmedisinske foreningen og har, med unntak av to år, sittet i styret siden den gang. Noe av det første hun grep fatt i, var å endre navnet på spesialiteten til bryst- og endokrinkirurgi.

Foreningen har nå 86 medlemmer. Rekrutteringen er god og bemanningssituasjonen har generelt bedret seg de senere årene. I flere år hadde de en betydelig flaskehals for få gruppe 1 utdanningsstillinger, samtidig som flere overleger ble pensjonert.

– Bryst- og endokrinkirurgiske spesialister arbeider ved ca. 20 sykehus rundt i landet. Ved noen er volumene små og rekrutteringen derfor vanskeligere, sier Schlichting.

Sterk fagutvikling

Mastektomi med aksilledisseksjon, altså operativ fjerning av fettvevet i armhulen for å undersøke om det er spredning av kreft til lymfeknutene, var det dominerende inngrepet ved brystkreft frem til tusenårsskiftet. Nå opereres de fleste pasientene med brystbevarende operasjon. Slike inngrep kan gjøres på større svulster enn tidligere fordi pasientene kan tilbys rekonstruksjon med remodellerende teknikker.

– Økning i andel brystbevarende operasjoner innebærer at færre behøver å fjerne brystet med ev. tilhørende behov for rekonstruksjoner. Omtrent halvparten av alle som må fjerne brystet, får en primær rekonstruksjon. Vi samarbeider godt med plastikkirurgene om disse inngrepene, sier Schlichting.



POSITIV UTVIKLING. Det har skjedd en rivende utvikling innen brystkirurgifaget de siste 20 årene, sier Ellen Schlichting. Foto: Ellen Juul Andersen

Vaktpostlymfeknuteteknikken ble innført i 2000 og innebærer at mange pasienter kan spares for aksilledisseksjon. I dag trenger bare 15 prosent av brystkreftpasientene aksilledisseksjon. Det er en stor gevinst.

– Den store reduksjonen i aksilledisseksjoner har medført en økende utfordring når det gjelder opplæring i dette teknisk mer krevende inngrepet. For at leger i spesialisering skal få tilstrekkelig volum og erfaring, må vi sikre at de er med når slike inngrep skal gjøres, understreker hun.

Europeisk samarbeid

Foreningen er nylig blitt tilknyttet EUBREAST, en nyopprettet forening for å organisere brystkirurgiske studier i Europa.

– Samarbeid om studier rundt nye kirurgiske teknikker vil kunne resultere i at forbedringer raskere kommer pasientene til gode, sier Ellen Schlichting.

Innen endokrinkirurgien er knutediagnostikken på halsen blitt betydelig forbedret og kirurgene gjør nå mye av utredningen med ultralyd og cytologi selv. Noen få Bryst- og endokrinkirurgiske avdelinger har også ansvar for binyrekirurgi. Intraoperativ nervemonitorering er blitt standard ved thyreoideainngrep for å visualisere og følge stemmebåndsnerven, forteller Schlichting.

– Vi er i ferd med å knytte oss til Eurocrine som er en database med formål å støtte forskning for å forbedre kirurgisk behandling av endokrine svulster, sier hun.

Aktiv forening

De siste årene har de fleste kirurgiske spesialitetene opplevd en nedgang i innsendte abstracts til kirurgisk høstmøte. Årsaken til dette er usikker, men økt arbeidspress med mindre tid til kvalitetssikringsstudier, strengere krav til forskning eller mindre dugnadsånd har vært nevnt.

Foreningen er opptatt av å stimulere til økt deltakelse med faglige bidrag til høstmøtet, og årlig deles det ut flere reisestipend for at kolleger skal kunne tilegne seg ny kunnskap ved hospitering eller deltakelse på kongresser i utlandet.

– Både i klinisk hverdag og i forskning ønsker vi, og er avhengige av, samarbeid med mange andre spesialiteter og forskningsmiljøer. Utviklingen av multidisiplinære team rundt pasienter med sykdom i bryst eller thyreoidea/parathyreoidea, oppleves som faglig veldig stimulerende og lærerikt, sier Schlichting.

Hun legger til at det trengs mer oppmerksomhet rettet mot forskning og flere akademiske stillinger i bryst- og endokrinkirurgi. Foreningen vurderer å etablere et forskningsutvalg, for ytterligere å styrke fagligheten og øke den vitenskapelige produksjonen.

ELLEN JUUL ANDERSEN

ellen.juul.andersen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Klart for allmennmedisinsk våruke

Hellerudsletta er hovedsetet når årets allmennmedisinske våruke sparkes i gang. Dagene skal fylles med kurs, foredrag og debatter.

6. til 10. mai er det duket for årets allmennmedisinske våruke, i regi av Allmennlegeforeningen (AF) og Norsk forening for allmennmedisin (NFA). I år er stedet Hellerudsletta og konferansehotellet X Meeting Point. Lederne for henholdsvis AF og NFA, Tom Ole Øren og Petter Brelin, ønsker deltakerne velkommen.

– Våruka er et av årets høydepunkt, både faglig, sosialt og politisk. Jeg vil faktisk si at det er den viktigste møteplassen for allmennlegene i Norge, sier Tom Ole Øren.

Petter Brelin trekker frem foreningens årsmøte under våruka som en spesielt viktig diskusjonsarena.

– Det er stort engasjement blant medlemmene våre. Årsmøtene fører med seg gode, og noen ganger vanskelige diskusjoner. Det gjør at vi får en utvikling videre, påpeker han.

Fastlegeordningen blir viktig

Under AFs landsrådsmøte og NFAs årsmøte, skal begge foreningene avholde ledervalg. På spørsmål om hva som vil bli viktig fremover for de to som skal overta lederværet i foreningene, peker både Øren og Brelin på den kritiske situasjonen fastlegeordningen står i.

– Vi må bevare fastlegeordningen som en bærebjelke i vårt offentlige helsevesen. Ordningen har vært underfinansiert i flere år og nå må finansieringen på plass. Det vil også bli viktig å få nye, yngre kollegaer til å velge fastlegeyrket, understreker Øren. Brelin følger opp:

– At både Tom Ole og jeg nå skal gå tilbake til praksisene våre som fastleger, viser også at vi mener det når vi sier at å være fastlege er et spennende og viktig yrke. Han legger til:

– Det er gjort mye godt arbeid i Legeforeningen for en god dialog med myndighetene om ordningen. De som skal bli nye



ØNSKER VELKOMMEN: Leder for Allmennlegeforeningen Tom Ole Øren (t.v.) og leder for Norsk forening for allmennmedisin, Petter Brelin, mener våruka er et av årets høydepunkt for allmennleger. Foto: Vilde Baugstø

ledere av AF og NFA vil ikke komme tomhendt til bordet. Det er også mye som skjer fremover, med regjeringens evaluering av fastlegeordningen som skal være klar i september, en handlingsplan for ordningen i 2020, samt at Nordisk kongress i allmennmedisin arrangeres i Stavanger i 2021. Så det vil bli liten tid til å kjede seg.

«De som skal bli nye ledere av AF og NFA vil ikke komme tomhendt til bordet»

PETTER BRELIN

Variert program

De mer enn 400 allmennlegene fra hele landet som samles for faglig påfyll, diskusjon og debatter om allmennmedisinen, kan se frem til noen innholdsrike dager på Hellerudsletta.

Kursprogrammet inneholder blant annet obligatorisk kurs i helsepolitikk for Allmennlegeforeningens landsrådsrepresentanter, ledelseskurs, kurs i gynekologi og kurs i vanskelig forskrivning av vanedannende

medikamenter. Grunnkurs A og D inngår også i kursprogrammet.

Under kurset i helsepolitikk skal deltakerne blant annet diskutere fastlegeordningen og dens fremtid, hvordan fastlegesituasjonen ble løst i Danmark, flaskehalsen for utdannede leger som ikke får LISI-plass (leger i spesialisering) og ALIS-stillinger (allmennleger i spesialisering) i kommunene. Under dette kurset vil også flere sentrale helsepolitikere delta i paneldiskusjon med AFs Tom Ole Øren og president i Legeforeningen, Marit Hermansen.

Også sosialt byr våruka på et variert program, med blant annet foredrag og stand up av Dora Thorhallsdottir. Etter AF sitt landsrådsmøte 8. mai, på frigjøringsdagen, vil det også bli arrangert tur til Eidsvollbygningen.

Torsdag er det, tradisjon tro, klart for festmiddag, der det vil bli servert en festmeny med godt tilbehør.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

23 år gammel tok Guro Kristine Bårnes permisjon fra medisinstudiene og flyttet til Kongo. Der jobbet hun sammen med gynekolog og fredsprisvinner Denis Mukwege.

Fredsprisvinneren viste henne vei

I dag spesialiserer Bårnes seg i gynekologi ved Sykehuset Innlandet. Hun er spesielt opptatt av kvinnehelse i et internasjonalt perspektiv.

– Som lege har du reist verden rundt, blant annet for Leger Uten Grenser. Hvorfor denne store interessen for verdenshelse?

– Drømmen om å jobbe ute i verden kom før drømmen om å bli lege. Snarere bestemte jeg meg vel for å bli lege nettopp på grunn av muligheten til å jobbe internasjonalt. Et yrke som er både praktisk, akademisk og nyttig og som kan utføres over hele verden; den perfekte kombinasjon for meg.



ENGASJERT: Guro Kristine Bårnes brenner for kvinnehelse og internasjonalt arbeid. Foto: privat

– Denis Mukwege og Nadia Murad ble tildelt Nobels fredspris 2018 for sitt arbeid for bekjempelse av krigsforbrytelser og seksualisert vold. Hvordan reagerte du da du fikk vite det?

– Jeg ble utrolig glad, gledestående kom spontant. Det er en velfortjent pris som setter søkelyset på et stort og viktig, men underprioritert, problem som rammer de svakeste; kvinner og barn i konflikt. Det er flott at han deler prisen med en ung, imponerende sterk kvinne som tør å stå frem og fortelle verden hvor grusomme disse forbrytelsene er. For å få gjort noe med problemet trenger vi både de som forteller og de som forbygger og reparerer.

– Hvordan vil du beskrive Mukwege fra tiden dere jobbet sammen?

– Mukwege er en rolig, myndig mann med et stort engasjement. Han var godt kjent allerede da, både som gynekolog og sykehusleder. Etter hvert har han blitt stadig mer kjent som forkjemper for kvinners rettigheter og bekjempelsen av seksuell vold. Han viste meg hvor viktig det er at vi leger, i kraft av våre erfaringer og profesjon, har en spesiell mulighet og forpliktelse til å si ifra når vi ser at folks helse trues og ødelegges. Vi må forebygge, ikke bare reparere skadene hos den enkelte pasient.

– Hvilket inntrykk gjorde oppholdet på deg som ung medisinstudent?

– Det å treffe kvinner, fra småjenter på seks år til bestemødre på 60, som har vært utsatt for brutale overgrep, gjorde selvfølgelig inntrykk på en ung student fra Norge. Man blir tvunget til å forholde seg til hvor grusomme mennesker kan være mot hverandre i krig og konflikt. I 2007 var det uroligheter og mange hundre tusen var fordrevet i eget land. Det å se endeløse flyktningleirer med presenningshytter og folk på flukt fra landsbyer som brenner oppe i åssiden, er noe man ikke glemmer. Samtidig sitter jeg også igjen med så mange flotte og varme inntrykk: Dansingen med de fistelopererte damene, moren i flyktningleiren som inviterte på middag i presenningshytta, latteren på operasjonsstua og gleden mange viste over å ha blitt kvitt en urinlekkasje.

– Var det dette oppholdet som førte til at du valgte å bli gynekolog?

– Ja, det var mitt første ordentlige møte med faget, og det var da jeg forsto både hvor interessant og viktig gynekologi/obstetrikk er. Jeg oppdaget hvor varierte dagene er; fra fistelkirurgi til fødsler. Det var i Kongo jeg gjorde mitt første keisersnitt og min første hysterektomi. Jeg lærte å bruke Pinards stetoskop og så mitt første eklamptiske anfall. Hvis jeg kan være med å bidra til at



FORKJEMPER: Legen Denis Mukwege fra Øst-Kongo har viet livet sitt til å operere kvinner som har blitt ødelagt av voldtekt. Foto: Henriette Bjerke / Kirkens Nødhjelp

flere kvinner i Kongo kan få den hjelpen de har rett på i svangerskap, fødsel og gjennom livet, er det noe av det mest meningsfulle jeg kan tenke meg.

– Du ledet MedHum 2007 som fikk inn 1,7 millioner kroner til bekjempelse av vaginal fistel hos kvinner i Kongo. Hvordan har det gått videre med dette prosjektet?

– MedHum var med på å bygge opp fistelavdelingen på Panzi-sykehuset. Det var gøy å se bildene av Mukwege i forbindelse med fredsprisen. Han gikk rundt på fistelavdelingen som så like fin ut nå som da den ble innviet for 11 år siden. MedHum var også med på å utdanne unge gynekologer i fistelkirurgi. Selv om mange av disse nå jobber andre steder, er mye av kompetansen fortsatt bevart på Panzi og det opereres hundrevis av kvinner der hvert år. En viktig del av prosjektet var hjelp til kvinnettverkene ute i landsbyene. De er de første som møter ofrene og som hjelper dem tilbake til hverdagen etter operasjon. Dessverre er finansieringen av dette i ferd med å forsvinne. Det vil være et stort tap, for kirurgi alene er ikke løsningen.

– Du har sagt at du elsker Afrika og spesielt Kongo. Kan du beskrive landet Kongo?

– Kongo er utrolig vakkert, grønt og frodig. Det er et rikt land med enorme ressurser, men folket er fattig fordi overfloden ikke har kommet dem til gode. Helt siden belgiske Kong Leopolds brutale slaveri for å hente ut gummi på slutten av 1800-tallet, via Mobutus diktatur og frem til dagens plyndring av mineraler som koltan for bruk i mobiltelefoner, har landets ressurser forårsaket konflikter og elendighet. Til tross for dette går livet videre, om enn sin litt skjeve gang. Det gir meg håp for Kongo.

– Du har nylig disputert. Doktorgraden har også fokus på internasjonal helse og omhandler vaksinerespons og forekomst av bakterier som gir meningitt i Etiopia. Kan du si litt om det?

– «Meningittbeltet» i Afrika sør for Sahara er fremdeles det området i verden som er hardest rammet av meningokokksykdom. Etiopia er blant disse landene og felles for mange av dem er dårlig tilgang på vaksiner, diagnostikk og korrekt behandling. Tilgangen på vaksiner mot serogruppe A meningokokker har blitt god det siste tiåret på grunn av utviklingen av en egen vaksine for Afrika, men i doktorgraden min så vi at det også er behov for vaksiner mot flere serogrupper. Etter doktorgraden hadde jeg også et forsk-

ningsopphold hvor vi så på diagnostikk av meningitt og sepsis, som i stor grad er ikke-eksisterende i klinisk praksis i Etiopia. Dette fører både til feil-, over- og underbehandling av pasientene og forsinket respons ved utbrudd. Det er derfor behov for økt innsats på mange områder og en generell heving av standarden og tilgangen på korrekt medisinsk behandling, enten du har meningitt, fistel eller skal føde barn.

– Du har søkt mye ut og betegner deg selv om eventyrlysten. Har du noen planer om å reise ut igjen i den nærmeste fremtid?

– Jeg ønsker absolutt å reise ut igjen og skulle gjerne reist neste uke. Det blir nok en kortere tur til Kongo i sommer. Jeg trenger å opparbeide meg mer erfaring som gynekolog for virkelig å kunne gjøre nytte for meg ute. Der har man jo ingen bakvakt å ringe når det brenner. Jeg føler meg utrolig privilegert som har vokst opp som jente og kvinne i Norge. Hvis ikke jeg, med min bakgrunn, fag og eventyrlyst, skal hjelpe kvinner i andre deler av verden til bedre liv og helse, hvem skal da?

LISBET T. KONGSVIK
lisbet.kongsvik@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Nyttig kurs om hvordan håndtere feil

Sisteårsstudentene på medisinstudiet ved Universitetet i Oslo har tilbud om et todagers kurs i hvordan man kan forberedes på risikoen for å gjøre feil.

Kurset tilbys i siste semester før legene starter som LIS1.

– Det å forberede kommende leger på dette er viktig lærdom, sier professor i medisinsk etikk ved Senter for medisinsk etikk, Universitetet i Oslo, Reidun Førde.

Hun orienterte om kurset på årssamlingen for støttekolleger i januar.

Reidun Førde har gjennom flere år forelest og hatt medansvar for kurset, men jobber nå mest med de kliniske etikkomiteene. I dag er det professor Pål Gulbrandsen som har det overordnede ansvaret.

– Mange medisinstudenter er livredde for å feile. Ideen bak kurset er derfor å lære dem gode holdninger dersom det skjer noe, og hvordan de skal takle det på en god måte, sier hun.

Det er viktig at legene kjenner til hele apparatet dersom det skulle skje en uheldig hendelse. Mange ulike grupper involveres derfor i kurset – både jurister og leger, journalister, pasienter og pårørende, pasient- og brukerombudet og Norsk pasientskadeerstatning. Studentene må kjenne til Norsk pasientskadeerstatning og reglene rundt denne. Kurset tar opp Helsetilsynets rolle og hvordan legen skal håndtere en klagesak, og så må de kjenne medias rolle og hvordan de skal oppføre seg når media banker på døra.

De siste årene har de også hatt med en ung lege som har gjort en feil og som kan fortelle hvordan det oppleves, og de har hatt med pårørende som har opplevd å miste noen.

To ting vektlegges særlig i kurset: Det skal oppleves mindre skremmende å gjøre en feil, og når noe går galt, så skal det håndteres på en ordentlig måte.

– Å gjøre feil betyr ikke nødvendigvis at man er en veldig dårlig lege – eller et veldig dårlig menneske, slik mange føler fordi de ofte ikke klarer å skille mellom legerollen og sin egen identitet som menneske, sier Reidun Førde og legger til:

– Av og til går det godt når man har gjort dumme ting, og av og til går det galt selv om en har gjort så godt en kan – eller ikke gjort så store blødder. Det kan gå galt uten at noen er å klandre for dette.



MENNESKELIG Å FEILE: Reidun Førde og Øystein Melbø Christiansen foreleste om hvordan man skal håndtere feil på årssamlingen for støttekolleger. Foto: Lise B. Johannessen

Overlevelseskurs

Studentene orienteres om at det er mange måter å feile på, ikke bare at man gir feil medisin eller skjærer feil, dvs. mer tekniske feil, men at de også kan krenke pasientene med holdningene sine. De må vite at dette er noe som har konsekvenser for mange, og at det setter i gang mye.

– Men, sier Førde: Det er viktig ikke å gjøre arbeidet rundt uheldige hendelser bare til det som handler om teknikk og teknologi. Like viktig er å unngå dårlig kommunikasjon og gjøre dårlige etiske valg, dvs. at de velger noe som er stikk i strid med pasientens interesse. Vi legger mye vekt på å formidle at de må møte pasienten og pårørende på en god måte, sier etikkprofessoren.

Kurset er et tilbud til alle studenter, men er ikke obligatorisk.

– Vi kaller det et overlevelseskurs, sier hun. Hvordan skal man overleve i den kompliserte hverdagen man helt sikkert kommer til å stå i.

– Burde det vært obligatorisk?

– Ja, kanskje burde det det. Dette er jo noe som nesten alle, i hvert fall om de havner i visse fag, vil komme til å oppleve – og svært mange vil oppleve klagesaker.

Kurset tar blant annet utgangspunkt i en av Legeforeningens «gamle» filmer «Fatalb». Den bygger på en sann historie der en ung lege påtar seg noe han ikke egentlig er helt sikker på. Han har spurt om råd fra en eldre kollega, men denne hadde ikke tid. Det går galt, og da faller den eldre kollegaen ham

i ryggen og støtter ham ikke – tvert imot henges han ut overfor de andre kollegene.

– Vi bruker dette som et utgangspunkt for at studentene skal kunne sette seg inn i situasjonen til denne legen. Hvordan kunne han håndtert det annerledes, og hvordan burde de som jobbet tett på ham, håndtert det.

Aktive studenter

– Det er veldig stor aktivitet blant studentene, og det er noe av den morsomste undervisningen jeg har hatt, sier Reidun Førde.

– Jeg har hatt hyggelige møter med studenter som har deltatt på kursene som sier at det var noe av det nyttigste de fikk med seg før de startet legelivet, forteller hun.

I studiet ellers brukes blant annet et såkalt refleksjonsnotat. Det innebærer at når studentene møter praksis, så får de i oppdrag å skrive ned noen situasjoner de synes har vært etisk problematiske. Deretter diskuterer de i grupper for å få frem aktivitet og refleksjon.

– De må ikke forsøke å skjule ting. Har det skjedd noe uheldig, må de fortelle hvordan det var å beklage. Antagelig fører det til færre klagesaker. Å ha en klagesak mot seg er en belastning. Det setter spor resten av livet – uavhengig av om man får en fellende dom eller ikke, sier Førde.

LISE B. JOHANNESSEN

lise.berit.johannessen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

– Viktig at universitetene beholder sin akademiske frihet i medisinstudiet

Medisinstudiet i Norge skal få nasjonale retningslinjer. Legeforeningen har levert sitt høringssvar til departementet om utformingen av retningslinjene.

– Vi mener det er sunt at ikke alle leger har helt identisk kompetanse, utover den medisinske grunnutdanningen, sier Øystein Ohr, leder i Norsk medisinstudentforening (Nmf).

Nmf har i sitt innspill til Legeforeningens høringssvar presisert at den akademiske friheten må bevares. De trekker også frem viktigheten av at universitetene må kunne ha ulike profiler, selv om regjeringen nå innfører nasjonale retningslinjer for medisinstudiet.

Ohr trekker frem at alle de store universitetssykehusene har egne, spesialiserte fagmiljøer.

– Det gjelder for eksempel brannskadeavdelingen på Haukeland i Bergen, eller nyfødtintensiven ved St. Olavs hospital i Trondheim. At studentene har med seg ekstra erfaring fra disse fagmiljøene, er en berikelse for helsetjenesten, påpeker han.

Innspill fra flere foreningsledd

20 helse- og sosialfagutdanninger skal få felles, nasjonale retningslinjer, og medisinstudiene er en del av disse. Kunnskaps-

departementet har sendt ut et forslag på høring, og Legeforeningen har i sitt høringssvar bedt om innspill fra samtlige ledd i foreningen.

Allmennlegeforeningen støtter forslaget om retningslinjer. De mener disse på en god måte vil beskrive kompetansen den ferdige legen vil sitte igjen med etter endt utdanning. Foreningen etterlyser imidlertid et punkt om organisering av næringsdrift.

Også Overlegeforeningen er positive til nasjonale retningslinjer. De peker likevel på at det må komme tydeligere frem at dette er retningslinjer for grunnutdanningen – og ikke spesialistutdanningen.

Håper på reell forbedring

Selv om Nmf er opptatt av den akademiske friheten til universitetene, er Ohr tydelig på at de ønsker nasjonale retningslinjer velkommen.

– Vi støtter ideen om at det skal være felles krav til en ferdig utdannet lege og har lenge bedt om nasjonale læringsmål. Jeg håper at det blir en reell forbedring av studiene og at vi får økt antallet praksisuker i primærhelsetjenesten, sier han.

De nasjonale retningslinjene er ment å tre i kraft fra august 2020.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling



**DEN NORSKE
LEGEFORENING**

SENTRALSTYRET 2017–2019

President Marit Hermansen
Visepresident Christer Mjåset
Ole Johan Bakke
Anja Fog Heen
Jon Helle
Anne-Karin Rime
Kirsten Rokstad
Eivind Valestrand
Tom Ole Øren

SEKRETARIATSLEDELSEN

Generalsekretær Geir Riise
Samfunnspolitisk avdeling,
avdelingsdirektør Jorunn Fryjordet
Jus og arbeidsliv, avdelingsdirektør
Lars Duvaland
Medisinsk fagavdeling, avdelings-
direktør Kari Jussie Lønning
Økonomi- og administrasjons-
avdelingen, avdelingsdirektør
Erling Bakken

POSTADRESSE

Den norske legeforening,
Postboks 1152 Sentrum,
0107 Oslo

BESØKSADRESSE

Legenes hus, Akersgt. 2,
inngang fra Christiania torv, Oslo

Telefon: 23 10 90 00

Faks: 23 10 90 10

Oversikt over sentralstyrets

epostadresser, se

legeforeningen.no/sentralstyret

Ansattes epostadresser finnes på

legeforeningen.no/kontakt



MÅ BEVARES: Øystein Ohr i Nmf forteller at de håper på en reell forbedring av medisinstudiet med nasjonale retningslinjer, men at den akademiske friheten må bevares. Foto: Vilde Baugstø

Faglige medarbeidere

Tidsskriftets faglige medarbeidere representerer ulike medisinske spesialiteter og fagområder. De benyttes ved behov for medisinske råd, kommentarer og vurderinger, blant annet ved fagfellevurdering av vitenskapelige manuskripter. Mer informasjon om deres bakgrunn finnes på www.tidsskriftet.no

Andreassen, Ole A.
Aurlien, Dag
Austad, Joar
Bachmann, Ingeborg Margrethe
Backe, Bjørn
Bakken, Inger Johanne
Bartnes, Kristian
Berentsen, Sigbjørn A.
Berg, Tore Julsrud
Bergan, Stein
Berild, Dag
Berntsen, Gro Karine Rosvold
Birkeland, Kåre Inge
Bjørner, Trine
Bramness, Jørgen Gustav
Brantsæter, Arne Broch
Bratlid, Dag
Brattebø, Guttorm
Braut, Geir Sverre
Bretthauer, Michael
Brodal, Per Alf
Brustugun, Odd Terje
Braarud, Anne-Cathrine
Bøhmer, Ellen
Chaudhry, Farrukh Abbas
Christiansen, Rolf Espen Falk
Claudi, Tor
Dale, Ola
Dietrichs, Espen
Døllner, Henrik
Ebbing, Cathrine
Ellingsen, Christian Lycke
Engebreetsen, Lars
Engelsen, Bernt
Eri, Lars-Magne
Eskild, Anne
Flottorp, Signe Agnes
Flægstad, Trond
Fredheim, Olav Magnus
Fretheim, Atle
Frich, Jan

Fønnebø, Magne Vinjar
Førde, Reidun
Gilbert, Mads
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.
Heier, Hans Erik
Holland, Åslaug
Hilt, Bjørn
Hjartåker, Anette
Hjelmesæth, Jøran Sture
Hofmann, Bjørn
Hokland, Bjørn M.
Holme, Øyvind
Holmøy, Trygve
Houge, Gunnar
Hunskår, Steinar
Husebekk, Anne
Høye, Sigurd
Høyemork, Siv Cathrine
Haarr, Dagfinn
Haave, Per
Haaverstad, Rune
Ihle-Hansen, Hege
Iversen, Ole-Erik
Jacobsen, Geir Wenberg
Jakobsen, Jarl Åsbjørn
Jenum, Anne Karen

Johansen, Rune
Johansen, Truls E. Bjerklund
Juel, Niels Gunnar
Jørgensen, Anders Palmstrøm
Kerty, Emilia
Kirkengen, Anna Luise
Kiserud, Torvid Waldemar
Kran, Anne-Marte Bakken
Kristiansen, Ivar Sønbo
Krohg-Sørensen, Kirsten
Krohn, Jørgen Gitlesen
Kurz, Kathinka Dæhli
Kvestad, Ellen
Kørner, Hartwig
Lang, Astri M.
Larsen, Alf Inge
Larsen, Øivind
Lassen, Hanne Løvdal
Lie, Anne Kveim
Lillebø, Kristine
Lærum, Ole Didrik
Løberg, Magnus
Madsen, Steinar
Mahesparan, Rupavathana
Meisingset, Tore Wergeland
Meland, Eivind
Midelfart, Anna
Mørch, Kristine
Nakken, Karl Otto
Nakstad, Per Hjalmar
Nessa, John N.
Nestaas, Eirik
Nielsen, Rune
Nilsen, Kristian Bernhard
Nordbø, Svein Arne
Nordrehaug, Jan Erik
Nylenna, Magne
Olsen, Anne Olaug
Os, Ingrid
Paulssen, Eyvind J.
Paus, Benedicte
Pihlstrøm, Lasse
Prescott, Trine
Pukstad, Brita Solveig
Raknes, Guttorm
Randsborg, Per-Henrik
Ranhoff, Anette 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
Sundsford, Arnfinn S.
Søreide, Kjetil
Tanbo, Tom G.
Thommessen, Bente
Tjønnfjord, Geir E.
Tysnes, Ole-Bjørn
Uhlig, Tillmann Albrecht
Ulvstad, Elling
Valeur, Jørgen
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



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

TIDSSKRIFTETS FORMÅL

Legeforeningen utgir Tidsskrift for Den norske legeforening som medlemsblad og medisinskvitenskapelig tidsskrift. Tidsskriftet skal:

- › være et organ for medisinsk utdanning som stimulerer til faglig vedlikehold og fornyelse for legen som allmenn kliniker
- › stimulere til medisinsk forskning og fagutvikling
- › bidra til holdningsdanning hos legene
- › videreutvikle etiske og kulturelle idealer i den medisinske tradisjon
- › fremme den helsepolitiske debatt

© Tidsskrift for Den norske legeforening

Gjengivelse av artikler, tabeller og illustrasjoner er kun tillatt med skriftlig tillatelse fra forfatterne og redaksjonen og med Tidsskrift for Den norske legeforening som kildeangivelse. Det gjelder både for trykt og elektronisk gjengivelse.

REDAKSJONEN

Sjefredaktør Are Brean

Assisterende sjefredaktør Ragnhild Ørstavik

Redaksjonssjef Merete Kile Holtermann

Digitalsjef Einar Ryvarden

Markedssjef Ellen Bye Knutsen

Vitenskapelig redaktør Siri Lunde Strømme

Medisinske redaktører

Lars Frich, Petter Gjersvik, Inge Rasmus Groote, Erlend Hem, Mette Kalager, Marton König, Tor Rosness, Martine Rostadmo, Øyvind Stople Sivertsen, Kari Tveito, Liv-Ellen Vangsnes

Produksjonssjef Berit Seljebotn

Visuelt ansvarlig Lotte Grønneberg

Grafisk designer Hilde Lorentzen

Journalist Irene Thoresen Rønold

Manusredaktører

Marit Fjellhaug Been, Stig Rognes

Tekniske redaktører Julie Didriksen, Gunn Marit Seberg, Paulina Ślusarczyk

Redaksjonskonsulenter

Anne-Britt Dahl, Jorunn B. Kvarme

Markedskoordinatorer

Njål H. Anderssen, Tina Bjørnstad

Faste medarbeidere

Haakon B. Benestad, Kristoffer Brodwall, Kathrine Frey Frøslie, Ruth Halsne, Martin Hotvedt, Rita Gamlem Kristiansen, Charlotte Lunde, Stian Lydersen, Petter Morten Pettersen, Are Hugo Pripp, Kaveh Rashidi, Jannike Reymert, Jo Røislien, Rune Skogheim, Eva Skovlund, Christina Svanstrøm, Elisabeth Swensen, Magne Thoresen, Kari Toverud, Marit Tveito

Setteredaktører

Michael Bretthauer, Jan Frich, Pål Gulbrandsen, Magne Nylenna, Guri Rørtveit, Kristin Viste

Redaksjonskomité

Erik Magnus Berntsen, Mette Brekke (leder), Cathrine Ebbing, Kashif Faiz, Anne Høye, Ane Brandtzæg Næss, Torben Wisborg

KONTAKT

Legenes Hus

Akersgata 2

Postboks 1152 Sentrum

0107 Oslo

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 32 600

Antall utgivelser 18 numre per år

ISSN 0029-2001

Grafisk produksjon 07 Media

I NESTE NUMMER

Henvisninger til smertesentre

Strukturert mottak av sepsispasienter

Akutt svimmelhet

Barn med medfødt hørselstap

Varsler om alvorlige hendelser



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).

