



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

Covid-19 og barn



Alvorlig sykdom etter
covid-19 hos unge

SIDE 1330, 1358

Mindre covid-19 ved
kronisk artritt enn ellers

SIDE 1350

Blodprøve gir sikrere
fosterdiagnostikk

SIDE 1338

VED ALVORLIG ASTMA MED FORHØYEDE NIVÅER
AV EOSINOFIL CELLER I BLOD OG/ELLER FORHØYET FeNO

FORHØYET IgE OG EOS

FeNO

CRSwNP

ATOPISK DERMATITT

BRUK AV OCS

DUPIXENT®
(dupilumab)

EN NY VEI

for astmapasienter med
Type 2-inflammasjon¹⁻⁶

FØRSTE og
ENESTE biologiske
legemiddel mot
astma som hemmer
IL-4- og IL-13-
signalering



- Dupixent 200 mg reduserer frekvensen av årlige eksaserbasjoner vs SOC med 69% (0,33 vs 1,057, p-verdi < 0,0001, pasienter med FeNO ≥ 50 ppb)¹
- Dupixent 200 mg øker lungefunksjonen (FEV1) med 590 ml fra baseline, vs. 380 ml ved SOC (p-verdi < 0,0001, pasienter med FeNO ≥ 50 ppb)¹
- Dupixent 300 mg kan redusere OCS dosen med 77% fra baseline med opprettholdt astma-kontroll (tilsvarende reduksjon for SOC var 43%) (p-verdi < 0,0001, pasienter med FeNO ≥ 25 ppb)¹

➤ Administrering på klinikk eller hjemme

DUPIXENT®
(dupilumab)

SOC = Standard of care, vedlikeholdsbehandling med høydose inhalasjonssteroider i kombinasjon med et annet legemiddel.

Referanser: 1. DUPIXENT SPC. Mai 2021. 2. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-96. 3. Supplement to: Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85. 4. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85. 5. Global Initiative for Asthma (GINA). Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients: diagnosis and management. A GINA pocket guide for health professionals, V2.0 April 2019. ginasthma.org/severeasthma/. Accessed September, 2019. 6. Wu AY, Sur S, Grant JA, et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:30-37.

DUPIXENT® (dupilumab) 200 mg og 300 mg, oppløsning i ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn. **Indikasjon:** Astma: Indisert hos voksne og ungdom ≥12 år som tillegg til vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma med Type 2-inflammasjon karakterisert ved forhøyede eosinofile celler i blod og/eller forhøyet FeNO (se SPC), og som er utilstrekkelig kontrollert med høydose ICS i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling. *Kronisk rhinosinitt med nasal polypose (CRSwNP):* Tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll. **Dosering:** Astma hos voksne og ungdom ≥12 år: For pasienter med alvorlig astma som bruker orale kortikosteroider og for pasienter med alvorlig astma med komorbid CRSwNP: 600 mg (2 injeksjoner à 300 mg) ved oppstart, etterfulgt av 300 mg hver 2. uke. For alle andre pasienter: 400 mg (2 injeksjoner à 200 mg) ved oppstart, etterfulgt av 200 mg hver 2. uke. *CRSwNP hos voksne:* 300 mg ved oppstart, etterfulgt av 300 mg hver 2. uke. **Vanligste bivirkninger:** Ved astma: Reaksjoner på injeksjonsstedet. Ved CRSwNP: Reaksjoner på injeksjonsstedet, konjunktivitt, eosinofili. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes til å behandle akutte astmasymptomer eller akutte eksaserbasjoner. Systemiske eller inhalerte kortikosteroider skal ikke seponeres brått ved oppstart av dupilumabbehandling. Ved behov bør reduksjoner i kortikosteroiddosen skje gradvis, og utføres under direkte overvåkning av lege. Reduksjon i kortikosteroiddosen kan være forbundet med systemiske seponeringsreaksjoner og/eller avdekke tilstander som ble undertrykket av den systemiske kortikosteroidbehandlingen. Type 2 inflammasjonsmarkører kan være dempet som følge av systemisk bruk av kortikosteroider. *Eosinofile tilstander:* Legen bør være oppmerksom på vaskulittslett, forverrede lungesyntomer, hjertekomplikasjoner og/eller nevropati hos pasienter med eosinofili. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med helmintinfeksjon, systemisk overfølsomhet og/eller vedvarende konjunktivitt og keratitt. **Interaksjoner:** Interaksjoner med levende vaksiner er ikke undersøkt. Pasienter på Dupixent kan få inaktiverede eller ikke-levende vaksiner. **Pakninger og priser:** Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte: 200 mg: 2 × 1,14 ml¹ (ferdigfylt sprøyte m/automatisk nålebeskyttelse) kr 15 819,60. 300 mg: 2 × 2 ml¹ (ferdigfylt sprøyte m/automatisk nålebeskyttelse) kr 15 819,60. Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn: 200 mg: 2 × 1,14 ml (ferdigfylt penn) kr 15 819,60. 300 mg: 2 × 2 ml (ferdigfylt penn) kr 15 819,60. **Refusjon:** 1. H-resept: D11A_H05_1 Dupilumab. **Refusjonsberettiget bruk:** Vilkår: (216) Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist. Vennligst se SPC eller felleskatalogen.no for utfyllende informasjon.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking

sanofi-aventis Norge AS, Postboks 133, 1366 Lysaker. www.sanofi.no

SANOI GENZYME

MAT-NO-2100609 (v.1.0-06/21)

Tett i desa



ARE BREAN
SJEFREDAKTØR

Poenget med et helsevesen er å fremme helse, ikke å drive kontroll og rapportering. Dette burde det være rimelig enighet om. Men enigheten strekker seg tydeligvis ikke helt inn i alle regjeringskontorene. I slutten av september 2021 gjeninnførte regjeringen krav om fraværstest fra lege for elever i videregående skole. Ungdommer som er litt snufs eller har småfeber, pålegges igjen å oppsøke lege for å kunne være hjemme fra skolen på lovlig vis.

Hvilken effekt denne tøvete ordningen har på fraværet, er ikke godt dokumentert. Det er derimot effekten på helsevesenet: Da ordningen ble innført i 2016, var det 30 % flere legekonsultasjoner i aldersgruppen 16–18 år sammenlignet med høsten før. Legemiddeluttaket, særlig for luftveisantibiotika, økte også markant i denne aldersgruppen, har Folkehelseinstituttet beregnet. Effekten av at ungdommer på vei inn i voksenlivet lærer seg å medikalisere banale småplager og fraskrive seg ansvar for egen helse, er vanskeligere å beregne. Ordningen er ikke bare tett i nesa. Den er tett i pappen.

LES I DETTE NUMMERET

Hyperinflammatorisk sykdom etter covid-19 hos unge

Barn med covid-19 har som regel milde symptomer. Noen få blir rammet av en immunmediert senreaksjon, der pasienten kan bli alvorlig syk raskt. Tilstanden er preget av høy feber, gastrointestinale symptomer og kardiogent sjokk og kan likne på andre kjente hyperinflammatoriske tilstander, slik som Kawasakis syndrom. Målet for behandlingen er å sikre adekvat sirkulasjon og hindre senkomplikasjoner ved å gi antiinflammatorisk behandling. Vi mangler fortsatt godkjente vaksiner mot SARS-CoV-2 til barn under 12 år.

SIDE 1330, 1358

Mindre covid-19 ved kronisk artritt enn ellers

Kjønns- og aldersjustert forekomst av covid-19 blant rundt 27 900 norske pasienter med kronisk inflammatorisk leddsykdom i 2020 var lavere enn i normalbefolkningen. 189 pasienter fikk påvist smitte, hvorav 10 % ble innlagt. Dette viser en studie der data fra tre registre ble koplet sammen. Internt i gruppen var forekomsten lavere hos dem med moderat eller høy sykdomsaktivitet, og den var lavere med høyere alder. Funnene kan forklares med at pasienter med kronisk aktiv sykdom og høy alder i større grad beskyttet seg mot smitte.

SIDE 1350

Blodprøve gir sikrere fosterdiagnostikk

Non-invasiv prenatal test, ofte omtalt som NIPT-test, er en laboratorieanalyse som gjør det mulig å undersøke om fosteret har visse genetiske avvik ved å undersøke en blodprøve fra mor. Metoden baserer seg på analyse av cellefritt føtalt DNA i mors blodsirkulasjon. Testen, som nå skal bli et tilbud til alle gravide med oppfylt krav på fosterdiagnostikk, har høy sensitivitet og spesifisitet for trisomi 18 og trisomi 13, men har også viktige feilkilder. Det kan være vanskelig å forklare testens kompleksitet og begrensninger på en enkel måte for gravide kvinner som skal gjøre informerte valg.

SIDE 1338

FORSIDE



Illustrasjon © Hanne Berkaak / byHands

«Mammaen i tegningen trekkes mellom å ville skjerme barna sine og samtidig ønske å gi dem en normal hverdag», sier Hanne Berkaak, som har illustrert forsiden. «Jeg er selv tobarnsmor i en pandemi som jeg ikke forstår. Bare ordet pandemi er ganske overveldende, og jeg kan relatere til mammaen i tegningen», sier Berkaak.

Flere av hennes arbeider kan du se her: <http://hanne-berkaak.squarespace.com/>

Fra redaktøren

- 1329 Hvem siterer du?
Ragnhild Ørstavik

Leder

- 1330 Covid-19: Barn er ikke små voksne
Ketil Størdal

DEBATT

Kommentarer

- 1332 En ny styringsmodell?
Jon Magnussen
Tilsvaret: *Torgeir Bruun Wyller*
- 1333 Fremre skulderluksasjon – utredning og behandling
Per Sunde

Debatt

- 1336 Helsedata – en enkel metode for utvidet innsikt
Oddvar Solli, Minda Halkinrud

Kronikk

- 1338 Mer treffsikker fosterdiagnostikk
Ida W. Sørensen, Ragnhild Glad, Gunnar Houge, Anne Blomhoff, Marte G. Houg, Vidar M. Steen
- 1342 Pragmatiske studier – hva er det?
Magnus Nakrem Lyngbakken, Aksel Paulsen, Ashwini Sethupathy, Øyvind Hesselberg, Sameline Grimsgaard, Knut Hagen

VITENSKAP

Fra andre tidsskrifter

- 1346 Enzymhemmer hindrer glutenindusert tarmskade
- 1347 Metabolismen varierer mye med alder

Originalartikkel

- 1350 Covid-19 hos pasienter med kronisk leddsykdom
Tone Wikene Nystad, Karl Ove Hufthammer, Eirik Alnes Buanes, Kjartan Bryne, Bjørg-Tilde Svanes Fevang

Klinisk oversikt

- 1358 Multiorgan inflammatorisk syndrom hos barn og ungdom etter SARS-CoV-2-infeksjon
Yi Hu, Astrid Elisabeth Rojahn, Berit Flatø
- 1363 Reversering av antikoagulerende legemidler ved hjerneblødning
Håkon Ihle-Hansen, Guri Hagberg, Else Charlotte Sandset, Hege Ihle-Hansen, Erik Koldberg Amundsen, Per Morten Sandset, Marius Myrstad

Noe å lære av

- 1368 En mann i 80-årene med gangvansker og høy CRP-verdi
Åse Berg, Herman Doeland, Hilde Fardal, Even Flørenæs, Espen Øglænd Bjørnstad, Anita Sandmo Lyngøy, Heidi Syre
- 1374 En ung kvinne med langvarig kvalme, oppkast og hikke
Stig Wergeland, Anagha P. Parkar, Snezana Maric, Øivind Torkildsen

Kort kasuistikk

- 1380 Hanskerelatert håndurtikaria
Hilde Heiro, Ingvill Sandven, Teresa Løvold Berents
- 1382 Subakutt tyreoiditt etter vaksinerings mot SARS-CoV-2
Eva Sigstad, Krystyna K. Grøholt, Ola Westerheim

Medisinen i bilder

- 1385 Pneumomediastinum etter sternalpunksjon
Tor Henrik Anderson Tvedt, Nils Vetti, Øystein Bruserud

Medisin og tall

- 1386 Parvise sammenlikninger mellom tre grupper
Stian Lydersen

MAGASIN

Intervju

- 1388 På sporet av en svunnen tid
Anne Kathrine Sebjørnsen

Legelivet

- 1392 Hva er en god lege?
Olaf Gjerløw Aasland
- 1393 Kan legers utbrenthet påvirke pasientbehandlingen?
Karin Isaksson Rø

Språkspalten

- 1394 Forskning som unndrar seg etterprøving
Erlend Hem

Tidligere i Tidsskriftet

- 1395 Et bandasjetips
Julie Didriksen

Anmeldelser

- 1396 Bøker

Ph.d.-disputaser

- 1397 Avlagte doktoravhandlinger

Minneord

- 1399 Minneord

ANNONSER

- 1401 Legejobber
- 1404 Kurs og møter
- 1407 Spesialister

AKTUELT I FORENINGEN

Fra presidenten

- 1409 Vi må ikke snuble på målstreken
Anne-Karin Rime

Aktuelt

- 1410 Ny leder i Overlegeforeningen
- 1411 Nye anbefalinger for behandling av psoriasis
- 1412 Slik jobber de fagmedisinske foreningene med å redusere sosial ulikhet i helse
- 1414 Stopptober 2021: Slik tar du opp røykeslutt med dine pasienter
- 1415 Jannicke Mellin-Olsen utnevnt til ridder av St. Olavs orden

legejobber.no

Norges mest komplette stillingsportal for leger

UTVALGTE STILLINGER

SYKEHUSET TELEMARKE HF

Overlege, radiologi
Frist 18. oktober

NKS KLØVERÅSEN

Avdelingsoverlege, psykiatri
Frist 1. november

HELSE MØRE OG ROMSDAL HF

Overlege, barnesykdommer
Frist 17. oktober

SYKEHUSET I VESTFOLD HF

Overlege, medisinsk mikrobiologi
Frist 15. oktober

FINNMARKSSYKEHUSET HF

Overlege, fødselshjelp
og kvinnesykdommer
Frist 17. oktober

OSLO UNIVERSITETSSYKEHUS HF

Enhetsleder for leger i
spesialisering, patologi
Frist 20. oktober

HJEMMELEGENE AS

Allmennlege
Frist snarest

ÅLESUND KOMMUNE

Fastlegehjemmel
Frist 31. oktober

SANDEFJORD KOMMUNE

Kommuneoverlege
Frist 17. oktober

GJESDAL KOMMUNE

Kommuneoverlege
Frist 17. oktober

Hvem siterer du?

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Vitenskapen taper på manglende mangfold i akademia.

Litteraturlisten til en vitenskapelig artikkel skal underbygge påstander og lede lesere videre til interessante artikler om samme emne. Siteringer er også viktig for dem som siteres: Ved søknader om tilsetting, opprykk og forskningsmidler kan antall siteringer ha betydning.

«Ideer fra marginaliserte grupper fanges ikke opp og blir videreført i samme grad som ideer fra mer privilegerte grupper»

Kvinner siteres sjeldnere enn menn, og det skyldes neppe at forskningen de produserer, er dårligere (1). En gjennomgang av mer enn 5 000 artikler publisert i de seks mest prestisjefylte tidsskriftene innen medisin og helse viste at artikler med kvinnelige forfattere ble sitert inntil halvparten så ofte som menn – og sjeldnere jo flere kvinner det var på de mest betydningsfulle plassene i forfatterrekkefølgen (først eller sist) (1). Førsteforfatter av denne artikkelen, Paula Chatterjee, mener at funnene reflekterer at mennene har større nettverk (2). Det ser man for eksempel ved at de oftere inviteres til å holde foredrag på medisinske kongresser (3). Men kvinnelige forskere forholder seg nok også mer til janteloven enn sine mannlige kollegaer. De siterer sin egen forskning sjeldnere, og på sosiale medier omtaler de sine forskningsfunn på en mindre spektakulær måte (4, 5).

Det kan selvfølgelig være andre årsaker til at kvinner siteres mindre. Kanskje menn publiserer flere metodeartikler (som siteres oftere) enn kvinner, og kanskje kvinnelige forfattere bak en studie var yngre enn mennene og derfor ikke hadde opparbeidet seg like store nettverk?

Resultatene i denne artikkelen bekrefter imidlertid funn fra tidligere studier, blant annet innen nevrovitenskap. Der er det dokumentert at siteringer i stor grad synes å være drevet av referanselistene fra artikler med menn som første- og sisteforfatter (6). Forskjellene består når man justerer for forfatterens stillingsbetegnelse og fag-

område, og ubalansen ser ut til å øke over tid (6). Innen nevrovitenskap er det derfor kommet forslag om retningslinjer for hvordan forfattere kan gå gjennom referanselisten før manuskriptet sendes inn til et tidsskrift: Reflekterer listen kjønnsbalansen innen fagfeltet? Er det noen kvinnelige forskere som bør løftes frem (7)?

Denne formen for diskriminering rammer nok ikke bare kvinner, men antakelig også andre marginaliserte grupper. Ved The Rockefeller University i USA har en komité som arbeider med mangfold, utarbeidet en veiledning for hvordan man kan øke siteringen av flere underrepresenterte grupper (8). Den som har lyst, kan kjøpe en t-skjorte der det står #citeblackwomen (8).

Det er selvsagt ikke bare individene som lider. Diversitet driver innovasjon (9). Vitenskapen (og verden) taper på at kvinner og minoritetsgrupper og deres verdensforståelse ikke når frem. Ideer fra marginaliserte grupper fanges ikke opp og blir videreført i samme grad som ideer fra mer privilegerte grupper – og i mindre grad jo mer potensielt nyskapende ideene er (9). Tilhører man en marginalisert gruppe, må man være smartere og rope høyere enn andre for å bli hørt.

Hvordan skal vi så kunne følge med på hvem som publiseres, siteres og premieres, så lenge det ikke er annet enn navn som synes på forfatterlisten? I løpet av de siste årene er det utviklet databaser og metoder som ved hjelp av kunstig intelligens kan klassifisere kjønn basert på navn (3, 10). For å kartlegge andre mulig marginaliserende faktorer må man kanskje rett og slett spørre – uansett hvor ufint det kan oppfattes. Da jeg skulle melde meg på et nettbasert seminar om internasjonal helse nylig, ble jeg spurt: «Har du en funksjonsnedsettelse? Svar slik du opplever deg selv.» Jeg ble også bedt om å oppgi kjønn, etnisitet og seksuell legning, alt som frivillige avkrysningsmuligheter etter at jeg hadde oppgitt navn og e-postadresse.

Jeg skvatt litt. Og så ble jeg glad for at de spurte. Vi trenger kunnskap om hvem vi er for å finne ut av hvilke stemmer som skal høres.



RAGNHILD ØRSTAVIK

ragnhild.orstavik@legeforeningen.no

er assisterende sjefredaktør i Tidsskriftet. Hun er dr.med. og har en bistilling som forsker ved Folkehelseinstituttet. Foto: Einar Nilsen

LITTERATUR

- Chatterjee P, Werner RM. Gender disparity in citations in high-impact journal articles. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2114509.
- Reardon S. Fewer citations for female authors of medical research. *Nature Career News* 2021. 10.1038/d41586-021-02102-8. Lest 26.9.2021.
- Ruzycski SM, Fletcher S, Earp M et al. Trends in the proportion of female speakers at medical conferences in the United States and in Canada, 2007 to 2017. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e192103.
- King MM, Bergstrom CT, Correl SJ et al. Men set their own cites high: Gender and self-citation across fields and over time. *Socius* 2017; 3: 1–22.
- Lerchenmueller MJ, Sorenson O, Jena AB. Gender differences in how scientists present the importance of their research: observational study. *BMJ* 2019; 367: l6573.
- Dworkin JD, Linn KA, Teich EG et al. The extent and drivers of gender imbalance in neuroscience reference lists. *Nat Neurosci* 2020; 23: 918–26.
- Dworkin J, Zurn P, Bassett DS. (In) citing action to realize an equitable future. *Neuron* 2020; 106: 890–4.
- Rockefeller Inclusive Science Initiative. Et al. For All. Citations as a tool for racial equity, inclusion and justice. Lest 26.9.2021.
- Hofstra B, Kulkarni VV, Munoz-Najar Galvez S et al. The diversity – Innovation paradox in science. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 9284–91.
- Sumner JL. The Gender Balance Assessment Tool (GBAT): A Web-Based Tool for Estimating Gender Balance in Syllabi and Bibliographies. *PS Polit Sci Polit* 2018; 51: 396–400.

Covid-19: Barn er ikke små voksne

Covid-19 gir grunn til å friske opp et mantra fra undervisningen i barnesykdommer: Barn er ikke små voksne. Immunresponsen er avhengig av alder og viser seg i form av andre sykdomsbilder og i responsen på vaksiner.

I midten av april 2020 ble åtte barn innlagt på sykehus i det sørlige London med et nytt sykdomsbilde etter infeksjon med SARS-CoV-2. Tre uker senere publiserte The Lancet kassusserien, som på det tidspunktet beskrev over 20 innlagte barn (1). I løpet av uker rapporterte klinikere fra Frankrike, Italia og USA om barn med samme alvorlige sykdomsbilde. Effektiv digital kunnskapsdeling under pandemien gjorde leger forberedt på å oppdage og behandle sykdommen i tide. Multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 (MIS-C) ble den nye barnesykdommen. I oversiktsartikkelen som nå publiseres i Tidsskriftet, beskriver Yi Hu og medarbeidere sykdomsbildet, forekomst og behandling (2).

«Sykdommene viser hvordan disse immunologiske reaksjonene langt på vei er unike for barn»

Sykdomsbildet kan minne om andre kjente hyperinflammatoriske tilstander som Kawasaki syndrom. En svensk-italiensk forskergruppe kunne imidlertid raskt vise at immunologiske kjennetegn skilte multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 tydelig fra Kawasaki syndrom (3). Selv om MIS-C-pasientene er eldre enn barn med Kawasaki syndrom, viser sykdommene hvordan disse immunologiske reaksjonene langt på vei er unike for barn. I Verdens helseorganisasjons terminologi står C i forkortelsen MIS-C for *children*. Et lignende sykdomsbilde er også blitt beskrevet hos voksne og er gitt betegnelsen MIS-A, der A-en står for *adult* (4). Denne komplikasjonen etter primær covid-19 er meget sjelden og så langt omtalt i enkeltkasuistikker eller som kassusserier. For både barn og voksne mangler eksakte data for risiko, fordi sann incidens av primærinfeksjonen ikke er kjent.

En stor andel barn forblir symptomfrie gjennom en primærinfeksjon, og akutt covid-19-sykdom hos barn har et langt mildere forløp enn hos voksne og eldre. Folkehelseinstituttet har anslått at 60 % av

smitte blir oppdaget. Dersom dette er riktig for unge under 18 år, har omkring 2 av 1 000 smittede under 18 år i Norge hatt behov for sykehusinnleggelse på grunn av covid-19-sykdom, ifølge en artikkel som ennå ikke er fagfellevurdert (5). Multiorgan inflammatorisk syndrom hos barn utgjør omkring ¼ av disse innleggelsene.

Hva vet vi om langvarige symptomer etter akutt infeksjon med SARS-CoV-2? En sveitsisk studie viste noe økt forekomst av symptomer etter 3–6 måneder, men ingen forskjell i selvvaldert helse mellom 6–16-åringene med og uten gjennomgått covid-19 (6). I en britisk studie i samme aldersgruppe rapporterte 1,8 % symptomer etter åtte uker, og det var kortere varighet av symptomer hos barn under 12 år enn 12–17-åringene (7). I en fersk systematisk oversiktsartikkel påpekes mangelen på gode langtidsstudier på barn og ungdom (8). Her vil viktige kvalitetsmål være at utvalget av pasienter er representativt og at fratallet er lavt, slik at man unngår skjevheter der grad av symptomtrykk kan påvirke responsraten. Kontrollgrupper bør inkludere en testnegativ gruppe med andre virale luftveisinfeksjoner. Viktigst i denne sammenhengen er imidlertid at funn fra studier på voksne ikke ekstrapoleres til barn og ungdom.

Vi mangler fortsatt godkjente vaksiner til barn under 12 år. Antistoffresponsen på BioNtech/Pfizers mRNA-vaksine er kraftigere hos 12–15-åringene enn hos unge voksne, og beskyttelsen mot infeksjon minst like god (9). Kardiale bivirkninger som perikarditt og myokarditt er sjeldne, men hyppigst etter andre dose hos gutter og i de yngste aldersgruppene (10). Derfor er ikke avveiningen om individuell nytte for å beskytte mot primærinfeksjon sett mot mulige bivirkninger av vaksine i denne aldersgruppa like åpenbart i favør av allmenn vaksinering som hos voksne. Anbefalingen fra Folkehelseinstituttet er foreløpig å tilby 12–15-åringene én dose og å vurdere risiko og nytte før eventuelt dose nr. 2 blir anbefalt. Effekt målt som beskyttelse mot smittespredning basert på studier uten barn og ungdom er ikke uten videre overførbare til disse aldersgruppene.

Medisinske sannheter skal ikke reservasjonsløst strekkes utover populasjonen en observasjon kommer fra. Fra et pediatrik synspunkt er det grunn til å minne om dette både i diskusjonen om vaksiner og om kort og lang covid.

Mottatt 15.9.2021, godkjent 20.9.2021.

KETIL STØRDAL

ketil.stordal@medisin.uio.no

er spesialist i barnesykdommer, overlege ved Oslo universitetssykehus og professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Han har tidligere vært ansatt ved Folkehelseinstituttet og deltar i epidemiologiske studier og vurdering av covid-19-vaksinering av barn og ungdom.

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

LITTERATUR

- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395: 1607–8.
- Hu Y, Rojahn AE, Flatø B. Multiorgan inflammatorisk syndrom hos barn og ungdom etter covid-19-infeksjon. *Tidsskr Nor Legeforen* 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.20.1040.
- Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell* 2020; 183: 968–981.e7.
- Morris SB, Schwartz NG, Patel P et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1450–6.
- Størdal K, Ruiz PL-D, Greve-Isdahl M et al. Risk factors for SARS-CoV-2 infection and hospitalisation in children and adolescents in Norway: A nationwide population-based study. Preprint 5.7.2021. Lest 19.9.2021.
- Radtke T, Ulyte A, Puhan MA et al. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA* 2021; 326: 869–71.
- Molteni E, Sudre CH, Canas LS et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 708–18.
- Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common Is Long COVID in Children and Adolescents? *J Pediatr Infect Dis* 2021; 40.
- Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* 2021; 385: 239–50.
- CDC. COVID-19 Vaccine Task Force. Myopericarditis following COVID-19 vaccination. Lest 15.9.2021.

Skal du behandle mCRC med EGFR-hemmeren panitumumab og trenger informasjon?

Vectibix[®]
panitumumab

VECTIBIX ER INDISERT til behandling av voksne pasienter med metastatisk kolorektalkreft (mCRC) med villtype RAS i førstelinjebehandling i kombinasjon med FOLFOX eller FOLFIRI. I andrelinjebehandling i kombinasjon med FOLFIRI for pasienter som har fått førstelinjebehandling med fluoropyrimidin-basert kjemoterapi (ekskludert irinotekan). Som monoterapi når kjemoterapiregimer med fluoropyrimidin, oksaliplatin og irinotekan har sviktet.¹

RAS VILLYPE (KRAS og NRAS) må være bestemt før initiering av behandlingen. Mutasjonsstatus bør fastslås av et erfarent laboratorium, som benytter validert testmetode for påvisning av KRAS-(ekson 2, 3 og 4) og NRAS-mutasjoner (ekson 2, 3 og 4).

ANBUD: Fra oktober 2021 er Vectibix[®] (panitumumab) rabattert og rangert som 1. valg i anbud LIS 2107, Onkologi (Gastrointestinalkreft).²

Lær mer om behandling med Vectibix[®] og bestill materiale:



Hold telefonens kamera over qr-koden for å komme til landingssiden eller besøk cloud.amgenmail.eu/egfr-behandling

Anbefalt dose: 6 mg/kg kroppsvekt gitt hver 14. dag (q2w).

Anbefalt infusjonstid er ca. 60 minutter. Dersom den første infusjonen tolereres, kan påfølgende infusjoner administreres i løpet av 30-60 minutter. Doser >1000 mg skal administreres i løpet av ca. 90 minutter.

Utvalgte bivirkninger og viktige forsiktighetsregler:

- Dermatologiske reaksjoner og bløtvevstoksinitet
- Elektrolyttforstyrrelser/hypomagnesemi
- Det er sett forkortet progresjonsfri overlevelsestid og økt dødelighet hos pasienter som fikk panitumumab i kombinasjon med bevacizumab og kjemoterapi.

Kontraindikasjoner: Tidligere alvorlig eller livstruende overfølsomhet for innholdsstoffene. Interstitiell pneumonitt eller pulmonal fibrose. Kombinasjon med kjemoterapi som inneholder oksaliplatin, er kontraindisert hos pasienter med mutert RAS mCRC eller med en ukjent RAS mCRC-status.

Pakninger, priser og refusjon:

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning R.Gr.C

Styrke	Pakning	Pris (kr)
20 mg/ml	5 ml (hettegl.) 119031	4734,60
	20 ml (hettegl.) 119053	18829,70

Se Felleskatalogen for mer informasjon.

AMGEN[®]

Amgen Norge, Munkedamsveien 45F, 0250 Oslo, telefon 23 30 80 00

Referanse:

1. Vectibix[®] (Panitumumab) Felleskatalogtekst, 22.10.2019
2. Rammeavtale LIS 2107 Onkologi (<https://sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/onkologi#anbefalinger-avtaleprodukter>)

En ny styringsmodell?

Torgeir Bruun Wyller skriver i Tidsskriftet nr. 12/2021 at foretaksmodellen må skrotes (1).

Valget mellom en forvaltnings- eller foretaksmodell handler om forholdet mellom politisk, administrativ og faglig styring. Foretaksorganisering innebærer at deler av styringen flyttes fra politisk til faglig/administrativt nivå. En konsekvens kan bli en avpolitisering av beslutninger som i sin natur er politiske. I særlig grad gjelder det beslutninger knyttet til struktur (størrelse, lokalisering og funksjonsfordeling). En regional koordinerende enhet, slik foreslått

«Alle finansieringsmodeller (også rammefinansiering) har sine sterke og svake sider»

her, vil formelt gi sterkere politisk ansvarliggjøring, men kan også styrke den administrative makten på bekostning av både fag og politikk. Det er også en diskusjon om på hvilket nivå den politiske styringen skal være. Er organisering av Sykehuset Innlandet et nasjonalpolitisk eller regionalpolitisk spørsmål?

I dag skjer fordeling av rammer til sykehusene i to trinn, stat til RHF og RHF til sykehus. Prinsippene er imidlertid (stort sett) de samme. Forslaget her er en direkte statlig fordeling av budsjetter. Da spares arbeidet med trinn to. Regionale modellene gir allikevel en mulighet til å ta hensyn til lokale særtrekk/behov. På den andre siden

gir de også rom for lokale omkamper. En felles nasjonal modell, uten lokale tilpasninger vil kunne fungere, men den innebærer en sentralisering av makt.

Vi har fremdeles ikke grunnlag for å trekke bastante konklusjoner om ISF er «lurt» eller «ikke lurt». Særlig er det vanskelig å finne evidens for at systemet systematisk leder til seleksjon av lønnsomme pasienter og lavere kvalitet. Alle finansieringsmodeller (også rammefinansiering) har sine sterke og svake sider. Det vil være klokt med en samlet gjennomgang av finansieringsmodellene i hele helsetjenesten (inkludert fastlegene) sett opp mot målettingene om fordeling/tilgjengelighet, kvalitet, effektivitet og kostnadskontroll. Merk også at spørsmålet om finansiering kan diskuteres uavhengig av foretaksmodellen.

Det er en misforståelse at bruk av regnskapsloven tvinger sykehusene til å tenke lønnsomhet og overskudd. Konsekvensene av regnskapsloven er at sykehusene må se bruk av medikamenter, arbeidskraft, utstyr og bygningskapital samlet. Det ligger dermed et insentiv her til effektiv sammensetning av innsatsfaktorene. Det er neppe regnskapsloven, men kanskje i større grad egenkapitalkravet som gir utfordringer i dag. Vi ser tegn til tre effekter av dette: Økonomifokuset blir (for) dominerende, effektiviseringskravene blir urealistiske og investeringene blir (kanskje) for små. Samtidig ligger det ingen garanti i at et statlig investeringsansvar for sykehus gir en bedre geografisk fordeling og rekkefølge på prosjektene, ei heller at det blir færre kutt i kvadratmeter fra planfasen til byggefasen.

En beskrivelse av spesialisthelsetjenesten som kvasikapitalistisk, markedstilpasset og styrt av bedriftsøkonomisk tenkning treffer dårlig. Det er ingen som tar ut overskudd, det er sterk grad av planstyring, og sterk offentlig regulering gjennom lover og forskrifter. Graden av reell konkurranse er liten. Det er viktig å diskutere om den politiske

styringen bør styrkes og om innretningen på insentivene i finansieringssystemet treffer. En mer nøktern virkelighetsbeskrivelse vil etter min oppfatning gjøre diskusjonen (enda) mer interessant.

JON MAGNUSSEN

jon.magnussen@ntnu.no
er professor.

Forfatteren har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Wyller TB. Foretaksmodellen må skrotes. Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0573.

T.B. WYLLER SVARER

Jeg vil takke Jon Magnussen for hans innspill, som gir meg anledning til å presisere noen av mine synspunkter. Til min glede konstaterer jeg at han i hovedsak ser ut til å være enig i at en justering av dagens system er påkrevet. Som jeg har påpekt, er vårt alternative forslag (1) på ingen måte «fiks ferdig», og det er flott at det kan danne utgangspunkt for en diskusjon om veien videre.

Magnussen har helt rett i at ethvert finansieringssystem kan korrumpes og ha uønskede vridningseffekter. En ren rammefinansiering kan f.eks. bli et insentiv for sykehusene til å redusere nyttig aktivitet – akkurat som det nåværende systemet med innsatsstyrt finansiering er et insentiv til å øke målbar aktivitet, uansett om den er reell og uansett om den er nyttig eller ikke. Isolerte endringer av enkeltelementer i systemet for styring av sykehusene kan altså komme til å få skuffende liten effekt. Hovedsaken er derfor å vri helheten over mot et system der politikken setter ramme og sunne helsefaglige premisser i større grad styrer detaljene. Det er verd å merke seg at optimal innretning av et slikt system ikke er resultat av helseøkonomiske kalkyler, men av politiske valg.

Som Magnussen også helt korrekt påpe-

ker, er det mye i dagens system som skiller seg fra tradisjonell kapitalisme, f.eks. det nitidige kontroll- og rapporteringsvesenet med tilhørende byråkrativest, fravær av reell konkurranse, og ikke minst det faktum at sykehusene er skattefinansierte og offentlig drevet. Det er nettopp derfor det er så uheldig å bruke et styringssystem som er så sterkt inspirert av kapitalistiske virksomheter. «Markedsimitasjon» er muligens et mer akademisk ord for det samme, men «kvasikapitalisme» er minst like dekkende og mer selvforklarende.

TORGEIR BRUUN WYLLER

t.b.wyller@medisin.uio.no
er professor.

Forfatteren har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Haug L, Jensen B, Givold SE et al. Presentasjon av et alternativ til helseforetaksmodellen. Samfunn og økonomi. Lest 6.8.2021.

Fremre skulderlaksjon – utredning og behandling

Kaare Midtgaard og medarbeidere gir en god og nyttig oversikt over utredning og behandling av fremre skulderlaksjon i Tidsskriftet (1). Det er gledelig å se at norske ortopedene er i front i utviklingen. Ettersom problemstillingene kan være mange og komplekse, finner jeg det hensiktsmessig å etterlyse noe mer informasjon og diskusjon om enkelte nøkkelpunkter.

Dagens konsepter utfordres nok noe ved at man etter første gangs luksering anbefaler tidligere og oftere stabiliseringsoperasjoner (2, 3, 4). Jeg forstår det slik at man «skjærer gjennom» og oftere foreslår operasjon hos førstegangs lukserer pasienter under 30 år med førstegangs skulderlaksjon.

«Skal man anbefale kirurgi til en ung forholdsvis ukomplisert førstegangslukserer, eller skal man fortsatt være litt tilbakeholden?»

Eiji Itoi hevder at førstegangsluksering oftest ikke medfører kronisk ustabilitet og anbefaler ofte å vente med stabiliserende prosedyrer til en eventuell annengangs luksering fordi man ellers risikerer å utføre unødvendig preventivstabiliserende kirurgi hos et betraktelig antall - særlig lavnivå- atleter (Invited special guest lecture: «Milestones in management of anterior shoulder instability» ved Berlin International Shoulder Course (BISC) 7-9 januar 2021). Jeg finner det hensiktsmessig her å minne om blant annet Hovelius' mange verdifulle bidrag og diskusjoner om når man bør operere eller ikke operere. Er pasienten 17 år, 25-30 år, eller eldre enn 30 år?

Med andre ord: skal man anbefale kirurgi til en ung forholdsvis ukomplisert førstegangslukserer, eller skal man fortsatt være litt tilbakeholden? Ikke minst etisk er disse overveielene viktige. Det er ikke uten grunn at nesten alle større skulderortopedkonferanser i en årrekke har hatt «minibattles» om hva du gjør/ikke gjør med en førstegangs luksering - og dette notabene blant verdens fremste skulderortopedene. Noen entydig fasit har ingen - og iallfall ikke en ikke-ortoped som undertegnede. Det er som kjent nok av forsknings- og evidensutfor-

dringer. Og hva er det naturlige forløpet etter en luksering? Hvor viktig er det å forsøke best mulig å reetablere den opprinnelige anatomien? Uansett vil best mulig kartlegging og utredning av den enkelte pasient ligge i bunn før beslutninger taes om kirurgi/ikke-kirurgi.

Et lite hjertesukk tilslutt: jeg håper at tiden er forbi for følgende pasienthistorier: Førstegangs fremre skulderlaksjon hos en 50-åring med en oversett massiv ledsagende cuffruptur. Dårlig resultat etter flere måneders trening. MR-resultat etter lang ventetid. Etter mange måneder er skulderen for dårlig til å kunne redde fra å skulle trenge protese. I dag vet vi dertil at et slikt resultat kunne ha vært avverget ved en god rask der og da ultralydundersøkelse.

PER SUNDE

persunde@persunde.no

er tidligere fastlege. I dag Skulderdiagnostikker ved Skulderklinikken.

Forfatteren har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Midtgaard KS, Bøe B, Lundgreen K et al. Fremre skulderlaksjon - utredning og behandling. Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.20.0826.
- 2 Provencher CMT, Midtgaard KS. Editorial commentary: Evidence to support surgical intervention for first-time shoulder instability: Stabilize them early. Arthroscopy 2020; 36: 2533-6.
- 3 Hurley E, Anil U, Lim Fat D et al. Operative treatment of anterior shoulder instability a network meta-analysis. Bull Hosp Jt Dis (2013) 2020; 78: 202-9.
- 4 Provencher MT, Midtgaard KS, Owens BD et al. Diagnosis and management of traumatic anterior shoulder instability. J Am Acad Orthop Surg 2021; 29: e51-61.

Tresiba®

Langtidsvirkende insulinanalog

Indikasjon⁵

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

Utvalgt sikkerhetsinformasjon⁶

Skal ikke brukes ved graviditet og amming

Hypoglykemi er en svært vanlig bivirkning ($\geq 1/10$) og kan forekomme dersom insulin dosen er for høy i forhold til insulinbehovet.

Hyperglykemi Bruk av utilstrekkelige doser eller avbrytelse av behandlingen, særlig hos pasienter med behov for insulin, kan føre til hyperglykemi og diabetisk ketoacidose.

Lipodystrofi (inkludert lipo hypertrofi, lipoatrofi) og kutan amyloidose kan forekomme på injeksjonsstedet og forsinke lokal insulinabsorpsjon. Kontinuerlig rotering av injeksjonssted innen et gitt injeksjonsområde kan bidra til å redusere eller forebygge disse bivirkningene.

Reaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme. Disse er vanligvis milde og forbigående, og forsvinner normalt ved fortsatt behandling.

Annen samtidig sykdom, især infeksjoner og febertilstander, øker vanligvis pasientens insulinbehov.

	Kan benyttes uten dosejustering	Anbefales ikke
Alder	Voksne, ungdom og barn fra 1 år Eldre (≥ 65 år): Måling av glukose må intensiveres hos eldre, og insulin dosen justeres individuelt	Barn under 1 år Ingen klinisk erfaring
Nyrefunksjon	Kan brukes Måling av glukose må intensiveres ved nedsatt nyrefunksjon, og insulin dosen justeres individuelt	
Leverfunksjon	Kan brukes Måling av glukose må intensiveres ved nedsatt leverfunksjon, og insulin dosen justeres individuelt	

Dosering¹

Tresiba® administreres subkutan én gang daglig i låret, overarmen eller abdominalveggen når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag.

Reseptgruppe, refusjonsvilkår og pris^{3,7,8}

C Insulinanalog, langtidsvirkende. ATC-nr.: A10A E06

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av diabetes mellitus

Refusjonskode:

ICPC	Vilkår nr
T89 Diabetes type 1	180, 181
T90 Diabetes type 2	244
ICD	Vilkår nr
E10 Diabetes mellitus type 1	180, 181
E11 Diabetes mellitus type 2	244

Vilkår:

180	Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av: - hyppige eller alvorlige nattlige følinger som skyldes insulinbruken - store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodsukkerkontroll
181	Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, barnesykdommer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet
244	Refusjon ytes kun til pasienter som til tross for optimal behandling med daglige doser middels langtidsvirkende NPH-insulin har vedvarende utfordringer med hypoglykemier

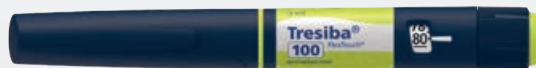
Pakninger og priser:

Injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle: 100 enheter/ml: 5 × 3 ml (Penfill sylinderramp.) kr 618,00.

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn: 100 enheter/ml: 5 × 3 ml (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 750,70. **200 enheter/ml:** 3 × 3 ml (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 732,50. (Pris per mai 2021)

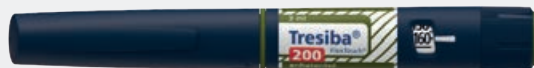
For ytterligere informasjon se fullstendig preparatomtale eller www.felleskatalogen.no

Referanser: **1.** Tresiba® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 06.11.2020) **2.** Tresiba® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 06.11.2020) **3.** <https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10ae06-1> (lest 10.05.2021) **4.** Tresiba® SPC, avsnitt 4.4 (sist oppdatert 06.11.2020) **5.** Tresiba® SPC, avsnitt 4.1 (sist oppdatert 06.11.2020) **6.** Tresiba® SPC, avsnitt 4.2, 4.4, og 4.8 (sist oppdatert 06.11.2020) **7.** Tresiba® SPC, avsnitt 3 (sist oppdatert 06.11.2020) **8.** <https://www.felleskatalogen.no/medisin/tresiba-novo-nordisk-589607> (lest 10.05.2021)



100 enheter/ml:

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



200 enheter/ml:

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

Skann QR-koden for å komme direkte til instruksjonsfilmer



Tresiba®

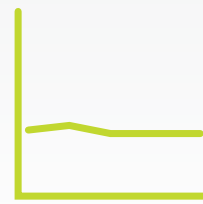
Langtidsvirkende insulinanalog



**Doseres
1 gang daglig¹**



**Fleksibelt
injeksjonstidspunkt^{1,*,**}**



**Gir en flat og stabil
glukosenedsettende effekt²**



**Tresiba® kan forskrives på blå resept ved diabetes type 1 og diabetes type 2^{3#}
Behandling kan initieres av allmennpraktiserende lege.**

* Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene.

** Det er ingen klinisk erfaring med fleksibilitet i doseringstidspunktet hos barn og ungdom.

Vilkår 244: Refusjon ytes kun til pasienter som til tross for optimal behandling med to daglige doser middels langtidsvirkende NPH-insulin har vedvarende utfordringer med hypoglykemi.

- **Hypoglykemi** er en svært vanlig bivirkning ($\geq 1/10$) og kan forekomme dersom insulindosen er for høy i forhold til insulinbehovet.⁴
- **Hyperglykemi** Bruk av utilstrekkelige doser eller avbrytelse av behandlingen, særlig hos pasienter med behov for insulin, kan føre til hyperglykemi og diabetisk ketoacidose.⁴

Helsesdata – en enkel metode for utvidet innsikt

Norske helseregistre kan gi unik og viktig innsikt i sykdom og behandling. Vi presenterer her en enkel og lite benyttet metode for utvidet innsikt.

Vårt inntrykk er at det i hovedsak søkes om data på to måter: enkle spørringer om tabell/statistikk fra ett register, eller søknad om datasett til forskningsformål. En fremgangsmåte som synes å være noe mindre kjent, er å søke data fra to ulike registre og få disse dataene koblet og utlevert som en aidentifisert tabell. Denne typen prosess er rask sammenlignet med mer komplekse og omfattende søknader om registerdata til forskningsformål. Med denne fremgangsmåten er det ikke nødvendig å utarbeide protokoll og søke godkjenning fra Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Samtidig utvides mulighetene når man kan bruke data fra flere registre fremfor data fra kun ett register.

Innsikt i komorbiditet

I vårt prosjekt ønsket vi innsikt i komorbiditet blant pasienter med brystkreft. Vi bestilte data fra Kreftregisteret og Reseptregisteret. Begge registrene bekrefter at fremgangsmåten i vårt eksempel er lite benyttet.

Kreftregisteret identifiserer den populasjonen vi ønsker å studere, i vårt eksempel kvinner med brystkreft. Innsikt i komorbiditet vil man i utgangspunktet kunne få via Kontroll og utbetaling av helserefusjoner og Norsk pasientregister. Sistnevnte er et sentralt helseregister som inneholder informasjon om alle pasienter som har fått behand-

ling innen spesialisthelsetjenesten i Norge. Å søke om data fra Kontroll og utbetaling av helserefusjoner og Norsk pasientregister vil imidlertid innebære en kompleks og tidkrevende prosess. For vårt formål valgte vi derfor å benytte refusjonskoder fra Reseptregisteret som en indikator for komorbiditet. Refusjonskoder, enten i klassifikasjonssystemene ICD-10 eller ICPC-2 eller egendefinert av Statens legemiddelverk, skal påføres blåresepter. Disse vil dokumentere refusjonsberettiget bruk.

«En fremgangsmåte som synes å være noe mindre kjent, er å søke data fra to ulike registre og få disse dataene koblet og utlevert som en aidentifisert tabell»

Prosess og kobling

Vi søkte utlevering av statistikk fra Kreftregisteret og Reseptregisteret via fellesportalen for datatilgang (helsesdata.no). Videre kontaktet de enkelte registrene oss for nødvendige avklaringer.

Proessen for uthenting og sammenstilling av data var følgende:

1. Kreftregisteret trakk ut studiepopulasjonen (i vårt tilfelle kvinner registrert med brystkreft, C50, i 2017).
2. En preprosessert nøkkelfil med fødselsnummer (kryptert), løpenummer og én individspesifikk registreringsdato ble oversendt til Reseptregisteret.
3. Reseptregisteret trakk ut alle utleverte reseptlegemidler i perioden 1.2.2015–31.12.2019 til studiepopulasjonen fra Kreft-

registeret og tilrettela statistikk over antall og andel kvinner med utleveringer av de valgte refusjonskodene (ICD/ICPC). I vårt tilfelle var dette refusjonskoder som indikerer behandling for hhv. hjerte- og karsykdom, diabetes og psykiske lidelser. De utvalgte refusjonskodene ble kvalitetssikret av kliniker. Refusjonskoder ansett som mindre aktuelle, ble utelatt.

4. Statistikken ble fordelt etter hvorvidt aktuell komorbiditet inntraff i periodene 1–364 dager og 365–730 dager *før* registreringsdato fra Kreftregisteret samt i periodene 1–364 dager og 365–730 dager *etter* registreringsdato. Et individ ble talt én gang per komorbiditet.
5. Vi fikk utlevert en tabell og oppdaget at tabellen ikke ga innsikt i frekvensen for hver enkelt refusjonskode.
6. Det ble derfor søkt om en tilleggstabell der frekvensen for hver refusjonskode ble oppgitt.

Tabellene vi har fått utlevert (se appendiks på tidsskriftet.no), gir en utvidet innsikt sammenlignet med separat innhentede data fra hvert enkelt register. Tabellene gir et grovt bilde av forekomst av komorbiditet indikert via refusjonskoder. I vårt tilfelle mener vi dette gir oss innsikt i en problemstilling som vi kan jobbe videre med i et større prosjekt.

Vi håper dette eksempelet kan være til inspirasjon for andre. Fremgangsmåten er såpass enkel at dette kanskje kan motivere andre til å bruke norske registerdata på en litt lettbeint måte. I lys av at en ny helseanalyseplattform er under utvikling, kan prosjekter som vårt kanskje kunne gjennomføres både raskere og enklere i fremtiden.

Mottatt 3.9.2021, godkjent 20.9.2021.

ODDVAR SOLLI

oddvar.solli@pfizer.com er ph.d. og leder for helseøkonomiavdelingen i Pfizer i Norge. Health & Value arbeider med helseøkonomi og bruker data fra norske helseregistre både i innsendelser til nye metoder samt registerforskningsprosjekter. Han arbeider for tiden med registerforskningsprosjekter innen kardiologi og onkologi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han arbeider i Pfizer, et internasjonalt legemiddelfirma med legemidler innen en rekke terapiområder.

MINDA HALKINRUD

er Master of Science in Pharmacy og medisinsk rådgiver i onkologiavdelingen i Pfizer i Norge. Hun arbeider for tiden med et registerforskningsprosjekt relatert til brystkreft og komorbiditet i samarbeid med Kreftregisteret og norske klinikere. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun arbeider i Pfizer, et internasjonalt legemiddelfirma med legemidler innen en rekke terapiområder.

Vi vet at det er forskjell på krem og krem

Canoderm – Norges best dokumenterte fuktighetskrem



MYKGJØR
& LINDRER
KLØE

ACO

APOTEKENS COMPOSITA
SINCE 1939

CAN21011NO6

Canoderm 5 % krem (karbamid). OTC. ATC: D02AE01. Indikasjoner: Fuktighetsbevarende behandling av tørr hud av ulike årsaker og til forebygging av tilbakefall av atopisk eksem. Forpakninger: 100 g og 210 g tube, 500 g pumpeflaske. Dosering: Fuktighetsbevarende behandling av tørr hud av ulike årsaker; Kremten påsmøres ved behov, gjerne flere ganger daglig, og alltid etter kontakt med vann. Forebygging av tilbakefall av atopisk eksem: Kremten smøres inn minst to ganger daglig og gjerne etter kontakt med vann. Advarsler og forsiktighetsregler: Unngå å smøre i øyne/nese/ører/åpne sår eller på slimhinner. Kremten kan gi lokal forbigående svie og varmfølelse. Ansiktet er spesielt følsomt. Kontraindikasjoner: Overfølsomhet mot den aktive ingrediensen eller mot noen av hjelpestoffene. Refusjonsberettiget bruk: Forebygging av tilbakefall av moderat og alvorlig atopisk eksem. Gjelder 500 g pumpeflaske. Refusjonskode: ICPC S87 Atopisk dermatitt/eksem ICD L20 Atopisk dermatitt (Vilkår 247); 6 bokser à 500 gram per kvartal innen refusjon. Fullstendig forskrivningsinformasjon, refusjon og pris finnes på www.felleskatalogen.no. Dato for gjennomgang av produktsammendraget 02.11.2020. ACO Hud Nordic AB. www.perrigo.no

Mer treffsikker fosterdiagnostikk

Høyteknologisk fosterdiagnostikk med non-invasiv prenatal test, ofte omtalt som NIPT, er ikke lenger forbeholdt en selektert høyrisikogruppe eller gravide som på egenhånd oppsøker slike tjenester utenlands. I prinsippet kan alle gravide få tilbudet tidlig i svangerskapet.

Lang tid har den fostermedisinske trisomiscreeningen i Norge vært forbeholdt gravide over 38 år ved termin og gravide med økt risiko av andre årsaker. Den har bestått av en såkalt KUB-test (kombinert ultralyd og blodprøve) – et grovt risikoestimat basert på en ultralydundersøkelse pluss måling av visse markørproteiner i mors blod i første trimester.

Sommeren 2020 vedtok Stortinget endringer i Bioteknologiloven som vil få stor betydning for svangerskapsomsorgen (1). Vedtakene innebærer blant annet at alle gravide nå skal få tilbud om ultralydundersøkelse i første trimester. I tillegg tillates screening for enkelte trisomier med non-invasiv prenatal test (NIPT).

«Dagens praksis åpner for screening for tre tilstander»

Hva er NIPT?

Non-invasiv prenatal test er en laboratorieanalyse som gjør det mulig å undersøke om fosteret har visse genetiske avvik ved å undersøke en blodprøve fra mor. Metoden baserer seg på analyse av såkalt cellefritt føtalt DNA i mors blodsirkulasjon. Disse korte DNA-fragmentene stammer primært fra ødelagte cytotrofoblaster i morkaken (2), kan påvises i maternelt blod fra svangerskapsuke 5 (3) og forsvinner kort tid etter forløsning (4). Den føtale fraksjonen – altså den andelen cellefritt DNA i mors blod som stammer fra morkaken og representerer fosteret – øker gjennom svangerskapet, og må være høy nok for at analysene skal være pålitelige. De fleste laboratorier anbefaler derfor at blodprøvene tas fra svangerskapsuke 10.

Flere forskjellige analyseplattformer er i bruk ved non-invasiv prenatal test. Noen baserer seg på såkalt nestegenerasjonssekvensering (5), andre på mikromatriser (6). Alle krever avansert bioinformatikk i tillegg til våtlabsarbeid. Resultatene oppgis vanligvis som et risikoestimat, og helsemyndighetene har lagt til grunn at non-invasiv prena-

tal test ikke skal betraktes som en diagnostisk test. Derfor anbefaler man at alle resultater som viser forhøyet risiko for trisomi bekreftes med en invasiv test, selv om resultatene samsvarer med ultralydfunn og sannsynligheten for en gitt trisomi er svært høy.

Hvilke tilstander inngår i screeningen?

Dagens praksis åpner for screening for tre tilstander: trisomi 21 (Downs syndrom), trisomi 18 (Edwards syndrom) og trisomi 13 (Patau syndrom). Teknisk sett kan non-invasiv prenatal test brukes til å avdekke mange andre typer genetiske avvik hos fosteret (7). En eventuell fremtidig utvidelse av den NIPT-baserte screeningen – slik at andre kromosomavvik eller visse monogene tilstander kan påvises – vil kreve nye godkjenningsvedtak.

Hvem vil få tilbud om testen?

Anmodningsvedtakene i Stortinget i 2020 gjorde det klart at non-invasiv prenatal test nå skal bli et tilbud til *alle* gravide som har krav på fosterdiagnostikk. Aldersgrensen for kvinner som har rett på fosterdiagnostikk gjennom det offentlige senkes fra 38 til 35 år, mens de øvrige indikasjonene er uendret (8, 9). Det vil i praksis innebære at dagens grovkornete KUB-test erstattes av non-invasiv prenatal test som primær screeningmetode.

Screeningtilbudet er frivillig, og oppslutningen blant de gravide er usikker. En spørreundersøkelse utført ved Oslo universitetssykehus i 2019 kartla gravide kvinners holdninger til fosterdiagnostikk (10). Av de spurte mente 78 % at fosterdiagnostikk burde tilbys alle gravide, 86 % hadde betalt for ultralydundersøkelse tidlig i svangerskapet, og 28 % hadde betalt for non-invasiv prenatal test gjennom private helseaktører.

Hvor god er testen?

Non-invasiv prenatal test er langt mer presis enn KUB-testen. En stor metaanalyse fra 2017 rapporterte en sensitivitet på 99,7 % for trisomi 21, 97,9 % for trisomi 18 og 99,0 % for trisomi 13, med en spesifisitet på 99,9 % (11).

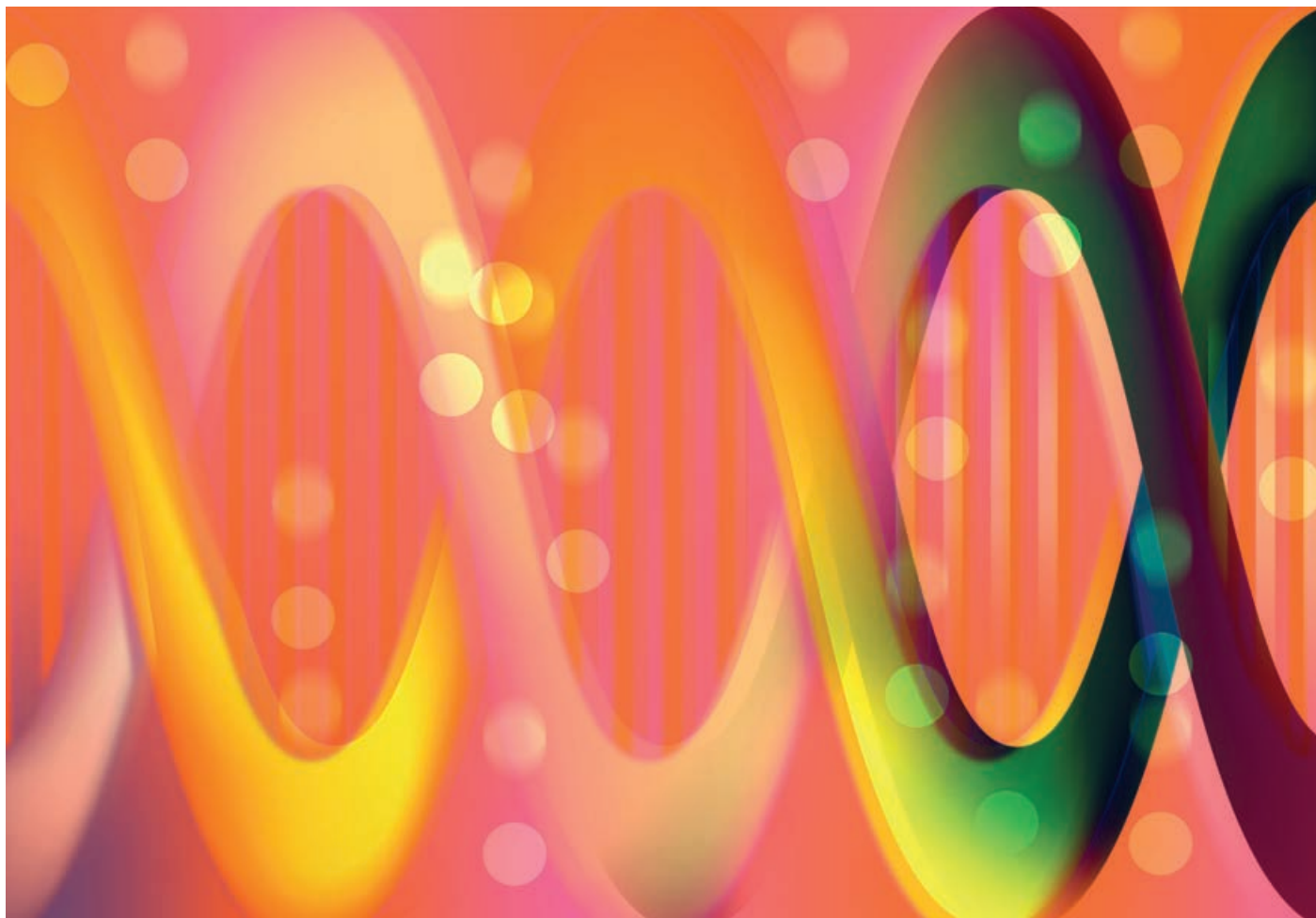
Tilsvarende tall for KUB-testen varierer noe avhengig av protokoll og algoritme, men de fleste studier rapporterer en sensitivitet på 85–95 % for de samme trisomiene og en spesifisitet på om lag 95 % (12).

Viktigste feilkilde ved non-invasiv prenatal test er det faktum at noen trisomier vil foreligge som mosaikk, enten hos mor, hos fosteret eller i morkaken. Siden de cellefrie føtale DNA-fragmentene som analyseres ved denne type test stammer fra morkaken, vil dette teoretisk kunne medføre både falskt positive og falskt negative resultater, selv om sistnevnte forekommer svært sjelden i praksis. Rester av cellefritt føtalt DNA fra morkaken til et avgått tvillingsvangerskap kan også påvirke analysesvaret. Inkonklusive resultater forekommer også, vanligvis fordi føtal DNA-fraksjon er for lav, noe som skjer hyppigere dersom svangerskapslengden er for kort, den gravide er overvektig eller bruker enkelte legemidler. Man kan også få tilfeldige bifunn – f.eks. malign blodsykdom eller kromosomfeil hos mor (13).

For den gravide er det antakelig testens positive prediktive verdi (PPV) som er mest interessant. Altså: Hvor sannsynlig er det at en positiv non-invasiv prenatal test betyr at fosteret har en trisomi? Positiv prediktiv verdi er avhengig av hvor hyppig tilstanden forekommer i den populasjonen som undersøkes. Siden trisomirisiko er nært knyttet til den gravides alder, gir dette store forskjeller i vurderingen og betydningen av en positiv test hos yngre versus eldre gravide.

«Non-invasiv prenatal test skal nå bli et tilbud til alle gravide som har krav på fosterdiagnostikk»

Ifølge data fra Statistisk sentralbyrå var det i 2019 totalt 54 480 fødsler i Norge, hvorav 21 737 blant gravide i aldersgruppen 20–29 år, 20 458 blant 30–34-åringene og 11 935 hos kvinner i alderen 35 år og eldre. Gitt at det ikke forekom noen svangerskapsavbrudd, ville man ut fra empiriske tall forvente at ca. 200, 55 og 18 fostre hadde hhv. trisomi 21, trisomi 18 og trisomi 13 (14). De fleste trisomiene vil forekomme i den eldste aldersgruppen, og dersom alle gravide over 35 år i Norge i 2019 hadde fått utført non-invasiv prenatal test, ville testens høye sensitivitet sørget for at tilnærmet alle ville blitt



Illustrasjon: Robin Snasen Rengård / byHands

påvist som sant positive. Samtidig ville man fått omkring fem falskt positive prøvesvar for hver av trisomiene, gitt en metodespesifisitet på 0,9996 (11). Positiv prediktiv verdi reduseres betraktelig med synkende mater-nell alder – for trisomi 21 fra 97 % til 73 % for hhv. den eldste og den yngste gruppen av gravide. De tilsvarende tallene for trisomi 18 og trisomi 13 er hhv. 88 % versus 51 % og 67 % versus 28 %.

For å illustrere poenget: Hvis en gravid på 26 år uten annen tilleggsrisiko får påvist høy risiko for trisomi 13 ved NIPT-screening er det faktisk langt *mer* sannsynlig at hun bærer på et friskt foster enn at fosteret har trisomi 13 (jfr. positiv prediktiv verdi på 28 %). Det er derfor helt avgjørende at alle gravide – også innenfor lavrisikogruppene – blir godt informert om analysens begrensninger og at svaret kun gir et risikoestimat.

I slike situasjoner vil andre obstetriske undersøkelser være av stor betydning. Både trisomi 18 og 13 er forbundet med strukturelle fosteravvik. En standardisert, kvalitets-sikret ultralydundersøkelse skal derfor alltid ledsage DNA-analysen.

«Det er helt avgjørende at alle gravide blir godt informert om analysens begrensninger og at svaret kun gir et risikoestimat»

Andelen falskt negative prøvesvar er meget lav. Gravide som har mottatt et normalt prøvesvar ved non-invasiv prenatal test, kan derfor forvente at fosteret ikke har en av de tre trisomiene som er i screening-programmet. Andre utviklingsforstyrrelser

– både genetiske og ikke-genetiske – kan selvfølgelig ikke utelukkes.

Er dagens screeningtilbud godt?

En betydelig større gruppe av gravide vil nå få tilbud om en screeninganalyse som er langt mer presis enn KUB-testen. Samtidig ser vi at det kan være vanskelig å forklare testens kompleksitet og begrensninger på en enkel måte.

Når helsetjenesten iverksetter et stortilt offentlig screeningprogram, er vi også for-pliktet til å gi forståelig, tilstrekkelig og verdinøytral informasjon til dem som skal delta. Vi må legge til rette for at kvinnene tar velinformerte valg, der de også opplever at de står fritt til å avstå fra NIPT-screening hvis de ønsker det.

Enn så lenge har den offentlige helsetje-nesten kun anledning til å tilby non-invasiv

prenatal test til et mindretall av de gravide. Kvinner som ikke faller inn under kriteriene for fosterdiagnostikk, kan imidlertid oppsøke private helseaktører for slik testing mot egenbetaling. Nettopp denne gruppen gravide – unge, men bekymrede kvinner som i utgangspunktet har lav risiko – har

kanskje ekstra stort behov for kyndig veiledning og informasjon.

Vi må også ivareta de kvinnene som blir satt i en vanskelig situasjon når svaret på NIPT-analysen foreligger. Dette gjøres best med en tverrfaglig tilnærming, der blant annet primærhelsetjenesten med jordmor

og fastlege samt spesialisthelsetjenesten med gynekolog, medisinsk genetiker og barnelege, må bidra.

Mottatt 20.5.2021, første revisjon innsendt 3.9.2021, godkjent 8.9.2021.

IDA W. SØRENSEN

ida.wiig.sorensen@helse-bergen.no
er ph.d., spesialist i medisinsk genetikk og overlege ved Avdeling for medisinsk genetikk, Haukeland universitetssjukehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

RAGNHILD GLAD

er spesialist i medisinsk genetikk og avdelingsoverlege ved Medisinsk genetisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GUNNAR HOUGE

er overlege ved Avdeling for medisinsk genetikk, Haukeland universitetssjukehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNE BLOMHOFF

er ph.d., spesialist i medisinsk genetikk og seksjonsleder ved Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssjukehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARTE G. HOUG

er spesialist i medisinsk genetikk og overlege ved Avdeling for medisinsk genetikk, St. Olavs hospital.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

VIDAR M. STEEN

er avdelingsjef ved Avdeling for medisinsk genetikk, Haukeland universitetssjukehus, og professor ved Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

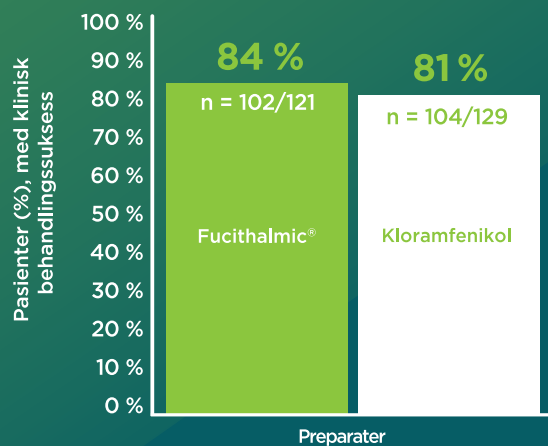
LITTERATUR

- 1 Stortinget. Endringer i bioteknologiloven mv. Lest 8.9.2021.
- 2 Flori E, Doray B, Gautier E et al. Circulating cell-free fetal DNA in maternal serum appears to originate from cyto- and syncytio-trophoblastic cells. Case report. *Hum Reprod* 2004; 19: 723–4.
- 3 Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350: 485–7.
- 4 Lo YM, Zhang J, Leung TN et al. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 218–24.
- 5 Chiu RW, Chan KC, Gao Y et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 20458–63.
- 6 Stokowski R, Wang E, White K et al. Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn* 2015; 35: 1243–6.
- 7 Guseh SH. Noninvasive prenatal testing: from aneuploidy to single genes. *Hum Genet* 2020; 139: 1141–8.
- 8 LOV-2020-06-19-78. Lov om endringer i bioteknologiloven mv. Lest 8.9.2021.
- 9 Helsedirektoratet. Fosterdiagnostikk. Lest 8.9.2021.
- 10 Sitras V, Ulriksen M, Benth JŠ et al. Gravide kvinners holdning til fosterdiagnostikk. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0098.
- 11 Gil MM, Accurti V, Santacruz B et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 302–14.
- 12 Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 7–15.
- 13 Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S et al. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) - a systematic review. *Prenat Diagn* 2017; 37: 527–39.
- 14 Fretts RC. Effects of advanced maternal age on pregnancy. *UpToDate*. Lest 8.9.2021.

Vurder behandling av bakteriell konjunktivitt med friske øyne

Fucithalmic®
Fusidinsyre 1%
viskøse øyedråper

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

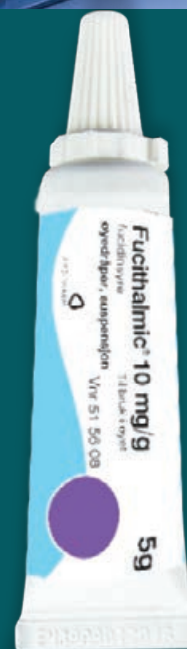


Figur 1 Forskjellen er ikke statistisk signifikant

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

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

2 DRÅPER DAGLIG



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

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

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

Oppbevaring og holdbarhet: Holdbarhet etter anbrudd: 4 uker.

Pakninger og pris: 5g tube: kr. 83,00

Sist endret: 08.11.2019

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

Referanser

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

Benyttet illustrasjon er hentet fra egen bildedatabase, Advanz Pharma

ADV/FUT/PM/0023 | 09/2021

ADVANZ
PHARMA

Pragmatiske studier – hva er det?

Pragmatiske studier er basert på kliniske data fra uselekterte pasienter i vanlig praksis. På den måten bygger studiene bro mellom evidensbasert medisin og klinisk praksis.

Konseptet *pragmatiske studier* ble foreslått av Schwartz og Lellouch i 1967 og problematiserte to viktige aspekter ved utprøving av ny behandling, nemlig *forståelse* og *beslutning* (1). Tradisjonelle forklarende effektstudier (*explanatory trials*) har som mål å øke vår forståelse ved å vise om en behandling virker per se, ofte under optimale forhold med nøye utvalgte studiedeltakere og utfallsmål. Pragmatiske studier skal derimot vise om en behandling virker i den kliniske hverdagen, helst på alle typer av aktuelle pasienter. Større bredde i pasientutvalget kan potensielt gjøre det vanskeligere å påvise klinisk relevante forskjeller, og studiene må av denne grunn ofte inkludere et stort antall pasienter.

«Pragmatiske studier skal vise om en behandling virker i den kliniske hverdagen, helst på alle typer av aktuelle pasienter»

Den ideelle pragmatiske studien inkluderer en uselektet pasientgruppe som er aktuell for en type klinisk behandling, med endepunkter og oppfølging som i størst mulig grad foregår i den kliniske rutinen. Resultatene gir oss virkelighetsdata som kan understøtte *beslutningen* om å innføre en ny behandlingsform på generelt grunnlag. Pragmatiske studier er av interesse for beslutningstakere, fordi denne studieformen også tar sikte på å besvare spørsmål om kostnadseffekt av ny behandling som skal benyttes i alle deler av helsetjenesten.

Kunstig todeling

Pragmatiske studier har fått økt oppmerksomhet de siste årene (2, 3). Å øke kompetansen på dette området er blitt et viktig innsatsområde i Nasjonal handlingsplan for kliniske studier (4). Antallet treff i PubMed med søkeordet «pragmatic» har økt eksponert

sentielt siden 1990-årene, og flere store skandinaviske studier med pragmatiske trekk har de siste årene blitt publisert i prestisjetunge tidsskrifter (5, 6). Forklarende og pragmatiske studier blir ofte satt opp mot hverandre som definerte motpoler, men en slik todeling er unaturlig og gjør oss ikke bedre i stand til å utvikle og gjennomføre de beste kliniske studiene. Få eller ingen kliniske studier er fullstendig pragmatiske, og alle studier vil befinne seg på en glidende skala fra forklarende til pragmatisk. Hvor man ender opp på et slik skala, er ikke avgjørende. Det er forskningsspørsmålet og hvordan dette best mulig kan besvares, som bestemmer de metodiske valgene man gjør. Det har ingen hensikt å være så pragmatisk som mulig dersom et annet studiedesign gir et mer presist svar på forskningsspørsmålet.

Pragmatisk tilnærming

Til tross for at grensene mellom forklarende og pragmatiske studier kan være flytende, finnes det verktøy som kvantiterer grad av pragmatisme i kliniske studier. PRECIS (Pragmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary) ble utviklet i 2009 både som et skåringssystem og en visuell framstilling for å vurdere pragmatiske trekk ved en klinisk studie. I 2015 kom skåringssystemet PRECIS-2 (7), som inneholder ni ulike domener med en skåring fra 1 (svært forklarende, optimale forhold) til 5 (svært pragmatisk, klinisk hverdag). Med en slik omfattende kvantifisering vil de fleste studier ha pragmatiske trekk, og de færreste vil være utelukkende forklarende eller pragmatiske. Både for klinikere og forskere er det viktig å forstå mulighetene som ligger i pragmatiske studier, hvilke trekk som definerer de pragmatiske studiene og hvordan pragmatiske elementer kan benyttes i egen forskning.

Ved utprøving av ny behandling vil det mest pragmatiske være å inkludere alle aktuelle pasienter som på eget initiativ oppsøker helsetjenesten enten på sykehus, i poliklinikk eller i kommunehelsetjenesten. Tradisjonelle forklarende studier har typisk

en streng utvelgelse av pasienter, der overføringsverdien til klinisk praksis blir mindre. De norske nasjonale kvalitetsregistrene utgjør en særstilling med tanke på rekruttering til pragmatiske kliniske studier, med anledning til å inkludere og følge opp pasienter direkte i de etablerte systemene uten behov for studiespesifikke oppfølgingsbesøk (8).

«Det har ingen hensikt å være så pragmatisk som mulig dersom et annet studiedesign gir et mer presist svar på forskningsspørsmålet»

Hvis man ønsker å undersøke behandling av pasienter med akutt hjertesvikt på ulike lokalsykehus, så kan ikke pasientene inkluderes ved høyspesialiserte universitetsklinikker – eller motsatt. I så tilfelle er det ønskelig å gjennomføre studien så nært som mulig opp til den kliniske praksisen hvor resultatene skal tas i bruk. Enkeltcenterstudier innebærer redusert overføringsverdi og lavere grad av pragmatisme dersom resultatene av studien i utgangspunktet er ment å benyttes også utenfor selve studiesenteret.

Det pragmatiske elementet reduseres dersom en studie krever spesifikk opplæring, ressurser eller ekspertise som rutinemessig ikke finnes i helsetjenesten. Det mest pragmatiske vil være å benytte personell og ressurser som allerede er tilgjengelig i helsetjenesten for å tilby behandlingen. Ny behandling kan da sammenliknes med en kontrollgruppe som mottar standardbehandling. En legemiddelstudie kan eksempelvis være pragmatisk hvis pasientene randomiseres til medikamentell intervensjon eller ikke, der dosering og valg av studiemedikament overlates til behandlende lege. Ett eksempel på dette finnes i den norske BETAMI-studien (BETablocker Treatment After Acute Myocardial Infarction) (9). I denne studien randomiseres pasienter som har blitt revaskularisert etter hjerteinfarkt til behandling med betablokkere eller ikke. Behandlende lege inkluderer pasienten til studien og velger spesifikk type betablokker og dosering. Pasienter i kontrollgruppen vil ikke motta placebo-tabletter.

Motsatsen til denne typen pragmatiske

studier vil eksempelvis omfatte spesifikke medikamenter med spesifikke doser og doseringsintervaller, der effekten av behandlingen sammenliknes med placebokontroll.

Fortolkning

Fortolkningen av studieresultatene vil påvirkes av pasientenes etterlevelse (*adherence*). Grad av pragmatisme bestemmes av hvor fleksible vi tillater oss å være overfor behandlingsetterlevelse. Med et pragmatisk design lar vi behandler og pasient styre behandlingen uten at forskerne bruker ressurser på kontroll av etterlevelse. I forklarende studier brukes mye ressurser på medikamentregnskap for å sikre at all studiemedikasjon er inntatt i korrekt mengde, med mulighet for ekstra oppfølging for å korrigere atferd og i ytterste konsekvens ekskludere pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelige doser av studiemedikasjonen.

«Ett av de viktigste trekkene er fokuset på endepunkter som har betydning for både pasienter og beslutningstakere»

Ett av de viktigste trekkene med pragmatiske studier er fokuset på endepunkter som har betydning for både pasienter og beslutningstakere. Død, sykkelighet, livskvalitet og sykehusinnleggelse er alle endepunkter som er viktige for pasientene, i motsetning til eksempelvis detaljer om endringer i venstre ventrikkels ejectionsfraksjon eller tumorstørrelse. Bruk av endepunkter som krever mye ressurser og spesialisert personell (eksempelvis bildediagnostikk og laboratorieanalyser), gjør studien mindre pragmatisk.

Det er to prinsipielle metoder for analyse av resultater i kliniske studier: behandlingintensjon og per protokoll-analyse (10). I pragmatiske studier analyseres data etter behandlingintensjon, det vil si at alle pasientene som ble randomisert til behandlingen, sammenliknes med alle pasienter som ble randomisert til kontrollgruppen. Dette samsvarer med pragmatiske studiers fokus på intensjonen med behandlingen, der randomiseringen avgjør hvilken gruppe du tilhører. Forklarende studier vil i større grad benytte per protokoll-analyse. I disse blir

kun pasientene med tilstrekkelig etterlevelse inkludert i analysen. Dette tillater analyse av biologiske effekter under best mulig forutsetninger, men gjør at resultatene i mindre grad kan generaliseres til å gjelde for alle pasienter. Behandlingsintensjonsanalyse vil i de fleste tilfeller øke generaliserbarheten av studieresultatene.

Fordrer bedre datatekniske løsninger

Nasjonal handlingsplan for kliniske studier oppfordrer til bruk av helsedata i kliniske studier, samarbeid med næringsliv og nye studier med pragmatisk design (4). Identifisering av pasienter i nasjonale kvalitetsregistre kan danne et omfattende grunnlag for pragmatiske studier, hvor det vil være mulig å rekruttere, randomisere og følge opp pasientene gjennom registeret. Før oppstart av slike studier kan det være behov for spesifikke datatekniske tilpasninger. Disse kan være både tids- og kostnadskrevende, men raskere og mer kostnadseffektiv inklusjon vil over tid kunne veie opp for dette.

God infrastruktur er nødvendig for å unngå dobbeltregistrering og for å sikre god datakvalitet i pragmatiske studier. Egnede kliniske fagsystemer som både styrer dataflyt og tillater registrering av journal- og registerdata, der også pasientene kan administrere samtykker til forsknings- og kvalitetsprosjekter, kan være en god hjelp. Effektive løsninger vil også ha overføringsverdi til framtidige studier i andre nasjonale registre og styrke en nasjonal innsats for pragmatiske studier.

Ved Akershus universitetssykehus har vi etablert et sentralisert datavarehus. Her kan forskere med hjelp fra analyseavdelingen trekke ut informasjon fra de kliniske systemene til screening av potensielle pasienter og innhenting av systematisk registrert pasientinformasjon. Tidlig under koronaviruspandemien muliggjorde datavarehuset både rask inklusjon av pasienter til kliniske behandlingsstudier og hurtig avklaring av potensielt virksom behandling hos covid-19-pasienter (11).

Konsekvenser av pragmatisk design

De pragmatiske trekkene som styrker ekstern validitet, kan gå på bekostning av intern validitet. Fravær av placebokontroll kan øke risikoen for at pasienter trekker seg fra studier og dermed påvirke pasientrapporterte resultatmål. Heterogene pasient-

grupper med ulik behandlingsrespons og varierende grad av etterlevelse kan skape usikkerhet rundt resultatene og øke risiko for type II-feil ved at analysen ikke identifiserer en reell behandlingseffekt.

Et resultat av disse utfordringene er i ytterste konsekvens at forskere blir tilbakeholdne med å initiere og gjennomføre studier med svært pragmatisk design, da det er en fare for negative funn med lite prestisje. Til tross for økt fokus på publikasjonsskjevhet i medisinsk forskning vil særlig unge forskere i starten av en akademisk karriere være mindre interessert i å publisere studier med negative funn (12).

«Flere kliniske studier med pragmatiske trekk vil gi bedre pasientbehandling»

Ulikt lovverk, samme mål

Ulike lover og forskrifter regulerer klinisk praksis, forskning og kvalitetssikring. Dette gir en juridisk utfordring, for eksempel når man i pragmatiske studier samler forskningsdata som ledd i kliniske behandlingsløp. Selv om behandling, forskning og kvalitetssikring er atskilt juridisk, synliggjør pragmatiske studier hvor tett behandling, kvalitetsregister og forskning er knyttet sammen når man benytter data som allerede innhentes i helsetjenesten. Dette påvirker både søknadsprosedyrer rundt etikk og personvern og samtykkekrav for bruk av data fra elektronisk pasientjournal og nasjonale registre.

Flere kliniske studier med pragmatiske trekk vil gi bedre pasientbehandling. Forklarende randomiserte kontrollerte studier danner kunnskapsgrunnlaget for etablert pasientbehandling, men bør først og fremst informere oss om biologiske effekter under ideelle forutsetninger. Kliniske studier med pragmatiske elementer gjenspeiler i større grad den kliniske hverdagen, har høyere overføringsverdi og kan gi oss virkelighetsdata som vil hjelpe både beslutningstakere, klinikere og pasienter til å velge den beste behandlingen.

Mottatt 14.6.2021, godkjent 31.8.2021.

MAGNUS NAKREM LYNGBAKKEN

magnus.lyngbakken@medisin.uio.no
er lege ved Infeksjonsmedisinsk avdeling og postdoktor ved Medisinsk divisjon, Akershus universitetssykehus. Han er arbeidspakkeleder for Pragmatiske studier og registerbaserte kliniske studier i det nasjonale forskningsstøttenettverket NorCRIN.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

AKSEL PAULSEN

er ph.d., spesialist i ortopedisk kirurgi, seksjons-overlege ved Stavanger universitetssykehus og førsteamanuensis II ved Universitetet i Stavanger.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ASHWINI SETHUPATHY

er farmasøyt og rådgiver for klinisk forskning ved Haukeland universitetssykehus.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ØYVIND HESSELBERG

er cand.scient. i humanfysiologi, master i helseinformatikk og leder Seksjon for nasjonale kvalitetsregistre i Helse Sør-Øst.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SAMELINE GRIMSGAARD

er dr.med., forskningsrådgiver ved Klinisk forskningsavdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge og professor ved Institutt for samfunnsmedisin, UiT – Norges arktiske universitet. Hun har mangeårig erfaring med klinisk og epidemiologisk forskning og er leder for Tromsøundersøkelsen.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KNUT HAGEN

er spesialist i nevrologi, professor ved Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap ved NTNU og medisinsk faglig rådgiver ved Klinisk forskningsenhet Midt-Norge, St. Olavs hospital.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis* 1967; 20: 637–48.
- Hjelmsæth J. Randomised studies—useful for whom? *Tidsskr Nor Legeforen* 2014; 134: 1819.
- Stensrud MJ. La oss være pragmatiske. *Tidsskr Nor Legeforen* 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0059.
- Helse- og omsorgsdepartementet. Nasjonal handlingsplan for kliniske studier 2021–2025. Lest 31.8.2021.
- Hofmann R, James SK, Jernberg T et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2017; 377: 1240–9.
- Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R et al. Drug-eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1242–52.
- Loudon K, Treweek S, Sullivan F et al. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ* 2015; 350: h2147.
- Leta TH, Gjertsen JE, Dale H et al. Antibiotic-Loaded Bone Cement in Prevention of Periprosthetic Joint Infections in Primary Total Knee Arthroplasty: A Register-based Multicentre Randomised Controlled Non-inferiority Trial (ALBA trial). *BMJ Open* 2021; 11: e041096.
- Munkhaugen J, Ruddox V, Halvorsen S et al. BETA-blocker Treatment After acute Myocardial Infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction (BETAMI): Rationale and design of a prospective, randomized, open, blinded end point study. *Am Heart J* 2019; 208: 37–46.
- Stensrud MJ. Er det intensjonen som teller? *Tidsskr Nor Legeforen* 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.18.0956
- Lyngbakken MN, Berdal JE, Eskesen A et al. A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nat Commun* 2020; 11: 5284.
- Nimpf S, Keays DA. Why (and how) we should publish negative data. *EMBO Rep* 2020; 21: e49775.

NYTT OM LEGEMIDLER

Paracetamol - nye doseringsanbefalinger

Paracetamol anbefales som førstevalg ved behandling av smerter og feber hos barn og voksne, eldre, gravide og ammende. Det har mindre risiko for alvorlige bivirkninger og interaksjoner enn for eksempel NSAID (ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler).

Med bakgrunn i farmakologisk kunnskap og klinisk erfaring⁽¹⁾ ber Legemiddelverket produsenter om å oppdatere produktinformasjonen for perorale og rektale paracetamolprodukter, slik at pasienter får best mulig smertelindring.

De viktigste endringene er:

1. Angitt dosering økes fra tre ganger til fire ganger i døgnet for å sikre at serumkonsentrasjonen er tilstrekkelig til å opprettholde effektiv smertelindring. Dette gir en maksimalt anbefalt døgndose for voksne og barn over 12 år (over 40 kg) på 4 g, også ved reseptfri bruk. For barn over én måned anbefales enkeltdoser på 15 mg/kg kroppsvekt og maksimal døgndose på 75 mg/kg kroppsvekt. Et doseringsintervall på minst 4-6 timer anbefales, unntatt for barn under én måned som doseres hver 8. time. Legekontakt anbefales før behandling av barn under tre måneder.
2. Paracetamol er kontraindisert ved alvorlig leversvikt, men kan brukes ved akutt hepatitt, såfremt denne er mild og forbigående som for eksempel ved infeksøs mononukleose.
3. Oppdaterte interaksjonsavsnitt i produktinformasjonen vil være i tråd med anbefalinger du får ved søk i den norske interaksjonsdatabasen. Dette for å sikre at det er de kliniske relevante interaksjonene som gjengis, for eksempel vil samtidig bruk av warfarin og paracetamol 1 g x 4 i 3-4 dager øke INR i gjennomsnitt med 0,5 enheter.

Det vil ta noe tid før nye pakninger og pakningsvedlegg er på plass. Oppdatert produktinformasjon finner du elektronisk, for eksempel hos Felleskatalogen.no eller Legemiddelverket.no (legemiddelsøk).

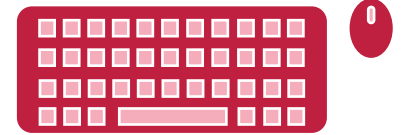
Nye veiledere for behandling av skabb

Skabb kjennetegnes av et sterkt kløende hudutslett som skyldes infestasjon med skabbmidd. Det forsvinner ikke av seg selv og skal alltid behandles. De siste årene har vi sett en mangedobling av skabbtilfeller og flere sliter med å bli kvitt plagene. Sammen med Folkehelseinstituttet (FHI) har Legemiddelverket utarbeidet nye veiledere til både helsepersonell og pasienter⁽²⁾.

I behandlingen brukes i første omgang permetrin eller benylbenzoat som smøres på hele kroppen. Permetrinkrem og benylbenzoatliniment er reseptfrie legemidler, mens benylbenzoatkrem må forskrives av lege. Dersom anbefalt behandling følges nøye er den effektiv i de aller fleste tilfeller. Dersom den ikke har effekt kan lege vurdere ny behandlingsrunde med ivermektintabletter - enten alene eller i kombinasjon med permetrinkrem, benylbenzoatkrem eller benylbenzoatliniment.

Pakningsvedleggene inneholder ikke all nødvendig informasjon. Pasienter får derfor utlevert en pasientveileder ved kjøp av krem eller liniment i apotek⁽²⁾. Veileder for primærhelsetjenesten er oppdatert på FHI sine nettsider⁽³⁾.

Referanser: 1. https://legemiddelverket.no/Documents/Godkjenning/Godkjenning%20av%20legemidler/OTC/Virkestoffrapporter/Paracetamol_behov%20for%20oppdatering%20av%20produktinformasjon_doseringsanbefalinger,%20kontraindikasjoner%20og%20interaksjoner.pdf 2. <https://legemiddelverket.no/nyheter/nye-veiledere-for-behandling-av-skabb> 3. <https://www.fhi.no/publ/2021/skriv-med-oppdatert-fremgangsmate-for-bruk-av-skabbmidler/>



Meldeplikt for helsepersonell

Helsepersonell har plikt til å melde ved mistanke om alvorlige, nye eller uventede bivirkninger etter vaksinerings. Årsakssammenhengen trenger ikke være kjent, mistanke er tilstrekkelig for å melde.

Det er viktigst å melde fra ved mistanke om:

- nye bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget
- uventede bivirkninger
- alvorlige bivirkninger
- vaksinesvikt (alvorlig covid-19 sykdom etter fullført vaksinasjon)

Husk disse opplysningene når du melder bivirkninger:

- navnet på vaksinen og vaksinasjonsdato
- detaljert beskrivelse av hendelsesforløpet
- når bivirkningen startet
- om bivirkningen er vedvarende eller om den har gått over
- andre samtidige sykdommer og bruk av medisiner
- om/når det er tatt en koronatest, og resultatet av denne
- om bivirkningen oppstod etter første eller andre dose
- om det er gitt en annen vaksine ved andre dose
- svar på eventuelle blodprøver eller andre undersøkelser.

Legemiddelverket publiserer ukentlige rapporter med oversikt over meldinger om mistenkte bivirkninger etter koronavaksinerings i Norge.

Rapportene finner du her:

[Legemiddelverket.no/koronavaksiner-bivirkningsrapporter](https://legemiddelverket.no/koronavaksiner-bivirkningsrapporter)

Enzymhemmer hindrer glutenindusert tarmskade

Kan personer med cøliaki snart spise glutenholdig kost? En studie publisert i et av verdens høyest rangerte tidsskrifter gir håp om dette. Norske forskere er sentrale bidragsyttere.

– Forskningsgruppen vår har lenge vært ledende på cøliakifeltet. Nå har vi deltatt i en klinisk utprøving av et medikament som effektivt gjør at pasienter med cøliaki kan spise glutenholdig kost uten å få tarmskade. Dette sier Knut E. A. Lundin, som er nasjonal koordinator av en studie som nylig ble publisert i prestisjetunge *New England Journal of Medicine* (1). Lundin er professor og overlege ved Oslo universitetssykehus og forsker ved K.G. Jebsen-senter for cøliakiforskning. Han har forsket på cøliaki siden 1980-årene.

– Medikamentet vi har testet, er en selektiv hemmer av enzymet transglutaminase 2, som omdanner aminosyren glutamin til glutaminsyre i fragmenter av gluten. Disse fragmentene kan da danne et kompleks med HLA-DQ2/DQ8, som så igjen gjenkjenneres av T-celler i tarmen hos personer med cøliaki, slik at det blir vevsskade i tarmen, forklarer Lundin. Medikamentet gir en total hemming av transglutaminase 2. Effekten blir da den samme nesten uansett hvor stor glutenmengde man inntar.

Studien omfattet om lag 160 pasienter, som ble undersøkt med gastrokopi før oppstart. Deltagerne spiste en kjeks med 3 g gluten hver dag og ble randomisert i fire grupper. Tre grupper fikk henholdsvis 10 mg, 50 mg og 100 mg av medikamentet og den fjerde fikk placebo. Etter seks uker ble det gjort ny gastrokopi, der man målte ratio mellom høyde på tarmtottene mot dybde av kryptene i duodenal mucosa. For de tre gruppene som fikk medikamentet, var ratioen nærmest uendret, mens ratioen var redusert hos pasientene som fikk placebo. Bivirkninger var få og tilnærmet lik i alle fire gruppene.



Foto: nerudol/iStock

Lundin startet med cøliakiforskning under sine doktorgradsstudier i 1986. Forskningsgruppen han tilhører, under ledelse av professor Ludvig M. Sollid, viste allerede i 1998 at deamidering av gluten er sentralt i patogenesen ved cøliaki (2). Da legemiddelselskapet Dr. Falk Pharma skulle gjennomføre utprøving av en peroral selektiv transglutaminase 2-hemmer, ble Lundin involvert sammen med to andre kliniske eksperter fra hhv. Finland og Tyskland. Fra Norge bidro Sykehuset Innlandet Gjøvik, Oslo universitetssykehus og Akershus universitetssykehus med til sammen 29 pasienter. Lundin fremhever spesielt overlegene Øistein Hovde, Jørgen Jahnsen og en rekke forsknings- sykepleiere som bidro med stor entusiasme.

Studien er en fase 2-studie, hvor terapeutisk effekt undersøkes hos et mindre antall pasienter. Forskerne har allerede planlagt en ny studie med omtrent 400 personer med

cøliaki for å teste medikamentet på et større antall pasienter som til tross for glutenfri kost har vedvarende symptomer og tetteforandringer.

– De samme tre sykehusene i Norge er involvert, men vi vil gjerne ha med flere norske sykehus, sier Lundin. Hvis den nye studien blir vellykket, kan medikamentet komme i bruk tidligst om 4–5 år, men sannsynligvis ikke så raskt, mener Lundin.

TORBJØRN ØYGARD SKODVIN TIDSSKRIFET

LITTERATUR

- 1 Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA et al. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med* 2021; 385: 35–45.
- 2 Molberg O, Mcadam SN, Körner R et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4: 713–7.

Metabolismen varierer mye med alder

Variasjonene kan ha klinisk betydning.

Næringsstoffene våre avgir ved skrittvis katabolisme energi som kan brukes i kjemiske reaksjoner, mest i form av ATP eller som varme. For det meste ender næringsstoffene som vann og karbondioksid.

Totalmetabolismen er blitt målt direkte i kroppskalorimeter (ved varmeovergangen) eller indirekte ved oksygenforbruk (f.eks. ved kondisjonsmåling). Men gullstandarden ved metabolismemåling under vanlige, frie livsbetingelser er nå dobbeltmerket vannmetoden. Da inntas en viss mengde vann merket med tunge hydrogenatomer (^2H) og oksygenatomer (^{18}O). Forskjellen i utskillelse av de to isotopene gjør det mulig å beregne CO_2 -utskillelsen og dermed metabolismen, siden hydrogenisotopen bare utskilles i vann, mens oksygenisotopen utskilles både i vann og i karbondioksid.

Hvordan totalmetabolismen varierer gjennom livsløpet, er nå undersøkt i et gigantisk samarbeidsprosjekt som brukte dobbeltmerket vann-metoden (1). Over 6 400 personer i alderen fra 8 dager til 95 år fra 29 land, inkludert Norge, deltok i studien. Det mest interessante funnet var de normaliserte verdiene, det vil si tilpassede data uttrykte i megajoule per kilogram fettfri vevsmasse.

Forskerne delte livsløpet i fire faser. Nyfødte hadde i gjennomsnitt samme tilpassede verdier som voksne, men verdiene steg med omtrent 50 % frem til ettårsalderen, for så gradvis å synke frem til ca. 20-årsalderen, og var deretter ganske konstante frem til ca. 60-årsalderen. Etter det så man et raskt fall – i denne aldersperioden øker insidensen av kroniske lidelser kraftig. Endringene i basalmetabolismen fulgte stort sett endringene i totalmetabolismen.

Det var ingen avvik i puberteten, heller ikke under graviditet. Menn hadde høyere absolutte verdier enn kvinner, men ikke tilpassede verdier for fettfri vev. Fysisk aktivi-



Illustrasjon: smartboy10/iStock

tet, målt med akselerometer ved ulike aldre, passet godt med de tilpassede totalverdiene. Det var store individuelle variasjoner både i alder ved faseovergang og i normaliserte verdier hos de ulike aldersgruppene.

– Enkelt sagt viser denne studien at barn ikke er små voksne, sier Bjørn S. Skålhegg, som er professor ved Avdeling for ernæringsvitenskap, Universitetet i Oslo.

– Barn skal ikke behandles som voksne, verken medisinsk eller på annen måte. Også personer eldre enn 60 år bør få alderstilpasset behandling, sier Skålhegg.

– Energiforbruket var forskjellig i hver av de fire aldersgruppene, noe som viser behovet for individuell medisinsk behandling. Studier av personer med progeri, en sjelden genetisk sykdom som kjennetegnes av akselerert alderdom og økende insidens av kronisk sykdom, har blitt tatt til inntekt for at aldring er genetisk styrt. En fortsettelse av

denne studien kan kanskje belyse andre mulige årsaker til aldring, blant annet visse livsstilsfaktorer, sier Skålhegg.

HAAKON B. BENESTAD UNIVERSITETET I OSLO

LITTERATUR

- 1 Pontzer H, Yamada Y, Sagayama H et al. Daily energy expenditure through the human life course. *Science* 2021; 373: 808-12.

UTVALGT PRODUKT OG SIKKERHETSINFORMASJON FOR DARZALEX INTRAVENØS (IV) OG SUBKUTAN (SC)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

INDIKASJONER

Myelomatose (Darzalex IV og SC)

- I kombinasjon med lenalidomid og deksametason eller med bortezomib, melfalan og prednison til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.
- I kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt.
- I kombinasjon med lenalidomid og deksametason, eller bortezomib og deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst 1 tidligere behandling.
- Som monoterapi til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling.

Myelomatose (Darzalex SC)

- I kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått én tidligere behandling inneholdende en proteasomhemmer og lenalidomid, og var lenalidomidrefraktære, eller som har fått minst to tidligere behandlinger som inkluderte lenalidomid og en proteasomhemmer, og har hatt sykdomsprogresjon ved eller etter siste behandling.

AL-amyloidose (Darzalex SC)

- DARZALEX er indisert i kombinasjon med cyklofosamid, bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert systemisk lett kjede (AL)-amyloidose.

DOSERING OG ADMINISTRASJONSMÅTE

Gis som intravenøs infusjon eller subkutan injeksjon og skal administreres av helsepersonell med tilgjengelige ressurser for resuscitering. Subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administrering, og skal kun gis ved subkutan injeksjon med angitt dosering. Det skal gis pre- og post infusjonsbehandling/ injeksjonsbehandling for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR).

Myelomatose: Anbefalt dose er 16 mg/kg kroppsvekt gitt som IV. infusjon eller 1800 mg oppløsning til s.c. injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter.

AL-amyloidose: Anbefalt dose er 1800 mg oppløsning til SC injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter.

For doseringsplan for daratumumab per indikasjon se SPC. For dose og doseringsplan for legemidler som gis sammen med daratumumab gitt som en i.v. infusjon eller s.c. injeksjon, se SPC og tilhørende preparatomtaler.

KONTRAINDIKASJONER

Overfølsomhet for innholdsstoffene eller noen av hjelpestoffene.

ADVARSLER OG FORSIKTIGHETSREGLER

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

Darzalex kan forårsake kraftige og/eller alvorlige IRR. Det skal gis pre- og post-infusjonsmedisinering for å redusere risikoen for IRR, som ble rapportert i kliniske studier hos henholdsvis ca. 50 % av pasientene ved IV og 11 % ved SC. Ved enhver IRR, skal behandlingen avbrytes umiddelbart og symptomer håndteres.

Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

Darzalex kan medføre positiv indirekte Coombs test. Pasienter bør typebestemmes og screenes før oppstart. Ved planlagt transfusjon skal blodtransfusjonscenteret gjøres oppmerksom på denne interferensen med indirekte antiglobulintester. Ved akutt transfusjon kan det gis ikke-kryssmatchede ABO/RhD-kompatible erythrocytter i henhold til lokal blodbankpraksis. Hepatitt B-virus-reakivering er rapportert, og HBV-screening skal foretas hos alle pasienter før oppstart av behandling.

Bivirkninger:

De hyppigste bivirkningene uavhengig av grad (≥ 20 % av pasientene) med daratumumab (intravenøs eller subkutan formulering) gitt som monoterapi eller kombinasjonsbehandling var IRR, fatigue, kvalme, diaré, forstoppelse, feber, hoste, nøytropeni, trombocytopeni, anemi, perifert ødem, perifer sensorisk nevropati og øvre luftveisinfeksjon. Alvorlige bivirkninger var pneumoni, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, sepsis, lungeødem, influensa, feber, dehydrering, diaré, atrieflimmer og synkope. Sikkerhetsprofilen til DARZALEX subkutan formulering var tilsvarende den til intravenøs formulering med unntak av en lavere IRR-rate. I fase III-studien MMY3012 var nøytropeni den eneste bivirkningen rapportert med ≥ 5 % høyere frekvens for DARZALEX subkutan formulering sammenlignet med intravenøs daratumumab (grad 3 eller 4: hhv. 13 % mot 8 %).

PAKNINGER, PRISER OG REFUSJON

Pakninger og priser: Injeksjonsvæske: 15 ml (hettegl.) 72770,60 kr. Konsentrat til injeksjonsvæske: 5 ml (hettegl.) 6097,40 kr. 20 ml (hettegl.) 24281,00 kr.

Basert på SPC 07/2021.

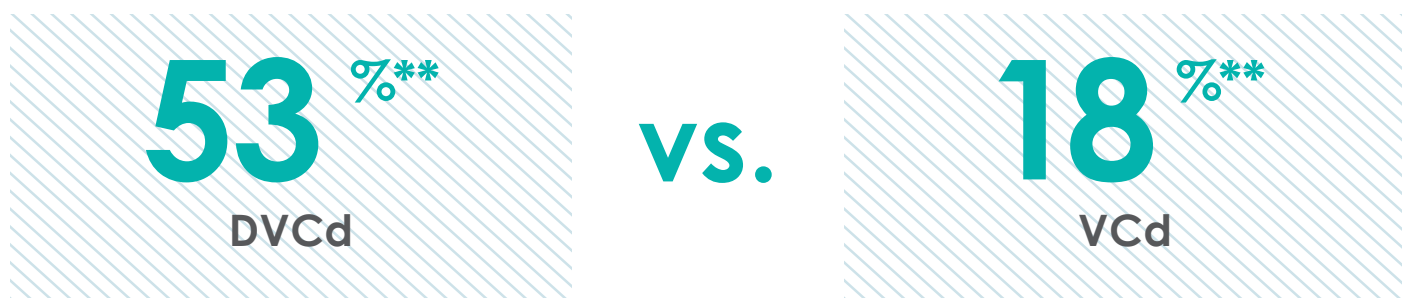
Les fullstendig preparatomtale før foreskriving av Darzalex.



DVCd nå godkjent og anbefalt 1.linjebehandling ved systemisk AL amyloidose^{1,2}

DARZALEX® SC +Velcade, syklofosamid og deksametason viste 42% reduksjon av hendelser vs. kontrollarmen (VCd) definert som alvorlig organforverring, hematologisk progresjon eller død, i fase 3 studien ANDROMEDA^{*,3}

Pasienter som nådde primært endepunkt; komplett hematologisk respons³



**53.3% (DVCd) vs. 18.1% (VCd): OR=5.1; 95% CI, 3.2 to 8.2; $p < 0.001$ ³

SIKKERHET³

- ✓ Forekomst av alvorlige bivirkninger: 43,0% for DVCd og 36,2% for VCd³
- ✓ Avslutning av behandling pga bivirkninger: 4,1% for DVCd vs 4,3% for VCd³
- ✓ Sikkerhetsprofilen til DVCd var konsistent med de ulike medikamentenes kjente og dokumenterte profil og underliggende sykdom³

*Hazard ratio for alvorlig organforverring, hematologisk progresjon eller død: 0.58 (95% CI, 0.36–0.93), $p=0.02$.

CI=confidence interval; C=syklofosamid; D=daratumumab; d=deksametason; DVCd= daratumumab/Velcade/syklofosamid/deksametason; OR=odds ratio; V=Velcade; VCd=Velcade/syklofosamid/deksametason; vs.=versus.

Referanser

1. Darzalex SC SPC 07.2021, kapittel 4.1
2. Handlingsprogrammet for amyloidose revidert mars 2021 (<https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/Norsk-selskap-for-hematologi/handlingsprogram/>)
3. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis N Engl J Med 2021;385:46-58.

TONE WIKENE NYSTAD

tone.wikene.nystad@helse-bergen.no
Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer
Haukeland universitetssjukehus
Revmatologisk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

KARL OVE HUFTHAMMER

Kompetansesenter for klinisk forskning
Forsknings- og utviklingsavdelinga
Haukeland universitetssjukehus

EIRIK ALNES BUANES

Norsk intensiv- og pandemiregister
Haukeland universitetssjukehus
Intensivmedisinsk seksjon
Kirurgisk serviceklinikk
Haukeland universitetssjukehus

KJARTAN BRYNE

Revmatologisk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

BJØRG-TILDE SVANES FEVANG

Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer
Haukeland universitetssjukehus
Revmatologisk avdeling
Haukeland universitetssjukehus
Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

Covid-19 hos pasienter med kronisk inflammatorisk leddsykdom

BAKGRUNN

Siden pasienter med kronisk inflammatorisk leddsykdom kan være mer utsatt for infeksjoner, ønsket vi å undersøke forekomsten av covid-19 i denne gruppen og se om forhold ved den revmatiske sykdommen, pasienten eller behandlingen hadde betydning.

MATERIALE OG METODE

27 907 pasienter registrert i Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt) ble koblet til Meldingsystem for smittsomme sykdommer og Norsk intensiv- og pandemiregister for å finne forekomsten av covid-19 i 2020 og andel innlagt i sykehus. Standardisert insidensforhold (SIR) ble beregnet ved sammenligning med kjønns- og aldersspesifikk forekomst i den generelle befolkningen. Ved logistisk regresjonsanalyse ble det undersøkt om diagnose, alder, kjønn, sykdomsaktivitet, komorbiditet eller medikamentell behandling hadde betydning for forekomsten.

RESULTATER

185 av pasientene i NorArtritt fikk påvist covid-19, hvorav 10 % ble innlagt på sykehus. Forekomsten var lavere enn i den generelle befolkningen (SIR 0,84; 95 %-konfidensintervall (KI): 0,72 til 0,97, $P = 0,02$). Ung alder og lav sykdomsaktivitet var knyttet til høyere smitteforekomst. De andre faktorene hadde ingen signifikant betydning.

FORTOLKNING

At forekomsten av covid-19 var lavere enn i normalbefolkningen og innad i gruppen lavere hos dem med moderat/høy sykdomsaktivitet og høyere alder, skyldes trolig at pasienter med kronisk aktiv sykdom og høy alder i større grad har beskyttet seg mot smitte.

HOVEDFUNN

Pasienter med kronisk inflammatorisk leddsykdom hadde lavere forekomst av covid-19 enn befolkningen generelt.

Innad i gruppen hadde yngre pasienter og pasienter med lav sykdomsaktivitet høyere forekomst av smitte.

Kroniske inflammatoriske leddsykdommer er en samlebetegnelse på tilstander karakterisert ved ikke-infeksiøs betennelse i ledd og/eller ryggstøyle. Sykdommene som inkluderes, er blant annet revmatoid artritt, psoriasisartritt og spondyloartritter. Både sykdommene i seg selv og behandlingen, som ofte innebærer immun-suppressjon, kan medføre økt risiko for infeksjoner (1–3). Etter utbruddet av covid-19 har vi ved revmatologiske avdelinger opplevd stor pågang både fra pasienter og helsepersonell med spørsmål om eventuell risiko forbundet med bruk av immunosupprimerende medikamenter og om pasientgruppen anses som en risikogruppe. Basert på nasjonale og internasjonale anbefalinger har vårt råd til pasientene vært at de bør fortsette med sine vanlige medisiner så lenge de ikke har symptomer på infeksjon (4, 5). Dokumentasjonen for disse anbefalingene har vært begrenset.

I noen studier har man funnet at pasienter med revmatisk sykdom hadde høyere forekomst av covid-19 (6, 7), mens andre ikke har gjort tilsvarende funn, heller ikke om pasienten brukte konvensjonelle sykdomsmodifiserende medikamenter (8). I én studie var bruk av biologiske eller målrettede syntetiske sykdomsmodifiserende medikamenter risikofaktor for smitte (8), mens to andre studier ikke fant noen slik sammenheng (9, 10).

I flere av studiene er diagnose basert på symptomer og smitteeksponering, uten krav om positiv laboratoriebasert testing. Studiene er små, og selv om antallet publikasjoner er stigende, er det fortsatt uavklart hvorvidt pasienter med kronisk inflammatorisk leddsykdom har økt smitterisiko.

Det er heller ikke klart om disse pasientene får et mer alvorlig forløp ved covid-19. Noen studier har funnet høyere forekomst av intensivopphold (11) og behov for mekanisk ventilasjon (11, 12) hos pasienter med revmatisk syk-

dom. Det er også funnet høyere risiko for innleggelse hos pasienter med revmatisk sykdom som bruker prednisolon i doser ≥ 10 mg daglig (13). Andre studier har ikke funnet mer alvorlige forløp enn hos den generelle befolkningen (14, 15).

I en nylig publisert norsk studie ble det ikke funnet økt forekomst av inflammatoriske leddsykdommer blant pasienter positive for SARS-CoV-2 eller pasienter innlagt med covid-19 sammenlignet med den generelle befolkningen (16).

Formålet med vår studie var å undersøke forekomsten av covid-19 blant pasienter med kronisk inflammatorisk leddsykdom i Norge sammenliknet med den generelle befolkningen. Vi ønsket også å se om faktorer ved den revmatiske sykdommen, pasienten eller den medikamentelle behandlingen hadde betydning for forekomsten. Videre ville vi undersøke hvor stor andel av de smittede som trengte sykehusinnleggelse og intensivbehandling.

Materiale og metode

Datamateriale

Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt) har data fra ca. 30 000 pasienter med kronisk inflammatorisk leddsykdom i Norge, og har en dekningsgrad på 60 % på landsbasis (17). Det registreres blant annet opplysninger vedrørende sykdommene, komorbiditet, høyde, vekt og medikamentell behandling. Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) bidrar til overvåkning av smittsomme sykdommer i Norge. Tilfeller av covid-19 meldes direkte fra laboratoriet. Norsk intensiv- og pandemiregister inneholder opplysninger om alle pasienter med covid-19 som innlegges i sykehus. Registeret har en dekningsgrad på 99 % (18).

Vi utførte en registerbasert historisk ko-

hortstudie der forekomst av covid-19 ble undersøkt for pasienter i NorArtritt. Data ble hentet ut fra NorArtitt 10. september 2020, og alle pasienter som var i live 1. januar 2020, ble inkludert i kohorten. Data fra registeret ble koblet til MSIS for å finne pasienter smittet med SARS-CoV-2 innen 31. desember 2020. Det ble også utført kobling til Norsk intensiv- og pandemiregister for å se på forekomsten av sykehusinnleggelse, intensivopphold og mekanisk ventilasjon.

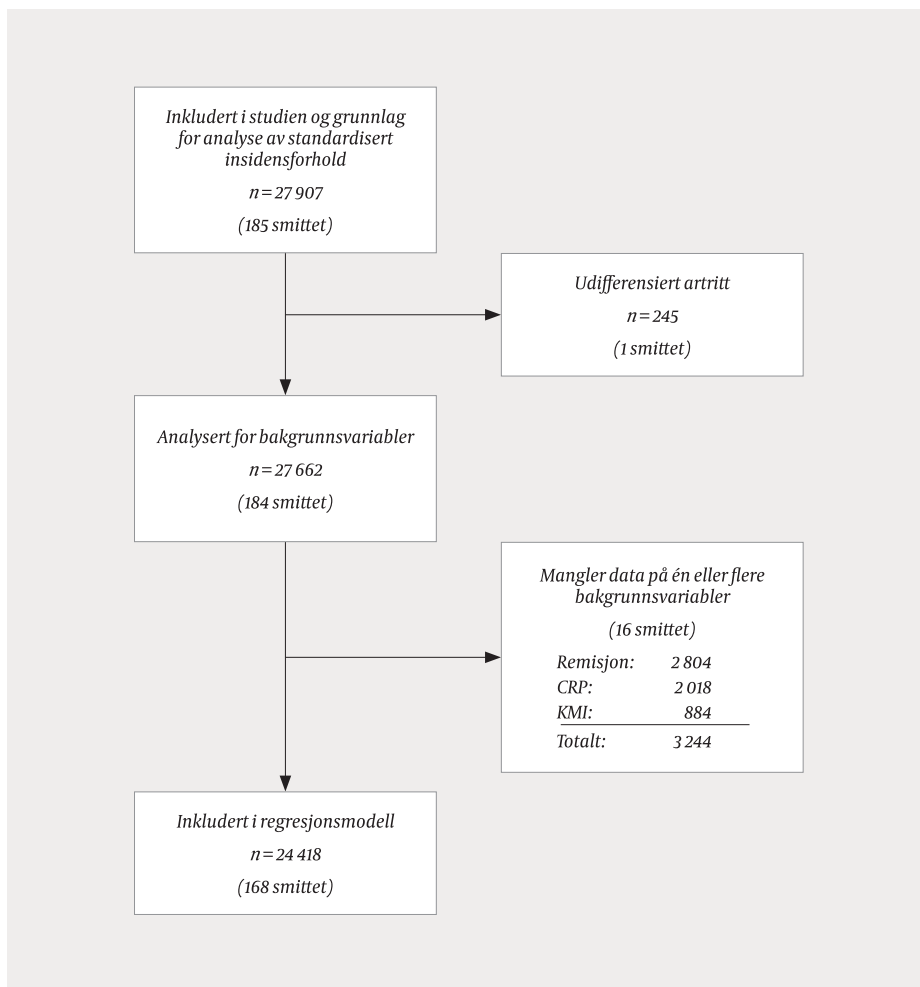
Vi har i denne studien kategorisert pasientene i fire diagnosegrupper – revmatoid artritt, psoriasisartritt, spondyloartritt og andre perifere artritter – ut ifra nyeste registrerte ICD-10-diagnosekoder (International Classification of Diseases, Tenth Revision (19)). Sykdomsaktivitet og andre bakgrunnsvariabler ble hentet fra nyeste registrering for pasienter som ikke ble smittet, og fra siste registrering før positiv SARS-CoV-2-PCR for pasienter som ble smittet. Sykdomsaktiviteten ved perifere artritter angis ved *Disease Activity Score 28* (DAS28-CRP). DAS28-CRP $< 3,2$ regnes som remisjon / lav sykdomsaktivitet og DAS28-CRP $\geq 3,2$ som moderat/høy sykdomsaktivitet (20). Sykdomsaktiviteten ved spondyloartritter angis ved *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS-CRP). ASDAS-CRP $< 2,1$ regnes som remisjon / lav sykdomsaktivitet og ASDAS-CRP $\geq 2,1$ som moderat/høy sykdomsaktivitet (21). Vi så også på bruk av prednisolon og sykdomsmodifiserende medikamenter.

For å kunne studere hvorvidt det forelå under- eller overhyppighet av covid-19, ble det innhentet tall fra MSIS for antall smittede i den generelle norske befolkningen oppgitt per kjønn og ettårig aldersgruppe (alder ved 1. januar 2020). Disse ble koblet med befolkningstall fra Statistisk sentralbyrå (22). For pasientene i NorArtritt fikk vi i tillegg informasjon om smittedato.

Alle inkluderte individer har samtykket til deltakelse i NorArtritt og til kobling av data

Tabell 1 Grupper av sykdomsmodifiserende medikamenter brukt ved revmatiske sykdommer og noen eksempler på medikamentklasser og medikamenter.

Forkortelse	Beskrivelse	Medikamentklasser	Medikamenter
csDMARD	Conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug		Metotreksat, sulfasalazin
bDMARD	Biologic disease modifying anti-rheumatic drug	Tumornekrosefaktor-alfa (TNF-alfa)-hemmere, B-cellehemmere	Infliksimab, etanercept, rituksimab
tsDMARD	Targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug	Janus kinase (JAK)-hemmere	Baricitinib, tofacitinib



Figur 1 Flytskjema over pasienter inkludert i hver analyse. CRP = C-reaktivt protein, KMI = kroppsmasseindeks.

med andre helseregistre. Studien er godkjent av regional etisk komite (REK vest-139796), og før kobling av data vurderte personvernombudet ved Helse Bergen eventuelle personvernkonsekvenser.

Statistiske analyser

Hovedutfallsmål var tilfeller av covid-19 meldt til MSIS. For å undersøke om det forelå overhyppighet, sammenlignet vi antall pasienter med covid-19 i NorArtritt med forventet antall basert på kjønns- og aldersspesifikk forekomst i den generelle norske befolkningen (indirekte standardisering). Vi rapporterer den relative hyppigheten som standardisert insidensforhold (*standardised incidence ratio*, SIR) med 95 %-konfidensintervall (KI).

For å undersøke hvilke bakgrunnsvariabler som var knyttet til forekomsten av covid-19, brukte vi multipel logistisk regresjon. Forklarsvariablene var alder, kjønn, diagnosegruppe, remisjonsstatus, C-reaktivt protein (CRP), kroppsmasseindeks (KMI), antall komorbiditeter og medikamentell behandling. Medikamentell behandling ble delt i tre grupper: kortikosteroider, konvensjonelle syntetiske sykdomsmodifiserende medikamenter og biologiske eller målrettede syntetiske sykdomsmodifiserende medikamenter (se tabell 1 for beskrivelse av medikamentklasser).

Vi antok at det kunne være en ikke-lineær sammenheng med alder, så alderseffekten ble modellert som en naturlig spline med knuter ved 10-, 50- og 90-prosentilen. De kontinuerlige variablene CRP, KMI og antall komorbiditi-

Tabell 2 SARS-CoV-2-smitte i 2020 blant NorArtritt-pasienter (n = 27 907) og generell norsk befolkning stratifisert på kjønn og alder (per 1. januar 2020, data fra MSIS). Det var en generell overhyppighet av smitte blant NorArtritt-pasienter, med et standardisert insidensforhold på 0,84 (95 %-KI: 0,72 til 0,97). Fordelt på kjønn var det 0,93 (95 %-KI: 0,77 til 1,11) for kvinner og 0,73 (95 %-KI: 0,57 til 0,91) for menn.

Alder	Kvinner				Menn			
	NorArtritt		Norge		NorArtritt		Norge	
	Positive	Totalt	Andel (%)	Andel (%)	Positive	Totalt	Andel (%)	Andel (%)
16–29	8	640	1,25	1,43	4	457	0,88	1,44
30–39	11	1 425	0,77	1,06	9	1 121	0,80	1,29
40–49	30	2 495	1,20	1,04	19	1 919	0,99	1,14
50–59	17	3 699	0,46	0,88	21	2 832	0,74	1,00
60–69	17	4 194	0,41	0,52	10	2 762	0,36	0,64
70–79	21	3 127	0,67	0,41	9	1 896	0,47	0,46
80+	9	922	0,98	0,57	0	418	0,00	0,53
Totalt	113	16 502	0,68	0,94	72	11 405	0,63	1,05
Forventet¹	121	16 502	0,73	–	99	11 405	0,87	–

¹ Forventet antall smittede NorArtritt-pasienter dersom kjønns- og aldersspesifikk forekomst (basert på ettårsaldersgrupper) var som i den generelle norske befolkningen.

teter ble modellert som lineære effekter, men begrenset oppad (winsorisert) til henholdsvis 100 mg/L, 50 kg/m² og 5, både for å unngå eventuell urimelig påvirkning av høye/ekstreme verdier og fordi vi antok at effektene ville flate ut for høye verdier. Vi tok sikte på å ha minst ti covid-19-tilfeller per forklaringsvariabel/koeffisient.

Vi beregnet også andelen av de smittede i NorArtritt som ble innlagt i sykehus, og som hadde behov for intensivopphold eller mekanisk ventilasjon. Alle statistiske analyser ble gjort med R versjon 4.0.4 (23). Signifikansnivået ble satt til 5 %.

Resultater

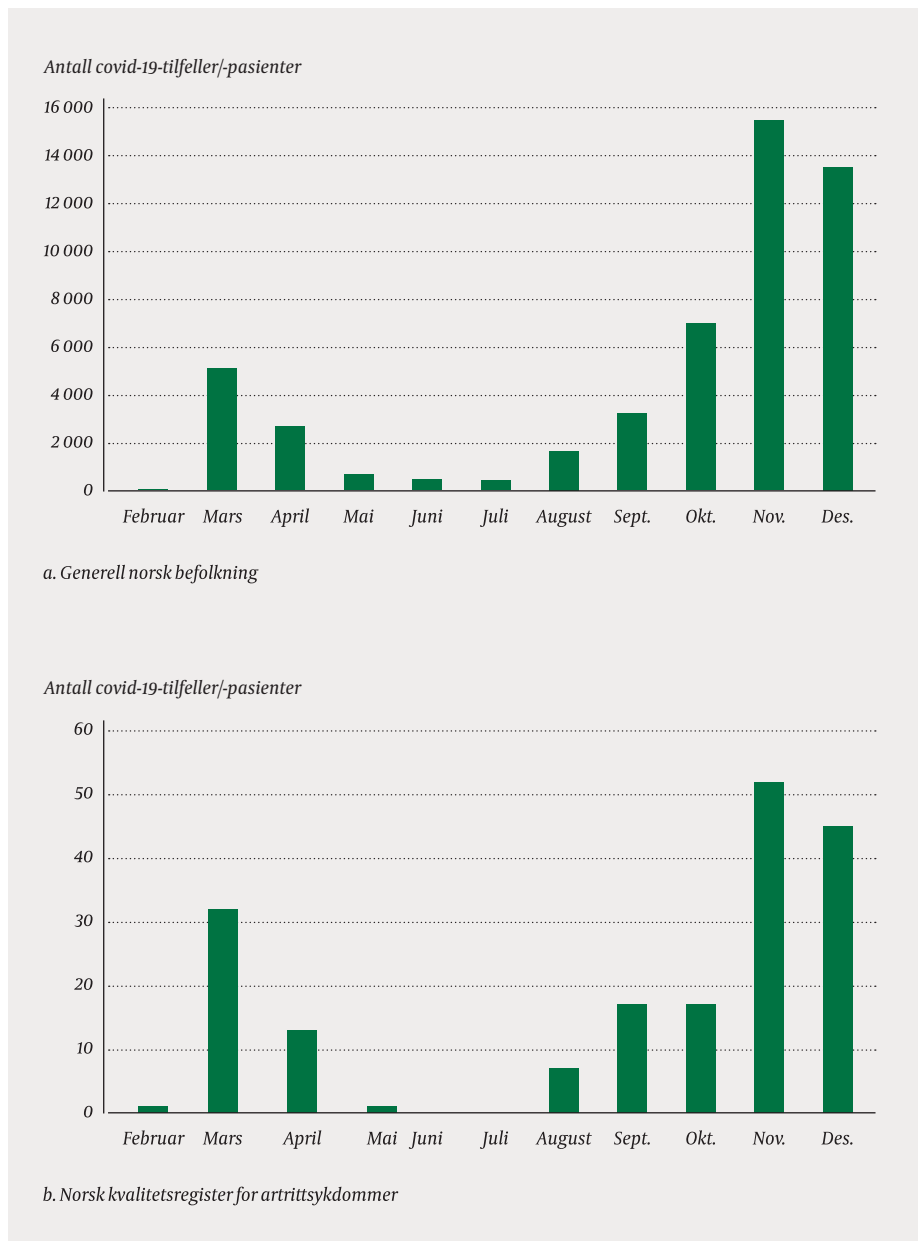
Antall pasienter i hver analyse er presentert i figur 1. Av 27 907 pasienter med kronisk inflammatorisk leddsykdom var 185 (0,66 %) registrert smittet med SARS-CoV-2. Forventet antall basert på kjønns- og aldersjustert norsk befolkning var 220, noe som gir et standardisert insidensforhold på 0,84 (95 %-KI: 0,72 til 0,97, $P = 0,02$). Fordelt på kjønn var insidensforholdet 0,93 for kvinner og 0,73 for menn (tabell 2), men kjønnsforskjellen var ikke statistisk signifikant ($P = 0,09$). Andel smittede innen hver alders- og kjønnskategori sammenlignet med den generelle befolkningen er presentert i tabell 2. Figur 2 viser antall smittede per måned.

Antall smittede i NorArtritt-populasjonen og i hver undergruppe er angitt i tabell 3. En pasient lot seg ikke klassifisere i de fire diagnosegruppene (udifferensiert artritt) og er ekskludert fra analysen. Resultatene fra regresjonsanalysen er angitt i tabell 4. Lavere alder og at pasienten hadde lav sykdomsaktivitet eller var i remisjon, var knyttet til høyere forekomst av covid-19. Kjønn, diagnose, medikamentell behandling, KMI eller komorbiditet hadde ingen signifikant betydning.

Av de 185 smittede ble 21 (11 %) innlagt i sykehus, hvorav 18 (10 %) hadde covid-19 som hoveddiagnose. Åtte (4 %) var innlagt i intensivavdeling, og syv (4 %) trengte mekanisk ventilasjon.

Diskusjon

I vår studie fant vi at pasienter med inflammatorisk leddsykdom hadde lavere kjønns- og aldersjustert forekomst av covid-19 enn den generelle befolkningen i 2020. I en metaanalyse av pasienter med revmatisk sykdom ble prevalensen av covid-19 funnet å være signifi-



Figur 2 Antall covid-19-tilfeller per måned i 2020 for den generelle norske befolkningen ($n = 50\,148$) og pasienter registrert i Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer ($n = 185$). Kjønnss- og alderssammensetningen er ikke identisk i de to populasjonene, men smittemønsteret fremstår likt. Data for smittede i den generelle norske befolkningen er hentet fra Folkehelseinstituttet (29).

kant høyere enn i kontrollgruppen (24). Denne pasientgruppen inkluderte også pasienter med vaskulitt og systemisk bindevevssykdom, som vanligvis har mer systemisk inflammasjon og mer alvorlig sykdom enn pasienter med inflammatorisk leddsykdom. Disse pasientene bruker også prednisolon i større grad. Den økte risikoen ble hovedsakelig funnet å kunne tilskrives prednisolonbruk. I vårt materiale fant vi ikke at pasienter som brukte

prednisolon hadde økt forekomst av smitte.

Forekomsten av covid-19 var lavere i vår pasientgruppe enn i den generelle befolkningen. Vi tror dette skyldes at pasienter med kronisk sykdom i større grad enn friske har skjermet seg for situasjoner der de kunne bli utsatt for smitte. Resultatene fra regresjonsanalysen peker i samme retning - mindre smitte for pasienter med moderat eller høy sykdomsaktivitet. Ettersom hverken diagnose eller medika-

Tabell 3 Bakgrunnsvariabler og SARS-CoV-2-smitte blant NorArtritt-pasienter (n = 27 662). Tallene under kolonnegruppen «Pasienter» viser prosentvis fordeling for demografiske og medisinske variabler i hele populasjonen. Tallene under kolonnegruppen «covid-19» viser hvor mange som var SARS-CoV-2-positive blant alle i den gitte kategorien (for eksempel antall/andel positive blant pasienter i aldersgruppen 16 til 39 år). For eksempel ser vi høyere smitteforekomst i de yngste aldersgruppene. Se tabell 1 for forklaring av medikamenter.

	Pasienter		Covid-19	
	Antall	Andel (%)	Antall	Andel (%)
Alder, år (n = 27 662)				
16–39	3 257	12	29	0,89
40–59	10 469	38	87	0,83
60–79	12 302	44	59	0,48
80+	1 634	6	9	0,55
Kjønn (n = 27 662)				
Kvinner	16 339	59	113	0,69
Menn	11 323	41	71	0,63
Diagnosegruppe (n = 27 662)				
Revmatoid artritt	12 956	47	84	0,65
Psoriasisartritt	7 040	25	51	0,72
Spondyloartritt	5 385	19	34	0,63
Andre perifere artritter	2 281	8	15	0,66
Medikament: csDMARD (n = 27 662)				
Nei	10 992	40	77	0,70
Ja	16 670	60	107	0,64
Medikament: biologisk eller tsDMARD (n = 27 662)				
Nei	16 204	59	110	0,68
Ja	11 458	41	74	0,65
Medikament: Prednisolon (n = 27 662)				
Nei	23 361	84	156	0,67
Ja	4 301	16	28	0,65
Lav sykdomsaktivitet / remisjon (n = 24 858)				
Nei	6 109	25	31	0,51
Ja	18 749	75	139	0,74
Siste registrerte KMI (n = 26 778)				
< 25	10 126	38	79	0,78
≥ 25 og < 30	10 394	39	64	0,62
≥ 30 og < 35	4 578	17	21	0,46
≥ 35	1 680	6	15	0,89
Alle (n = 27 662)	27 662	100	184	0,67

mentell behandling hadde innvirkning, skyldes trolig også dette at de sykeste pasientene i større grad har holdt seg borte fra potensielle smittesituasjoner. Tilsvarende er høyere forekomst blant yngre pasienter sannsynligvis uttrykk for at de hadde flere nærkontakter og tok større risiko enn de eldre.

En nederlandsk studie fant at pasienter med inflammatorisk leddsykdom hadde nesten dobbelt så høy etterlevelse av råd om isolasjon og sosial distansering som friske kontroller (25), og de som brukte biologiske sykdomsmodifiserende medikamenter isolerte seg i større grad enn resten. Om de sykeste pasientene med tyngst anti-revmatisk medikasjon i større grad beskytter seg mot smitte, kan det være en konfunderende faktor i vurderingen av i hvilken grad kronisk inflammatorisk leddsykdom og behandlingen av denne påvirker smitterisikoen.

Av de 185 smittede ble 18 (10 %) innlagt i sykehus med covid-19 som hoveddiagnose. Antallet var for lavt til at det kunne gjøres statistiske analyser på dette materialet. Andelen med covid-19 i den generelle befolkningen som ble innlagt i sykehus var per 3. januar 2021 4,2 % (26). Andelen som trengte intensivopphold i den generelle befolkningen var 0,8 %, mot 4 % i vårt materiale (26). Dette er ikke direkte sammenlignbart, da NorArtritt-pasientene har en annen alders- og kjønns-sammensetning. Andelen innlagte i vårt materiale var lavere enn hva som er sett i studier av pasienter med revmatisk sykdom fra andre land. En studie fra USA viste at risikoen for innleggelse hos pasienter med revmatisk sykdom og covid-19 var blitt lavere i løpet av pandemien (27). Dette forklares med at økt testkapasitet bidro til å diagnostisere flere pasienter med mindre alvorlig sykdom i slutten av perioden. At vi i Norge har hatt vedvarende høy testkapasitet og diagnostisert mange med mild sykdom, kan forklare at andelen som ble innlagt i vårt materiale lå betydelig under det fra USA.

Styrker og begrensninger

En styrke ved studien er Norges høye grad av testing for covid-19, også tidlig i pandemien (28). Dette gjør at materialet også inneholder milde sykdomstilfeller som ikke trengte sykehusinnleggelse, og det gir dermed et riktigere bilde av risikoen for smitte. At laboratoriet melder positive prøver til MSIS, sikrer høy grad av rapportering og god oversikt over sykdomstilfeller. Studien omhandler en relativt stor kohort av pasienter med revmatisk leddsykdom.

Tabell 4 Risikofaktorer for SARS-CoV-2-smitte blant NorArtritt-pasienter. Multipel logistisk regresjonsmodell (n = 24 418). Alle forklaringsvariabler er justert for de andre forklaringsvariablene. Ung alder og lav sykdomsaktivitet hang sammen med høyere forekomst av smitte. OR: oddsforhold (odds ratio); KI: konfidensintervall; CRP: C-reaktivt protein; KMI: kroppsmasseindeks.

	OR	95 %-KI	P-verdi
Alder (ikke-lineær kurve)	-	-	< 0,001
Menn (ref.: kvinner)	1,0	0,7 til 1,4	0,91
Diagnose (ref.: revmatoid artritt)			0,96
Psoriasisartritt	1,0	0,7 til 1,5	0,95
Spondyloartritt	0,9	0,6 til 1,5	0,77
Andre perifere artritter	0,9	0,5 til 1,5	0,62
Medikament: csDMARD ¹	0,9	0,7 til 1,3	0,64
Medikament: biologisk eller tsDMARD ¹	0,9	0,7 til 1,2	0,53
Medikament: Prednisolon ¹	1,2	0,7 til 1,8	0,52
Lav sykdomsaktivitet / remisjon	1,6	1,1 til 2,6	0,02
Siste registrerte CRP ² , mg/L	1,0	1,0 til 1,0	0,31
Siste registrerte KMI ² , kg/m ²	1,0	1,0 til 1,0	0,53
Antall komorbide tilstander ²	1,1	1,0 til 1,2	0,09

¹ Det er mulig for en pasient å bruke medikamenter i mer enn én medikamentgruppe. Se tabell 1 for forklaring av medikamentklasser.

² CRP-verdier > 100 er satt til 100. KMI-verdier > 50 er satt til 50. Antall komorbide tilstander > 5 er satt til 5.

NorArtritt har en total dekningsgrad på 60 %, men dekningsgraden varierer mellom sykehusene. Sykehus med lav dekningsgrad har ofte valgt ut sine sykeste pasienter med tyngst antirevmatisk medikasjon for inklusjon, og i den grad utvalget til denne studien mistenkes å være skjevt, er det mot pasienter med mer alvorlig leddsykdom (17). Siden vi

ikke fant en overhyppighet av covid-19 i pasientgruppen, mener vi det er lite sannsynlig at inflammatorisk leddsykdom er en risikofaktor for covid-19.

De påviste forskjellene er pålitelige, og taler imot overhyppighet i pasientgruppen som helhet. Det var få smittede pasienter, noe som gjør at mangel på påviste forskjeller ikke inne-

bærer at forskjeller ikke kan foreligge. Dette gjelder for eksempel eventuelle kjønnsforskjeller i underhyppigheten og forskjeller mellom de ulike revmatiske tilstandene eller knyttet til medikamentbruk. Siden bruken av prednisolon ofte er intermitterende og i varierende doser, er ikke nødvendigvis all prednisolonbruk registrert i NorArtritt. Opplysninger om prednisolon blir heller ikke oppdatert før ved neste kontroll, selv om kuren kan være avsluttet tidligere. Om pasientene brukte prednisolon i større eller mindre grad enn det som var registrert, er det mulig at prednisolon likevel hadde betydning for forekomsten, selv om vi ikke kunne vise dette.

Konklusjon

Pasienter med kronisk inflammatorisk leddsykdom hadde lavere kjønns- og aldersjustert forekomst av covid-19 enn den generelle befolkningen. Innad i pasientgruppen var yngre alder og lav sykdomsaktivitet knyttet til høyere smitteforekomst. Den mest sannsynlige forklaringen er at pasienter som på grunn av kronisk sykdom, høy alder eller høy sykdomsaktivitet er bekymret for å være i en risikogruppe, i større grad enn andre har beskyttet seg mot smitte.

Takk til MSIS for godt samarbeid rundt utlevering av data.

Artikkelen er fagfelleurdert.

Mottatt 30.4.2021, første revisjon innsendt 15.6.2021, godkjent 17.8.2021.

TONE WIKENE NYSTAD

er ph.d., spesialist i revmatologi, overlege og nestleder av Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KARL OVE HUFTHAMMER

er ph.d. og jobber som biostatistiker.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EIRIK ALNES BUANES

er ph.d., spesialist i anestesilogi, overlege og leder av Norsk intensiv- og pandemiregister.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KJARTAN BRYNE

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

BJØRG-TILDE SVANES FEVANG

er professor og spesialist i revmatologi, overlege og leder av Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Doran MF, Crowson CS, Pond GR et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287–93.
- Franklin J, Lunt M, Bunn D et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 308–12.
- Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1101–36.
- Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult

- Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 1. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 1241–51.
- 5 Norsk revmatologisk forening. Covid-19: Veileder for helsepersonell (reumatolog) – oppdatert veileder. Lest 17.8.2021.
 - 6 Zhong J, Shen G, Yang H et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e557–64.
 - 7 Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V et al. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol* 2020; 39: 3195–204.
 - 8 Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1170–3.
 - 9 Salvarani C, Bajocchi G, Mancuso P et al. Susceptibility and severity of COVID-19 in patients treated with bDMARDs and tsDMARDs: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 986–8.
 - 10 Michelena X, Borrell H, López-Corbeto M et al. Incidence of COVID-19 in a cohort of adult and paediatric patients with rheumatic diseases treated with targeted biologic and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50: 564–70.
 - 11 D’Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US ‘hot spot’. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1156–62.
 - 12 Ye C, Cai S, Shen G et al. Clinical features of rheumatic patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1007–13.
 - 13 Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 859–66.
 - 14 Sarzi-Puttini P, Marotto D, Caporali R et al. Prevalence of COVID infections in a population of rheumatic patients from Lombardy and Marche treated with biological drugs or small molecules: A multicentre retrospective study. *J Autoimmun* 2021; 116.
 - 15 Favalli EG, Monti S, Ingegnoli F et al. Incidence of COVID-19 in Patients With Rheumatic Diseases Treated With Targeted Immunosuppressive Drugs: What Can We Learn From Observational Data? *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 1600–6.
 - 16 Nystad W, Hjellvik V, Larsen IK et al. Underliggende tilstander hos voksne med covid-19. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0512.
 - 17 Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer. Årsrapport for 2019 med plan for forbedringstiltak. Lest 17.8.2021.
 - 18 Whittaker R, Grønsland M, Buanes EA et al. Sykehusinnleggelses med covid-19 – en sammenligning av ulike datakilder. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0759.
 - 19 Direktoratet for e-helse. Kodeverket ICD-10 (og ICD-11). Lest 17.8.2021.
 - 20 Anderson J, Caplan L, Yazdany J et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 640–7.
 - 21 Machado P, Landewé R, Lie E et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 47–53.
 - 22 Statistisk sentralbyrå. Alders- og kjønnsfordeling i kommuner, fylker og hele landets befolkning (K) 1986-2021. Lest 17.8.2021.
 - 23 R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R foundation for Statistical computing, Vienna Austria 2021. Lest 17.8.2021.
 - 24 Akiyama S, Hamdeh S, Micic D et al. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79.
 - 25 Hooijberg F, Boekel L, Vogelzang EH et al. Patients with rheumatic diseases adhere to COVID-19 isolation measures more strictly than the general population. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e583–5.
 - 26 Folkehelseinstituttet. COVID-19 ukerapport uke 53. Publisert 6.1.2021. Lest 17.8.2021.
 - 27 Jorge A, D’Silva KM, Cohen A et al. Temporal trends in severe COVID-19 outcomes in patients with rheumatic disease: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021; 3: e131–7.
 - 28 Worldometer 2021. Coronavirus Cases. Lest 16.4.2021.
 - 29 Folkehelseinstituttet. Statistikk om koronavirus og covid-19. Publisert 9.3.2020. Lest 17.8.2021.

Lyumjev[®] er et nytt måltidsinsulin utviklet for bedre postprandial glukosekontroll^{1,2}

INJISERES VED BEGYNNELSEN AV MÅLTIDET³

Sammenlignet med Humalog:

- ✓ Mer "time-in-range" på dagtid⁴
- ✓ Raskere innsettende effekt⁵
- ✓ Ingen økt risiko for hypoglykemi^{6*}



Indikasjon: Til behandling av diabetes mellitus hos voksne.

Dosering: Bør gis 0-2 minutter før måltid; mulighet for å gis opptil 20 minutter etter start av måltid. Startdosen bestemmes iht. type diabetes, vekt og blodglukosenivå. Videre dosejustering gjøres på bakgrunn av metabolsk behov, blodglukosenivå og mål for glykemisk kontroll. Se SPC avsnitt 4.2 for mer informasjon om dosering. **Forsiktighetsregler:** Hypoglykemi kan skje plutselig og symptomene variere individuelt og endres over tid. Alvorlig hypoglykemi kan gi krampes, bevisstløshet og død. Hypoglykemi kan oppstå tidligere etter en injeksjon/infusjon sammenlignet med andre måltidsinsuliner, pga. tidligere innsettende effekt. Bruk av utilstrekkelige doser eller seponering av behandling kan gi hyperglykemi og diabetisk ketoacidose, potensielt dødelig. Pasienten bør få opplæring i å gjenkjenne tegn og symptomer på ketoacidose og få øyeblikkelig hjelp ved mistanke om ketoacidose. Midlertidige s.c. injeksjoner med Lyumjev kan være nødvendig. Mangel på kontinuerlig rotering av injeksjonssted kan gi lipodystrofi og kutan amyloidose og mulig forsinket insulinabsorpsjon. Overvåkning av blodglukose anbefales etter endring av injeksjonssted, og dosejustering av antidiabetika kan vurderes. Tiazolidindioner kan, spesielt ved bruk i kombinasjon med insulin, gi doserelatert væskeretensjon. Væskeretensjon kan føre til eller forverre hjertesvikt. Pasienter behandlet med insulin og TZD bør observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt. Ved utvikling av hjertesvikt bør seponering av TZD vurderes. **Kontraindikasjoner:** Hypoglykemi. Overfølsomhet for innholdstoffene.

Bivirkninger: Hypoglykemi er den hyppigste bivirkningen ved behandling. Andre vanlige bivirkninger omfatter reaksjoner på injeksjonsstedet og allergiske reaksjoner. Se SPC avsnitt 4.8 for mer informasjon om bivirkninger.

* Hypoglykemi er den hyppigste bivirkningen (svært vanlig) ved behandling.

Pakninger og priser: **Injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass: 100 E/ml:** 10 ml (hettegl.) kr 226,20. **Injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle: 100 E/ml:** 5 × 3 ml (sylinderramp.) kr 399,70. **Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn: 100 E/ml:** 5 × 3 ml¹ (ferdigfylt penn, Ju-nior KwikPen) kr 415,60. 5 × 3 ml (ferdigfylt penn, KwikPen) kr 415,60. **200 E/ml:** 5 × 3 ml (ferdigfylt penn, KwikPen) kr 778,80. **Reseptgruppe C.** For ytterligere informasjon vennligst se felleskatalogtekst eller SPC.

Refusjon:

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av diabetes mellitus. *Refusjonskode:*

ICPC		Vilkår nr	ICD		Vilkår nr
T89	Diabetes type 1	-	E10	Diabetes mellitus type 1	-
T90	Diabetes type 2	-	E11	Diabetes mellitus type 2	-
W85	Svangerskapsdiabetes	-	E13	Andre spesifiserte typer diabetes mellitus	-
			E14	Uspesifisert diabetes mellitus	-
			024.4	Diabetes mellitus som oppstår under svangerskap	-

Vilkår: Ingen spesifisert.

Referanser: **1.** Klaff L, Cao D, Dellva MA, et al. Ultra Rapid Lispro Improves Postprandial Glucose Control Compared with Lispro in Patients with Type 1 Diabetes: Results from the 26-Week PRONTO-T1D Study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Oct;22(10):1799-1807. doi: 10.1111/dom.14100. **2.** Blevins T, Zhang Q, Frias JP, et al. Randomized Double-Blind Clinical Trial Comparing Ultra Rapid Lispro With Lispro in a Basal-Bolus Regimen in Patients With Type 2 Diabetes: PRONTO-T2D. *Diabetes Care.* 2020 Dec;43(12):2991-2998. doi: 10.2337/dc19-2550. **3.** Lyumjev SPC avsnitt 4.2, 11.02.2021. **4.** Malecki MT, Cao D, Liu R et al. Ultra-Rapid Lispro Improves Postprandial Glucose Control and Time in Range in Type 1 Diabetes Compared to Lispro: PRONTO-T1D Continuous Glucose Monitoring Substudy, *Diabetes Technology & Therapeutics* 2020 22:11, 853-860. **5.** Lyumjev SPC avsnitt 5.1, 11.02.2021. **6.** Lyumjev SPC avsnitt 4.8, 11.02.2021.

YI HU

xyihu@revmatismesykehuset.no
 Revmatismesykehuset i Lillehammer

ASTRID ELISABETH ROJAHN

Barneklirikken
 Oslo universitetssykehus, Ullevål

BERIT FLATØ

Avdeling for revmatologi,
 hud- og infeksjonssykdommer
 Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
 Det medisinske fakultet
 Universitetet i Oslo

Multiorgan inflammatorisk syndrom hos barn og ungdom etter SARS-CoV-2-infeksjon

Multiorgan inflammatorisk syndrom er en sjelden immunmediert senreaksjon på infeksjon med SARS-CoV-2 hos barn og ungdom. Pasientene kan bli alvorlig syke raskt, med høy feber, gastrointestinale symptomer og kardiogent sjokk. Målet for behandlingen er å sikre adekvat sirkulasjon og hindre senkomplikasjoner ved å gi antiinflammatorisk behandling.

Barn med covid-19 har som regel milde symptomer (1). Fra april 2020 har det imidlertid vært økende oppmerksomhet rundt en sjelden, men potensielt alvorlig multiorgan inflammatorisk tilstand som rammer barn og ungdom 2–6 uker etter gjennomgått infeksjon med SARS-CoV-2. De første kasserierne publisert i mai 2020 beskrev delvis overlappende sykdomsbilder med atypisk Kawasaki syndrom og toksisk sjokk-syndrom i samband med økning av lokale covid-19-tilfeller (2, 3). De på-

følgende publikasjonene viste stor variasjon i sykdomsbildet – fra mild til kritisk sykdom (4–7). Variasjonen kan delvis skyldes vide og ulike definisjoner av tilstanden (8–10). Pediatricveilederen fra Norsk barnelegeforening bruker betegnelsen *multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19* (MIS-C) og definisjonen fra Verdens helseorganisasjon (WHO) (ramme 1) (9, 11).

Per 8. april 2021 var det registrert 14 tilfeller i Norge (personlig meddelelse M. Greve-Isdahl, Folkehelseinstituttet), og Oslo universitetssykehus har behandlet flere av disse pasientene (11). Fra 3. desember 2020 har tilstanden vært meldepliktig til Meldingssystem for smittsomme sykdommer.

Formålet med artikkelen er å øke oppmerksomheten rundt sykdommen i norsk sammenheng. Vi har hovedsakelig basert oss på data fra store kasserier, systematiske oversiktsartikler og anbefalinger fra Norsk barnelegeforening (4–7, 12–17).

Epidemiologi

De tidlige tilfellene av multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 ble registrert 4–5 uker etter den første smittetop-

pen våren 2020 (15, 16, 18). Tall fra USA tyder på en forekomst på 2 per 100 000 barn i perioden mars 2020 – januar 2021 (19). Forekomsten blant barn som har gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon, var 32 per 100 000 i USA (20) og 1 per 4 100 i Danmark i det første året av pandemien (21). Gutter ser ut til å rammes litt hyppigere enn jenter, med en ratio på 1,1–1,3:1 (6, 7, 13, 19).

Flertallet av pasientene har ingen underliggende tilstander (7, 12, 13, 16), men overvekt og kroniske luftveissykdommer sees (13, 14). Pasienter med afrikansk og latinamerikansk opprinnelse utgjør en stor andel av pasientene (6, 13, 14, 19, 22). Det er foreløpig uavklart om etnisitet og komorbiditet er risikofaktorer, blant annet fordi studiene har manglet kontrollgrupper og fordi sosioøkonomiske forhold spiller en rolle for SARS-CoV-2-infeksjon (23).

Pasientene er typisk i alderen 1–14 år, med en median alder på 8–9 år, men det er beskrevet tilfeller hos spedbarn og hos unge voksne opptil 21 år (5, 7, 13, 19, 22). Aldersfordelingen skiller seg fra Kawasaki syndrom, der under 1 % av pasientene er over ni år (24). Barn med øst-asiatisk opprinnelse har tradisjonelt blitt hyppigst rammet av Kawasaki syndrom (25). Hittil har det vært veldig få rapporterte tilfel-

Ramme 1

Verdens helseorganisasjons definisjon av multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 (9, 11).
Alle seks kriteriene må være til stede.
1. Alder 0–19 år
2. Feber i mer enn tre dager
3. Kliniske tegn på multiorganaffeksjon med minst to av følgende: <ul style="list-style-type: none"> • Utslett eller bilateral ikke-purulent konjunktivitt eller mukokutane inflammatoriske forandringer (munn, hender, føtter) • Hypotensjon eller sjokk • Tegn på myokardial dysfunksjon, perikarditt, valvulitt eller koronare forandringer (inkludert forandringer på ekkokardiografi eller forhøyet troponin/NT-proBNP) • Tegn på koagulopati (protrombintid, partiell tromboplastintid, forhøyet D-dimer) • Akutte gastrointestinale symptomer (diaré, oppkast, magesmerter)
4. Forhøyede inflammasjonsmarkører, som senkningsreaksjon, C-reaktivt protein eller prokalsitonin
5. Ingen annen åpenbar mikrobiell forklaring på symptomene, inkludert bakteriell sepsis, stafylokokk- eller streptokokksjokksyndromer??
6. Holdepunkter for SARS-CoV-2-infeksjon eller sannsynlig kontakt med pasient med covid-19

ler av multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 fra denne delen av verden (26).

Symptomer, funn og forløp

Multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 bør mistenkes hos barn som har feber over flere dager, symptomer fra

flere organsystemer og med sannsynlig nylig SARS-CoV-2-infeksjon. Mange av pasientene har ikke hatt noen symptomer i forbindelse med den akutte infeksjonen. Pasientene blir som regel akutt syke med høy feber 2–6 uker etter infeksjonen, og de har vanligvis hatt feber i 3–5 dager når de legges inn (15). Tilstanden kan forverre seg raskt, og henvisning til avdeling med kompetanse på intensivbehandling av barn er derfor viktig.

Gastrointestinale symptomer med abdominalsmerter, oppkast og/eller diaré er svært vanlig (79–91 %) (5, 6, 13, 19). Milde respiratoriske symptomer som dyspné og takypné beskrives hos 21–65 %, mens hoste og utvikling av akutt lungesvikt forekommer sjelden (6, 7, 12, 13, 15, 16). Mange utvikler mukokutane fenomener lik dem man ser ved Kawasaki syndrom. Hyppigst er utslett og ikke-purulent konjunktivitt, etterfulgt av røde sprukne lepper og/eller jordbærtunge, rubor og ødem distalt på ekstremiteter samt lymfadenopati (5, 7, 13). Rundt en tredel av pasientene vil også oppfylle diagnosekriteriene for Kawasaki syndrom (12, 15, 16).

Pasientene med multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 har hyppig hjerteaffeksjon (87 %) med myokardial dysfunksjon (31–63 %), høy B-type natriuretisk peptid (BNP) og troponin-T, myokarditt (23–58 %), perikardeffusjon (22–24 %), koronararteriedilatasjon eller aneurisme (16–24 %) og arytmier (9 %) (6, 7, 13, 14, 19). En stor andel utvikler hypotensjon og sjokk (35–67 %) (8, 17, 19). Nevrologiske symptomer som hodepine, forvirring og irritabilitet er ikke uvanlig (39–40 %) (7, 13, 14). Mange pasienter har uttalt immunaktivering, og opptil 23 % oppfyller kriteriene for makrofagaktiveringssyndrom (18). Akutt nyreskade forekommer hos 12–18 %, vanligvis av mild karakter (5, 7, 13). Bildediagnostiske undersøkelser av hjerte, lunger, mage/tarm og sentralnervesystemet kan påvise et spekter av forandringer (27). Typiske symptomer og funn er oppsummert i tabell 1. Alder kan ha betydning for symptombildet. De yngste barna (0–5 år) får oftere mukoku-

tane manifestasjoner og oppfyller oftere kriteriene for Kawasaki syndrom. Eldre barn og ungdom utvikler imidlertid hyppigere myokarditt og nevrologiske symptomer (16).

Flertallet av pasientene har hatt behov for behandling på intensivavdeling (58–79 %), med median liggetid på 4–5 dager (6, 13, 16, 19). Mekanisk ventilasjon er gitt til 13–29 %, mens ekstrakorporal membranoksygenering er utført på 3–8 %. Til tross for at mange har et alvorlig forløp, har det vært få dødsfall (5–7, 13, 14). Av 3 185 innrapporterte tilfeller i USA per april 2021 var det 36 dødsfall (10).

Laboratorietester

Pasienter med multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 har generelt høye inflammasjonsparametere med blant annet betydelig økt C-reaktivt protein (CRP), senkningsreaksjon og prokalsitonin (median henholdsvis 219 mg/L, 62 mm/t og 6,2 µg/L) (16). Troponin-T og BNP er ofte forhøyet, forenlig med kardial affeksjon (4). Det er ofte tegn på koagulopati i form av forhøyet D-dimer og fibrinogen (16), men tromboemboliske hendelser er kun påvist hos 3,5 % (5). Som regel sees moderat nøytrofil, anemi, lymfopeni, hyponatremi og hypoalbuminemi (5–7). Trombocytopeni er relativt vanlig. Ved Kawasaki syndrom ses derimot vanligvis trombocytose litt ut i forløpet (4, 13).

De fleste pasientene har spesifikke IgM- og/eller IgG-antistoffer mot SARS-CoV-2 (73–80 %), men PCR-test i nasofarynkaspirat var positiv for SARS-CoV-2 hos kun 35–53 % (6, 13). Dette støtter hypotesen om at det er en sen immunrespons og ikke primærinfeksjonen som gir sykdomsbildet. Så lenge covid-19-pandemien pågår, vil andelen med positive anti-SARS-CoV-2-antistoffer øke i den pediatriske populasjonen. Dette kan by på utfordringer når man legger vekt på seropositivitet i diagnostiseringen, særlig når primær infeksjon ofte er asymptomatisk. Typiske laboratoriefunn er oppsummert i ramme 2.

Tabell 1 Symptomer og funn ved multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 etter hyppighet (5–7, 12, 13, 15, 16, 19). Listen er ikke uttømmende.

Hos 100 %	Hos > 70 %	Hos 35 – 70 %	Hos < 35 %
Feber	Gastrointestinale symptomer: abdominale smerter, oppkast, diaré Hud- og slimhinnesymptomer: konjunktivitt, utslett, erytem/ødem på hender og føtter, tørre og sprukne lepper	Kardial dysfunksjon Myokarditt Sjokk Respiratoriske symptomer: hoste, dyspné, tett og rennende nese Nevrologiske symptomer: hodepine, irritabilitet, meningisme	Koronararteriedilatasjon/aneurisme Lymfadenopati Pneumoni Perikard effusjon Pleuraeffusjon Myalgi Akutt nyresvikt Akutt lungesviktsyndrom

Ramme 2

Typiske laboratoriefunn ved multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 (4-7, 13, 16).
Ofte forhøyet verdi av
• CRP
• Senkningsreaksjon
• Prokalsitonin
• BNP/NT-proBNP
• Interleukin-6
• D-dimer
• Leukocytter
• Nøytrofile granulocytter
• Troponin
• Ferritin
• Alaninaminotransaminase
• Laktatdehydrogenase
• Fibrinogen
Ofte redusert verdi av
• Hemoglobin
• Lymfocytter
• Trombocytter
• Natrium
• Albumin

Differensialdiagnoser

Flere tilstander kan gi symptombilder som overlapper med multiorgan inflammatorisk syndrom. I tillegg til alvorlig, akutt covid-19 og Kawasaki syndrom kan symptomene minne

om dem man ser ved bakteriell sepsis, toksisk sjokk-syndrom og intraabdominale infeksjoner, inkludert appendisitt. Det kan også være aktuelt å utelukke makrofagaktiveringssyndrom / hemofagocytisk lymfocytose, systemisk lupus erythematosus eller vaskulitt.

Patogenese

Opphopning i bestemte geografiske områder med tidsforskyvning av SARS-CoV-2-infeksjoner, høy andel med anti-SARS-CoV-2-antistoffer og påvisning av lav eller ingen virusmengde ved PCR-tester taler sterkt for at tilstanden er et postinfeksøst fenomen etter gjennomgått infeksjon med SARS-CoV-2 (28, 29). Studier av pasientenes immunologiske profil kan tyde på at autoreaktivitet og dysregulert immunrespons etter SARS-CoV-2-infeksjon spiller en rolle (28), men mye forskning gjenstår for å avklare dette. Forskjeller i immunologiske profiler fra pasienter med akutt covid-19 og Kawasaki syndrom taler for at multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 er en egen sykdomsentitet (28).

Behandling, oppfølging og prognose

Flere fagmiljøer har utarbeidet behandlingsanbefalinger (30-32). I retrospektive analyser har man konkludert ulikt på effekt av noen behandlingsalternativer (33-35). Vi har så langt ingen randomiserte kontrollerte studier å støtte oss til. I veilederen fra Norsk barnelegeforening anbefales det at pasienter uten risiko for eller tegn på alvorlig organskade monitoreres uten behandling (17). Pasienter med moderate til alvorlige symptomer anbefales

fales sirkulasjons- og respirasjonsstøtte etter behov samt behandling med bredspektrert antibiotika og antiinflammatoriske midler.

Førstelinje antiinflammatorisk behandling består av høydose immunoglobuliner intravenøst (IVIG). Ved sjokk eller truende organskade gis i tillegg metylprednisolon. Steroider vurderes også til andre barn med et alvorlig sykdomsbilde. Acetylsalisylsyre anbefales til alle i minst seks uker (17).

Norsk barnelegeforening anbefaler oppfølging hos kardiolog med ekkokardiografi 4-6 uker etter symptomdebut hos alle. Barn med hjerteaffeksjon kan ha behov for hyppigere kontroller og lengre oppfølgingstid.

Data så langt viser god prognose. Hjerteraffeksjon går tilbake hos de aller fleste i løpet av 30 dager (14, 36), og få organspesifikke sekkveler er til stede etter seks måneder (37). Dødsfall forekommer sjelden (5-7, 10, 13, 14, 37).

Oppsummering

Vi har i løpet av pandemien fått en god oversikt over sykdomsforløpet, og kartleggingen av patogenesen er godt i gang. Det er viktig å gjenkjenne tilstanden raskt, slik at barna henvises til en avdeling med kompetanse på multidisiplinær intensivbehandling av barn. Det foreligger ingen randomiserte, kontrollerte studier på behandling av tilstanden, men antiinflammatorisk behandling, primært i form av immunmodulerende behandling med intravenøst immunoglobulin, og steroider ser ut til å være effektivt. Ved adekvat behandling og oppfølging er prognosen god.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 19.12.2020, første revisjon innsendt 22.4.2021, godkjent 30.8.2021.

YI HU

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

ASTRID ELISABETH ROJAHN

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

BERIT FLATØ

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

LITTERATUR

- Rubens JH, Akindele NP, Tschudy MM et al. Acute covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ* 2021; 372: n385.
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395: 1607-8.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1771-8.
- Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 2019-34.
- Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. The natural history of SARS-Cov-2 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9: 746-51.
- Jiang L, Tang K, Levin M et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: e276-88.
- Ahmed M, Advani S, Moreira A et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020; 26: 100527.

- 8 Royal College Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Lest 26.5.2020.
- 9 Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Geneva: World Health Organization, 2020. Lest 26.5.2020.
- 10 Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Lest 30.7.2020.
- 11 Rojahn AE, Gammelsrud KW, Brunvand LI et al. Multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med sars-CoV-2 hos et barn. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0485.
- 12 Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. JAMA 2020; 324: 259–69.
- 13 Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children – United States, March–July 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69: 1074–80.
- 14 Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. JAMA 2021; 325: 1074–87.
- 15 Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. N Engl J Med 2020; 383: 334–46.
- 16 Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. N Engl J Med 2020; 383: 347–58.
- 17 Pediatriveiledere fra Norsk barnelegeforening. Lest 1.9.2021.
- 18 Belot A, Antona D, Renolleau S et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. Euro Surveill 2020; 25: 2001010.
- 19 Belay ED, Abrams J, Oster ME et al. Trends in geographic and temporal distribution of US children with multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. JAMA Pediatr 2021; 175: 837–45.
- 20 Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S et al. Incidence of multisystem inflammatory syndrome in children among US persons infected with SARS-CoV-2. JAMA Netw Open 2021; 4: e2116420.
- 21 Holm M, Hartling UB, Schmidt LS et al. Multisystem inflammatory syndrome in children occurred in one of four thousand children with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Acta Paediatr 2021; 110: 2581–3.
- 22 Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. Lancet Child Adolesc Health 2021; 5: 323–31.
- 23 Goyal MK, Simpson JN, Boyle MD et al. Racial and/or ethnic and socioeconomic disparities of SARS-CoV-2 infection among children. Pediatrics 2020; 146: e2020009951.
- 24 Makino N, Nakamura Y, Yashiro M et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013–2014. Pediatr Int 2018; 60: 581–7.
- 25 Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. Korean J Pediatr 2019; 62: 292–6.
- 26 Kim H, Shim JY, Ko JH et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: the first case in Korea. J Korean Med Sci 2020; 35: e391.
- 27 Hameed S, Elbaaly H, Reid CEL et al. Spectrum of imaging findings on chest radiographs, US, CT, and MRI images in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19. Radiology 2021; 298: E1–10.
- 28 Henderson LA, Yeung RSM. MIS-C: early lessons from immune profiling. Nat Rev Rheumatol 2021; 17: 75–6.
- 29 Diorio C, Henrickson SE, Vella LA et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. J Clin Invest 2020; 130: 5967–75.
- 30 Henderson LA, Canna SW, Friedman KG et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 2. Arthritis Rheumatol 2021; 73: e13–29.
- 31 Kache S, Chisti MJ, Gumbo F et al. COVID-19 PICU guidelines: for high- and limited-resource settings. Pediatr Res 2020; 88: 705–16.
- 32 Harwood R, Allin B, Jones CE et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. Lancet Child Adolesc Health 2021; 5: 133–41.
- 33 Ouldali N, Toubiana J, Antona D et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. JAMA 2021; 325: 855–64.
- 34 Son MBF, Murray N, Friedman K et al. Multisystem inflammatory syndrome in children – Initial therapy and outcomes. N Engl J Med 2021; 385: 23–34.
- 35 McArdle AJ, Vito O, Patel H et al. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. N Engl J Med 2021; 385: 11–22.
- 36 Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. Circulation 2021; 143: 21–32.
- 37 Penner J, Abdel-Mannan O, Grant K et al. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2021; 5: 473–82.

ENERZAIR[®] BREEZHALER[®] MED SENSOR
(indakaterolacetat/glykopyrroniumbromid/mometasonfuroat)

Den første faste LABA/LAMA/ICS-kombinasjonen for behandling av astma¹

På blå resept

1x
daglig



- ✓ En kapsel én gang daglig med en enkel inhalator: Breezhaler[®]¹
- ✓ Dokumentert effekt på FEV₁ og eksaserbasjonsrate^{**2}
- ✓ Digital sensor* som gir dose-påminnelser og inhalasjons-bekreftelse³

Hyppigst rapporterte bivirkninger i fase 3: nasopharyngitt og astmaeksaserbasjoner. Skal ikke brukes i behandling av akutte astmasymptomer. Brukes med forsiktighet ved kardiovaskulær sykdom.¹

*Digital sensor og tilhørende mobilapp er et CE-merket medisinsk utstyr som produseres og eies av Propeller Health.

** Beregning av eksaserbasjonsrate: Sekundær analyse, ikke kontrollert for multiplisitet

Indikasjon: Enerzair[®] Breezhaler[®] er indisert som vedlikeholdsbehandling av astma for voksne pasienter (18 år og eldre), som ikke er tilstrekkelig kontrollert med vedlikeholdsbehandling med kombinasjon av en langtidsvirkende beta₂ agonist og høydose inhalert kortikosteroid, og som har opplevd én eller flere astmaeksaserbasjoner det siste året.¹ **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighet:** Enerzair[®] Breezhaler[®] skal ikke brukes til å behandle akutte astmasymptomer, inkludert akutte episoder med bronkospasme, hvor en korttidsvirkende bronkodilator er nødvendig. Som med annen inhalasjonsterapi kan administrering av dette legemidlet medføre paradoksal bronkospasme, som kan være livstruende. Dersom dette oppstår, skal behandlingen seponeres umiddelbart og alternativ behandling startes. Brukes med forsiktighet hos pasienter med kardiovaskulære sykdommer (koronararteriesykdom, akutt hjerteinfarkt, hjertearytmier, hypertensjon), krampelidelser eller tyreotoksikose, samt hos pasienter som er uvanlig responsive for beta₂ adrenerge agonister.¹ **Pakninger og priser:** 30 stk. (blister + 1 inhalator) kr 742,83. 90 stk. (blister + 1 inhalator) kr 2068,66. 30 stk. (blister + 1 inhalator + 1 sensor) kr 742,83. Reseptgruppe C. ENERZAIR[®] BREEZHALER[®] er innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b, ingen særskilte betingelser. Les alltid fullstendig preparatomtale før forskrivning av Enerzair Breezhaler.

Referanser: 1. Enerzair Breezhaler SPC datert 22.07.2021, avsnittene 4.1, 4.4 og 4.8. 2. Kerstjens HA, Maspero J, Chapman KR et al. IRIDIUM trial investigators. Once-daily, single-inhaler mometasone–indacaterol–glycopyrronium versus mometasone–indacaterol or twice-daily fluticasone–salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. The Lancet Respiratory Medicine. 2020 Jul 9. 3. Hurtigstartsguide Propeller-sensor til Enerzair Breezhaler. PDF-versjon kan fås på forespørsel ved henvendelse på e-post: medisinsk.informasjon@novartis.com



Skann QR-koden for å melde deg på vårt Nyhetsbrev som vil gi deg relevant informasjon

NOVARTIS NORGE AS
PB. 4284, Nydalen, 0401 OSLO
Tlf: 23 05 20 00, www.novartis.no

HÅKON IHLE-HANSEN

haaihl@vestreviken.no
Seksjon for geriatri, slag og rehabilitering
Bærum sykehus
Vestre Viken

GURI HAGBERG

Seksjon for hjerneslag
Oslo universitetssykehus, Ullevål

ELSE CHARLOTTE SANDSET

Seksjon for hjerneslag
Oslo universitetssykehus, Ullevål

HEGE IHLE-HANSEN

Seksjon for hjerneslag
Oslo universitetssykehus, Ullevål

ERIK KOLDBERG AMUNDSEN

Avdeling for medisinsk biokjemi
Oslo universitetssykehus

PER MORTEN SANDSET

Universitetet i Oslo
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

MARIUS MYRSTAD

Seksjon for geriatri, slag og rehabilitering
Forskningsavdelingen
Bærum sykehus
Vestre Viken

Reversering av antikoagulerende legemidler ved hjerneblødning

Antikoagulerende legemidler kan effektivt forebygge og behandle blodpropper, men gir samtidig økt risiko for hjerneblødning. Ved hjerneblødning anbefales rask reversering av den antikoagulerende effekten. Reverserende behandling må imidlertid velges ut ifra antikoagulasjonsmidlenes ulike virkningsmekanismer, og spesifikk antidot foretrekkes hvis tilgjengelig.



Økt bruk av antikoagulerende legemidler har medført økt forekomst av hjerneblødninger (1, 2). Antikoagulerende legemidler gir en årlig risiko for hjerneblødning på 0,1–0,6 % (3) og forårsaker hvert år rundt 350 hjerneblødninger i Norge (4). Disse legemidlene brukes blant annet for å forebygge blodpropp ved atrieflimmer og ved mekanisk hjerteventil og til behandling av arteriell og venøs tromboembolisk sykdom.

Rundt 140 000 nordmenn har atrieflimmer

(5). Denne tilstanden gir risiko for emboliske hjerneinfarkter (6), som er den hyppigste indikasjonen for antikoagulasjonsbehandling (7). Mest brukt i dag er direktevirkende perorale antikoagulasjonsmidler (DOAK), etterfulgt av hepariner og warfarin (8).

Hjerneblødning er en alvorlig tilstand med høy dødelighet (9), der tidlig hematomekspansjon og reblødning er forbundet med dårlig prognose (10). Ved hjerneblødning under pågående antikoagulasjonsbehandling kan rask reversering av den antikoagulerende effekten trolig redusere hematomekst og risiko for ny blødning. Det er ikke godt undersøkt om reverserende behandling også kan bedre det kliniske utfallet, men det er etter internasjonal konsensus anbefalt å reversere effekten av antikoagulerende legemidler ved akutte hjerneblødninger (7, 11). Da de ulike antikoagulerende legemidlene har ulike virkningsmekanismer, vil reverserende behandling variere avhengig av hvilket legemiddel pasienten bruker. Tilgang på nye legemidler de siste ti årene har gjort fagfeltet mer uoversiktlig.

Vi gir her en oversikt over kunnskapsgrunnlaget for reverserende behandling av antikoagulerende legemidler ved hjerneblødning og forslag til praktisk tilnærming i akutsituasjoner, tilpasset norske forhold. Artikkelen er

basert på et skjønnsmessig litteraturutvalg og forfatterens kliniske erfaring.

Reverserende behandling

Akuttbehandling ved påvist hjerneblødning inkluderer blodtrykksbehandling og dialog med nevrokirurg rundt potensielle intervensjoner og rask reversering av antikoagulerende legemidler. Tilgjengelige antikoagulerende medikamenter i Norge, tilhørende reverserende legemidler (tabell 1) og deres virkningsmekanismer (figur 1) vil gjennomgås systematisk.

Vitamin K-antagonister

Virkningen av warfarin (Marevan, Warfarin Orion) kan raskt reverseres ved hjelp av protrombinkompleks (Octaplex, Prothromplex, Confidex) eller ferskfrosset plasma (12).

Protrombinkompleks foretrekkes fremfor ferskfrosset plasma, da protrombinkompleks har en sterkere reversering av antikoagulasjonseffekten og bedre evne til å forhindre hematomekspansjon enn ferskfrosset plasma, men det er ikke vist forskjell på pasientens funksjonsevne eller mortalitet etter tre måneder (13).

Tabell 1 Oversikt over tilgjengelige antikoagulerende medikamenter i henhold til Felleskatalogen (2021) og tilhørende reverserende legemidler. DOAK = direktevirkende perorale antikoagulasjonsmidler

	Antikoagulerende legemiddel	Reverserende legemiddel
Perorale midler		
Vitamin K-antagonister	Warfarin (Marevan/Warfarin Orio)	Protrombinkompleks (Octaplex, Prothromplex, Confidex) og Vitamin K (Konaktion)
DOAK-midler		
Trombin (IIa)-hemmer	Dabigatran (Pradaxa)	Idarusizumab (Praxbind), alternativt protrombinkompleks
Faktor Xa-hemmer	Apiksaban (Eliquis) Edoksaban (Lixiana) Rivaroksaban (Xarelto)	Protrombinkompleks, Andeksanet alfa (Ondexxya), foreløpig ikke tilgjengelig i Norge
Parenterale midler		
Ufraksjonert heparin	Heparin	Protamin (Protaminsulfat)
Lavmolekylære hepariner	Dalteparin (Fragmin) Enoksaprin (Klexane)	Protamin (Protaminsulfat)

Protrombinkompleks inneholder koagulasjonsfaktorene som hemmes av warfarin (II, VII, IX og X) (14), og adekvat dosering gir umiddelbar og full reversering av antikoagulasjonseffekten.

Dosen av protrombinkompleks som kreves for å reversere virkningen av vitamin K-antagonister, er avhengig av INR-nivå (14), men én dose på 30 IE/kg vil være tilstrekkelig selv ved

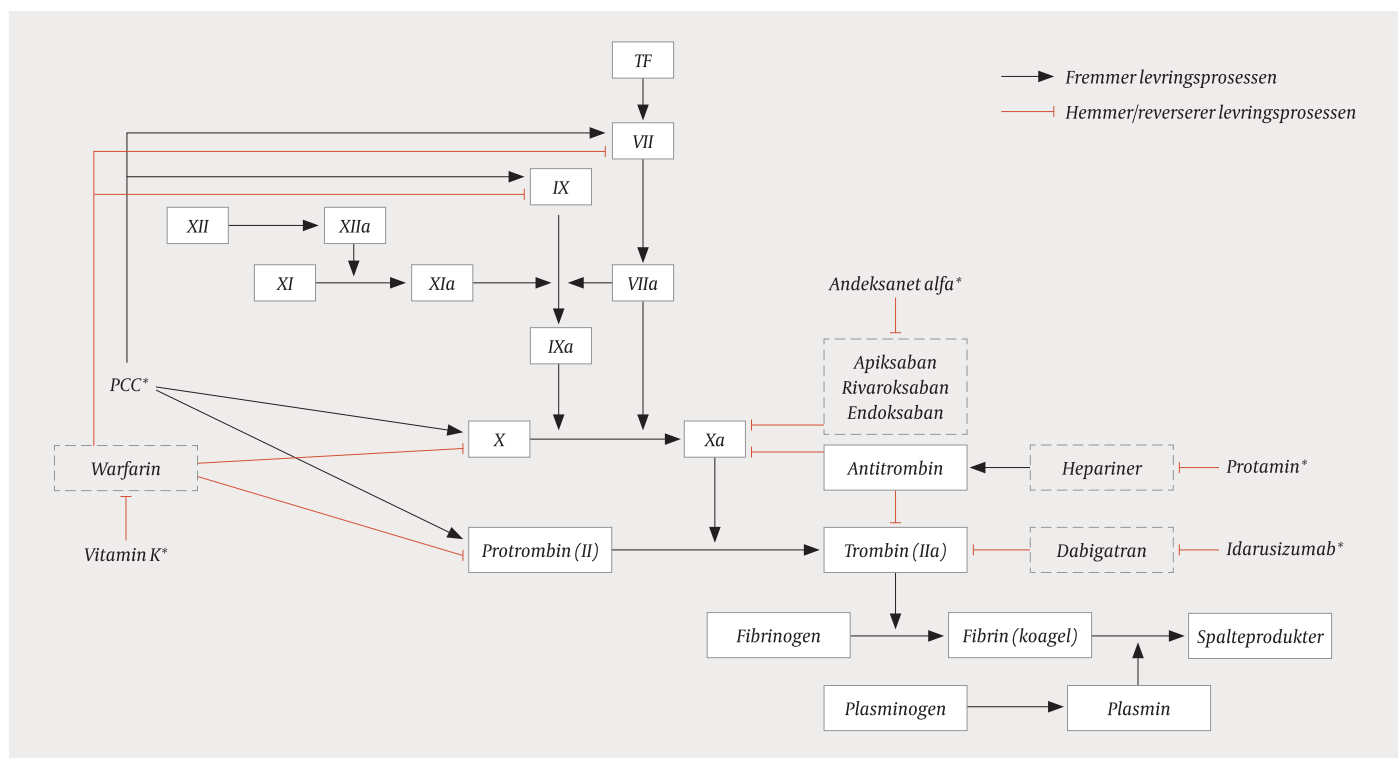
høye INR-verdier (13). Ved protrombinkompleks kan det komme en INR-stigning 12–24 timer etter infusjon, som skyldes vedvarende warfarineffekt (halveringstid 32 timer) (15). 5–10 mg vitamin K (Konaktion) intravenøst gis derfor i tillegg (7).

Ved mekanisk hjerteventil bør man være forsiktig med reversering på grunn av fare for ventiltrombose.

Direktevirkende perorale antikoagulasjonsmidler

Ved hjerneblødning under pågående behandling med DOAK-midler foretrekkes spesifikk antidot hvis tilgjengelig fremfor andre reverseringsstrategier.

Faktor IIa (trombin)-hemmer. Idarusizumab (Praxbind) er et monoklonalt antistoff som gir umiddelbar og fullstendig reversering av



Figur 1 Koagulasjonssystemet med angrepspunktene til ulike antikoagulerende legemidler og mulige reverserende legemidler (merket *). TF = vevsfaktor (tissue factor), PPC = protrombinkompleks.

virkingen til trombinhemmeren dabigatran (Pradaxa) (16). Det foreligger ingen studier av effekt på hematomekspansjon, funksjon eller mortalitet ved bruk av idarusizumab ved hjerneblødninger, men den farmakologiske virkningen er godt dokumentert (16). Til sammen gis 5 g idarusizumab intravenøst fordelt på to doser (50 ml bolusinfusjon med 2,5 mg idarusizumab gis over 5–10 minutter med maksimalt 15 minutters mellomrom) (16).

Faktor Xa-hemmere. Andeksanet alfa (Ondexxa) er en rekombinant inaktiv form av faktor Xa som reduserer/opphever den antikoagulerende effekten av faktor Xa-hemmerne apiksaban (Eliquis), edoksaban (Lixiana) og rivaroksaban (Xarelto) (17). Andeksanet alfa har til sammenlikning med idarusizumab et noe langsommere anslag og har ikke vist varig reversering. Etter noen timer taper andeksanet alfa effekt og faktor Xa-hemmingen øker igjen (17). Foreløpig er andeksanet alfa ikke tilgjengelig på det norske markedet.

Ved fravær av spesifikk antidot. Dersom spesifikk antidot ikke er tilgjengelig, kan protrombinkompleks (50 IE/kg) brukes for å reversere antikoagulasjonseffekten av de direkte-virkende perorale antikoagulasjonsmidlene (7). Vi kjenner ikke til randomiserte kontrollerte studier der man har undersøkt effekten av protrombinkompleks ved hjerneblødning under pågående DOAK-behandling. Observasjonsstudier har ikke vist effekt av protrombinkompleks på hematomekspansjon, funksjon eller mortalitet, men protrombinkompleks har vist seg å kunne normalisere koagulasjonstester (18–20). Til tross for svært tynt kunnskapsgrunnlag bør man ved akutt hjerneblødning vurdere bruk av protrombinkompleks i tilfeller der spesifikk antidot ikke er tilgjengelig (7). Dosen protrombinkompleks som skal til for å oppnå reversering av antikoagulasjonseffekten, varierer mellom ulike DOAK-midler, men en dose på 50 IE/kg vil uansett være tilstrekkelig (20–22).

Ved blødning under behandling med DOAK-midler er aktivert protrombinkompleks (FEIBA) blitt foreslått som alternativ til protrombinkompleks, spesielt ved trombinhemmeren dabigatran (23). Enkelte studier har vist redusert effekt av protrombinkompleks ved trombinhemmer in vitro (20), men det er ikke dokumentert forskjeller mellom protrombinkompleks og aktivert protrombinkompleks i kliniske studier.

Ufraksjonert heparin og lavmolekylære hepariner

Ufraksjonert heparin og lavmolekylære hepariner (Klexane, Fragmin) binder og aktiverer antitrombin, som igjen hemmer koagulasjonsfaktorene Xa og IIa (trombin) (figur 1). Lavmolekylære hepariner har størst hemmende effekt på faktor Xa, men hemmer i mindre, men varierende grad også trombin.

Protamin (Protaminsulfat) brukes til å nøytralisere effekten av både ufraksjonert og lavmolekylært heparin. Protamin nøytraliserer all anti-IIa-aktivitet, men kun om lag 50 % av anti-Xa-aktiviteten til de lavmolekylære heparinene (24). Dermed er reverseringen av den antikoagulerende effekten ufullstendig. Allikevel er det dokumentert at protamin ved lavmolekylære hepariner bedrer hemostasen (25). Vi kjenner ikke til studier der man har undersøkt effekten av protamin ved intrakranial blødning under behandling med ufraksjonert heparin (26). Protamin brukes ved alvorlige og livstruende blødninger i dosering på henholdsvis 50 mg per 1 000 IE (ved ufraksjonert heparin) og 10 mg per 1 000 IE (ved lavmolekylært heparin) og gis som langsom intravenøs infusjon (maks 50 mg/10 min) for å unngå hypotensjon (27).

Ikke til rutinemessig bruk

Rekombinant aktivert faktor VII og traneksamsyre (Cyklokapron) har ikke dokumentert effekt ved hjerneblødning som oppstår under pågående antikoagulasjonsbehandling (7).

Diskusjon

Det er ikke dokumentert i randomiserte kontrollerte studier at reverserende behandling bedrer prognosen ved hjerneblødning under behandling med antikoagulerende legemidler. Det er allikevel grunn til å tro at rask reversering av den antikoagulerende effekten kan bedre pasientens utfall. Risikoen for uønskede hendelser som tromboser og hyperkoagulabilitet i akuttfasen som følge av reversering er trolig lav (13, 16). Derfor er det lite som taler mot reversering ved akutt hjerneblødning. Visse situasjoner krever derimot særlig varsomhet, slik som ved mekanisk hjerteventil. Hos disse pasientene må den potensielle nytten ved bruk av reverserende behandling vurderes nøye opp imot blødningens alvorlighetsgrad, type hjerteventil og risiko for ventiltrombose. Behandlingen bør skje i samråd med hematolog, slaglege eller kardiolog med relevant erfaring.

Vi tror enkle behandlingsalgoritmer bidrar til rask og mer effektiv akuttbehandling og har derfor foreslått faste doser for hver preparatgruppe. Våre forslag kan medføre at dosen for reverserende behandling er noe høyere enn nødvendig for visse indikasjoner og preparater, men uansett innenfor angitt referanseområde for de ulike medikamentene. Doseringsforslagene vil gi en reversering av den antikoagulerende effekten uavhengig av dose og siste inntak av det antikoagulerende legemiddelet.

De omtalte reverserende medikamentene har til dels høy innkjøpspris. Hos pasienter med svært dårlig prognose, der reverserende behandling trolig vil ha liten betydning for det kliniske utfallet, bør man derfor vurdere indikasjon opp mot nytte. I situasjoner med lang tid fra blødningsiktus til innleggelse bør behandlingen tilpasses størrelsen og lokalisasjonen til hjerneblødningen, koagulasjonstester og tid gått fra siste inntak av medikamentet (28).

Det er derimot ikke undersøkt og foreligger ingen enhetlig konsensus rundt tidsvinduet for reverserende behandling. For blodtrykksenkende behandling ved hjerneblødning er det dokumentert effekt hvis behandlingen starter innen seks timer etter ictus og videreføres det første døgnet (29). Siden fare for reblødning og hematomekspansjon er størst det første døgnet etter ictus (30, 31), vil vi foreslå at behandlingen initieres så raskt som mulig hos pasienter med ukjent ictus eller debut siste 24 timer. Senere i forløpet kan man tillate seg å vente på tilleggsinformasjon som er nødvendig for dosetilpassing av reverserende legemiddel (INR-verdi for vitamin K-antagonist, kroppsvekt ved DOAK-midler, administrert dose for lavmolekylære hepariner). Direktevirkende perorale antikoagulasjonsmidler og hepariner, spesielt ufraksjonert heparin, har svært kort halveringstid (fra 30 minutter til 2 timer), og etter fem halveringstider har legemiddelet ikke lenger farmakologisk effekt. Det vil da ikke være behov for reverserende behandling.

Konklusjon

Til tross for begrenset kunnskapsgrunnlag bør man ved akutte hjerneblødninger som hovedregel forsøke å raskt reversere effekten av antikoagulasjonsbehandling. Spesifikk antidot foretrekkes hvis tilgjengelig.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 22.1.2021, første revisjon innsendt 15.4.2021, godkjent 30.5.2021.

HÅKON IHLE-HANSEN

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

GURI HAGBERG

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

ELSE CHARLOTTE SANDSET

er ph.d., spesialist i nevrologi og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Avdelingen har mottatt penger fra Portola for hennes arbeid som nasjonal koordinator for ANNEXA 4-studien.

HEGE IHLE-HANSEN

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

ERIK KOLDBERG AMUNDSEN

er ph.d. og overlege i medisinsk biokjemi.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PER MORTEN SANDSET

er spesialist i indremedisin og i hematologi, vise-rektor og professor og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIUS MYRSTAD

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

LITTERATUR

- Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol* 2011; 90: 1191–200.
- Grundtvig J, Ovesen C, Havsteen I et al. Trends in incidence of oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage and sales of oral anticoagulants in Capital Region of Denmark 2010-2017. *Eur Stroke J* 2021; 6: 143–50.
- Steiner T, Weitz JI, Veltkamp R. Anticoagulant-associated intracranial hemorrhage in the era of reversal agents. *Stroke* 2017; 48: 1432–7.
- Gulati S, Solheim O, Carlsen SM et al. Risk of intracranial hemorrhage (RICH) in users of oral antithrombotic drugs: Nationwide pharmacoepidemiological study. *PLoS One* 2018; 13: e0202575.
- Kjerpeseth LJ, Igland J, Selmer R et al. Prevalence and incidence rates of atrial fibrillation in Norway 2004-2014. *Heart* 2021; 107: 201–7.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–8.
- Christensen H, Cordonnier C, Körv J et al. European Stroke Organisation Guideline on reversal of oral anticoagulants in acute intracerebral hemorrhage. *Eur Stroke J* 2019; 4: 294–306.
- Berg CL, Olsen K, Sakshaug S. Reseptregisteret 2014-2018. Legemiddelstatistikk 2019:2. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2019. Lest 30.5.2021.
- Fjærtøft H, Skogseth-Stephani R, Indredavik B et al. Norsk hjerneslagsregister. Årsrapport 2019. Trondheim: St. Olavs hospital, 2019. Lest 30.5.2021.
- Ovesen C, Christensen AF, Krieger DW et al. Time course of early postadmission hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014; 45: 994–9.
- Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 2032–60.
- Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus* 2010; 8: 149–54.
- Steiner T, Poli S, Griebel M et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 566–73.
- Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128: 1234–43.
- Yasaka M, Sakata T, Minematsu K et al. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res* 2002; 108: 25–30.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–20.
- Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326–35.
- Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2018; 83: 186–96.
- Purrucker JC, Haas K, Rizos T et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol* 2016; 73: 169–77.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573–9.
- Cheung YW, Barco S, Hutten BA et al. In vivo increase in thrombin generation by four-factor prothrombin complex concentrate in apixaban-treated healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1799–805.
- Zahir H, Brown KS, Vandell AG et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015; 131: 82–90.
- Lazo-Langner A, Lang ES, Douketis J. Clinical review: Clinical management of new oral anticoagulants: a structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications. *Crit Care* 2013; 17: 230.
- Gatt A, van Veen JJ, Woolley AM et al. Thrombin generation assays are superior to traditional tests in assessing anticoagulation reversal in vitro. *Thromb Haemost* 2008; 100: 350–5.
- Harenberg J, Siegele M, Dempfle CE et al. Protamine neutralization of the release of tissue factor pathway inhibitor activity by heparins. *Thromb Haemost* 1993; 70: 942–5.
- Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: A statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* 2016; 24: 6–46.
- Parkin TW, Kvale WF. Neutralization of the anticoagulant effects of heparin with protamine (salmine). *Am Heart J* 1949; 37: 333–42.
- Paroutoglou K, Parry-Jones AR. Hyperacute management of intracerebral haemorrhage. *Clin Med (Lond)* 2018; 18 (suppl 2): s9–12.
- Sandset EC, Anderson CS, Bath PM et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J* 2021; 6: 23969873211012133.
- Al-Shahi Salman R, Frantzijs J, Lee RJ et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2018; 17: 885–94.
- Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 313: 824–36.



boostrix polio

Vaksine mot difteri, tetanus, kikhoste og poliomyelitt

gsk

Visste du at ikke alle barnevaksinene varer livet ut?

Folkehelseinstituttet anbefaler booster-
vaksinasjon til voksne mot difteri, stivkrampe, kikhoste og polio hvert 10 år¹

Boostrix Polio er indisert til boostervaksinasjon mot difteri, tetanus, kikhoste og poliomyelitt hos individer fra og med tre år og eldre. Bruk av Boostrix Polio skal være basert på offisielle anbefalinger. Vaksinen leveres i en ferdigfylt sprøyte og gis som én dose (0,5 ml) i.m.

Referanse:

1. <https://www.fhi.no/sv/vaksine/barnevaksinasjonsprogrammet/voksne-oppfriskningsvaksine/> (sett 06.09.2021)



UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor noen av innholdstoffene eller neomycin eller polymyxin. Encefalopati av ukjent etiologi innen 7 dager etter tidligere vaksinasjon mot kikhoste. forbigående trombocytopeni eller nevrologiske komplikasjoner (krampes eller hypotonie-episodes) etter tidligere vaksinasjoner mot difteri og/eller tetanus. akutt, alvorlig febersykdom. Lett infeksjon er ikke en kontraindikasjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis noen av de følgende hendelsene har inntruffet i tidsmessig sammenheng med vaksinasjon mot kikhoste bør det vurderes nøye om flere doser av vaksine mot kikhoste skal gis:

Feber $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ innen 48 timer etter vaksinasjon som ikke skyldes andre identifiserbare årsaker. Kollaps eller sjokklignende tilstand (hypoton-hyporesponsiv episode) innen 48 timer etter vaksinasjon.

Kramper med eller uten feber innen 3 dager etter vaksinasjon.

Samtidig bruk med andre vaksiner

Boostrix kan gis samtidig med vaksine mot humant papillomavirus, meningokokk (MenACWY) konjugatvaksiner, ikke-adjulantert inaktiverte sesonginfluensavaksiner og ikke-levende herpes zostervaksiner. Samtidig administrering av Boostrix med andre vaksiner eller immunoglobulin har ikke vært studert. Det er usannsynlig at samtidig administrering med andre inaktiverte vaksiner eller immunoglobuliner vil forårsake klinisk relevant interferens med immunresponsen. I følge generelt akseptert vaksinasjonspraksis og anbefalinger, hvis det anses som nødvendig kan Boostrix gis samtidig med andre vaksiner eller immunoglobulin, men på forskjellige injeksjonssteder.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (smerte, rødhet og hevelse) i løpet av de første 48 timer etter vaksinasjon, hodepine og søvnløshet. Etter injeksjon av vaksiner som inneholder tetanustoksoid har det i svært sjeldne tilfeller blitt rapportert om bivirkninger i det sentrale eller perifere nervesystemet, som ascenderende paralyse eller respiratorisk paralyse (Guillain-Barrés syndrom).

Les preparatdelen for Boostrix Polio før forskrivning.

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

Reseptgruppe C

Pris: 0,5 ml (ferdigfylt sprøte) kr 316,20. 10 x 0,5 ml (ferdigfylt sprøte) kr 2835,80.

GlaxoSmithKline AS

Postboks 180 Vinderen, 0319 Oslo
Telefon 22 70 20 00
gskpro.com/nb-no

©2021 GSK Group of Companies or its licensors.
Trademarks are the property of their respective owners
PM-NO-BOI-ADVT-200001 September 2021



Les mer om Boostrix Polio på
gskpro.no/boostrix-polio



ÅSE BERG

ase.berg@sus.no
 Infeksjonsmedisinsk seksjon
 Stavanger universitetssjukehus

HERMAN DOELAND

Tau legesenter

HILDE FARDAL

Avdeling for medisinsk mikrobiologi
 Stavanger universitetssjukehus

EVEN FLØRENÆS

Analyseavdelingen
 Stavanger universitetssjukehus

ESPEN ØGLÆND BJØRNSTAD

Mottaksklinikken
 Stavanger universitetssjukehus

ANITA SANDMO LYNGØY

Mottaksklinikken
 Stavanger universitetssjukehus

HEIDI SYRE

Avdeling for medisinsk mikrobiologi
 Stavanger universitetssjukehus

En mann i 80-årene med gangvansker og høy CRP-verdi

En mann i 80-årene ble innlagt på grunn av redusert allmenntilstand, nyoppståtte balanse- og gangvansker og høy CRP-verdi. Et overraskende prøvesvar ved innkomst kunne fått alvorlige følger.

En til vanlig sprek mann tidlig i 80-årene fikk i løpet av få uker balanse- og gangproblemer. En uke før han kom til fastlegen hadde han falt hjemme uten medfølgende svimmelhet eller hjerte-bank. Symptomene forverret seg, og på kvelden før konsultasjonen klarte han ikke å reise seg uten hjelp og hadde et nytt fall. Han hadde ikke kraftsvikt eller talevansker, og kona la ikke merke til skjevhet i ansiktet. I samråd med legevakten gikk han til fastlegen neste dag.

Der kom han inn med små skritt og med støtte av stav. Han virket uttalt slapp sammenlignet med tidligere. Det var ikke symptomer fra luftveier, mage eller urinveier. Fra tidligere hadde han mangeårig polynevropati, velregulert type 2-diabetes ved bruk av metformin og empagliflo-

zin, og han brukte propranolol mot tremor. På grunn av hypertensjon tok han enalapril/hydroklortiazid og på grunn av atrieflimmer flekainid og warfarin. Fire år tidligere hadde han fått diagnostisert polymyalgia rheumatica, og prednison var blitt seponert etter to år. Formen hans hadde vært god inntil det aktuelle. Han hadde ikke startet med nye medikamenter og kom regelmessig til INR-kontroll.

Ved relativt raskt økende balanseproblemer og falltendens hos eldre må man først tenke på en nevrologisk årsak, medikamentbivirkninger, anemi, infeksjoner og hyperglykemi.

Ved undersøkelse hos fastlegen virket han svekket og gusten i ansiktet, men klar og orientert for tid og sted. Puls var 70 slag/minutt, blodtrykket 112/66 mm Hg, temperaturen 37 °C i øret og oksygenmetningen 96 % på romluft. Nevrologisk undersøkelse viste sidelike pupiller med normal reaksjon på lys, ingen pareser, sidelike patella- og akillesenerreflekser og ingen nystagmus. Rombergs test var negativ. Blodprøver viste hemoglobin 14,5 g/dL (referanseområde 13,4–17,0), B-glukose 10,2 mmol/L (4,0–6,0, fastende) og CRP 155 mg/L (< 5). Urinstiks viste utslag på glukose 4+

Klinisk undersøkelse viste ingen tegn til nevrologisk årsak. Pasienten var afebril og uten spesifikke infeksjonssymptomer. Blodprøvene viste ingen anemi, lett økt glukose og forhøyet CRP-verdi. Hans reduserte allmenntilstand og raskt utviklede funksjonssvikt krevde videre utredning.

Pasienten ble innlagt på sykehus for øyeblikkelig hjelp. I akuttmottaket opplyste han selv at han sannsynligvis hadde falt på grunn av sin polynevropati. Han benektet bevissthetstap, hjerte-bank, kraftsvikt eller slag mot hodet. Ved undersøkelse fant man en slank mann i lett svekket allmenntilstand. Han var orientert, men svarte med noe latenstid. Han var tørr og varm i huden, med blodtrykk 135/89 mm Hg og puls 75 slag/minutt. Han hadde respirasjonsfrekvens 22/minutt og oksygenmetning 96 % på romluft. Ved auskultasjon hørte man uregelmessig hjerteaksjon uten bilyder og fine inspiratoriske knatrelyder basalt på begge lungene. Gangen var litt ustø, men uten falltendens til noen bestemt side. Øvrig klinisk og orienterende nevrologisk undersøkelse var upåfallende.

Arteriell blodgass på romluft viste pH 7,47 (7,35–7,45), pO₂ 10,5 kPa (> 10,7), pCO₂ 4,4 kPa

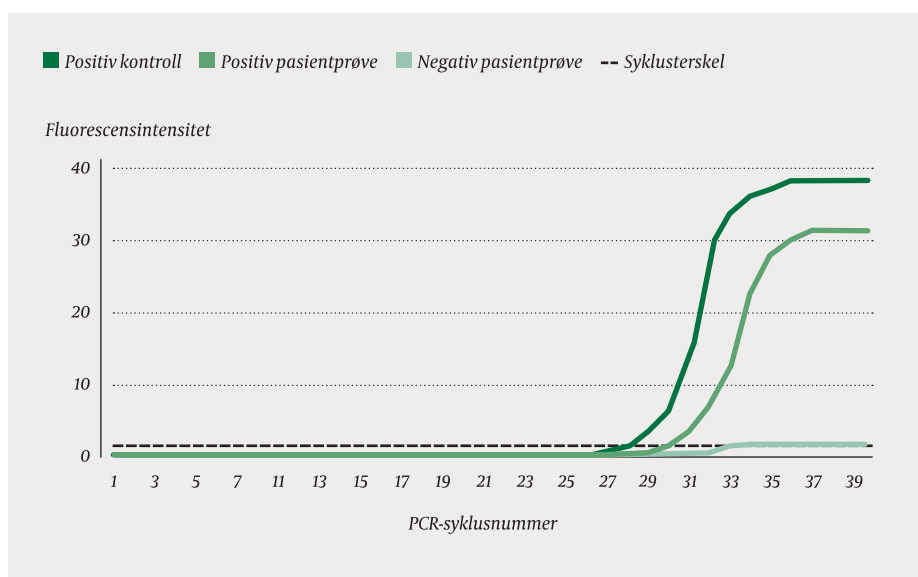
(4,5–6,0), HCO_3^- 25,1 mmol/L (22–26), oksygenmetning 97 % (> 94) og laktat 0,8 mmol/L (0,3–1,8). Øvrige blodprøver viste leukocytter på $16,6 \cdot 10^9/L$ (3,9–9,8), nøytrofile granulocytter på $13,6 \cdot 10^9/L$ (1,7–6,3) og monocytter på $1,51 \cdot 10^9/L$ (0,26–0,90). Han var lett anemisk med hemoglobin 12,8 g/dL (13,2–16,5), hadde INR 3,1 (2,0–3,0 ved atrieflimmer), lett forhøyet urinstoff 11,5 mmol/L (3,5–8,1), B-glukose 10,6 mmol/L (4,0–6,0, fastende) og forhøyet CRP på 194 mg/L (< 5). Øvrige laboratorieverdier var normale.

Røntgen av lungene viste kjente utstrakte bilaterale pleuraplakk og et mulig nyoppstått infiltrat medialt på høyre side. Hals- og nasofarynsprøve analysert med polymerasekjedereaksjon (PCR)-hurtigtest i akuttmottaket var positiv for SARS-CoV-2 og negativ for influensavirus A og B.

Selv om pasienten ikke var vaksinert mot covid-19, oppfattet legen i akuttmottaket sykehistorien som atypisk for covid-19-infeksjon på grunn av manglende luftveissymptomer, høy CRP-verdi, leukocytose og nøytrofil. Typiske symptomer ved covid-19 er feber, tørrhoste, tungpustethet og slapphet. Mindre hyppig er kvalme, oppkast, diaré, hodepine, rennende nese, svimmelhet og tap av lukte- og smakssans (1, 2). Eldre har ofte færre symptomer og sjeldnere feber og hoste (3–5). Tilstanden ble oppfattet som akutt covid-19-luftveisinfeksjon med mulig bakteriell superinfeksjon, alternativt en annen bakteriell infeksjon i tillegg.

Det ble bedt om urinstiks, som viste protein+, glukose 4+ og blod+. Pasienten ble lagt inn på pandemipost og kohortisolert sammen med to andre pasienter med bekreftet covid-19-infeksjon. Han fikk benzylpenicillin 1,2 g \times 4 intravenøst. På kveldsvisitten samme dag klaget han over svimmelhet og hukommelsesproblemer. Han som vanligvis husket alle medisiner sine, gjorde ikke det nå. Ved ny vurdering var nevrologisk status normal, og han gikk relativt greit over gulvet med gåstol. Supplerende blodprøver tatt etter innleggelse viste senkningsreaksjon på 83 mm (< 20) og prokalsitonin 0,13 μ g/L (< 0,10).

Da fastlegen ble informert om covid-19-diagnosen, sa han at pasienten hadde hatt minimal kontakt med andre de siste to ukene. Han hadde vanskelig for å tro at diagnosen var korrekt, men gikk likevel i karantene som nærkontakt. Kona til pasienten ringte avdelingen gjentatte ganger og sa at det måtte være feil at mannen hadde covid-19, siden han



Figur 1 Skjematisert framstilling av amplifikasjonsplot ved PCR-analyse. Kurven for positiv pasientprøve er eksempel på en pasientprøve der SARS-CoV-2 påvises. Virusets arvestoff blir oppkopierte og det dannes en sigmoidformet amplifikasjonskurve. Syklusterskelen definerer grense mellom positivt og negativt analyseresultat. Pasientprøven er positiv etter om lag 30 PCR-sykluser. Amplifikasjonskurven til den aktuelle pasienten krysser så vidt syklusterskelen etter 33 PCR-sykluser, men den sigmoidformen på amplifikasjonskurven mangler, og PCR-maskinen tolket analysen feilaktig som påvist SARS-CoV-2.

ikke hadde vært i kontakt med noen andre enn henne og fastlegen.

Dagen etter innleggelsen var han klarert helt opp mentalt. En sykepleier med god erfaring i å ta covid-19-test, tok en ny hals- og nasofarynsprøve som ble sendt til polymerasekjedereaksjonsanalyse på mikrobiologisk avdeling. Denne prøven var negativ for SARS-CoV-2. Pasienten ble tatt ut av kohortisoleringen og lagt på enisolat i påvente av avklaring. Analysemaskinen i mottaket som man mistenkte ga falskt positivt resultat, ble umiddelbart tatt ut av rutinedrift. Primærprøven ble retestet på samme analysemaskin samt med PCR-hurtigtest fra en annen leverandør og egenvalidert PCR på mikrobiologisk avdeling. Retestene og ytterligere én prøve tatt to dager etter innleggelse viste samme resultat: SARS-CoV-2-RNA ikke påvist.

SARS-CoV-2 påvises direkte ved polymerasekjedereaksjon. Det skjer ved at arvestoffet i prøven ekstraheres og renses, slik at utvalgte deler av SARS-CoV-2 kan kopieres opp til påviselige mengder ved polymerasekjedereaksjon. Ved sanntids-PCR måles oppkopierte PCR-produkt for hver syklus, og påvist PCR-produkt vises grafisk som en sigmoid (S-formet) amplifikasjonskurve. Første syklus med påvist signal

som er signifikant høyere enn bakgrunnsstøyen, kalles syklusterskel (cycle threshold, CT) (figur 1). CT-verdien er omvendt proporsjonal med mengde virus i prøven, slik at en lav CT-verdi tilsvarer høyere virusmengde enn en høy CT-verdi. Dersom det ikke er virus til stede i prøven, skal det ikke dannes påviselig PCR-produkt, og amplifikasjonskurven forblir flat.

PCR-testing tilbys både gjennom laboratorienes egenvaliderte analyser (in-house PCR) og ferdige, kommersielle plattformer. I tillegg tilbyr kommersielle aktører ulike PCR-hurtigtester i form av *black box*-systemer, hvor prøvematerialet tilsettes direkte i en ferdiglaget analysekasset som inneholder alle nødvendige reagenser. I disse systemene er analyseprosessen vanligvis ikke tilgjengelig fra produsent, og resultatet tolkes kvalitativt som positivt eller negativt av en programvare. Amplifikasjonskurver og CT-verdier er lite/ikke tilgjengelig for brukeren.

PCR-hurtigtester har flere fordeler: Analysetiden er kun 20–45 minutter (6–9), prøvene analyseres fortløpende, prosessen er helautomatisert og maskinen gir et analyseresultat uten at brukeren trenger å tolke CT-verdi og amplifikasjonskurver. Analysen krever minimalt med opplæring og markedsføres for bruk utenfor laboratoriets lokaler (6, 8). Til sammen-

ligning har egenvaliderte PCR-tester en analysetid på 3–4 timer, flere prøver samles ofte opp før start for å utnytte analysekapasiteten, analysen må utføres på laboratoriet av spesialopplært laboratoriepersonell, og tolkning av CT-verdier og amplifikasjonskurver må gjøres før resultatet kan rapporteres til rekvirent.

Pasient, ektefelle, sønn, fastlege og smittevernoverlege i kommunen ble informert med stor beklagelse om feilen som var skjedd. Hendelsen ble meldt i sykehusets avvikssystem, og det ble sendt melding til Helseilsynet om alvorlig hendelse (spesialisthelsetjenesteloven § 3–3). Slik melding skal sendes ved dødsfall eller betydelig skade på pasient der utfallet er uventet ut fra påregnelig risiko. I denne saken valgte man å sende melding til Helseilsynet før det var avklart om pasienten var påført skade/smitte, med bakgrunn i svært høyt skadepotensial og den spesielle situasjonen med pågående pandemi, der åpenhet rundt avvik er helt nødvendig for læring og forbedring.

Benzylpenicillin ble seponert etter fem døgn og erstattet med prednisolon 40 mg daglig ut fra mistanke om tilbakefall av polymyalgia rheumatica, da pasienten hadde smerter i kroppen, høy CRP og høy senkningsreaksjon uten holdepunkt for annen infeksjon. I tillegg fikk han fysioterapi. Han ble utskrevet etter seks døgn observasjon. Gjentatte hals- og nasofarynkspøver tatt dag 4, 6, 12 og 17 etter kohortisoleringen var negative for SARS-CoV-2-RNA, og SARS-CoV-2-antistoff (IgM og IgG) ble ikke påvist 26 dager etter smitteeksponering. Pasienten ble raskt bedre etter igangsatt behandling med prednisolon. Senkningsreaksjonen var 15 mm og CRP-verdien 9 mg/L ved kontroll etter ytterligere tre uker. Ved kontroll hos fastlegen fem måneder etter utskrivning var han tilbake til sitt tidligere funksjonsnivå, fortsatt med bruk av prednisolon 5 mg daglig.

Diskusjon

Hos denne pasienten ble covid-19-diagnosen primært basert på resultatet av en PCR-hurtigtest uten at fagpersonell med laboratoriekompetanse vurderte prøvens CT-verdi eller amplifikasjonskurve. Takket være pasienten selv, som sa at «det er ikke noe korona i denne kroppen», der han lå i samme rom som to andre covid-19-pasienter, og ikke minst mange telefoner fra kona om at prøveresultatet måtte være feil, ble testen gjentatt. Atypiske kliniske funn, manglende smitteeksponering og negativt resultat ved retest samt analyse av ytterligere prøver, avkreftet diagnosen.

Ved feilsøking i etterkant av hendelsen ble CT-verdi og kurve fra den falskt positive prøven hentet ut fra hurtigtestmaskinen (figur 1). Den sigmoidformede amplifikasjonskurven som skal dannes ved påvist PCR-produkt, var ikke til stede, og prøven ville blitt rapportert som negativ for SARS-CoV-2 dersom kvalifisert fagpersonell hadde vurdert resultatet. Produsenten ble kontaktet, og det foreligger ingen god forklaring på hvorfor maskinen feiltolket den aktuelle prøven.

Laboratorieanalyser har ulik grad av presisjon, og både falskt positive og falskt negative testresultater vil forekomme. Dette gjelder også for analyser som er gode til å avsløre om en person er syk eller frisk, det vil si tester med henholdsvis høy sensitivitet (som uttrykker sannsynligheten for en positiv test hos en smittet person) og spesifisitet (som uttrykker sannsynligheten for negativ test hos en person som ikke er smittet). Å kunne si noe om hvor sannsynlig det er at testresultatet er korrekt (prediktiv verdi), er dermed viktig for videre håndtering av situasjonen. For å beregne prediktiv verdi må testresultatet ses i sammenheng med sykdomsforekomsten (prevalensen) i området

analysen anvendes. Ved lav prevalens vil en høyere andel av positive resultater være falskt positive (10). Hvis prevalensen endres raskt, som ved et utbrudd, øker sannsynligheten for sanne positive testresultat.

Smittorisiko for den enkelte pasient må også tas med i beregningen. Eksempelvis vil forekomsten av covid-19 være lav hos pasienter med få (ikke-smittede) nærkontakter. I en slik situasjon vil det være større sjanse for at et positivt svar er falskt positivt enn dersom personen har mange nærkontakter. Kombineres dette utgangspunktet med et uventet prøveresultat, blir det ekstra viktig at kliniker vurderer prøvesvaret kritisk og at prøven gjentas ved mistanke om falskt positivt svar. Selv om falskt negative prøvesvar er vesentlig mindre sannsynlig med PCR-baserte hurtigtester, er det tilsvarende viktig at kliniker vurderer å ta ny test ved sterk klinisk mistanke og negativt svar.

Som konsekvens av denne hendelsen har vårt sykehus endret rutinen. Ved påvist SARS-CoV-2 på PCR-hurtigtest legges pasienten på enisolat mens prøvesvaret bekreftes med en egenvalidert PCR-test på mikrobiologisk avdeling før pasienten legges inn i kohortenhet med andre smitteførende pasienter. På denne måten påføres ikke pasienten unødvendig risiko, og konsekvensen av et eventuelt falskt positivt prøvesvar minimeres. Gevinsten av raske svar ved å utføre PCR-hurtigtest i akuttmottak med tanke på både pasientsikkerhet og ressursbruk vurderes fortsatt som betydelig større enn risikoen ved et falskt positivt prøvesvar.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 25.3.2021, første revisjon innsendt 28.1.2021, godkjent 14.9.2021.

ÅSE BERG

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

HERMAN DOELAND

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

HILDE FARDAL

er LIS3-lege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EVEN FLØRENÆS

har mastergrad i medisinsk signalbehandling
wog er analytiker.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ESPEN ØGLÆND BJØRNESTAD

er LIS2-lege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANITA SANDMO LYNGØY

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

HEIDI SYRE

er ph.d. og spesialist i medisinsk mikrobiologi.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjema og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA* 2020; 324: 782–93.
- 2 Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683–90.
- 3 Unim B, Palmieri L, Lo Noce C et al. Prevalence of COVID-19-related symptoms by age group. *Aging Clin Exp Res* 2021; 33: 1145–7.
- 4 Al-Mudhaffer RH, Ahjel SW, Hassan SM et al. Age distribution of clinical symptoms, isolation, co-morbidities and case fatality rate of COVID-19 Cases in Najaf City, Iraq. *Med Arh* 2020; 74: 363–7.
- 5 Xie Y, Wang Z, Liao H et al. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 640.
- 6 Roche D. cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay 2021. Lest 12.3.2021.
- 7 Cepheid. GeneXpert, Xpert® Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV 2021. Lest 12.3.2021.
- 8 Bosch. Vivalytic SARS-CoV-2 2021. Lest 12.3.2021.
- 9 BioMérieux. BIOFIRE® FILMARRAY® Respiratory Panel 2.1 plus. Lest 12.3.2021.
- 10 Lydersen S. Hva er sannsynligheten for riktig resultat av en diagnostisk test? *Tidsskr Nor Legeforen* 2017; 137. doi:10.4045/tidsskr.17.0409.

ANNONSE



Tel.: 24 16 60 00

Epost:

post@ikt-nor.no

Web:

ikt-nor.nonorsk **helsenett**

Vi har siden 2006 levert kommunikasjon- og IT-løsninger til helse- og rehabiliteringsaktører

- IP-telefoni (ISDN/by-linjer fases ut)
- NHN aksess (lokal eller skyløsning)
- Integrasjon pasientjournalssystemer
- Pasientvarslingssystemer

Ta kontakt så finner vi den beste løsningen

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

Indikasjon⁵

Ozempic® er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet:
– Som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner
– I tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes.
For resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som ble undersøkt, se SPC avsnitt 4.4, 4.5 og 5.1.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon⁶

Ozempic® skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller gravide. Ozempic® er ikke et erstatningspreparat for insulin.

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

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

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

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

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

* eGFR (ml/min 1,73 m²) < 15

Dosering – én gang per uke¹

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



Reseptgruppe, refusjonsvilkår og pris^{2,7}

C Antidiabetikum, GLP1-reseptoragonist. ATC-nr.: A10BJ06

Refusjonsberettiget bruk:

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

Refusjonskode:

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

Vilkår:

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

Pakninger og priser:

0,25 mg: 1,5 ml ferdigfylt penn kr 1158,30

0,5 mg: 1,5 ml ferdigfylt penn kr 1158,30

1 mg: 3 ml ferdigfylt penn kr 1158,30

(Pris per april 2021)

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

Referanser: 1. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 22.03.2021) 2. <https://www.felleskatalogen.no/t/medisin/blaarev-register/a10bj06-1> (22.04.2021) 3. Ozempic® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 22.03.2021) 4. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844 5. Ozempic® SPC avsnitt 4.1 (sist oppdatert 22.03.2021) 6. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 22.03.2021) 7. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/ozempic-novo-nordisk-653285> (22.04.2021)

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



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



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

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



**Større
HbA_{1c}-reduksjon^{3*†}**

**13-20 mmol/mol
(1,2-1,8%)[‡]**



**Større
vektreduksjon^{3*†#}**

3,5-6,5 kg[‡]



**Reduksjon i alvorlige
kardiovaskulære
hendelser^{3**}**

26% RRR[#]

* Ozempic® er ikke indisert for vekttap

Relativ risikoreduksjon

* Behandling med Ozempic® viste vedvarende, statistisk overlegen og klinisk relevant reduksjon i HbA_{1c} og kroppsvekt sammenlignet med placebo og behandling med Januvia®, Lantus®, Trulicity® (Gjelder Ozempic® 0,5 mg versus Trulicity® 0,75 mg, og Ozempic® 1 mg versus Trulicity® 1,5 mg) og Bydureon®³

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

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

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

‡ Intervallene viser gjennomsnittsverdier fra ulike studier.³

STIG WERGELAND

stig.wergeland@helse-bergen.no
Neurologisk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

ANAGHA P. PARKAR

Radiologisk avdeling
Haralds plass Diakonale Sykehus

SNEZANA MARIC

Seksjon for nevreradiologi
Radiologisk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

ØIVIND TORKILDSEN

Neurologisk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

En ung kvinne med langvarig kvalme, oppkast og hikke

En tidligere frisk ung kvinne fikk subakutt kvalme, oppkast og vedvarende hikke. Den underliggende årsaken viste seg å være en kjent presentasjon av en sjelden tilstand.

En ung kvinne ble innlagt ved medisinsk avdeling på sitt lokale sykehus etter ti dagers sykehistorie med kvalme og oppkast flere ganger daglig. Kvalmen var persisterende og uten fluktuasjoner i intensitet, verken i hvile, i aktivitet eller ved stillingsendring, og hun kastet opp etter hvert måltid. Den forutgående måneden hadde hun vært noe forstoppet, men ellers følt seg frisk. Hun var ikke lyssky eller svimmel, og hadde ikke magesmerter eller hodepine. Tre dager før innleggelsen fikk hun en vedvarende hikke som holdt henne våken om nettene. Hun var til konsultasjon hos legevakslege tre ganger i løpet av uken før innleggelsen, og ved siste konsultasjon rapporterte hun at hun hadde sett blod og slim i avføringen. Legevakslege oppfattet tilstanden som en uavklart tilstand med behov for øyeblikkelig utredning, og la henne inn ved medisinsk avdeling på lokalsykehuset. Ved innkost var

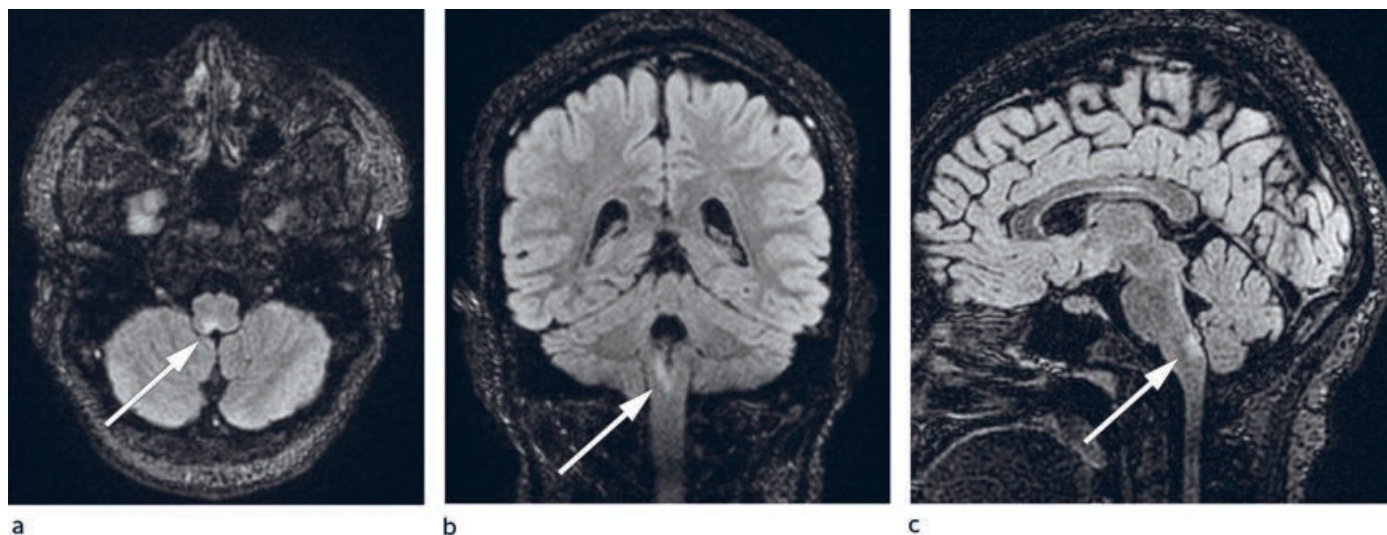
hun afebril med temperatur 37,2 °C og respiratorisk og sirkulatorisk ubesværet med respirasjonsfrekvens 12 pust/min, pulsfrekvens 72 slag/min og blodtrykk 118/78 mm Hg. Ved klinisk undersøkelse var det normal organstatus. Kliniske biokjemiske prøver viste hyponatremi 135 mmol/L (referanseområde 137–145), hypokalemi 3,0 mmol/L (3,5–5,0) og lett trombocytose $439 \times 10^9/L$ ($165\text{--}387 \times 10^9$), men ellers normale verdier, blant annet CRP < 1 mg/L (< 5), Hb 13,9 g/dL (11,7–15,3), leukocytter $10,5 \times 10^9/L$ ($3,5\text{--}11,0 \times 10^9/L$), ALAT < 10 U/L (10–45), ALP 67 U/L (42–102), amylase 51 U/L (25–120) og bilirubin 14 $\mu\text{mol/L}$ (< 21). Analyse av kalprotektin i feces viste lett forhøyet verdi på 215 mg/kg (< 50). Ultralydundersøkelse av abdomen viste normale forhold ved pankreas, lever, galleveier, milt, nyrer og urinblære. På røntgenoversiktsbilde av abdomen var det funn forenelige med obstipasjon.

Ved innleggelsen ble obstipasjon mistenkt å være den underliggende årsaken til symptomene, men osmotisk virkende tarmtømmingsmidler hadde ikke effekt, og klysterbehandling lot seg ikke gjennomføre på grunn av den uttalte kvalmen. Kvalmen og oppkastet samt de forholdsvis lett avvikende blod- og kalprotektinverdiene ble tolket som sekundært til obstipasjon, som på det tidspunktet

hadde vart i en drøy måned. Symptomatisk behandling av kvalmen med metoklopramid, og senere ondansetron, hadde ikke effekt.

Diagnosen var uavklart, og pasienten ble henvist til endoskopiske undersøkelser og ytterligere billediagnostikk. Gastroskopi, koloskopi, røntgen av tynntarmspassasje og CT av abdomen avdekket ikke patologi, annet enn en lett, distal øsofagitt ved gastroskopi og fortykket tykktarmslimhinne ved koloskopi, som ble oppfattet som forandringer sekundært til langvarig oppkast og obstipasjon. Mikrobiologiske undersøkelser viste negativ hepatittserologi og funn forenelige med tidligere gjennomgått infeksjon med cytomegalovirus og Epstein-Barr-virus. Det ble ikke påvist antinukleære antistoffer eller lupusantikoagulant.

Kvinnen hadde vansker med å ta til seg tilstrekkelig mat og drikke på grunn av uttalt kvalme og måltidsutløst oppkast, og fikk derfor nasogastrisk sonde kort tid etter innleggelsen. Hun fortsatte imidlertid å kaste opp etter administrasjon av ernæring og medikamenter gjennom sonden. En uke etter innleggelsen ble det påvist en stigning i konsentrasjonen av ASAT (57 U/L) og ALAT (127 U/L) til henholdsvis 1,6 og 2,8 ganger øvre referanseverdi, men dette normaliserte seg spontant i løpet av den påfølgende uken.



Figur 1 Representative MR-bilder av lesjon i area postrema: T2-FLAIR i henholdsvis aksial- (a), koronar- (b) og sagittalplan (c).

Sikker årsak til levertransaminasestigningen ble ikke funnet, og det kunne ikke påvises en sikker sammenheng mellom stigningen og administrerte legemidler eller næringsløsninger som ble benyttet i perioden. Virushepatitt kunne ikke påvises (serologisk undersøkelse for hepatitt A, B- og C-virus samt cytomegalovirus og Epstein-Barr-virus viste mønster forenelig med gjennomgått vaksinasjon mot hepatitt B og tidligere gjennomgått infeksjon med cytomegalovirus og Epstein-Barr-virus).

Ni dager etter innleggelsen fikk hun total parenteral ernæring via sentralt venekateter på grunn av vansker med ernæring, inkludert via nasogastrikk sonde. Allmenntilstanden bedret seg etter dette. Pasienten ble evaluert og fulgt opp av ernæringsfysiolog, og hun klarte klarte gradvis å ta til seg noe mat gjennom munnen. Parenteral næringstilførsel ble trappet ned og seponert helt etter til sammen fem dagers tilførsel. Sentralt venekateter ble fjernet.

Pasienten ble skrevet ut fra medisinsk avdeling 15 dager etter innkomst. Det ble ikke funnet sikre holdepunkt for sykdom i fordøyelseskanalen som årsak til kvalmen og oppkastet, men funn av forhøyet kalprotektin og lett trombocytose førte til tentativ diagnose irritable tarm-syndrom med hovedsakelig irritable tarm-syndrom. Pasienten ble gitt relevante informasjonsskriv og råd om irritable tarm-syndrom samt instruks om oppfølging med kontroll av blodprøver hos fastlegen etter noen uker.

Fire dager etter utskrivning ble kvinnen reinnlagt grunnet forverring av plagene. De første to dagene etter utreise klarte hun å få i seg noe mat og drikke, men deretter fikk hun igjen akutt kvalme og oppkast rett etter matinntak. Kliniske biokjemiske analyser var i hovedsak uendrete eller normaliserte sammenlignet med ved første gangs innleggelse: natrium 141 mmol/L, kalium 3,9 mmol/L og lett trombocytose $452 \times 10^9/L$, men ellers normale verdier, blant annet CRP < 1 mg/L, Hb 14,0 g/dL, leukocytter $7,7 \times 10^9/L$, ALAT 34 U/L, ALP 71 U/L og bilirubin 6 $\mu\text{mol/L}$. 30 dager etter symptomdebut ble det gjort MR-undersøkelse av hodet med spørsmål om sentralnervøs årsak til kvalmen. Det ble påvist en signalforandring i medulla oblongata som målte 4 mm i aksialplan og 11 mm i kranio-kaudal retning (figur 1). Den var hyperintens på T2-vektede bilder, hypointens på T1-vektede bilder, og hadde et svakt høysignal på diffusjonsvektede bilder. Lesjonen ladet ikke kontrast. Det var ingen andre patologiske signalavvik.

På bakgrunn av MR-undersøkelsen var tentative radiologiske diagnoser enten infarkt i subakutt fase eller demyeliniserende lesjon. Lesjonen ble oppfattet som årsak til pasientens vedvarende kvalme, oppkast og hikke, og hun ble overflyttet til et sykehus med nevrologisk avdeling. Ved klinisk nevrologisk undersøkelse ved innkomst, 31 dager etter symptomdebut, var hun våken og orientert, og det var normale funn ved undersøkelse av hjernenerver, motilitet, sensibilitet og koordinasjon. De dype senereflekser var symmetrisk svake. Gangen var upåfallende, og Rombergs

prøve var negativ. Sekundærgranskning av MR-bildene etter overflytting utelukket ikke demyeliniserende sykdom, og sammen med det kliniske bildet fattet man mistanke om neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD), som presenterte seg som såkalt area postrema-syndrom.

Gjennom sykdomsforløpet hadde pasienten tapt 7 % av kroppsvekten. Hun var fremdeles svært kvalm, hadde persisterende hikke, var ikke i stand til å beholde mat og drikke og ble hydrert og ernært utelukkende parenteralt. Som ledd i utredningen av en mulig inflammatorisk lesjon i sentralnervesystemet ble det utført lumbalpunksjon og analyser for tilstedeværelse av antistoffer assosiert med inflammatoriske sykdommer i sentralnervesystemet. I cerebrospinalvæsken ble det funnet lett forhøyet celletall ($4 \times 10^6/L$, referanseområde < 3×10^6) og normal konsentrasjon av protein (0,21 g/L, 0,15–0,50) og IgG (0,02 g/L, 0,00–0,04). Det ble ikke påvist IgG-bånd ved isoelektrisk fokusering av cerebrospinalvæsken. Undersøkelse av antistoff mot akvaporin-4 (anti-AQP4) i serum var svakt positiv, og antistoff mot myelinoligodendrocytt-glykoprotein (anti-MOG) negativ. Det ble ikke påvist anti-AQP4 eller anti-MOG i cerebrospinalvæsken.

35 dager etter symptomdebut startet man behandling med høydosert metylprednisolon, 1 g intravenøst én gang daglig i fem dager. To dager etter behandlingsstart var kvalmen i vesentlig bedring, hikken borte, og kvinnen

kunne begynne å spise og drikke uten oppkast. Hun ble utskrevet etter endt metylprednisolonbehandling, med påfølgende behandling med prednisolon 60 mg per døgn trappet ned over 14 dager. En uke etter endt nedtrapping av prednisolonbehandlingen startet hun forebyggende behandling med rituksimab, med første dose på 1 g og med planer om fremtidig vedlikeholdsdose på 500 mg hver sjette måned, ettersom tilstanden ubehandlet medfører risiko for nye inflammatoriske lesjoner i sentralnervesystemet. Ved kontroll tre måneder etter oppstart av behandling var hun fullstendig restituert klinisk. Kontroll-MR viste reduksjon i lesjonens omfang og signalintensitet.

Diskusjon

Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser er en gruppe autoimmune inflammatoriske sykdommer som rammer sentralnervesystemet (1). Neuromyelitis optica ble beskrevet første gang av den franske nevrologen Eugène Devic i 1894, og ble i over hundre år oppfattet som en variant av multippel sklerose. Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse karakteriseres av subakutte episoder med nevrogisk funksjonstap som følge av fokale inflammatoriske demyeliniserende lesjoner i sentralnervesystemet. Sykdommen er vanligvis multifasisk, men monofasiske forløp forekommer. I 2005 ble det påvist patogene autoantistoffer rettet mot vannkanalprotein akvaporin-4 (AQP4) hos majoriteten av pasientene, noe som førte til at tilstanden ble oppfattet som en egen sykdomsentitet (2). Anti-akvaporin-4-IgG binder til akvaporin-4 lokalisert i astrocyttenes endeføtter mot blod-hjerne-barrieren og fører til komplementaktivering og komplementmediert lyse av astrocytter. Antistoffer mot akvaporin-4 produseres perifert, og den typiske distribusjonen av lesjoner i medulla og nervus opticus forklares med distribusjonen av akvaporin-4 i sentral-

nervesystemet, sammen med en fysiologisk svakere blod-hjerne-barriere i enkelte områder av sentralnervesystemet. Kun unntaksvis, og da hovedsakelig i forbindelse med en akutt forverringsepisode, kan antistoffer påvises i cerebrospinalvæsken.

Forekomsten av neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse anslås til cirka 1 per 100 000 individer, og tilstanden er hyppigere i Asia og Karibia. Tilstanden har fått navn etter de to vanligste kliniske sykdomsmanifestasjonene, transvers myelitt og optikusnevritt. En mer uvanlig debuterende manifestasjon er det såkalte area postrema-syndromet (3, 4). Syndromet er en klinisk symptomtriade av intraktabel hikke, kvalme og oppkast, og til tross for lav forekomst anses dette like fullt som et klinisk kjernekarakteristikum ved tilstanden, på lik linje med myelitt og optikusnevritt.

Signalforandringer i area postrema på MR er ikke spesifikt for neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse. Det kliniske symptomet med kvalme, oppkast og hikke er derimot mer spesifikt. Area postrema-syndrom ved anti-akvaporin-4-IgG-positiv neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse defineres ved akutt eller subakutt innsettende kvalme, oppkast og hikke (enkeltstående eller kombinerte symptomer) med varighet over 48 timer, og eksklusjon av annen etiologi. Kriteriene er utdypet av Shosha og medarbeidere (4). Area postrema er lokalisert helt kaudalt og dorsalt i medulla oblongata og er et emetogent senter i hjernen. I tillegg er det, sammen med nucleus tractus solitarius og de motoriske kjernene til nervus vagus, et sentralt område for autonom regulering av lunge- og hjertefunksjon. Blodkarene som forsyner area postrema, mangler blod-hjerne-barriere (5), og området er dermed direkte eksponert for substanser og patogene antistoffer i blodstrømmen. I en pasientserie med akvaporin-4-antistoff-positiv pasienter med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse ble area postrema-syndrom oppgitt som første tegn på tilstanden hos 7,1–10,3 %, avhengig av be-

folkningsgruppe. Tilsvarende forekommer area postrema-syndrom som ledd i en senere forverringsepisode hos 9,4–14,5 % (4).

Ved neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse er det som regel indikasjon for forebyggende immunbehandling med formål å forhindre nye lesjoner. Rituksimab, et monoklonalt antistoff mot overflatemarkøren CD20 (B-celler), har vist svært god effekt for forebygging av nye forverringsepisoder i en dobbeltblind randomisert placebokontrollert studie (6), og er vanligvis førstevalg. Videre er behandling med monoklonale antistoff mot interleukin-6-reseptor, CD19 og komplementfaktor C5 godkjent av europeiske og amerikanske legemiddelmyndigheter. For detaljer om effekten av de ulike behandlingsalternativene viser vi til en nylig publisert oversiktsartikkel (7).

Ved area postrema-syndrom er prognosen i regelen god, og fullstendig restitusjon etter oppstart av immunbehandling med metylprednisolon er vanlig, noe som også var tilfellet for vår pasient (4). Funksjonstap som følge av gjennomgått optikusnevritt og myelitt er ofte mer alvorlige med stor risiko for å vedvare. Typiske sekveler er redusert visus og fargesyn etter gjennomgått optikusnevritt, og paraparese med sensibilitetstap og autonome blåre- og tarmforstyrrelser etter gjennomgått myelitt. Neuromyelitis optica-lesjoner i area postrema er imidlertid ofte reversible, og det er derfor viktig å stille diagnosen og komme i gang med immunmodulerende behandling for å forhindre myelitt og betydelig funksjonstap. Tidlig behandling med metylprednisolon og rask oppstart med forebyggende immunbehandling er anbefalt. Som vår kasuistikk illustrerer, er det viktig å huske at gastrointestinale symptomer kan ha en sentralnervøs årsak.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 25.1.2021, første revisjon innsendt 26.3.2021, godkjent 30.5.2021.

STIG WERGELAND

er ph.d. og overlege.

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

ANAGHA P. PARKAR

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

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

SNEZANA MARIC

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

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

ØIVIND TORKILDSEN

er ph.d., overlege og professor.

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

LITTERATUR

- 1 Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805–15.
- 2 Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473–7.
- 3 Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177–89.
- 4 Shosha E, Dubey D, Palace J et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology* 2018; 91: e1642–51.
- 5 Duvernoy HM, Risold PY. The circumventricular organs: an atlas of comparative anatomy and vascularization. *Brain Res Brain Res Rev* 2007; 56: 119–47.
- 6 Tahara M, Oeda T, Okada K et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 298–306.
- 7 Holmøy T, Høglund RA, Illes Z et al. Recent progress in maintenance treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol* 2020. Preprint 3.10.2020. doi.org/10.1007/s00415-020-10235-5



Illustrasjonsfoto: iStock

Medisinen i bilder

I DENNE ARTIKKELTYPEN ER BILDET
DET BÆRENDE ELEMENTET

Send inn bilde ledsaget av en kort tekst.

Se forfatterveiledningen på tidsskriftet.no.



Eliquis[®]
apixaban

Det handler om
en enklere hverdag

Eliquis er den eneste NOAK som har vist sammenlignbar **EFFEKT** og forekomst av **ALVORLIGE BLØDNINGER** vs. LMWH*, uten å øke risiko for alvorlige eller ikke-alvorlige **GI BLØDNINGER** hos pasienter med kreft og VTE vs. LMWH^{*2-5}

Direkte oppstart med 10mg** (tablett) dosert to ganger daglig² de første 7 dagene, etterfulgt av 5mg to ganger daglig, for behandling av akutt DVT og behandling av LE hos voksne pasienter.

DU KAN LESE MER OM ELIQUIS PÅ ELIQUIS.NO



 Bristol Myers Squibb™

 Pfizer



REFERANSER: 1. Reseptregisteret 2020 (publisert april 2021). www.folkhelseinstituttet.no2. ELIQUIS preparatomtale (SPC). www.legemiddelverket.no 3. Agnelli G, Becattini C, Meyer G et.al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103. March 29, 2020. 4. Pradaxa preparatomtale (SPC), www.legemiddelverket.no 5. Xarelto preparatomtale (SPC), www.legemiddelverket.no 6. Lixiana preparatomtale (SPC), www.legemiddelverket.no

#) målt i antall personer som har fått et legemiddel utlevert fra apotek i løpet av 2020. *) LMWH = lavmolekylære hepariner. Studien³ sammenlignet apixaban vs dalteparin. **) To tabletter a 5mg morgen (10mg) og to tabletter a 5mg kveld (10mg) de første syv dager, deretter 5 mg morgen og kveld. GI-blødninger=Gastrointestinal blødning, DVT=Dyp venetrombose, VTE=Venøs tromboembolisme, LE=Lungeemboli. NOAK = Non-vitamin K antagønist oral antikoagulant.



ELIQUIS – NORGES MEST BRUKTE ORALE ANTIKOAGULASJON^{1#}

ELIQUIS (apiksaban) tabletter til behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne.

Anbefalt dosering ved behandling av akutt DVT og behandling av LE er 10 mg tatt 2 ganger daglig i de første 7 dagene etterfulgt av 5 mg tatt oralt 2 ganger daglig. Anbefalte dosering av apiksaban ved forebygging av tilbakevendende DVT og LE er 2,5 mg tatt oralt 2 ganger daglig, initiert etter fullført 6 måneders behandling.

Vanlige bivirkninger ved bruk av ELIQUIS er økt blødningsforekomst. Pasienten bør følges nøye med tanke på tegn til blødning, som kontusjonsblødning, neseblødning, hematom, hematuri og GI-blødning. Andre vanlige bivirkninger kan være anemi, trombocytopeni og hudutslett.

Alvorlige blødninger som hjerneblødning og abdominal blødning er definert som sjeldne bivirkninger.

RESEPTGRUPPE: C

REFUSJON:

Refusjon 2B01A F02 og refusjonskoder: Apiksaban – 2.5mg og 5 mg. Refusjonsberettiget bruk: Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter.

ICPC: K93 LUNGEEMBOLI

ICPC: K94 DYP VENETROMBOSE

ICD: I26 LUNGEEMBOLI

ICD: I82 ANNEN EMBOLI OG TROMBOSE I VENER

Vilkår: Ingen spesifisert

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON VED BRUK AV ELIQUIS TIL PASIENTER MED VTE:

- Ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Ikke anbefalt til pasienter med kunstige hjerteklaffer
- Kontraindisert ved tilstander som gir økt risiko for alvorlig blødning. Dette kan inkludere gjeldende eller nylig gastro-intestinal blødning, tilstedeværelse av ondartede svulster med høy risiko for blødning eller ved samtidig bruk av andre antikoagulantia
- Apiksaban er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller pulmonal embolektomi
- Før oppstart av apixaban ved behandling av DVT og LE hos pasienter med kreft, skal man gjøre en nøye vurdering av fordeler versus risiko
- Noen krefttyper, som hjernetumor, cerebral metastase og akutt leukemi ble ekskludert fra studien som undersøkte bruk av Eliquis som behandling av DVT og LE til pasienter med aktiv kreft

PAKNINGER OG PRISER:

Eliquis 2.5mg: 20 stk. (blister) kr 284,80, 168 stk. (blister) kr 2118,50.

Eliquis 5mg: 28 stk. (blister) kr 384,20, 168 stk. (blister) kr 2118,50.

For fullstendig informasjon, se ELIQUIS preparatomtale og SPC tilgjengelig på www.legemiddelverket.no

HILDE HEIRO

hiheir@ous-hf.no
Seksjon for miljø- og arbeidsmedisin
Oslo universitetssykehus

INGVILL SANDVEN

Seksjon for miljø- og arbeidsmedisin
Oslo universitetssykehus

TERESA LØVOLD BERENTS

Regionalt senter for astma, allergi og overfølsomhet (RAAO) og Seksjon for hudsykdommer
Oslo universitetssykehus

Hanskerelatert håndurtikaria

En sykepleier med hudplager relatert til hanskebruk på arbeid hadde tidligere blitt utredet for kontaktallergi, med negative funn. Man mistenkte etter ny utredning en sykdom som sannsynligvis er underdiagnostisert og en viktig differensialdiagnose til kontaktallergi.

En kvinnelig nyutdannet sykepleier i 20-årene var henvist til arbeidsmedisinsk poliklinikk for vurdering av hudplager som debuterte forholdsvis raskt etter at hun begynte å bruke engangshansker regelmessig i praksis og i arbeid som sykepleierstudent. Hun beskrev svie og rødme på håndrygger kort tid etter å ha tatt av seg engangshansker. Hudplagene forsvant spontant i løpet av få minutter. Plagene kom etter bruk av alle typer hansker i arbeid og uavhengig av hvor lenge hun hadde hatt hanskene på. Hun hadde hatt atopisk eksem som barn, men hadde ingen kjent allergi.

Hun var som sykepleierstudent utredet hos

hudlege med standard epikutantest. Denne utelukket allergi mot gummitilsetningsstoffer i engangshansker. Spesifikt IgE for lateks var negativ. Det ble forsøkt kortvarig behandling som ved kronisk urtikaria (elveblest) med høydose annengenerasjons antihistamin, desloratadin, en tablett fire ganger daglig, uten effekt.

Hun ble nå utredet videre med prikktest på hanskemateriale og lateks. Disse var negative.

Dermografismetest med trespatel på ryggen ga umiddelbart rødhet, som var til stede etter 20 minutter. Pasienten opplevde ingen plager ved denne testen. Testing med bruk av forskjellige hansketyper viste ingen subjektive plager da hun hadde hanskene på, men erytem på håndryggen når hun tok hanskene av (figur 1). Pasienten beskrev svie på områdene med erytem. Ved testing med trang og rommelig hanske var plagene mildere og forsvant raskere ved bruk av den rommelige hansen (se video på tidsskriftet.no).

Det ble mistenkt hanskerelatert håndurtikaria (1, 2). Pasienten prøvde igjen utbedling med høydose annengenerasjons antihistamin (cetirizin), to tabletter to ganger daglig. Hun hadde tørr hud på hendene og ble derfor anbefalt intensivt barrierebehandling med en fuktgivende krem med høyt fettinnhold

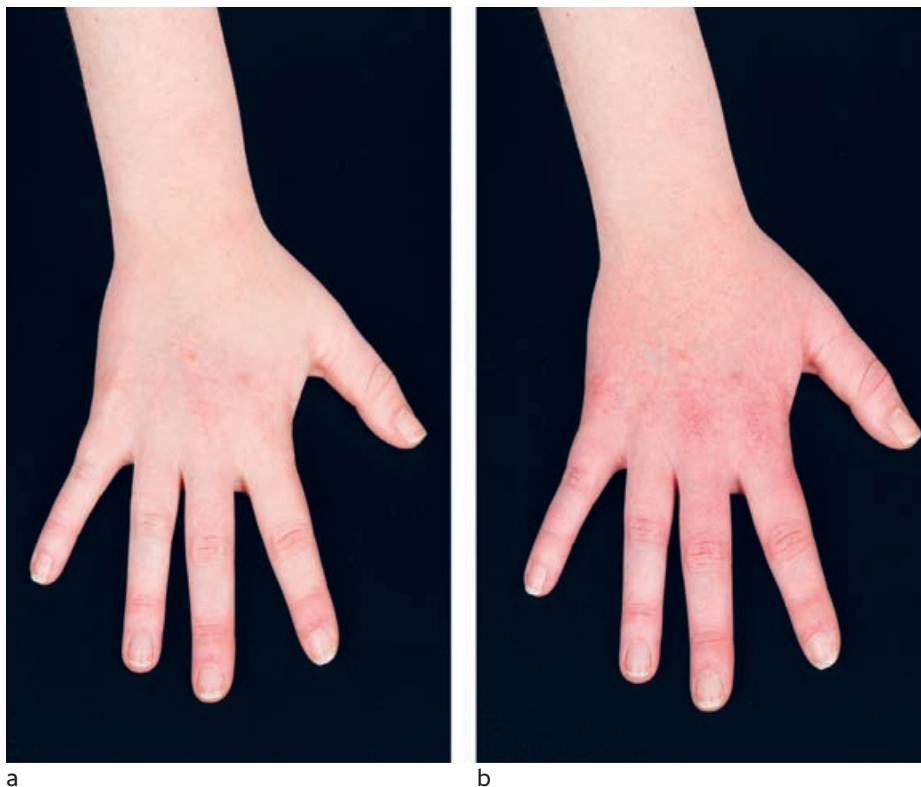
(70 %) og en krem med fuktgivende komponent (karbamid).

Pasienten opplevde ingen bedring av plagene ved bruk av antihistaminer, men rapporterte at jevnlig smøring med kremer hadde noe effekt. Ettersom det er en teoretisk mulighet for at residiverende urtikaria kan føre til kronisk eksem, ble hun anbefalt å forsøke å unngå å utløse utbrudd av urtikaria ved å bruke rommelige hansker i arbeid. Hun har fått sykdommen godkjent som yrkessykdom. Pasienten har nå arbeid med begrenset hanskebruk, og man anser at sykdommen vil kunne begrense hennes muligheter for å arbeide innen områder med mer hanskebruk i fremtiden.

Diskusjon

Hanskerelatert håndurtikaria har også blitt kalt lokalisert dermografisme (2), da sykdommen er symptomatisk dermografisme lokalisert til hendene (3). Symptomatisk dermografisme er den vanligste formen for fysikalsk urtikaria, som er en undergruppe av kronisk, induserbar urtikaria (4).

Prevalensen av dermografisme i den gene-



Figur 1 Pasientens hånd før (a) og etter bruk av hanske (b). Urtikariell hudreaksjon oppsto kort tid etter at hansken ble tatt av.

relle befolkningen er anslått til å være rundt 5 % (4). I likhet med annen symptomatisk dermatografisme synes hanskerelatert håndurtikaria å forekomme hyppigere hos kvinner (5). Kronisk urtikaria påvirker livskvaliteten og

arbeidslivet til pasientene. Sykdomsbyrden for samfunnet og helsevesenet er stor grunnet høy prevalens, lang varighet og behandlingsresistens (6).

Sykdommen er forårsaket av trykk som

oppstår ved friksjon ved gjentatt på- og avtaking av hansker og/eller av selve trykket på huden fra hanskene (2, 7).

Sykdommen er hovedsakelig beskrevet hos helsearbeidere som hyppig bruker engangshansker på jobb. Symptomene kan debutere ved bytte til hansker med trang passform på arbeidsplassen (7). Nitrilhansker kan gi mer symptomer, da de ofte er mindre fleksible enn latekshansker (5, 7).

Hanskerelatert håndurtikaria bør mistenkes hos pasienter som får umiddelbar urtikariell hudreaksjon ved bruk av alle typer engangshansker og som har negative allergitester mot lateks og gummitilsetningsstoffer. Diagnosen stilles ved detaljert sykehistorie, positiv test for dermatografisme og eksklusjon av allergi (3, 5, 7). Symptomene reproduseres ved bruk av trange hansker og bedres ved bruk av mer rommelige hansker (2, 7).

Behandlingen er bruk av rommelige hansker, forsiktighet ved påføring og avtaking av hansker og profylaktisk bruk av annengenerasjons antihistaminer hvis nødvendig (5, 7).

Sykdommen er sannsynligvis underdiagnostisert og er en viktig differensialdiagnose til kontaktallergi.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 19.1.2021, første revisjon innsendt 13.4.2021, godkjent 19.5.2021.

HILDE HEIRO

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

INGVILL SANDVEN

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

TERESA LØVOLD BERENTS

er ph.d., spesialist i hud og veneriske sykdommer, godkjent i kompetanseområdet allergologi, og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Armstrong DKB, Smith HR, Rycroft RJG. Glove-related hand urticaria in the absence of Type I latex allergy. *Contact Dermat* 1999; 41: 42.
- 2 Thomson KF, Wilkinson SM. Localized dermatographism: a differential diagnosis of latex glove allergy. *Contact Dermat* 1999; 41: 103-4.
- 3 Golberg O, Johnston GA, Wilkinson M. Symptomatic dermatographism mimicking latex allergy. *Dermatitis* 2014; 25: 101-3.
- 4 Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S et al. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 88-101.
- 5 Hawkey S, Abdul Ghaffar S. Glove-related hand urticaria: an increasing occupational problem among healthcare workers. *Br J Dermatol* 2016; 174: 1137-40.
- 6 Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol* 2021; 184: 226-36.
- 7 Sheeran C, Cahill J, Nixon R. Glove-related hand urticaria caused by disposable gloves in healthcare workers. *Contact Dermat* 2014; 71: 115-6.

EVA SIGSTAD

ESP@ous-hf.no
Avdeling for patologi
Oslo universitetssykehus

KRISTYNA K. GRØHOLT

Avdeling for patologi
Oslo universitetssykehus

OLA WESTERHEIM

Avdeling for kreftbehandling
Oslo universitetssykehus

Subakutt tyreoiditt etter vaksinerings mot SARS-CoV-2

Subakutt tyreoiditt ble påvist ved histologisk undersøkelse av høyre tyreidealapp fjernet i forbindelse med behandling for tyreoidakarsinom hos en ung kvinne. Hun hadde fått mRNA-vaksine mot SARS-CoV-2 seks dager tidligere.

En tidligere vesentlig frisk kvinne i 30-årene ble henvist til ultralydundersøkelse etter å ha oppdaget en kul på halsen. Ultralydundersøkelsen viste forandringer karakteristisk for tyreoiditt samt en hypoeokkoisk knute med mål 7×13 mm i venstre lapp. Venstre tyreidealapp ble ekstirperet etter at cytologisk vurdering av finnålsaspirat fra knuten viste papillært tyreoidakarsinom (ikke avbildet).

Inngrepet og det postoperative forløpet var uten komplikasjoner. Tyreoidafunksjonsmarkører ved utredningen viste forhøyet verdi av antistoffer mot tyreoperoksidase (anti-TPO) til 623 kIU/L (referanseområde < 35), et funn som er assosiert med tyreoiditt av Hashimotos type. Tyreoidestimulerende hormon (P-TSH)

varierte i området 3,2–4,7 mIU/L (0,35–3,6), og P-fT4 (tetrajodtyronin) varierte i området 9,5–13 pmol/L (9–19). Dette passet med latent hypotyreose. Histologisk undersøkelse bekreftet et papillært karsinom (ikke avbildet) og Hashimotos tyreoiditt (figur 1).

Pasienten ble satt på behandling med levothyroxin. Ved tverrfaglig vurdering ble det anbefalt kompletterende hemityreoidektomi før behandling med radioaktivt jod. Tre måneder etter det første inngrepet, og seks dager før unilateral kompletterende lobektomi av høyre lapp, fikk pasienten sin første dose av Pfizer/BioNTech-vaksinen mot koronaviruset SARS-CoV-2. Preoperativt var P-TSH 20 mIU/L ($0,35-3,6 \times 10^{-3}$), P-fT4 10 pmol/L (9–19), mens senkningsreaksjonen var 6 mm/t (1–17).

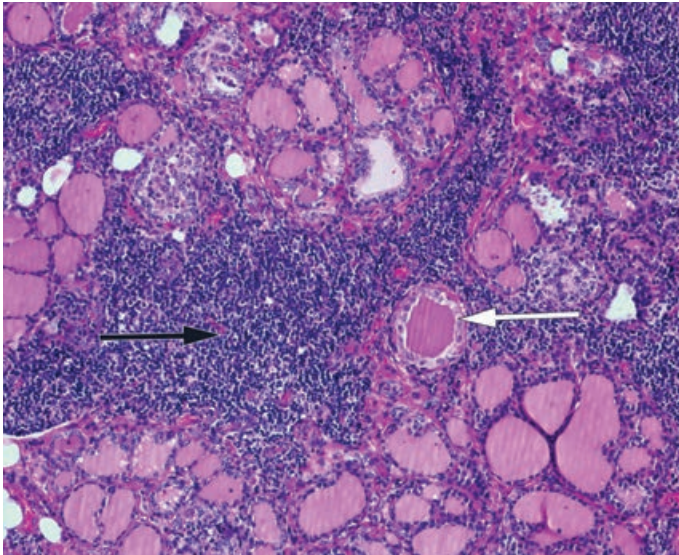
I operasjonsbeskrivelsen ble det angitt peroperative funn passende med tyreoiditt og fibrose. Inngrepet forløp uten komplikasjoner. Histologisk undersøkelse viste forandringer som ved subakutt tyreoiditt (figur 2), men ingen holdepunkter for ondartet svulst.

Pasienten hadde ikke kjent gjennomgått covid-19-infeksjon, og ingen symptomer eller biokjemiske funn som indikerte nylig gjennomgått eller pågående infeksjon med annen etiologi.

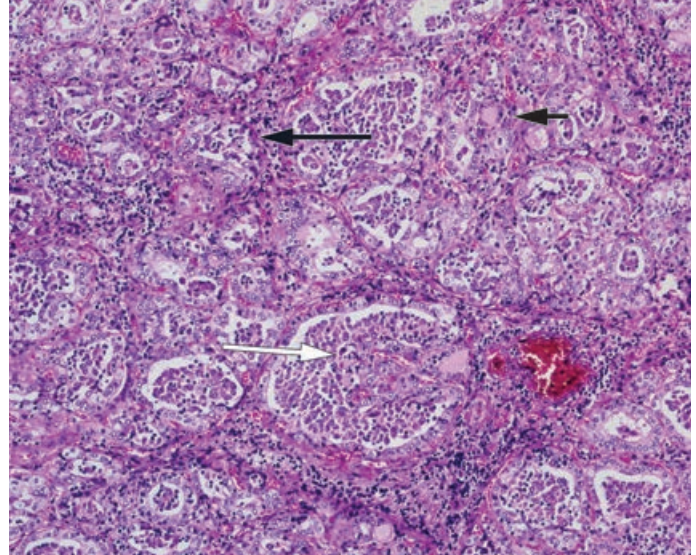
Diskusjon

Subakutt tyreoiditt antas å være forbundet med virale infeksjoner i øvre luftveier. Flere virusarter har blitt presentert som mulig utløsende agens (1, 2). I en nylig publisert kasuistikk i Tidsskriftet (3) ble det beskrevet debut av autoimmun tyreoiditt hos en pasient som tre uker tidligere hadde fått påvist covid-19-infeksjon. En årsakssammenheng mellom covid-19-infeksjonen og den autoimmune tyreoiditten ble ansett som sannsynlig.

Kvinner er mer utsatt for å få subakutt tyreoiditt enn menn. Pasientene opplever vanligvis å få lavgradig feber, slapphet og smerter på halsen initialt i sykdomsfasen (4). Diagnosen stilles som regel på bakgrunn av karakteristiske kliniske funn og laboratorieprøver, men ultralydundersøkelse og finnålsaspirat kan være til god hjelp diagnostisk. Kun unntaksvis blir diagnosen stilt på et operasjonspreparat. I tidlig fase er det histologiske bildet vanligvis dominert av destruerte follikler med tap av epitel og kolloid. Gradvis blir bildet granulomatøst, med økende antall makrofager. Det foreligger ikke tilstrekkelig erfaringsgrunnlag til å kunne avgjøre om utviklingen av de potensielt vaksineutløste histologiske forandringene følger samme forløp som for-



Figur 1 Histologisnitt av operasjonspreparat fra venstre tyreoiddealapp. Bildet viser uttalt kronisk lymfocytær betennelse (svart pil) med onkocytær metaplasi (hvit pil), typisk for Hashimotos tyreoiditt. Rutinefarget snitt med hematoksylin og eosin (HE) ($\times 10$ objektivforstørrelse).



Figur 2 Histologisnitt av operasjonspreparat fra høyre tyreoiddealapp. Bildet viser utbredte forandringer i form av destruerte follikler (svart lang pil), follikler utfyllt av makrofager (hvit pil), få gjenværende, kolloidfylte follikler (svart kort pil) og noe betennelse. Forandringene er typiske for subakutt tyreoiditt. Rutinefarget snitt med hematoksylin og eosin (HE) ($\times 20$ objektivforstørrelse).

andringene initiert av en infeksjonssykdom. Både sarkoidose, palpasjonstyreoiditt og andre former for granulomatøs tyreoiditt er nevnt som differensialdiagnoser til subakutt tyreoiditt histologisk, men ingen av disse entitetene vil vanligvis vise så uttalte forandringer som i det aktuelle preparatet.

Subakutt tyreoiditt etter vaksinerings med inaktiverede virale vaksiner ved sesonginfluensa er kjent (5). En nylig publisert kasuistikk beskriver subakutt tyreoiditt med debut fem dager etter mRNA-SARS-CoV-2-vaksinerings (Pfizer/BioNTech) (6). Det er også rapportert tre tilfeller av subakutt tyreoiditt med debut 4–7 dager etter vaksinerings med inaktivert SARS-CoV-2 (Coronavac) (7).

I den aktuelle kasuistikken ble det påvist

histologiske forandringer typisk for subakutt tyreoiditt seks dager etter mRNA-vaksine mot SARS-CoV-2. Det forelå ingen opplysninger i klinisk journal om gjennomgått eller pågående virusinfeksjon. Pasienten sto ikke på andre medisiner enn levotyrosin. Regranskning av histologisnittene fra venstre tyreoiddealapp kunne ikke bekrefte subakutt tyreoiditt i denne lappen, noe som tyder på at forandringene oppsto mellom de to operasjonene. Tidligere kirurgisk inngrep på halsen er, så langt vi erfarer, ikke disponerende for subakutt tyreoiditt. Det samme gjelder behandling med levotyrosin. Morfologien i det aktuelle preparatet viste en betennelse som var mer uttalt enn ved palpasjonstyreoiditt, og uten velutviklede granulomer som man ville forventet ved sarkoidose.

I fravær av øvrige kjente risikofaktorer, debut kort tid etter vaksinerings med mRNA-vaksine mot SARS-CoV-2 og med bakgrunn i litteraturen, mener vi det er sannsynlig at pasienten i denne kasuistikken kan ha fått subakutt tyreoiditt som følge av vaksinerings.

Verken klinisk eller histologisk er det mulig å bekrefte sikkert at tilfeller av subakutt tyreoiditt er utløst av mRNA-vaksine mot SARS-CoV-2-vaksine, men det er en mulig årsakssammenheng.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfelleurdert.

Mottatt 20.7.2021, første revisjon innsendt 16.9.2021, godkjent 21.9.2021.

EVA SIGSTAD

er spesialist i patologi og overlege.

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

KRYSTYNA K. GRØHOLT

er spesialist i patologi og overlege.

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

OLA WESTERHEIM

er spesialist i bryst- og endokrinkirurgi og overlege.

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

LITTERATUR

- Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* 2009; 6: 5.
- Michas G, Alevetsovitis G, Andrikou I et al. De Quervain thyroiditis in the course of H1N1 influenza infection. *Hippokratia* 2014; 18: 86–7.
- Tjønnfjord E, Moe RB, Ghanima W et al. Subakutt tyreoiditt etter covid-19. *Tidsskr Nor Legeforen* 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0169.
- Benbassat CA, Olchovsky D, Tsvetov G et al. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 631–5.
- Altay FA, Güz G, Altay M. Subacute thyroiditis following seasonal influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12: 1033–4.
- Franquemont S, Galvez J. Subacute Thyroiditis After mRNA Vaccine for Covid-19. *J Endocr Soc* 2021; 5 (Suppl 1): A956–7.
- İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Postvaccination ASIA Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 2600–5.



Cochrane rapport:

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

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

- ✓ 8 av 10 opplever smertelindring med Voltarol Gel



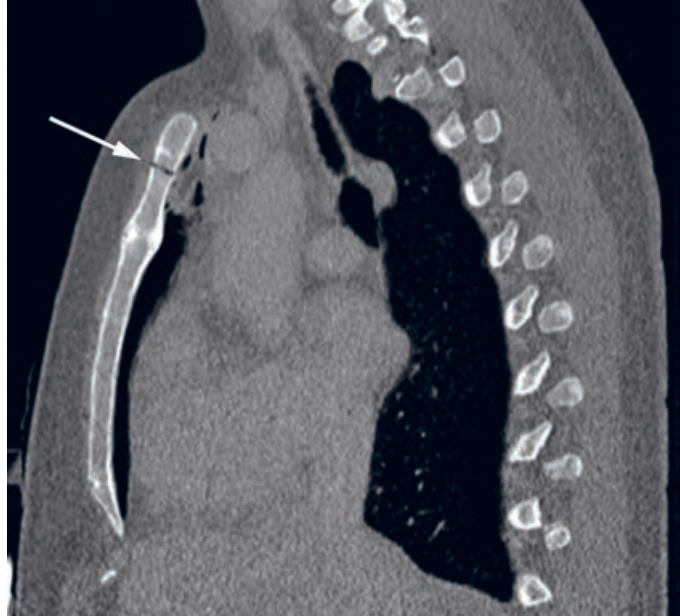
- ✓ Topikal NSAID kan gi tilsvarende smertelindring som oral NSAID ved akutte problemer som forstuing, forstrekning og sportsskader¹



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

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

Pneumomediastinum etter sternalpunksjon



CT-bildet viser stikk-kanal gjennom manubrium sterni (bilde 1: sagittalt, benvindu) og retrosternal luft (bilde 2 på tidsskriftet.no: aksialt, lungevindu) etter aspirasjon av benmarg fra sternum hos en ung kvinne med akutt myelogen leukemi. Benmargsundersøkelsen ble utført standardmessig med sternalnål med skjold på korrekt sted, sentralt i manubrium sterni. Etter at mandrengen ble fjernet, hørtes en surklelyd idet pasienten trakk pusten. Det var ingen motstand ved forsøk på aspirasjon, benmarg lot seg ikke aspirere og pasienten fikk samtidig lett ubehag i venstre skulder. Hun hadde ingen andre symptomer.

CT thorax ble tatt umiddelbart og påviste perforasjon gjennom bakre sternumkorteks og luft retrosternalt. CT-undersøkelsen viste ingen tegn til punksjon av lunge eller pneumotoraks, og man antar derfor at luften ble sugd inn gjennom nålen idet pasienten trakk pusten. Pasienten hadde ingen andre symptomer, og vitalia var stabile. Hun ble derfor behandlet konservativt med sengeleie og oksygen og kunne skrives ut etter 24 timer. Det var ingen ytterligere komplikasjoner, og videre behandlingsforløp for leukemi ble ikke påvirket. I forbindelse med behandlingsforløpet er det tatt gjentatte røntgen toraks, med normale funn.

Sternalaspirasjon utført på korrekt måte er ansett som en trygg undersøkelse med svært få komplikasjoner. I en retrospektiv studie av

6 112 benmargsundersøkelser ble det kun rapportert én komplikasjon (1). De vanligste komplikasjonene etter benmargsdiagnostikk er blødning. Blødninger er hovedsakelig forårsaket av koagulopati og/eller trombocyttdysfunksjon grunnet underliggende benmargssykdom, og ikke feil utført prosedyre (2). Ved korrekt utført prosedyre er komplikasjoner som punksjon av hjerte, sentrale kar eller lunge regnet som ekstremt sjeldne.

Aspirasjon og mikroskopi av benmarg er essensielt i diagnostikken av benmargssykdommer og utføres hovedsakelig fra manubrium sterni eller crista iliaca posterior superior. Benmarg kan også aspireres fra crista iliaca anterior og tibia, men dette er teknisk vanskeligere og smertefullt, grunnet tykkere benstruktur.

Som CT-bildene viser, har manubrium sterni en tykkelse på ca. 1 cm. Sternalnål med skjold skal derfor alltid benyttes, og andre deler av sternum enn manubrium sterni skal ikke punkteres. Undersøkelsen kan gjøres også under antikoagulasjonsbehandling og ved alvorlig trombocytopeni (trombocytter under $10 \cdot 10^9/L$) uten transfusjon av trombocyttkonsentrat. Ved mistanke om benmargssykdom foreligger det ingen kontraindikasjoner mot undersøkelsen.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfelleurdert.

Mottatt 20.4.2021, første revisjon innsendt 24.6.2021, godkjent 23.8.2021.

TOR HENRIK ANDERSON TVEDT

tor.henrik.anderson.tvedt@helse-bergen.no
er spesialist i indremedisin og i blodsykdommer.
Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

NILS VETTI

er spesialist i radiologi, overlege og førsteamanuensis.
Radiologisk avdeling
Haukeland universitetssjukehus
Klinisk institutt 1
Universitetet i Bergen
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ØYSTEIN BRUSERUD

er dr.med., spesialist i indremedisin og i blodsykdommer og professor.
Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus
Det medisinsk-odontologiske fakultet
Universitetet i Bergen
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity: review of 2003. *J Clin Pathol* 2005; 58: 406–8.
- 2 Bain BJ. Morbidity associated with bone marrow aspiration and trephine biopsy - a review of UK data for 2004. *Haematologica* 2006; 91: 1293–4.

Parvise sammenlikninger mellom tre grupper

I noen studier vil man sammenlikne tre eller flere grupper. Dette kan for eksempel være en randomisert kontrollert studie med flere behandlinger. Da er det relevant å gjøre parvise sammenlikninger mellom gruppene.

Hvis studien omfatter tre grupper – A, B og C – kan man gjøre inntil tre parvise sammenlikninger i form av tre hypotesetester. Og hvis studien omfatter fire grupper – A, B, C og D – er det mulig å gjøre inntil seks parvise sammenlikninger: A-B, A-C, A-D, B-C, B-D og C-D. Når man har flere hypoteser, er det aktuelt å kontrollere familievis feilrisiko (*familywise error rate*, FWER), slik at sannsynligheten for å feilaktig påstå at det er forskjell mellom minst ett par grupper ikke overstiger et overordnet signifikansnivå, vanligvis 5 %. I prinsippet kan man gjøre dette ved å regne ut en *p*-verdi for hver av de parvise sammenlikningene, og deretter justere *p*-verdiene med en av metodene tidligere beskrevet i denne spalten (1). Men når man gjør parvise sammenlikninger, finnes det metoder som tar hensyn til den parvise strukturen i hypotesene, og som har vesentlig høyere statistisk styrke.

Ulike metoder

Det finnes mange ulike metoder for å gjøre parvise sammenlikninger. Valg av metode er avhengig av flere forutsetninger: Skal man gjøre parvise sammenlikninger mellom alle gruppene, eller for eksempel bare mot en kontrollgruppe? Er variansen lik eller ulik? Og er gruppestørrelsene like eller ulike? En oversikt

i (2) lister opp totalt 16 forskjellige anbefalte metoder under forskjellige forutsetninger. Hvis dataene er normalfordelt, anbefales Tukeys test for alle parvise sammenlikninger, eller Dunnetts test ved sammenlikninger bare mot en kontrollgruppe. Men denne anbefalingen gjelder strengt tatt bare ved tilnærmet like store grupper og lik varians i gruppene. Det kan være vanskelig å velge en egnet metode, selv når dataene er normalfordelt.

Tre grupper

Hvis studien omfatter bare tre grupper, hvilket ofte er tilfelle, finnes en vesentlig enklere fremgangsmåte, som ikke engang krever forutsetninger om fordeling eller gruppestørrelse: Først beregner man den globale *p*-verdien for nullhypotesen om at alle de tre gruppene er like. Deretter beregner man den justerte *p*-verdien enkeltvis for hver av de tre parvise sammenlikningene. Til slutt justerer man hver av disse tre *p*-verdiene ved å erstatte dem med den globale *p*-verdien, dersom den globale *p*-verdien er størst. Dette er illustrert i et eksempel nedenfor. Denne prosedyren kontrollerer alltid for familievis feilrisiko (3), noe mange forskere ikke synes å være klar over. Selv om dataene er normalfordelt, og man kunne brukt Tukeys test, vil denne enkle metoden gi minst like høy statistisk styrke ved tre grupper (4).

Hvis dataene er normalfordelt, kan man regne ut den globale *p*-verdien fra en enveis variansanalyse, og deretter sammenlikne parvis med *t*-tester. Hvis man bruker ikke-parametriske metoder, kan man først gjøre en global Kruskal-Wallis-test, og deretter parvise Wilcoxon-Mann-Whitney-tester. Og hvis dataene er kategoriske, kan man først gjennomføre Pearsons khikvadrattest for tre grupper og deretter Pearsons khikvadrattest for hver av de tre parvise sammenlikningene.

La oss illustrere dette med et eksempel: Weider og medarbeidere sammenliknet kognitiv funksjon hos tre grupper personer, nemlig 41 med anoreksi, 40 med bulimi og 40 friske kontrollpersoner (5, tabell 3). Weichslers intelligensskala (5) viste en gjennomsnittsscore (standardavvik) på henholdsvis 10,51 (3,26), 10,00 (2,42) og 11,85 (2,83) i de tre gruppene. Den globale *p*-verdien fra enveis variansanalyse var 0,014. *P*-verdier for parvise sammenlikninger for noen alternative metoder er vist i tabell 1. Ved å bruke denne metoden ser vi at både anoreksigruppen og bulimigruppen fremstår som signifikant forskjellige fra kontrollgruppen ved signifikansnivå 5 %. Hvis man brukte Tukeys eller Dunnetts test, ville bare forskjellen mellom bulimigruppen og kontrollgruppen bli signifikant.

Kun ved tre grupper

Det må presiseres at den beskrevne metoden bare kontrollerer familievis feilrisiko ved tre grupper. Hvis man for eksempel sammenlikner tre forskjellige behandlinger mot en kontrollgruppe, er fire grupper involvert, og en slik prosedyre vil ikke kontrollere for familievis feilrisiko. For øvrig er metoden enkel å gjennomføre, har høy statistisk styrke, og kan alltid anbefales ved parvise sammenlikninger mellom tre grupper.

STIAN LYDERSEN

stian.lydersen@ntnu.no
er dr.ing. og professor i medisinsk statistikk ved Regionalt kunnskapssenter for barn og unge – psykisk helse og barnevern (RKBU Midt-Norge) ved Institutt for psykisk helse, NTNU.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- Lydersen S. Justering av *p*-verdier ved multiple hypoteser. Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141.
- Kirk RE. Experimental design. Procedures for the behavioral sciences. 4. utg. Thousand Oaks: Sage Publications, 2013.
- Levin JR, Serlin RC, Seaman MAA. Controlled, Powerful Multiple-Comparison Strategy for Several Situations. Psychol Bull 1994; 115: 153–9.
- Seaman MA, Levin JR, Serlin RC. New Developments in Pairwise Multiple Comparisons: Some Powerful and Practicable Procedures. Psychol Bull 1991; 110: 577–86.
- Weider S, Indredavik MS, Lydersen S et al. Intellectual function in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. Eur Eat Disord Rev 2014; 22: 15–24.

Tabell 1 Parvise sammenlikninger for Weichslers intelligensskala mellom personer med anoreksi (A), bulimi (B) og friske kontrollpersoner (K) (basert på data fra (5), tabell 3). Global *p*-verdi fra enveis variansanalyse var 0,014. Ujusterte *p*-verdier ble beregnet ved LSD (least significant difference), som er en generalisering av *t*-testen.

Par	Ujustert <i>p</i> -verdi		Justert <i>p</i> -verdi	
	LSD	Tukey	Dunnett	Maksimum av global og ujustert
A-B	0,422	0,701		0,422
A-K	0,038	0,094	0,069	0,038
B-K	0,005	0,013	0,009	0,014

Hør de nyeste episodene av Tidsskriftets podkast



EN KVINNE I 70-ÅRENE MED AKUTT BLINDHET

Gjester: Ruth Sletteberg og Wilhelm Sorteberg

VOLD MOT LEGER

Gjester: Sara Tellefsen Nøland og Reidar Tyssen

KLIMAKRISEN – ER DET HÅP?

Gjest: Dag O. Hessen

I tillegg forteller Are Brean annenhver uke om siste nytt fra internasjonale medisinske tidsskrifter.

Stetoskopet finner du der du lytter til podkast, på tidsskriftet.no/podkast eller via QR-koden til venstre



På sporet av en svunnen tid

– Er sykehusdriften kommet dit vi ville, eller har vi sporet av? Nils O. Lid mener han har opplevd gullalderen der alt vokste og forbedret seg, men den delvis pensjonerte overlegen kjenner nå på en tristesse og en oppgitthet over utviklingen.

Han tar imot i inngangen til Notodden sykehus ett minutt før tiden og viser vei inn på et bakrom på medisinsk poliklinikk, der interiøret ser ut til å ha stått ganske urørt siden han begynte her som overlege en i julidag i 1984. Han har ledet avdelingen støtt i vekstfaser og under trussel om nedleggelse. Nå er han delvis pensjonist, men trives for godt med indremedisinen til å gi seg helt.

– Jeg har opplevd en gullalder der alt vokste og utviklet seg. Det har vært en eventyrlig reise med faglige fremskritt og sykehuset som en fantastisk bedrift. Teknologien ble bedre og lettere tilgjengelig. Vi hadde stabil drift og utdannet egne spesialister, forteller han entusiastisk.

Han trekker frem historien om det lokale engasjementet, kronerulling og bystyret

som bevilget en million kroner for å få den første CT-maskinen til sykehuset i slutten av 1980-årene.

– Min kollega Borgar Flaaten overbeviste folk om behovet, og lokalmiljøet engasjerte seg, forteller han og lyser opp.

Han lener seg tilbake, kaster et blikk ut vinduet med utsyn mot inngangen til akuttmottaket der han har tatt imot dårlige pasienter fra Notodden og omegn i en årrekke. Indremedisineren har mye på hjertet. Som deltidspensjonist er det blitt mer tid til å reflektere.

– Til tross for at vi aldri har vært flere leger, finnes det få arenaer der vi drøfter de overordnede strukturene. Jeg kjenner på en tristesse og en oppgitthet over utviklingen. På mange måter har vi beveget oss fra å drive legekunst til å bli forbrukerkonsulenter for medisinsk velvære. Jeg tror mange

sykehusleger har en opplevelse av at de «bare jobber her», at de ikke har en reell påvirkningsmulighet – dessverre.

Kolleger forteller at han er opptatt av etikk, og at han ofte utfordrer dem på etiske betraktninger.

– Er medisinsk etikk blitt et fikenblad, eller er det et normdannende virkemiddel? Det er krav om etiske råd på sykehus, men hvor ofte har vi egentlig en lang diskusjon der vi kvalitetssikrer våre beslutninger ut ifra et etisk kompass?

Bordet er sirlig dekket, han har med kaffe på kanne, og kona Anne Kathrine har sendt med hjemmebakket eplekake med krem. Han trekker pusten.

– Også er det DRG-systemets forbannelse. Pasienten beskrives som ordremasse, og pasientbehandling er et middel til å nå økonomiske mål. Protosekirurgi ble børsvin-



neren, medisinsk vedlikeholdsbehandling ble det ikke, sier han og hever et øyebryn mens han tar en bit.

- God, ikke sant? Han smiler.
- Det er favorittkaken min.

Solidaritet i morsmelken

- Hvorfor skal du intervju meg, egentlig? Det er da ikke noe å skrive om meg?

Han virker oppriktig undrende. Av kolleger beskrives han imidlertid som en av bautaene som ivaretar høyt faglig nivå og stabilitet på et lokalsykehus som har vært under press i mange år. Lokale fastleger forteller at han har en ektefølt entusiasme for førstelinen og at han gjerne drar ut fra sykehuset for å møte fastlegene der de er. En fastlege i distriktet beskriver det som en uvurderlig støtte «å ha en Nils på laget».

Som leder beskrives han som en som får ansatte til å føle seg viktige, en som samler profesjoner og skaper et godt arbeidsmiljø, gjerne ved bruk av humor og morsomme historier man kan lære av.

Engasjementet for pasientene strekker seg ofte langt utover det medisinskfaglige.

Det sosiale engasjementet har vært der fra barnsben av.

- Moren min drømte om å bli bibliotekar, men det lot seg ikke gjøre, og hun ble hjemmeverende. Vi søsknene vokste opp i stor nøkternhet, og foreldrene våre lærte oss tidlig om solidaritet. De var opptatt av å stå opp for urett og å ta vare på andre, forteller han.

Klassereisen

Nils Opheim Lid ble født i Ulefoss i Telemark, som tredjemann i en søskenflokk på fire.

Selv ble han oppkalt etter morfaren fra Voss, som var fylkesagronom og reiste rundt og lærte bønder hvordan de kunne finne nyttevekster i naturen.

Faren arbeidet som journalist i Telemark Arbeiderblad (TA) frem til krigen brøt ut. Avisen ble stengt ned da redaksjonen ikke underla seg tyskerne. For å livnære familien ble faren skogsarbeider under Cappelen på Ulefoss og i Lunde. Faren søkte seg inn på jusstudiet i Oslo, og senere skulle han bli professor i landbruksrettsvitenskap.

I maidagene 1945 var faren med på å overta NRK, og han ble sekretær for kringkastingsjefen. Den nøkterne familien Opheim Lid flyttet dermed inn en statstjenestebolig på Bygdøy med seks mål tomt som blant annet hadde blitt brukt av Vidkun Quisling som feriebolig.

- Jeg er et såkalt «fredsbarn». I gutteklassen på Bygdøy folkeskole var vi 32 på det meste. Aldri hadde det vært et større kull, forteller han.



NILS OPHEIM LID

Født 2.3.1946 i Ulefoss i Telemark

Medisinsk embedseksamen, Royal College of Surgeons in Ireland 1972

Spesialist i indremedisin 1982

Spesialist i kardiologi 1983

Overlege ved Medisinsk avdeling, Notodden sykehus 1984

Sjeflege ved Notodden sykehus 1990–97

Avdelingsoverlege ved Medisinsk avdeling, Notodden sykehus 1996–2002

Tillitsvalgt i Overlegeforeningen i to perioder

Pensjonist og deltidsarbeidende overlege på Medisinsk avdeling, Notodden sykehus

En radikaler på Bygdøy

Den unge Nils skilte seg ut på flere vis på Bygdøy. Han var pasifist og aktiv i bevegelsen Nei til atomvåpen.

- Jeg hadde en medfødt ryggfeil, og dermed ble jeg heldigvis innkalt til Sivilforsvaret. Jeg har også en øyeskade, forteller han.

Da han var fire år skjøt han selv i øyet under lek med pil og bue hjemme i hagen. Øyeskaden førte til at han fikk grå stær på det ene øyet.

- Foreldrene mine slet med skyldfølelse for at de ikke hadde tatt meg til lege. De lurte alltid på om de kunne ha gjort noe for å forebygge at jeg fikk grå stær, forteller han.

Øyeskaden har ikke lagt noen store begrensninger på hverken privatliv eller karriere, men kirurgi fant han snart ut at det var greiest å holde seg unna.

- Avstandsbedømmelse er veldig vanskelig for meg. Når vi skulle lukke operasjonssåret, måtte jeg alltid legge hodet på skakke for å forsøke å få en oppfatning av hva som var riktig lengde på tråden. Det var ikke derfor jeg ga opp kirurgien, men det var helt klart en praktisk utfordring.

Da yrkesutdanning ble et tema i gymnas-tiden, fikk han støtte fra foreldre og søsken om å studere medisin, selv om det innebar å reise utenlands.

- Karakterene mine var middels, og jeg var veldig glad for å få studieplass i Dublin. Det var høye semesteravgifter, men med årene ble Lånekassen mer raus. Jeg hadde seks gode år i Irland, og det var vemodig å forlate landet. Jeg fikk med meg veldig mye mer enn «bare» legeutdannelsen. Dessuten rakk jeg å stemme nei til EEC i både Irland og Norge, utbryter han fornøyd.

- Ingen valgkrets i Norge hadde en høyere andel som stemte ja, så vi som stemte nei, kjente til hverandre. Det var herdende å være litt radikal på Bygdøy, sier han med et lite smil om munnen.

Epidemien som endret ham

Turnustjenesten ble gjennomført ved Bodø sykehus, før turen gikk til distriktstjeneste i Bø i Vesterålen. Han glemmer ikke de sterke kvinnene som ordnet opp uansett hva som skjedde i kommunen.

- Det var en helsesøster fra menighetssykepleierskolen som tok seg av det meste i kommunen som ikke ble håndtert av lege eller tannlege. Hun stelte døde, behandlet kroniske leggsår osv. Jeg tror nærmest arbeidet var et kall for henne, forteller han engasjert.

Sentralborddamene var også uunnværlig hjelp når legene måtte rykke ut til syke. Langs veien gikk det saueflokker, det var lite gatelys og mørkt midtvinters.

– Dette var en tid da vi opererte med sveive-telefon og sentralbord. Damene på sentralbordet fungerte som datidens GPS. De grep inn hvis vi kjørte feil, og det gjorde vi jo støtt, minnes han.

Sykehuslivet fortsatte som assistentlege og senere konstituert reservelege på Gravdal sykehus i Lofoten. På den tiden brøt det ut en meningokokkepidemi som rammet både Nordland, Troms og Finnmark, der over 30 mennesker døde av meningokokkmeningitt. Det satte varige spor hos den unge sykehuslegen.

– Det var mange barn som døde. Spesielt gikk det inn på meg at to brødre døde i løpet av en uke. Vi var ganske alene som sykehusleger. Vi hadde ikke barneavdeling i Bodø og måtte bare gjøre så godt vi kunne. Det var universitetssykehus i Tromsø, men det var ikke aktuelt med overflytning dit.

– Hvordan påvirket det deg?

– Jeg bestemte meg der og da for at jeg ikke ville bli pediater. Det var en veldig skremmende opplevelse å se hvor raskt friske barn kunne bli syke og dø, forteller han. Bekymringen hadde fått feste. Ulike scenarier for sykdom som kunne ramme barn, spilte seg ut i hodet. Pediater ble han ikke, men da Hallvard og Guro ble født med et par års mellomrom ble han likevel «huslege» for egne barn.

– På den tiden var vi nok alle leger for egen familie, det ble bare sånn. Helt heldig var det nok ikke, sier han, og minnes spesielt en gang sønnen fikk langvarig feber.

– Vi skjønnte ikke hva feberene kom av eller hvorfor det ikke gikk over. Jeg ble så bekymret at jeg dro ham med til fire ulike spesialister på samme dag. Dagen etter var feberen naturligvis borte, sier han og ler.

Rotfeste

– Jeg ble fort klar over at det var sykehuslege jeg ville være, og spesialiserte meg i indremedisin. At det også ble kardiologi, er egentlig tilfeldig. Jeg fikk jobb på gamle 8. avdeling på Ullevål sykehus som assistentlege. Der hadde jeg gode, formende år, minnes han.

Det var imidlertid vanskelig å få overlegetilling. I Oslo var det stillingsstopp, og det unge paret var opptatt av at barna skulle få vokse opp og føle tilhørighet til ett sted. Notodden hadde han reist gjennom fra barnsben av, på vei til Morgedal og Grønlihei, hvor foreldrene hadde hytte.

– Min kone, som er prestedatter, hadde sterke synspunkter på den saken. Hun hadde selv en rotløs oppvekst. Da Tidsskriftet annonserte ledig stilling som assisterende overlege på Notodden, var det en selvfølge at jeg søkte. Det var ikke så mange andre søkere, så jeg fikk tilbudet, sier han beskjedent.



Alle foto: Hilde Mesics Kleven

Kulturlivet i Oslo trekker likevel.

– Jeg vokste opp i et liberalt og kulturelt hjem med lett tilgang til teater og opera. Nå er vi faste abonnenter i operaen og ser mange teaterstykker i løpet av året. Veiene mellom Notodden og Oslo har blitt veldig gode, og kjøreturen hjem etter en forestilling går unna på 90 minutter, sier han ivrig.

– Jeg er ikke blitt patriot, altså, men har en sterk tilhørighet til byen, understreker han.

Samleren

Når man trer over dørstokken til overlegens hjemmekontor, vil man fort kunne snuble i en stabel av medisinske artikler og tidsskrifter om man ikke ser seg for. Kontoret hans på sykehuset er dessuten såpass rotete at turnuslegene har begynt å inkludere det i sitt faste rebusløp. «Hvem sitt kontor er dette?» lyder spørsmålet. Og alle vet svaret.

– Det er rett og slett litt kaotisk, må jeg innrømme. Jeg er en uforbederlig rotete. Problemet er at jeg har veldig vanskelig for å kvitte meg med ting. Spesielt er det umulig å kaste Tidsskrift for Den norske legeforening. Jeg har min egen variant av «hurtigarkivering», og har laget en haug med artikler jeg planlegger å lese, sier han og sukker.

Utfordringen ligger altså ikke i at han ikke leser artiklene, for det gjør han før eller siden, men at det er så mye han blir engasjert i samtidig. Ukens høydepunkt er fagbokanmeldelser og litteraturanmeldelsene i Klassekampen.

– Oftest leser jeg 5–6 bøker parallelt. Jeg er

lett å engasjere og lar meg stadig rive med i noe nytt og spennende. Jeg har forsøkt å begrense meg til én ting av gangen, men så klarer jeg ikke å stå imot fristelsen til å starte på noe annet, forteller han entusiastisk.

Den digitale tidsalderen har han imidlertid gjort sitt beste for å stå imot.

– I bilen hører jeg på lydbok, så litt moderne er jeg jo. Ellers har jeg forsøkt å unngå å bli særlig digital, til tross for at jeg var den første og eneste datatillitsvalgte på sykehuset i slutten av 1980-åra. Sykehuset skulle ta i bruk edb-systemer, og ingen andre ville, sier han.

– Det er en liten protest?

– Lenge insisterte jeg på å møte opp i banken fysisk for å betale fakturaene mine. Det gikk jo litt sport i det, og jeg tenkte at det der nettbankopplegget gidder jeg faen ikke. Til slutt ringte de fra lokalfilialen og insisterte på å gi meg privat opplæring i bruk av nettbank. Da ga jeg meg. Uansett mener jeg at det ikke er så farlig om jeg er litt hjelpeløs på akkurat dette. Alle andre kan det jo. Vi har dessuten en sønn som er dataingeniør. Han har tilgang til vår familie-pc og kan både veilede og overta når vi har satt oss fast.

Nils O. Lid samler sammen koppene og asjettene. Kveldssolen skinner inn gjennom vinduet. På medisinsk avdeling er det fortsatt noe å gjøre.

ANNE KATHRINE SEBJØRNSEN
annekaths@hotmail.com

Hva er en god lege?

En god lege er en lege som først ser hva slags lege pasienten trenger, og så går inn i den rollen.

Nylig ble jeg spurt om jeg kunne beskrive med tre ord hva som kjennetegner en god lege, som for eksempel *kompetent*, *lyttende* og *empatisk*. Men jeg kom til at det ikke er mulig, og kanskje heller ikke ønskelig, å gjøre en slik øvelse. Om man er en god lege, vil være avhengig av situasjonen, og ikke minst av pasienten. Noen pasienter foretrekker leger som kan være som en god venn eller nabo, som det er mulig å diskutere diagnostikk og behandling med. Andre pasienter vil helst ha en lege som er selvsikker, kategorisk og handlekraftig og som de kan se opp til. En god lege bør kunne spille flere roller.

I en klassisk artikkel fra USA beskriver forfatterne fire forskjellige legeroller langs et kontinuum som går fra en «kunden har alltid rett»-lege til en god gammeldags paternalist som bestemmer alt uten å snakke med pasienten (1). For hver enkelt pasient, og for hver enkelt lege, vil det også være stor individuell variasjon i hva som oppleves som godt, blant annet avhengig av diagnose, pasientens personlighet og sosioøkonomiske status samt pårørendes eventuelle medvirkning. Alt dette finnes der ute, i alle kombinasjoner.

«En god lege bør kunne spille flere roller»

Rollespill

For mange år siden var jeg lege på et legekantor for bostedsløse, på et sosialkantor og på arbeidsformidlingen – samtidig. Da hendte det at jeg traff den samme klienten på flere av disse stedene, og det var som å treffe helt forskjellige personer. Klienten ble kanskje overrasket over å treffe den samme legen flere steder i systemet, men vi gjennomførte likevel vårt rollespill. For lege-pasient-møtet er et klassisk rollespill der begge parter har definerte roller, bestemt av møtets hensikt. Men det er også et møte mellom to ikke-likeverdige parter, der pasienten er prisgitt legens bestemmelser. Ofte inngår det i legens rolle å være pasientens advokat eller samfunnets portvakt, ved å dokumentere behov for annen hjelp, medisinsk, sosialt eller økonomisk, som i mitt eksempel.

For nordmenn flest er nok en typisk lege allmennlegen, selv om bare vel 20 % av de yrkesaktive legene i Norge arbeider som fastleger. Det var nok også en slik lege de som stilte spørsmålet jeg innledet med, hadde i tankene. Vi har en stolt tradisjon med en landsdekkende legetjeneste, som nå dessverre begynner å skranke som følge av manglende vedlikehold og dårlig rekruttering. Dette står i motsetning til spesialisthelsetjenesten, der et stadig økende flertall av legene arbeider. Den er et pengesluk, blant annet fordi legeantallet vokser eksponentielt. Mens et viktig måltall utenfor sykehus er antall innbyggere per lege, er det i sykehuset mer aktuelt å snakke om antall leger per pasient. For pasienten som stadig møter nye leger, blir det vanskelig å spille lege-pasient-rollespillet.

Pasientkontakt

Når det blir stadig flere sykehusleger mens pasientantallet ikke endrer seg særlig, betyr det at hver enkelt lege får mindre direkte

pasienttid. Dette viser også våre tidsbrukundersøkelser. I likhet med alle oss andre tilbringer sykehuslegene stadig mer tid foran skjermen, særlig for å dokumentere og kvalitetssikre arbeidet de gjør. Men også det klassiske lege-pasient-rollespillet blir i økende grad virtuelt, noe som nødvendigvis vil påvirke rollene. Hva vil da kjenne-tegne en god lege? En med god datakompetanse? En som er fotogen? La oss håpe at dette nye kommunikasjonsuniverset også bringer noen fordeler, ikke bare distanse og fremmedgjøring.

«For nordmenn flest er nok en typisk lege allmennlegen»

Legeutdanningen er en grunnutdanning som gir store muligheter til videre spesialisering og differensiering. Selv allmennmedisin har for lengst blitt en egen spesialitet. Det er mulig å velge en karriere med lite eller ingen pasientkontakt, for eksempel innen grunnforskning eller administrasjon. Kanskje er det her en viss naturlig seleksjon i den forstand at medisinerer med dårlig klinisk kommunikasjonsevne velger en pasientfri karriere. Men dessverre finnes det også eksempler på at leger som ikke evner å forholde seg godt til pasienter, nettopp velger å gjøre det. *Disruptive physicians* er et tilbakevendende tema i internasjonal legeforskning: leger med inflaterte ego som ingen tør å korrigere. Flere av professorene som underviste vårt kull for over 50 år siden var nok blant disse. I dag vil en slik lege få problemer, ikke minst fordi det er lettere for pasienter og kolleger å melde fra om trakassering og annen uønsket atferd.

Mitt svar på hva som kjennetegner en god lege, vil ut fra dette derfor være betinget av arbeidssituasjon og grad av pasientkontakt. For en allmennlege eller privatpraktiserende spesialist med hovedsakelig én-til-én-pasientmøter, vil den viktigste egenskapen være evnen til først å se pasienten, så finne ut hva slags lege akkurat denne pasienten trenger der og da, for deretter å gå inn i denne rollen, enten det er som kamerat, konsulent eller paternalist. For alle leger er det viktigste etter min mening å være seg bevisst sitt profesjonelle etiske ansvar. Selv om både helsepersonelloven (der leger yrket er sidestilt med 28 andre helseyrker) og demografien (hver 150. innbygger er nå lege) forteller oss at det ikke lenger er noe spesielt å være lege, er det likevel det. Folk vil gjerne at det skal være det. Min definisjon på en lege er derfor:

En lege er et helt vanlig menneske som det forventes noe mer enn vanlig fra.



OLAF GJERT AASLAND
olaf2306@gmail.com
Foto: Einar Nilsen

LITTERATUR

- 1 Emanuel EJ, Emanuel LL. Four models of the physician-patient relationship. *JAMA* 1992; 267: 2221–6.

Kan legers utbrenthet påvirke pasientbehandlingen?

Leger som opplever arbeidsrelatert stress og utbrenthet, rapporterer selv at lege-pasient-kommunikasjonen påvirkes. Men hvis man bruker observerbare mål, er ikke sammenhengene så tydelige.

Flere studier viser en sammenheng mellom en krevende arbeids-situasjon med utvikling av stressrelaterte tilstander og legers opplevelse av mer krevende lege-pasient-relasjon og mindre evne til empati (1). Noen pasienter har rapportert mindre tilfredshet med behandling fra utbrente leger, andre har beskrevet at de opplevde mer empati, mens andre ikke har sett noen sammenheng (2). Vi vet imidlertid lite om relasjonen mellom utbrenthet og observerbare behandlingseksekvens. To medisinstudenter i Oslo har derfor gjort en litteraturgjennomgang (3).

Utbrenthet er et resultat av langvarig stress. Den vanligste definisjonen av utbrenthet beskriver en tiltagende følelsesmessig utmattelse, utvikling av emosjonell distansering (der man i mindre grad orker å være empatisk), og etter hvert opplevd redusert kapasitet og effektivitet i eget arbeid (4). Utvikling av utbrenthet går ofte over lang tid og kan etter hvert utvikles til en utmattelsesdepresjon.

«Det kan være flere grunner til at man i de fleste studiene ikke ser sammenhenger mellom utbrenthet og observert pasient-behandling»

Sprikende funn

Da man undersøkte om det er forskjeller i behandlingskvalitet gitt av utbrente leger sammenlignet med andre leger, sprikte funnene. I fire studier fant man en sammenheng, mens man i seks studier ikke kunne påvise det (3).

Blant de fire studiene med signifikante funn var det to som viste at utbrenthet var forbundet med økt grad av henvisning av pasienter fra primærhelsetjenesten til spesialisthelsetjeneste. I én studie fant man en assosiasjon mellom utbrenthet og økt dødelighet på



Foto: BrianAJackson/iStock

intensivavdeling, og i én studie at flere pasienter byttet lege hvis allmennpraktikeren var utbrent.

Mulige forklaringer

Det kan være flere grunner til at man i de fleste studiene ikke ser sammenhenger mellom utbrenthet og observert pasientbehandling. Én viktig forklaring kan være at leger trolig strekker seg langt for å ivareta behandlingskvaliteten, også når de selv opplever stor grad av stress og utbrenthet.

Det er også verdt å merke seg at studiene omfattet kun observerbare forskjeller i behandlingskvalitet. Dette sier ikke noe om viktige deler av pasient-lege-forholdet, slik som pasienttilfredshet eller kvaliteten på kommunikasjonen.

Ved alvorlig utbrenthet/utmattelsesdepresjon er legen kanskje sykmeldt. Sykmeldte leger er ikke inkludert i de aktuelle studiene. Konsekvenser for pasientbehandling som er forårsaket av at legen er sykmeldt og ikke til stede på arbeidsplassen, er dermed ikke blitt undersøkt.

KARIN ISAKSSON RØ

karin.ro@lefo.no

er ph.d. og seniorforsker/lege ved LEFO – Legeforskningsinstituttet.

LITTERATUR

- 1 Angerer P, Weigl M. Physicians' psychosocial work conditions and quality of care: a literature review. *Prof Professionalism* 2015; 5: 960.
- 2 Rathert C, Williams ES, Linhart H. Evidence for the quadruple aim: a systematic review of the literature on physician burnout and patient outcomes. *Med Care* 2018; 56: 976–84.
- 3 Mangory KY, Ali LY, Rø KI et al. Effect of burnout among physicians on observed adverse patient outcomes: a literature review. *BMC Health Serv Res* 2021; 21: 369.
- 4 Maslach C, Leiter MP. Understanding burnout: New models. I: C. L. Cooper CL, Quick JC, red. *The handbook of stress and health: A guide to research and practice*. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2017: 36–56.

Forskning som unndrar seg etterprøving

Forskning som ikke blir publisert i vitenskapelige tidsskrifter, omtales på engelsk som stealth research. Hva skal vi kalle det på norsk?

I 2003 startet Elizabeth Holmes, bare 19 år gammel, legemiddelselskapet Theranos – navnet var satt sammen av *therapy* og *diagnosis* (1). Firmaet tilbød en ny og revolusjonerende metode for å teste for en rekke sykdommer, ved hjelp av en dråpe blod og en maskin kalt Edison (2). Hun fikk med seg kjente navn i amerikansk politikk og samfunnsliv og ble USAs yngste selvgjorte kvinnelige milliardær. På det meste var Theranos verdsatt til ni milliarder dollar (3). Selskapet kvalifiserte dermed til betegnelsen *enhjørning* (engelsk: *unicorn*), det vil si en oppstartsbedrift verdsatt til over én milliard dollar (4).

Dessverre var det hele en bløff. Teknologien hadde aldri fungert, og Holmes møter høsten 2021 i retten siktet for «massiv svindel». Hun risikerer inntil 20 års fengsel dersom hun blir funnet skyldig (3). Hvordan kunne det skje? Fagfolk har påpekt at metoden og bruken av den aldri ble publisert i fagfellebaserte vitenskapelige tidsskrifter. Slik publisering ville trolig ha avdekket problemer og hindret at saken endte i en skandale (2).

«Stealth research er definert som forskning som ikke er kommunisert i fagfellevurdert forskningslitteratur»

Theranos er bare ett av mange eksempler på at angivelige medisinske gjennombrudd blir lansert utenfor vitenskapelige tidsskrifter (4, 5). Når forskningsresultater ikke blir presentert for et vitenskapelig publikum, forblir mye uklart. Det blir gjerne en miks av påstått briljante ideer, aggressiv markedsføring og opphaussing i massemediene (6, 7). Slik virksomhet er ikke ny. Militær forskning blir ofte utført på denne måten, og atombomben er et viktig eksempel.

Virkelig banebrytende nyskaping – innovasjon, som det ofte kalles – er sjelden. Kun



Elizabeth Holmes (f. 1984) ble omtalt som den neste Steve Jobs, men må nå møte i retten anklaget for «massiv svindel». Foto: Yichuan Cao / NTB

en liten del av alle glupe ideer overlever grundig granskning (6). Så lenge denne typen forskning holder seg i skyggene, utenfor vitenskapelig kompetent vurdering, vil det ikke være mulig for investorer, leger, pasienter eller publikum å vurdere om innovasjonen er verdt ni milliarder, ni hundre millioner eller ni dollar (6).

Stealth på norsk

Stealth research er definert som forskning som ikke er kommunisert i fagfellevurdert forskningslitteratur (1). Men hva betyr egentlig *stealth* i denne sammenhengen, og hva skal *stealth research* kalles på norsk?

I ordboka står det at *stealth* kan ha to betydninger (8): det å liste eller snike seg og det å være usynlig. Hvis man gjør noe *by stealth*, så gjør man det i smug, i hemmelighet, i det stille. I militæret må man ofte det, og her finner vi eksempler som *stealth airplane*, et «usynlighetsfly» som er vanskelig å oppdage på radar (9). Slike fly er et eksempel på *stealth technology* eller usynlighets-teknologi, der man bruker materialer og former som gjør objektet vanskelig å oppdage. Adjektivet *stealthy* handler om noe ubemerket eller hemmelig: *She gave him a stealthy glance* betyr at hun ga han et stjålet blick (8).

Stealth research kunne oversettes med

forskning i smug, forskning i hemmelighet eller usynlighetsforskning. Det beste er nok heller å beskrive kort hva slik forskning er, nemlig *forskning som unndrar seg etterprøving*.

ERLEND HEM

erlend.hem@medisin.uio.no
er instituttssjef ved Legeforskningsinstituttet, professor ved Universitetet i Oslo og leder av Gruppe for norsk medisinsk fagspråk.

LITTERATUR

- Ioannidis JP. Stealth research and Theranos: reflections and update 1 year later. *JAMA* 2016; 316: 389–90.
- Schwettmann L, Eikeland J. Forenklet laboratoriediagnostikk. *Tidsskr Nor Legeforen* 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.17.1097.
- Kaspersen L. Hun sto bak et av tidenes mest skandaløse oppstartsselskaper – nå er rettsaken utsatt i fire måneder. *Dagens Næringsliv* 20.12.2020. Lest: 20.12.2020.
- Cristea IA, Cahan EM, Ioannidis JPA. Stealth research: Lack of peer-reviewed evidence from healthcare unicorns. *Eur J Clin Invest* 2019; 49.
- Hem E. Børsrakett forlenger livet? *Tidsskr Nor Legeforen* 2011; 131: 1985.
- Ioannidis JP. Stealth research: is biomedical innovation happening outside the peer-reviewed literature? *JAMA* 2015; 313: 663–4.
- Carreyrou J. Bad blood: secrets and lies in a Silicon Valley startup. New York: Alfred A. Knopf, 2019.
- Stor engelsk-norsk ordbok. Lest: 20.12.2020.
- Teknisk engelsk-norsk ordbok. Lest: 20.12.2020.

Et bandasjetips

Ikke så rent sjelden finner vi i Tidsskriftets arkiv innlegg fra leger som har funnet på eller lært noe lurt som kan hjelpe andre leger i sitt virke. I Tidsskriftet nr. 24/1919 kan vi lese et tips om en «plasterkorsetbandage» fra en Oslolege (Tidsskr Nor Lægeforen 1919; 39: 982-4).

JULIE DIDRIKSEN

julie.didriksen@tidsskriftet.no
Tidsskriftet

Plasterkorsetbandage for underarm og haand.

Demonstration ved Nordisk kirurgisk forenings møte i Kristiania 1919.

Av H Huitfeldt, Kristiania.

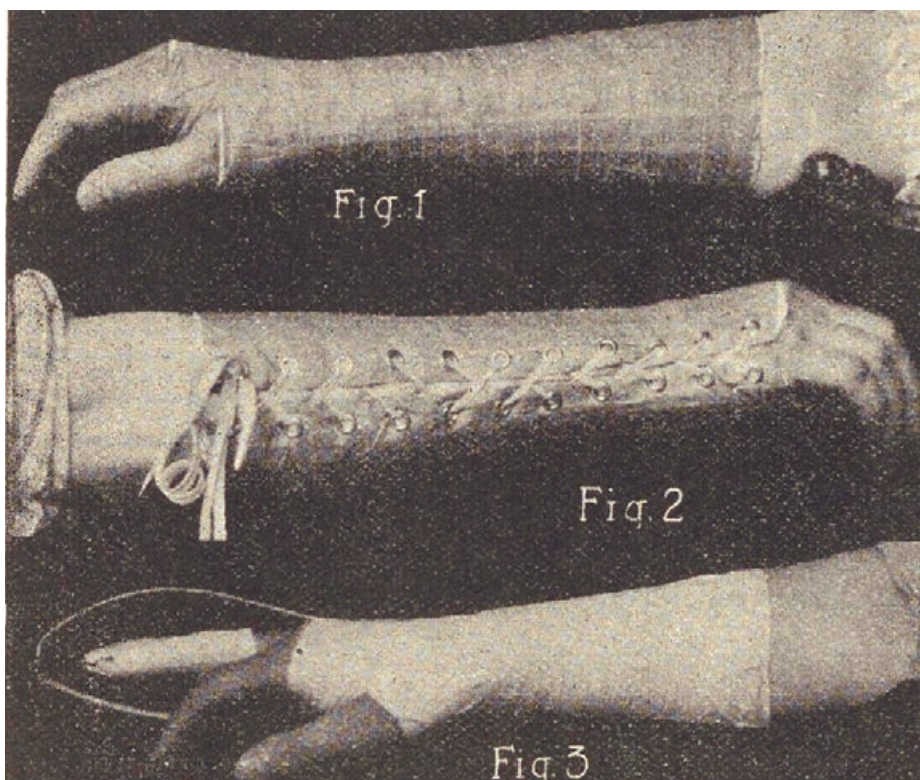
Jeg skal faa fremvise en immobiliserende bandage for underarm og haand, som jeg i en række tilfælder har fundet mig vel tjent ved.

Bandagen lægges av plaster og vanlige korsetpinder: 1) Først lægges et lag plaster, med smørsiden ut, dækkende hele det parti, som skal immobiliseres; 2) dernæst anbringes et tilstrækkelig antal korsetpinder av passende længde og bredde, med 1 à 2 xm.s afstand og 3) derpaa et nyt plasterlag, med smørsiden ind, - og bandagen er færdig. (Fig 1).

Ønsker man bandagen avtagbar - for massage eller solbehandling, klippes den simpelthen op mellem to korsetpinder og sendes til bandagist eller skomaker, som sætter i ringer eller hegter for snøring. (Fig 2).

«Ogsaa som strækbandage ved brudd av falanger eller metakarpalben egner plasterkorsetbandagen sig»

Ogsaa som strækbandage ved brudd av falanger eller metakarpalben egner plasterkorsetbandagen sig. Man anvender da korsetpindernes fjærende evne til at utføre strækken, idet man anbringer en korsetpinde paa bøie- og en paa strækkesiden av armen, mellem to plasterlag, som ovenfor anført. De valgte pinder maa være saa lange, at de raker et godt stykke foran den finger, hvorpaa strækken skal appliceres, og maa være nogenlunde kraftige. De 4 ender av pinderne, som bør være gjennomhullet, til toppen av en paa fingeren anbragt plastersmuk, under spænding av korsetpinderne, som nu virker som fjærer. (Fig. 3).



Illustrasjon fra faksimile.

Bandagen bør læges henimot albuen for at gi god støtte for fjærene, og den øvre rand av plasteret brettes godt omkring korsetpindernes øvre ender, saa at disse ikke glir under strækken og trykkes ut av bandagen. For at skaffe godt fæste mot armens hud kan et par strimler i inderste plasterlag lægges med smørsiden ind mot huden.

Indikationerne er frakturer av underarms-, haandrot-, mellemhaandsben og falanger samt kronisk betændelser i haand og underarm. Foruten at erstatte gipsbandage i en række tilfælder har bandagen en væsentlig betydning ved kroniske lidelser, hvor den, forsynt med snøring, kan træde istedenfor de kostbare og vanskelig erholdelige lærkapsler, som maa forfærdiges av bandagist og tar lang tid at lage.

En plasterkorsetbandage kan lægges paa 10 à 15 min., og det nødvendige materiale, plaster og korsetpinder, er overlat let at erholde.

NB. Læg ikke denne, likesaalitt som nogen

anden uefterlig bandage paa en arm, hvor hævelsen er tiltagende og læg den i det hele ikke for stramt, hvad man er tilbøielig til, naar plastery lægges turvis om armen direkte fra plastersnellen. Bruk smale plasterstrimler, da sitter bandagen bedst. Anvend ved frakturer heller en skinnebandage de første 1-3 dage og gaa saa over til plasterkorsetbandagen.

«Foruten at erstatte gipsbandage i en række tilfælder har bandagen en væsentlig betydning ved kroniske lidelser»

Fordelene ved bandagen er, at den er let og behagelig at bære, er litet synlig og tillater - hvor det for øvrig er at anbefale - armens og haandens bruk.

Helsespråk i klarspråk



HELSESPRÅK

Erlend Hem, Magne Nylenna, red
223 s, ill. Oslo: Tidsskriftet
Michael, 2021. Pris: åpent
tilgjengelig på www.michaeljournal.no
ISBN 978-82-92871-77-5

Professoren i hematologi raljerte over vestlendingen som under patologieksamen kikket i mikroskopet og såg «berre prikkar». Han strauk med glans. Det var ikkje synet eller mikroskopet det var noko gale med, det var språket. Han forstod ikkje at det var lymfocytter han såg.

Det er sjølvinnlysande at skal du lære deg

hematologi, må du lære deg kodesettet for hematologi. Det er også sjølvinnlysande, men nettopp derfor også skjult for dei fleste, at det gjeld for heile medisinen. I alle krikar og kroker av helsevesenet både begynner det og sluttar det med språket. Medisin er også språk. Derfor er det på høg tid at det blir produsert forskning og litteratur om dette.

Erlend Hem og Magne Nylenna viser at dei tar dette på fullt alvor. Dei har redigert ei bok på 23 kapittel og er sjølv medforfattarar saman med 26 andre bidragsytarar. Vi får ei innføring i språk generelt og det medisinske fagspråket spesielt, med referanse til språkfilosofi og generell kommunikasjonsteori.

Direktoratet for e-helse arbeider med å innføre eit felles helsespråk. SNOMED CT er ein internasjonal, klinisk, tverrfagleg og maskinlesbar terminologi med over 350 000 omgrep som er sett i ein definert relasjon til kvarandre. Dette er greitt å vite når vi som brukarar kanskje slit med å finne den rette koden og gjerne ønskjer ein annan, eigenprodusert kode.

Klart språk er ikkje ein floskel. Det er ikkje

sjølv sagt at vi bruker eit klart språk når vi snakkar eller skriv. Klarspråk er blitt eit krav til helseføretaka, ikkje minst etter innspel frå ulike brukarutval, og det er også det som er den raude tråden i boka.

Når eg les nye bøker, les eg siste kapittel først. Denne boka sluttar med ti tesar om klart språk. Johan L. Tønnesson klarer på få sider både å fortelje og å vise, ved å inkarnere Espen Rostrup Nakstad som eit klart språk i ein naturbegava kropp, at klart språk ikkje er enkelt. Men klart språk er både ønskeleg og mogeleg.

Boka har få illustrasjonar, men enkelte bra bilete. Ho overlevde ikkje mi lesing. Sidene ramla frå kvarandre før eg var ferdig med alle tekstane. Men noko må ein ofre skal ein få eit produkt som er miljømerka. Alle som er opptatt av helseformidling, bør lese denne boka. Om de ikkje orkar 220 sider, les dei siste ti først.

JOHN NIKOLAUS NESSA

Pensjonert fastlege i Hjelmeland



Abonner på Tidsskriftets nyhetsbrev

HOLD DEG OPPDATERT

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

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

 Tidsskriftet

UNIVERSITETET I OSLO

www.med.uio.no/disputaser/



PASQUALE KLEPP

Colorectal cancer in Ulcerative Colitis. A prospective study of clinical and biological markers in population based cohorts. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 16.9.2021.

Bedømmelseskommité: Tine Jess, Statens Serum Institut, Danmark, Arne Sandvik, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og Øyvind Holme, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.
Veiledere: Stephan Brackmann, Bjørn Moum og Morten Vatn.

SØREN TORBEN (TOTO) MANTHEY
HØLMEBAKK

Re-appraisal of prognostic factors in primary gastrointestinal stromal tumour. Refining definitions. Hølmebakk disputerer for graden dr.philos. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 24.9.2021.

Bedømmelseskommité: Carol Swallow, University of Toronto, Canada, Robin L. Jones, The Institute of Cancer Research, London, Storbritannia, og Tom Mala, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

TOMMY FRØSETH AAE

Surgical aspects and microRNA in knee cartilage pathology. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 24.9.2021.

Bedømmelseskommité: Sally Roberts, Robert Jones and Agnes Hunt Orthopaedic Hospital, Storbritannia, Sigbjørn Dimmen, Lovisenberg diakonale sykehus, og Anne Eskild, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Øystein Bjerkestrand Lian, Per-Henrik Randsborg, Asbjørn Årøen, Jan E. Brinchmann og Lars Engebretsen.

LISE BENEDIKTE WENDT RÆDER

Ankle fractures with associated syndesmotic injuries. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 30.9.2021.

Bedømmelseskommité: Scott Ellis, The Hospital for Special Surgery, New York, USA, Hendrik Frølich Stange Fuglesang, Akershus universitetssykehus, og Inger Holm, Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Wender Figved, Jan Erik Madsen og Mette Renate Andersen.

TRYGV E LOFTERØD

Lifestyle, lipids, metabolic factors, ethnicity and breast cancer. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 30.9.2021.

Bedømmelseskommité: Michael Leitzmann, Universität Regensburg, Tyskland, Marianne Ewertz, The University of Southern Denmark, Odense, Danmark, og Stein Kvaløy, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Inger Thune, Erik Andreas Wist og Jon Brinchmann Reitan.

TRINE HOLT EDWIN

Trajectories and risk factors of dementia progression. Utgår fra Institutt for helse og samfunn. Disputas 1.10.2021.

Bedømmelseskommité: Hanneke Rhodius-Meester, Amsterdam UMC, Nederland, Kaisu Pitkälä, Department of General Practice and Primary Health Care, University of Helsinki, Finland, og Christofer Lundqvist, Universitetet i Oslo.

Veileder: Anne-Brita Knapskog.

HÅVARD FRETHEIM

Aiming for better care – novel treatment strategies in Systemic Sclerosis. Utgår fra Institutt for klinisk medisin. Disputas 1.10.2021.

Bedømmelseskommité: Michael Kreuter, University Clinic Heidelberg, Tyskland, Marie-Elise Truchetet, Bordeaux University Hospital, Frankrike, og Michael Brethauer, Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo.

Veiledere: Anna-Maria Hoffmann-Vold og Øyvind Molberg.

UNIVERSITETET I BERGEN

www.uib.no/info/dr_grad/



BJARTE ALMÅS

On the Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Upper Tract Urothelial Carcinoma. Utgår fra Klinisk institutt 1. Disputas 17.9.2021.

Bedømmelseskommité: Ulla Nordström Joensen, Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Danmark, Christoph Muller, Senter for kreftbehandling, Sørlandet sykehus, og Jon-Helge Angelsen, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Christian Beisland og Ole Johan Halvorsen.

IDA MARIE HOEL

Challenges in diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. Utgår fra Institutt for global helse og samfunnsmedisin. Disputas 23.9.2021.

Bedømmelseskommité: Professor Isik Somuncu Johansen, Syddansk Universitet, Danmark, Ulf Reidar Dahle, Folkehelseinstituttet, og Sven Gudmund Hinderaker, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Tehmina Mustafa, Harald Gotten Wiker og Lisbet Sviland.

HILDE YTRE HAUGE SMELAND

Role of integrin $\alpha1\beta1$ in breast cancer. Utgår fra Institutt for biomedisin. Disputas 24.9.2021.

Bedømmelseskommité: Karin Jirstrom, Lunds Universitet, Sverige, Elin Synnøve Hadler-Olsen, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet, og Arne Tjølsen, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Linda E. Birkhaug Stuhr, Lars A. Akslen, Donald Gullberg og Rolf K. Reed.

ELISABETH MARIE STRØMME

Changes in health among Syrian refugees. A prospective study along the migration trajectories from the Middle East to Northern Europe. Utgår fra Institutt for global helse og samfunnsmedisin. Disputas 24.9.2021.

Bedømmelseskommité: Samer Jabbour, American University of Beirut, Libanon, Kathryn Hoffmann, Medical University of Vienna, Østerrike, og Reidun L.S. Kjøme, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Esperanza Diaz, Bernadette Kumar og Lars Thore Fadnes.

ELISABETH KJELSVIK STEINSVIK

Gastric dysmotility and visceral hypersensitivity – an ultrasound approach to functional GI disorders and diabetic gastroparesis. Utgår fra Klinisk institutt 1. Disputas 24.9.2021.

Bedømmelseskommité: Kristine Lillestøl, Oslo universitetssykehuset, Asle Medhus, Oslo universi-

tetssykehuset, og Jon-Helge Angelsen, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Odd Helge Gilja og Trygve Hausken.

EIRIK JOAKIM TRANVÅG

Precision and Uncertainty. Cancer biomarkers and new perspectives on fairness in priority setting decisions in personalized medicine. Utgår fra Institutt for global helse og samfunnsmedisin. Disputas 24.9.2021.

Bedømmelseskommité: Berit Bringedal, LEFO – Legeforskningsinstituttet, Bjørn Morten Hofmann, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og Stefan Hjörleifsson, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Ole Frithjof Norheim, Roger Strand, Trygve Ottersen og Lars Andreas Akslen.

DAVID ERIK FORSSE

Novel preoperative biomarkers and evaluation of altered treatment strategies to improve outcome for

endometrial cancer patients. Utgår fra Klinisk institutt 2. Disputas 1.10.2021.

Bedømmelseskommité: Francesco Fanfani, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italia, Annika Auranen, University of Turku, Finland, og Stian Knappskog, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Camilla Krakstad og Jone Trovik.

CARLOS GOMES VARELA

Unmet Surgical Need in Malawi. Utgår fra Institutt for global helse og samfunnsmedisin. Disputas 4.10.2021.

Bedømmelseskommité: Jon Øyvind Odland, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Johanne Sundby, Universitetet i Oslo, og Anne Kjersti Dal-tveit, Universitetet i Bergen.

Veiledere: Bente Moen, Asgaut Viste, Sven Young, Nyengo Mkandawire og Reinou Groen.



Det skapende universitet

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

BODIL KAROLINE RAVN MUNKVOLD

Variations in the current management of diffuse low-grade gliomas and aspects of intraoperative tumor delineation based on neuroimaging. Utgår fra Institutt for nevrologi og bevegelsesvitenskap. Disputas 17.9.2021.

Bedømmelseskommité: Anders Rosendahl Korshøj, Aarhus University, Danmark, Angelika Sorteberg, Universitetet i Oslo, og Titto Idicula, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Ole Solheim, Ingerid Reinertsen og Asgeir Jakola.

AXEL NYMAN

Melatonin treatment for neonatal hypoxic ischemic brain injury – Translational barriers and how to break them. Utgår fra Institutt for sirkulasjon og billediagnostikk. Disputas 24.9.2021.

Bedømmelseskommité: Olivier Baud, Hôpitaux Universitaires de Genève, Université de Genève, Sveits, Rønnaug Solberg, Department of Paediatric Research, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, og Ragnhild Støen, Institutt for klinisk og molekylær medisin, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Veiledere: Marius Widerø og Sjoerd Hak.

OTTO WALDEMAR STEENFELDT-FOSS



Otto W. Steinfeldt-Foss døde 17. august. I 1991 ble han valgt som første leder av Legeforeningens utvalg for menneskerettigheter, et utvalg han som leder av Norsk psykiatrisk forening hadde tatt initiativ til.

Legers etiske forpliktelse til å behandle alle pasienter likt uavhengig av etnisk og nasjonal bakgrunn var grunnlaget for Ottos legegjerning. Han var overbevist om at helse kan være et utgangspunkt for å skape kontakt mellom parter i en konflikt, og leger og legeforeninger kan spille en rolle i freds-skapende virksomhet.

Menneskerettighetsutvalget ble opprettet samtidig som konflikten i det tidligere Jugoslavia blusset opp. Utvalget arrangerte en idékonferanse om medisinsk virksomhet

og menneskerettigheter i Oslo i mai 1993 der situasjonen i det tidligere Jugoslavia var tema. Otto mente at Legeforeningen kunne ta initiativ til å samle legeforeningene fra de nye republikkene i den hensikt å gjenopprette kontakten og diskutere den humanitære situasjonen for sivilbefolkningen.

Med støtte fra Utenriksdepartementet ble det første møtet holdt på Soria Moria i september 1993, og representanter fra alle legeforeningene deltok. Deltakerne representerte land som enten nylig hadde vært i krig med hverandre eller fortsatt var det, og noen var bitre over å ha blitt sviktet av sine kolleger i en vanskelig tid. Til tider var stemningen anspent, og noen delegasjoner truet med å forlate rommet. Da kom Ottos faglige og diplomatiske evner til sin rett, og i sluttdokumentet forpliktet alle foreningene seg til å bidra til at humanitær hjelp skulle komme fram til sivilbefolkningen. Ikke minst takket være Ottos utrettelige innsats utviklet det seg et bedre samarbeid mellom partene, som la grunnlaget for å gjenoppta kontakt da krigene tok slutt.

På begynnelsen av 2000-tallet ønsket krefter innenfor Verdens psykiatريفorening (WPA) å ekskludere den kinesiske psykiatريفoreningen. Den ble beskyldt for å misbruke psykiatrien. Otto hadde en sentral rolle i WPA og mente det var bedre å holde kine-

serne innenfor foreningen for å påvirke. Hans linje vant fram, og etter avtale med den kinesiske psykiatريفoreningen ledet han en granskningskommisjon til Kina for å undersøke forholdene. Kommisjonen fant stor grad av feildiagnostiseringer, men ingen indikasjoner på systematisk misbruk av psykiatriske diagnoser. Det ble inngått en avtale mellom WPA og den kinesiske psykiatريفoreningen om et systematisk utdanningsprogram om etiske og diagnostiske problemstillinger i psykiatrien. Denne avtalen la grunnlaget for samarbeidsprosjektet mellom den kinesiske psykiatريفorening og Legeforeningen ved Menneskerettighetsutvalget om etikk- og menneskerettigheter i psykiatrien, finansiert av Utenriksdepartementet.

Otto trodde mer på inkludering og samarbeid enn eksklusjon og boikott. Det gikk igjen i hele hans virke som lege. Rett til helse er en menneskerettighet, og det var retnings-givende for hans internasjonale engasjement.

På vegne av Legeforeningens utvalg for menneskerettigheter 1991–2011

**BJØRN OSCAR HOFTVEDT,
CAMILLA STOLTENBERG, SVERRE VARVIN,
ELINE THORLEIFSSON**

OTTO WALDEMAR STEENFELDT-FOSS

En bauta i norsk og internasjonal psykiatri har forlatt oss. Otto Steinfeldt-Foss sovnet stille inn 17. august i år i en alder av nesten 90 år.

Otto ble født i Oslo 27.10.1931. Etter videregående skole studerte han i Sveits og tok medisinsk embetseksamen i 1957. Sin psykiatriske karriere startet han på Dikemark sykehus i 1960. Der var han en drivende kraft i rehabiliteringsprogrammer for kronisk psykotiske pasienter som hadde blitt forpleiet i sykehjem eller privat omsorg over lang tid.

I årene 1968–69 var han WHO-fellow ved Harvard University, deretter hadde han stilling i Helsedirektoratet under Karl Evang, før han ble tilsatt som assisterende overlege på Psykiatrisk avdeling B ved Ullevål syke-

hus. Etter dette bekledd han i seks år stilling som Statens overlege i psykiatri i Helse-direktoratet. Der så han behovet for en reorganisering av omsorgen for de farlige psykiatriske pasientene. Dette rakk han ikke å fullføre før Reitgjerdet-skandalen.

I 1981 ble han administrerende overlege ved Studentenes helsetjeneste ved Universitetet i Oslo, der han ble til pensjonsalder i 2001. Han fungerte både som psykiater og allmennpraktiker, idet han allerede hadde kvalifisert seg til spesialiteten i allmennmedisin og sosialmedisin, i tillegg til psykiatri.

Han har i mange år kjempet for psykiatriske pasienters verdighet og menneskerettigheter, og for det mottok han både nasjonale og internasjonale hedersbevisninger. I 2002 ble han slått til Ridder av St. Olavs orden, og i 2005 ble han tildelt den prestisjetunge Jean Delay-prisen for sin helhjertede innsats for bedring av menneskerettighetene innen psykiatrien i internasjonal måle-

stokk. World Psychiatric Association omtaler selv prisen som psykiatriens nobelpris.

Hans mange verv var bl.a. medlem av Legeforeningens landsstyre, leder av Norsk psykiatrisk forening, leder av Legeforeningens psykoterapiutvalg, leder av Legeforeningens menneskerettighetsutvalg og leder av det første stimuleringsprogrammet for norsk psykiatrisk forskning.

«I vårt arbeid er vi først og fremst til for våre pasienter», var et motto han fulgte hele sitt yrkesaktive liv.

Otto Steinfeldt-Foss etterlater seg et tomrom i sitt vidstrakte nettverk, både innen fagkretser og sosialt. Vi kolleger som har stått han nær, har lært han å kjenne som en god og trofast venn med et kunnskapsforråd og en livserfaring som går utenpå det meste.

Våre tanker går til hans nærmeste familie, og vi lyser fred over hans minne.

**PER VAGLUM, FINN STENSTAD,
BJØRN GUNBY, JON RUD, TORE GUDE**

GUNNAR HAUKENES



Ein nestor i norsk virologi, tidlegare professor og overlege Gunnar Haukenes er gått bort. Han var ein sympatisk og dyktig forelesar og forskar med stor kunnskap som kom mange til nytte.

Haukenes døde 21. august 2021 etter eit kort sjukeleie. Han var fødd i Arendal i 1927 og var gåverik intellektuelt og musikalsk. Valet stod mellom pianistkarriere eller legeutdanning. Det vart medisinsk embets-eksamen i Oslo i 1951.

Han vart assistentlege ved Bakteriologisk avdeling (bakteriologi og serologi) ved Gades institutt i Bergen i 1956. Haukenes starta mikrobiologisk forskning i Allégaten

49, som var viktig for oppbygginga av mikrobiologiske og immunologiske fagfelt i Bergen.

I 1962 forsvarte han doktorgraden *Immunochemical studies on Polysaccharide A from Staphylococcus aureus* og følgde opp med vidare bakteriologiarbeid.

Haukenes sin faglege identitet er imidlertid knytt til oppbygging av virologisk forskning og diagnostikk i Bergen, med studiar av influensavirus, rubellavirus, meslingvirus og hiv.

I 1966 vart Viruslaboratoriet oppretta i dagens Armauer Hansens hus, leia av Haukenes som dosent ved Avdeling for mikrobiologi og immunologi og overlege i virologi ved Haukeland sjukehus. Her bygde Haukenes opp virologisk forskning og diagnostikk i Bergen, frå 1972 med professorat i virologi.

Med aidsepidemien vart virologien eit topprioritert forskingsfelt. Forskringsrådet vedtok, som si største enkeltsatsing til då, å opprette eit nasjonalt senter for virologisk forskning i 1988. Haukenes vart første leiar, med ei rekke virologiske bidrag av internasjonalt format frå miljøet.

Utover 1990-åra gjennomgjekk virusdia-

gnostikken ein revolusjon, med påvising av arvestoff frå virus som alternativ til serologi. Haukenes la framstyt til rette for dette. Han leia vidare- og etterutdanningskurs for legar, kalla «Nytt om virus – og nye virus», var redaktør for APMSIS og forfatta lærebøker.

Kunnskapsregisteret i medisinsk mikrobiologi var kolossalt og han vart omtala som ein av Skandinavias fremste virologar i si tid. Dei som banka på kontordøra hans, møtte alltid ein sympatisk mann med stor integritet, og dei kunne som oftast forlate kontoret med nye innsikter.

Ein kjær hobby var tennis saman med kona Ruth, som har vunne fleire noregsmeisterskap, og med døtrene Ellen, Inger og Anne. Dei siste åra bodde Haukenes ved Fantoft omsorgssenter, der han dagleg spelte piano – til glede for beboarane og tilsette. Fred og ære over minnet.

For kollegaer ved Universitetet i Bergen og Haukeland universitetssjukehus.

LARS HAARR, BIRGITTA ÅSJÖ,
KARL-HENNING KALLAND, ELLING ULVESTAD,
HELGE MYRMEL

KRISTIAN HANNESTAD



Kristian Hannestad døde 16.8.2021, 88 år gammel. Han var i 1973 en av de første professorene som ble tilsatt ved Universitetet i Tromsø, og var med på å starte medisinnutdanningen i Tromsø. Han var også med på oppbyggingen av avdelingen for immunologi og transfusjonsmedisin ved Universitetssykehuset Nord-Norge og var avdelingsoverlege i perioden 1973–90.

Vi er mange som har hatt glede av Kristian

Hannestads store innsikt i immunologi. Han husket alt han leste og sluttet aldri å søke ny kunnskap i et fagfelt som utviklet seg raskt. Kristian kom til Tromsø fra det immunologiske forskningsmiljøet på Rikshospitalet, og da han dro fra Tromsø i 2000, var det for å være professor emeritus i immunologi ved Universitetet i Oslo. Immunologi opptok ham helt til sykdom satte en stopper for det faglige arbeidet.

Kristian var en krevende veileder og meritert underviser. Han var ikke så opptatt av at alle forsto eller skulle interessere seg for immunologi, men for dem som viste interesse, var han utrettelig i sin iver etter å gi kunnskap og innsikt i faget. Han hadde mange ideer og en fabelaktig forskningsinnsikt og gav seg ikke før en hypotese var verifisert eller måtte forkastes. Dette kunne bety både lange arbeidsdager og krevende diskusjoner. Kristian ønsket å publisere i de aller beste tidsskriftene, og det kunne være utfordrende å være stipendiat eller med-

arbeider. Som forsker hadde han et stort internasjonalt nettverk og var på forskningsopphold ved de beste immunologiske forskningsmiljøene i verden.

Flere av Kristians stipendiater og medarbeidere er ledende immunologer i Norge i dag og har bidratt ikke bare til kunnskap om basale immunologiske mekanismer, men også til vaksineutvikling innenfor flere områder.

Vi er dypt takknemlige for at Kristian motiverte og inspirerte oss i et fagfelt som betyr så mye innen moderne medisin.

Våre tanker går til Kay og hans to sønner. Vi lyser fred over Kristian Hannestads minne.

TROND JØRGENSEN, BJØRN SKOGEN,
KRISTIAN BARTNES, ANNE HUSEBEKK

Legejobber



Foto: Hraun/iStock

Informasjon om priser og formater finner du på legejobber.no

For rekrutteringstjenester kontakt legejobber@tidsskriftet.no

For annonsering kontakt annonser@tidsskriftet.no

Legejobber.no utvider tjenestetilbudet

Legejobber har rustet opp teamet med rekrutteringsrådgivere og medisinske rådgivere. Vi har nå lansert veilednings- og rekrutteringstjenester for leger. Utforsk dine muligheter ved å registrere deg under MIN PROFIL på Legejobber.no.

Her kan du også lage din egen nedlastbare lege-CV, som er skreddersydd for leger og laget i samarbeid med arbeidsgivere fra kommuner og helseforetak.

Som **JOBBSØKER** kan du på Legejobber.no få hjelp fra en rådgiver til å finne din neste jobb og abonnere på ledige stillinger.

Som **ANNONSØR** kan du på Legejobber.no bestille annonser til både nett og papir.

Har du spørsmål om de nye tjenestene? Kontakt oss gjerne på legejobber@tidsskriftet.no

ALLMENNEMEDISIN



**BERGEN
KOMMUNE**

**Ledig fastlegehjemmel ved Danmarks plass
legesenter - Årstad bydel**

For fullstendig utlysning se www.legejobber.no eller
www.bergen.kommune.no/jobb



Søknadsfrist: 31.10.2021

FØDSELSHJELP OG KVINNESYKDOMMER

Institutionen för klinisk forskning och utbildning vid KI söker en:

Professor i obstetrik och gynekologi med inriktning mot bildiagnostik, förenad med anställning som specialistkompetent läkare vid Södersjukhuset.

Ansök senast 16 nov på ki.se/jobb


Hemnes kommune
Skaperglede mellom smal sjø og evig snø

To ledige fastlegehjemler

Vi er i en omstillingsfase og våre helsetjenester skal planlegges for fremtiden. Vi har 2 ledige fastlegehjemler i 100% stilling, og du har en unik mulighet til å bli med i utviklingen av kommunens legetjeneste! Du kan velge mellom fast stilling med fastlønn eller som selvstendig næringsdrivende. Vi ønsker å skreddersy stillingen for deg. Se vår hjemmeside www.hemnes.kommune.no

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL



Fredrikstad kommune

Fastlegehjemmel

Det er to ledige fastlegehjemler ledig i kommunen fra 1.6.21. For utlysning og søknad se www.fredrikstad.kommune.no -> ledige stillinger

Søknadsfrist: 21.10.2021


LUNGESYKDOMMER

Helse Sør-Øst RHF søker:

100% avtalehjemmel i indremedisin - lungesykdommer, lokalisert til Romerike

Fullstendig stillingsannonse og elektronisk søknadsskjema:
www.helse-sorost.no/om-oss/ledige-stillinger

Søknadsfrist: 20.10.2021

Skiptvet kommune

Vil du jobbe som lege hos oss?
Skiptvet kommune søker etter fastlege til Skiptvet legekantor. Det er fortrinnsvis en fast stilling, men det kan være et vikariat for en avtalt periode. For fullstendig utlysningstekst, se kommunens nettside eller Legejobber.no

Søknadsfrist: 17.10.2021

UROLOGI

Helse Sør-Øst RHF søker:

100% avtalehjemmel i urologi
- lokalisert til Nøtterøy

Fullstendig stillingsannonse og elektronisk søknadsskjema:
www.helse-sorost.no/om-oss/ledige-stillinger

Søknadsfrist: 20.10.2021



ØYESYKDOMMER**Helse Sør-Øst RHF søker:**

- 50% avtalehjemmel (senioravtale) i Øyesykdommer (generell oftalmologi), lokalisert til Sandvika
- 100% avtalehjemmel i øyesykdommer - medisinsk oftalmologi, lokalisert til Kragerø

Fullstendig stillingsannonse og elektronisk søknadsskjema:
www.helse-sorost.no/om-oss/ledige-stillinger

Søknadsfrist: 20.10.2021

**DIVERSE ANNONSER**

**DEN NORSKE
LEGEFORENING**

Legeforeningens legat for leger og deres etterlatte som har kommet i uforskyldt nød

Fra legatets avkastning kan det årlig deles ut midler for å avhjelpe uforskyldt nød blant leger og deres etterlatte. Søknader skal vurderes med tanke på behovet for støtte til leger og deres etterlatte som uforskyldt har havnet i økonomisk nød. Det skal spesielt vektlegges situasjoner der utilstrekkeligheter i samfunnets støtteordninger har gitt et urimelig resultat for søkeren.

I første omgang er det tilstrekkelig å vedlegge kopi av ligningsattest ved søknad om midler. Det kan evt. være behov for å be om ytterligere dokumentasjon ved vurdering av søknaden.

Søknad kan sendes innen 24. oktober 2021 til Legeforeningen ved Tone Houge Holter, Postboks 1152 Sentrum, 0107 Oslo, evt. epost: tone.houge.holter@legeforeningen.no.

FORSKJELLIGE STILLINGER

**GÖTEBORGS
UNIVERSITET**

53 500 studenter och 6 500 medarbetare gör Göteborgs universitet till en stor och inspirerande arbetsplats. Stark forskning och attraktiva utbildningar lockar forskare och studenter från hela världen. Med ny kunskap och nya perspektiv bidrar vi till en bättre framtid.

PROFESSOR

**i hepatologi, förenad med anställning
som specialistutbildad läkare vid
Sahlgrenska Universitetssjukhuset**

Ref nr: **PAR 2021/605**

Sista ansökningsdag: **2021-11-23**

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

Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL

GERONETT

Forskningskonferanse

Betydning av oral helse for generell helse – og omvendt!

Bergen 23-24. november 2021

GERONETT er et tverrfaglig forskningsnettverk for eldre helse med medlemmer fra tannhelsetjenesten, helse- og omsorgstjenesten, utdanningsinstitusjoner og sykehus.

GERONETT arrangerer nå en konferanse med fokus på aldring og helse, hvor betydningen for oral helse for generell helse fremheves – og omvendt!

Alle som har interesse for forskning relatert til eldre helse og eldretannhelse inviteres til GERONETT – konferansen 2021. Flere anerkjente nasjonale og internasjonale forskere bidrar med sin kompetanse den 23. og 24. november. I tillegg vil vi åpne opp for presentasjon av pågående forskning fra deltakerne, både muntlig presentasjon og posterpresentasjon.

Temaer for konferansen

- ➊ Oral helse hos eldre
- ➋ Sammenhengen mellom generell helse og oral helse hos eldre
- ➌ Samhandling mellom helsetjenester om den eldre pasienten
- ➍ Innovasjon

Praktisk informasjon

- ➊ Se Geronett.no for påmelding og program
- ➋ Frist for påmelding: 15. oktober
- ➌ Sted: Radisson Blu Royal Hotell, Bryggen i Bergen
- ➍ Pris: Konferansen dekkes av GERONETT, med unntak av overnatting. Deltakere som ikke møter vil bli fakturert for kost-pris.



Professor Anastassia Kossioni
University of Athens



Professor Nicola West
University of Bristol



Professor Inger Wårdh
Karolinska Institutet



Professor Joke Duyck
Katholieke Universiteit Leuven



Professor Olav Gjelsvik
Universitetet i Oslo



Tannhelsetjenestens
kompetansesentre



NIOM



IPSY

Institutt for
psykoterapi

INSTITUTT FOR PSYKOTERAPI

For psykologar og legar blir det våren 2022 sett i gang:

2-årig INNFØRINGSSEMINAR i:

OSLO – seminarleiar blir Carl Fredrik Gamst

2-årig VIDAREGÅANDE SEMINAR i:

OSLO – seminarleiar blir Torbjørn Alme

Innføringsseminaret gjev ei generell innføring i psykoanalytisk og psykodynamisk teori, intervjueteknikk, evaluering og terapi. Som ledd i utdanninga blir det kravd at kandidatane i heile seminarperioden arbeider med psykoterapi med enkeltpasientar (vaksne) under kvalifisert vegleiing (definert og godkjent av IFP). Det er ønskeleg med minimum to års klinisk praksis frå psykisk helsevern før opptak.

- Innføringsseminaret omfattar 196 undervisningstimar over 4 semester, organisert som dagseminar med 8 undervisningstimar kvar gong. Det er to spesialsseminar / fordjuping seminar kvar på 10 undervisningstimar. Desse blir arrangert fredag kveld og laurdag føremiddag.
- Dagseminar føregår på faste vekedagar, 11 pr. år. Spesialseminar blir arrangert 2 gonger i løpet av seminartida.

Vidaregåande seminar bygge på innføringsseminaret og gjev ei teoretisk fordjuping med større vekt på det kliniske arbeidet. Ved sidan av dei ovanfor nemnde rammene for innføringsseminar skal kandidaten gå i ikkje-trygdefinansiert lærebehandling godkjent av instituttet. Det er ønskeleg at lærebehandlinga er starta før igangsetting av vidaregåande seminar. For opptak på vidaregåande seminar er det nødvendig med anbefaling i vegleiingsattest frå innføringsseminaret.

- Vidaregåande seminar omfattar 196 undervisningstimar over 4 semester. Det er organisert som dagseminar med 8 undervisningstimar kvar gong. Det er to spesialsseminar / fordjuping seminar kvar på 10 undervisningstimar som blir arrangert fredag kveld og laurdag føremiddag.
- Dagseminar føregår vanlegvis på faste vekedagar, 11 pr. år. Spesialseminar blir arrangert 2 gonger i løpet av seminartida.

Det blir kravd gode kunnskapar i norsk munnleg og skriftleg. Faglitteraturen er i hovudsak på engelsk. Vi oppfordrar søkarar til å sette seg godt inn i utdanninga sine rammer. Fullstendig informasjon om utdanninga sitt innhald finns på Instituttet si heimeside www.instpsyk.no. Der finn ein også søknadsskjema.

Les undervisningsplanen her: www.instpsyk.no/utdanning/undervisningsplan-for-kandidatutdanningen-gjeldende-fom-seminarer-som-starter-i-2017/

Seminaravgift er kr 12 000,- pr. semester.

Søknadsfrist: 5. november 2021.

Søknad skal sendast via heimesida www.instpsyk.no/utdanning/nye-seminarer/soknad-til-seminar

For nærmare informasjon: Telefon 22 58 17 70 eller e-post: sekr@instpsyk.no eller und-leder@instpsyk.no



Norsk forening for
klinisk farmakologi

DEN NORSKE LEGEFØRENING

Covid-19-pandemien i et farmakologisk perspektiv

Vi har samlet Norges fremste eksperter for å belyse legemidlenes rolle i denne og kommende pandemier.

Espen Rostrup Nakstad
Steinar Madsen
Gunnveig Grødeland
Jon Henrik Laake
Jan Kristian Damås
Marius Trøseid
Kirsten Helle
Steinar Vik

Digitalt dagskurs 12. november.

Se program og meld deg på i Kursportalen.

<https://www.legeforeningen.no/kurs/>

En som lytter.
Konfidensielt.
Lett tilgjengelig.



Det er ikke alle opplevelser som kan deles med – eller forstås av – andre som ikke har samme erfaringer som deg. Med en støttekollega kan du prate om både personlige og profesjonelle utfordringer. Ordningen tilbys alle leger og medisinstudenter. www.legeforeningen.no/kollegastotte

3 gratis timer.
Uten journal.
Med taushetsplikt.



Støttekollegaordningen

DEN NORSKE LEGEFORENING

ANESTESIOLOGI/SMERTEBEHANDLING

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/hjerteryttereregistrering mm. Generell indremedisin.
Timebestilling/Kort ventetid/**Tlf. 63 81 21 74**/e-mail: post@barmed.nhn.no
Tilknytning NHH. **Driftsavtale.**

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

AKTUELT I FORENINGEN

FRA PRESIDENTEN

Vi må ikke snuble på målstreken



ANNE-KARIN RIME
PRESIDENT

Til tross for at samfunnet nå åpner opp igjen, så er ikke pandemien over. Det vet alle helsearbeidere som har stått i førstelinja det siste halvannet året.

Lørdag 25. september kl. 16 ble nesten alle nasjonale koronatiltak opphevet. Statsminister Erna Solberg og helseminister Bent Høie klemte hverandre på pressekonferansen. Oslos byrådsleder Raymond Johansen jublet og oppfordret Oslofolk til å feire gjennom helgen og passe på å kjøpe hodepinetabletter.

Det er selvsagt gledelig at hverdagslivet begynner å komme tilbake til normalen igjen. Men midt oppe i denne gode stemningen føler jeg meg som en festbrems. Kunne vi ikke tatt det litt roligere og ikke gått fra meteren rett til klemming og trengsel?

Vi har fortsatt 1,5 millioner innbyggere i Norge som ikke er ferdig vaksinert. De har fortsatt like stor sjanse for å bli alvorlig syke av viruset som tidligere.

Vi har en helsetjeneste som har vært under press i halvannet år og som fortsatt jobber med å ta igjen etterslep på pasientbehandling. Aftenposten skriver at Folkehelseinstituttet anslår mellom 2000 og 4000 innleggelses av barn med luftveisinfeksjon forårsaket av RS-viruset, mot «normalt» 1000 til 2000 innleggelses. Videre skriver avisen: «Da regjeringen vedtok å gjenåpne Norge fredag, tok helsemyndighetene noen viktige forbehold. Helsemyndighetene utelukker ikke at kapasiteten til sykehusene kan bli sprengt denne vinteren. Ikke bare på grunn av koronaviruset».

Både influensa og RS-viruset forventes å føre til flere innleggelses enn vanlig

denne vinteren, i en allerede presset helsetjeneste.

Vi vet at å holde avstand, håndvask og å være hjemme når man er syk også hjelper med å holde disse virusene under kontroll. Vi vet at helsetjenesten har levert under hele pandemien, og at veldig mange ansatte, kanskje spesielt i kommunene, har jobbet hundrevis av timer overtid.

Vi vet at stadig flere kommuner sliter med å rekruttere nye fastleger, og en sterk primærhelsetjeneste har vært bolverket under denne pandemien. Uten stabile fastleger, sliter mange kommuner med å få løst bemanningen på legevakten. Og uten fastleger og legevakter som selekterer pasientene som må på sykehus, vil spesialisthelsetjenesten bli fylt av pasienter som kunne fått bedre behandling på et annet nivå.

Den offentlige helsetjenesten vår er god, men den er under press.

Intensivkapasiteten vår er spesielt sårbar, og nettopp dette var mye av grunnen til at landet ble stengt ned i første omgang.

Vi må ikke snuble på målstreken og si at vi har taklet pandemien godt som samfunn. Norge er en del av verden og pandemien er definitivt ikke over. Det vet alle leger, sykepleiere og øvrig helsepersonell som har jobbet «på gulvet» det siste halvannet året.

Derfor er det viktig at politikerne også formidler dette budskapet. Det må de gjøre samtidig som de sikrer en sterk offentlig helsetjeneste. Helsevesenet preges fortsatt av koronapandemien. I tillegg vil det komme nye pandemier. Da må vi være bedre forberedt.

AK Rime

Ny leder i Overlegeforeningen

Da Anne-Karin Rime tok over som president i Legeforeningen 1. september, ble Geir Arne Sunde ny leder av Overlegeforeningen. I dette intervjuet får du muligheten til å bli litt bedre kjent med mannen som skal lede overlegene de neste to årene.

– Hvem er Geir Arne Sunde?

– Jeg er en vestlending som er oppvokst i Afrika. Er relativt ukomplisert som person, og tror jeg er ganske tydelig så folk skal slippe å lure på hva jeg mener om ting og tang. Bor sammen med fire mennesker i et hundre år gammelt hus nær Brann Stadion i Bergen, hvorav tre er under daglig supervisjon. I nattjobben min er jeg anestesilege på Haukeland og luftambulansesele.

– Hvorfor ble du tillitsvalgt?

– Jeg har vært tillitsvalgt av og på i hele mitt yrkesaktive liv. Først i Yngre legers forening (Ylf) og så i Overlegeforeningen (Of). Begynte som mange andre som avdelingstillitsvalgt for Ylf og senere hovedtillitsvalgt på Arendal sykehus, og så har det gradvis ballet på seg. Siden 2015 har jeg vært foretakstillitsvalgt for Of i Helse-Bergen (som består av Haukeland universitetssykehus, Voss sykehus og Kysthospitalet Hagavik) ved siden av klinikk og vakter. Jeg har vært ansattrepresentant i styret i Helse-Bergen i samme tidsrom og fullførte i 2019 en klinisk PhD.

– Men spørsmålet gikk på «hvorfor?». Det er vel av samme grunn som mange andre tillitsvalgte som velger å gjøre en dugnad for fellesskapet i en periode av deres yrkesliv. Noen må ta disse stafettpinnene på vegne av kollegaene, slik at arbeidsgiver får en formell motpart som kan representere legene på alle nivå der det tas viktige beslutninger som angår dem, fra avdeling til foretaksnivå.

– Hva motiverer deg?

– Jeg blir motivert av dårlige ledere: De som roter til arbeidsmiljø, de som kommer på

skråplanet med fristbrudd og økonomi, og de som er uryddige i personalhåndtering. Det hjelper heller ikke med ledere som er fremmed for arbeidslivets regler, tror at trakassering og hersketeknikker er gode ledelsesverktøy, og som gjemmer seg bak stadig økende «glava-lag» med mellomledere, sier Sunde engasjert før han utdyper:

– Samtidig blir jeg inspirert av ledere som ikke ser tillitsvalgte og verneombud som en trussel, men bruker dem aktivt i sin ledelse. Ledere som skjønner at fagpersoner og ledere må stå sammen for å håndtere kriser. Ledere som er synlige ute i sine organisasjoner og som ser sine medarbeidere. Ledere som skjønner at tillitsvalgte kan være en god kilde til informasjon om forhold som øker risiko i sykehus, det være seg pasient-sikkerhet, arbeidsmiljø eller økonomi.

– Hvorfor sa du deg villig til å ta over som leder da Anne-Karin Rime ble valgt til president i Legeforeningen?

– At Ofs leder kunne bli president, og at nestleder som ble valgt da tok opprykk, ble åpent diskutert da landsrådet valgte nytt styre i vår. Derfor var det tidlig avklart hva som ville skje om Rime ble valgt. Jeg gleder meg til å ta fatt på lederoppgaven og jobbe sammen med det nye styret.

– Hva tror du blir den største utfordringen for deg som ny leder i Of?

– Jeg tenker at utfordringer er bra. Of representerer både ryggraden og spisskompetansen i spesialisthelsetjenesten, og våre medlemmer bekler posisjoner i yrkesforenings- og fagaksen i Legeforeningen på en god måte, sier han før han fortsetter:

– Samtidig som de fleste av medlemmene våre ikke jobber i Oslo, så jobber mange i det største foretaket vårt i Oslo, slik at vi må klare å tenke to tanker samtidig. Distrikt og by kan ha ulike behov fra en fagforening. Derfor er det også viktig at vårt landsråd, som representerer bredden i våre sykehus over hele landet, er godt sammensatt for å representere alle regionene på en god måte. Landsrådet må gi styret klare signaler på hva vi skal prioritere i inneværende peri-



Geir Arne Sunde er ny leder i Overlegeforeningen. Foto: Thomas B. Eckhoff/Legeforeningen

ode. Den samme brede representasjon har styret, og det blir spennende å jobbe sammen med denne gjengen for å videreutvikle Ofs politikk i kommende periode.

– Hvilket råd ville du gitt en leder og en tillitsvalgt?

– All risiko i komplekse organisasjoner (som sykehus) akkumuleres hos ledere, og derfor er det viktig at gode tillitsvalgte og ledere forvalter partssamarbeidet på en slik måte at tillit får en større plass i denne relasjonen. Et godt råd kan være å etablere en månedlig uformell «kaffe-drøs» mellom leder og legetillitsvalgt, og dette kan gjøres på alle nivåer. Da sikrer man på en ufarlig måte at leder er oppdatert på hva som rører seg på legesiden i sin organisasjon. Min erfaring er at slike regelmessige uformelle møter også styrker det formelle partssamarbeidet.

TOR MARTIN NILSEN

tor.martin.nilsen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Nye anbefalinger for behandling av psoriasis

– Vi håper at norske hudleger synes dette er et nyttig arbeidsverktøy som bidrar til å bedre behandlingen til pasienter med psoriasis.

Dette sier Olav Sundnes. Han er leder av arbeidsutvalget som har jobbet frem anbefalingene.

Det er Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV), en fagmedisinsk forening for hudleger i Legeforeningen, som har tatt initiativ til prosjektet. Arbeidsutvalget bruker de europeiske retningslinjene fra 2020 som basis for arbeidet.

De europeiske retningslinjene for systemisk behandling av psoriasis, er publisert i regi av European Dermatology Forum (EDF) og European Centre for Guideline Development. Rådene tar for seg alle de godkjente legemidlene til behandling av psoriasis, og har i tillegg stort fokus på valg av behandling for pasienter med komorbiditeter.

– Ettersom forskjellige land har ulik praksis og finansieringsordninger, har retningslinjene bevisst unngått å gi klare føringer for prioriteringer og behandlingsmål. I stedet oppfordrer de hvert enkelt land til å tilpasse til nasjonale forhold, understreker Sundnes.

Egne temaer

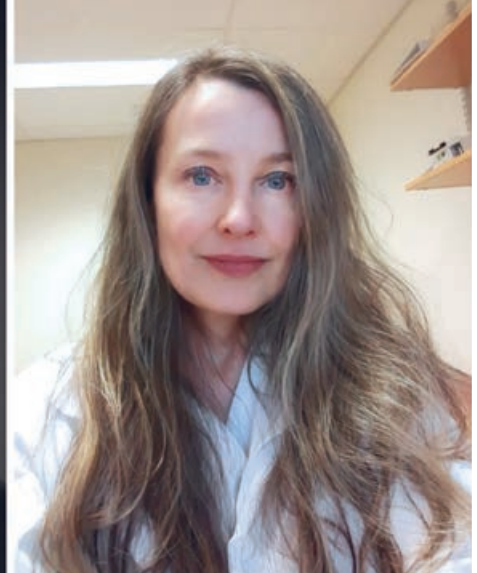
De nye anbefalingene til de norske hudlegene er også basert på tidligere nasjonale retningslinjer for krav til oppstart av behandling med biologiske legemidler – som er framstilt av eller er rensset fra levende celler eller vev. Kravene er ikke vesentlig endret, men det er spesifisert i større grad hvilke unntak som kan være aktuelle hos pasienter som i utgangspunktet ikke tilfredsstiller betingelsene.

Arbeidsgruppa har valgt å inkludere enkelte tema som de europeiske retningslinjene ikke har tatt for seg. Eksempler på dette er behandling av psoriasis hos barn og anbefalt vaksinasjon.

– Dette har vi gjort fordi vi erfarer at dette er tema som det ofte er usikkerhet rundt, forklarer Sundnes.

Bakgrunn

I 2007 publiserte Helsedirektoratet dokumentet «Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF-a-hemmer og andre biologisk betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi».



UTVALGSMEDLEMMER: – Vi har brukt rundt ett år på anbefalingene. Arbeidet har foregått via digitale møter med utvalget. Vi har forsøkt å lage anbefalingene konkrete og kortfattede, forteller Olav Sundnes og Flora Balieva. Foto: UiO/Privat.

logi». Denne retningslinjen gjaldt kun biologisk behandling, og dekket også andre fagområder. Siste versjon kom i 2010, og den har senere blitt avpublisert. Til tross for dette har rådene fortsatt blitt brukt av norske hudleger frem til nå.

– Det har i samme periode vært en rivende utvikling på behandlingsfronten, med mange nye legemidler for psoriasis. Det har gitt mer effektiv behandling og økt priskonkurranse. Derfor har det vært et ønske om en oppdatert anbefaling for å bedre behandlingstilbudet, samt bidra til en mer lik praksis blant norske hudleger, opplyser Sundnes.

Alle i arbeidsgruppa har kompetanse innen både behandling og forskning på inflammatoriske hudsykdommer. Utvalget er sammensatt for å gi god geografisk spredning.

Olav Sundnes fra Oslo universitetssykehus leder en kvartett bestående av Flora Balieva fra Stavanger universitetssykehus, Kjersti Danielsen fra Volvat Nordnorsk Hudlegesenter i Tromsø og Silje Solberg fra Haukeland universitetssykehus.

Psoriasis og psykisk helse

En annen grunn til at det er viktig å bedre behandlingstilbudet til psoriasispatienter, er sammenhengen mellom psoriasis og psykisk helse. Psoriasis er synlig, og krever mye i form av behandling og pleie. Pasientene må ofte jobbe kontinuerlig for å holde sykdommen under kontroll. Utvalgsmed-

lem Flora Balieva disputerte i oktober 2019 for ph.d.-graden ved Universitetet i Oslo. Avhandlingen omhandlet hudpasienter og økt risiko for psykisk sykdom og redusert livskvalitet. En stor del av pasientene i studien som Balieva sin forskningsgruppe gjennomførte hadde psoriasis.

– I flere tidligere studier, også i vår studie, ser vi at pasienter med psoriasis har økt risiko for depresjon og angst, økt risiko for selvmordstanker, nedsatt helse generelt og nedsatt livskvalitet, sier Balieva.

Hun forklarer videre at psoriasis kan hemme folk i å utføre fritidsaktiviteter og klare seg på egen hånd, og at opplevelser av smerte og ubehag, depresjon, angst og stress var mer enn tre til fire ganger høyere hos de med psoriasis enn hos personer uten hudsykdom. Disse tallene var justert for å fjerne andre sykdommer.

– Pasienter med psoriasis viser mye høyere risiko for disse dimensjoner av livskvalitet sammenlignet med de fleste andre hudsykdommer. Dette forteller oss at psoriasis er en av hudtilstandene som i større grad påvirker livskvalitet enn andre sykdommer i huden, avslutter Balieva.

Anbefalingene for behandling av psoriasis finner man på legeforeningen.no/nfdv.

STIG KRINGEN

stig.kringen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Under vårens faglandsråd vedtok fagstyret en resolusjon om sosial ulikhet i helse. Aktuelt i foreningen har stilt representanter fra de ulike foreningene spørsmål om hvordan de aktivt jobber med problematikken.

Slik jobber de fagmedisinske foreningene med å redusere sosial ulikhet i helse

Resolusjonen om sosial ulikhet i helse har som hensikt å forplikte den enkelte fagperson og fagmiljøer til å se på hva de kan bidra med for å ivareta likeverd og rettferdighet i helsetjenestene. Fagstyret trekker særlig fram hvordan de sosioøkonomiske forskjellene har økt de siste ti årene, også innenfor helse. «Igjen og igjen viser forskning at lavere sosioøkonomisk status gir økt risiko for dårligere helse og desto større behov for helsetjenester», heter det i resolusjonen.

Fem måneder etter vedtaket er det interessant å høre hva foreningene gjør for å redusere sosial ulikhet i helse. Felles for de fagmedisinske foreningene er at de vektlegger legenes ansvar om å «gi mest hjelp til de som trenger det mest».

– Sosial ulikhet har en klar sammenheng med psykiske lidelser og rusproblemer, og den psykiske uhelsen forsterkes. Dette blir et hinder for bedring, skaper urettferdighet og forhindrer mennesker i å nå egne potensialer, sier Lars Lien i Norsk psykiatrisk forening.

Mange drivere

Lien får støtte fra Guri Spilhaug i Norsk forening for rus- og avhengighetsmedisin (NFRAM). Spilhaug legger til at drivere for sosial ulikhet i helse er dårlige boforhold, svak sosial tilknytning, dårlig økonomi og lavt utdanningsnivå.

– Det er mange drivere som spiller en viktig rolle for hvordan du tar vare på egen

helse. Sårbare grupper får ikke den helsehjelpen de trenger når de blir syke, og det er særlig komplisert å finne riktig tilbud for pasienter med rus- og/eller avhengighetsproblemer, forteller hun.

Leder for Norsk forening for allmennmedisin (NFA), Marte Kvittum Tangen, poengterer hvor urettferdig sosial ulikhet i Norge er. Hun trekker frem at det resulterer i mange tapte arbeidsdager og leveår med god helse og livskvalitet.

– I Norge har en person med grunnskoleutdanning i gjennomsnitt god helse til fylte 60 år, mens en med høyskole- eller universitetsutdanning har god helse til fylte 70 år. Man ser store skiller mellom Oslos bydeler, spesielt mellom menn. I gjennomsnitt lever menn i Ullern, Vestre Aker og Nordre Aker sju til åtte år lengre enn menn i bydel Sagene, forteller Kvittum Tangen.

Hun forklarer videre at pasienter med alvorlig psykisk sykdom er særlig utsatt, hvor forventet levealder er rundt 20 år kortere for denne gruppen enn befolkningen for øvrig.

– 60 prosent av denne overdødeligheten skyldes somatiske sykdommer som ofte er livstilsrelatert og kan forebygges. Vi ser for eksempel at kreftpasienter med høyere utdanning har signifikant flere sykehuskonsultasjoner enn pasienter med lav utdanning. Her har vi leger et ansvar for å jevne ut disse forskjellene, sier Kvittum Tangen.

Likeverdige helsetjenester

Ole Christian Mjølstad fra Norsk cardiologisk selskap og Jana Midelfart Hoff fra Norsk nevrologisk forening, er enige i utfordringene knyttet til sosial ulikhet i helse.

– Vi ser økende sosiale forskjeller og sosial ulikhet i helse, til tross for vår sterke og velfungerende velferdsstat med ambisjon om å tilby befolkningen likeverdige offentlige helsetjenester, påpeker Mjølstad.

– Det er grunnleggende at alle har tilgang og mulighet til å få den behandlingen de trenger. Det må være uavhengig av alder, kjønn, hvor man bor eller hva man tjener. Det er også sentralt i forebyggingsarbeidet slik at man så godt som unngår å bli syk eller klarer å leve med den sykdommen man har, tillegger Midelfart Hoff.

Aktiv oppfølging

De fagmedisinske foreningene er åpenbart opptatt av problematikken. Men er dette nok for å følge opp resolusjonen? Foreningene utfordres på hvordan de aktivt jobber for å redusere sosial ulikhet i helse og får spørsmålet: *Hvordan jobber din fagmedisinske forening for å redusere sosial ulikhet i helse?*

Lars Lien i Norsk psykiatrisk forening understreker at det er viktig å dokumentere og formidle sammenhenger innenfor sosial ulikhet.

– Problematikken er tema i LIS-undervis-



STORE SOSIALE FORSKJELLER: - I Norge har en person med grunnskoleutdanning i gjennomsnitt god helse til fylte 60 år, mens en med høyskole- eller universitetsutdanning har god helse til fylte 70 år, sier leder i Norsk forening for allmennmedisin, Marte Kvittum Tangen. Foto: Anita Sælø

ning og annen undervisning for både leger og annet helsepersonell. I tillegg jobber vi med å formidle funnene utad ved blant annet å skrive kronikker. Likevel er det viktig å poengtere at sosial ulikhet i helse er transgenerasjonell og må løses på andre måter enn kun behandling, bemerkter Lien.

Tverrfaglig behandling

Guri Spilhaug og NFRAM jobber særlig med tverrfaglig spesialisert rusbehandling (TSB) som sikter å gi pasienter innenfor rus og avhengighet best mulig tilrettelagt behandling. Spilhaug understreker at TSB er et viktig tiltak for å imøtekomme en sårbar gruppe:

- TSB er fremdeles et ungt fagområde i spesialisthelsetjenesten og er ikke fullt utbygget i hele landet. Så å synliggjøre og videreutvikle denne behandlingen er et viktig tiltak. Vi jobber aktivt med å løfte fagområdet på diverse arenaer og blant kolleger, og ønsker oss et forpliktende samarbeid med somatikken og psykisk helsevern for å tilby samtidig utredning og behandling av ruspasienter.

NFA trekker frem den spesielle rollen til

allmennleger i arbeidet, og legger blant annet vekt på holdninger i møte med pasienter.

- Vi må fortsette å diskutere hva vi som fastleger kan gjøre for å utlikne noen av forskjellene. Vi må endre egne holdninger, se på oss selv og spørre - hvem velger vi å gi mest og hvorfor? Får de som etterspør våre tjenester mest? Vi må etter beste evne spesiell innsats for å forstå og nyttiggjøre seg helsehjelpen vi gir. Vi jobber tettest på pasientene og kjenner både dem og lokalsamfunnet best, forteller Kvittum Tangen.

Konkrete tiltak

Allmennlegene foreslår også konkrete tiltak som skal fjerne hindre for utsatte grupper. Dette inkluderer blant annet sosialt frikort, å fjerne egenandel for personer opptil 20 år og tilrettelagt informasjon og digitale løsninger som gjør det enklere for personer med lavere digital helsekompetanse.

Ole Christian Mjølstad fra Norsk cardiologisk selskap poengterer at det er viktig å jobbe for å beholde og videreutvikle en

sterk offentlig helsetjeneste med nok ressurser:

- Dette er viktig både for å behandle og forebygge marginaliserte grupper med de dårligste levekårene. De svakere gruppene taper den preventive kampen - som for eksempel med røyking. Her er det viktig å nå ut til alle for å bidra til at folk tar gode og sunne valg.

En stadig innskrenking av lege-pasienttid og rettigheter knyttet til legemidler og refusjon bekymrer Norsk nevrologisk forening.

- Muligheten til å få medisinen du trenger kan bli avhengig av om du har råd til å legge ut selv eller om du er ressurssterk nok til å kjempe, forklarer Midelfart Hoff.

Utover høsten vil Legeforeningens fagstyre arrangere frokostmøter om sosial ulikhet i helse. I første omgang er planen et møte med særlig fokus på sammenhengen mellom en dårlig oppvekst og sykdom i voksen alder. Følg med på Legeforeningens Facebook-side for mer informasjon.

MARIA SKAGE EL-YOUSEF

maria.skage.el-yousef@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Stopptober 2021: Slik tar du opp røykeslutt med dine pasienter

Årets Stopptober er i gang – kampanjen hvor Helsedirektoratet i oktober hvert år oppfordrer alle som røyker til å gjøre et sluttetforsøk. Som lege kan du bidra til at pasientene dine får en positiv opplevelse med sluttetforsøket.

Legeforeningen oppfordrer alle leger til å benytte kampanjen til å ta opp røykeslutt med sine pasienter. I samarbeid med Helsedirektoratet gir vi deg forslag til hvordan du kan ta praten på en god måte.



KAMPANJEMATERIELL: Helsedirektoratet har utformet flere type kampanjemateriell som kan lastes ned fra deres nettsider. Bildet viser en side i røykesluttkalenderen. Foto: Helsedirektoratet

Stopptober:

- Kampanje der alle som røyker eller snuser kan bruke oktober til å gjøre et sluttetforsøk sammen.
- Klarer man 28 dager uten røyk er sjansen fem ganger så stor for at man lykkes med sluttetforsøket.
- Helsepersonell, kommuner og frisklivssentraler oppfordres til å bruke anledningen til å ta opp røykeslutt.
- Har du spørsmål om Stopptober, kontakt slutta@helsedir.no.

Very brief advice

Det finnes flere ulike metoder å bruke for å skape en god samtale om røykeslutt med dine pasienter. En av metodene Helsedirektoratet anbefaler er Very brief advice, eller kort rådgivning på norsk. Med denne metoden kan du på kort tid møte pasienten på en god måte og bidra til første steg på veien mot å gjøre et sluttetforsøk.

Very Brief Advice – Samtalen kan eksempelvis se slik ut:

1. Spør om pasienten røyker:
– Røyker du? (pasienten sier ja).
2. Gi råd om anbefalt metode for å slutte:
– Visste du at den mest effektive metoden for å slutte er å få profesjonell veiledning og samtidig bruke legemidler for røykeslutt? (pasienten svarer).
3. Henvise til røykeslutttilbud:
– På frisklivssentralen i kommunen kan du bli fulgt opp med samtaler eller kurs. Skal jeg sende en henvisning slik at de kontakter deg? Du kan også selv ta kontakt. Jeg anbefaler også at du tar en titt på Helsedirektoratets hjelpetilbud på slutta.no og vurderer å bli med på å gjøre et røykesluttforsøk i oktober.

Helsedirektoratet har laget en kort film-snutt til helsepersonell som viser hvordan metoden Very brief advice kan brukes. Filmen finner du på Helsedirektoratets nettside og på Helsedirektoratets YouTube-kanal.

Motiverende intervju

En annen anerkjent metode innen adferdsendring er motiverende intervju. Motiverende intervju er samtalemetodikk for å støtte pasienten i å skape indre motivasjon til å gjøre endring. Refleksiv lytting, åpne spørsmål, bekreftelser og oppsummering er teknikker som ligger til grunn for hjelpereens rolle.

Helsedirektoratet har laget et podcastkurs over fire episoder om motiverende intervju, der røykeslutt er ett av temaene. Kurset er tilgjengelig i de fleste podcastapper og på Helsedirektoratets nettsider, og er et fint virkemiddel for å øke egen kompetanse på feltet. Metoden består av

fire etterfølgende prosesser, med mål om å skape god kommunikasjon.

Motiverende intervju

1. Skape relasjon og engasjere til samarbeid.
2. Avklare tema – målet for endringen.
3. Få frem endringsargumentene.
4. Planlegge gjennomføring.

Bestill røykesluttmateriell

På Helsedirektoratets nettside for Stopptober får du mer informasjon om kampanjen og de ulike plattformene Helsedirektoratet vil være til stede på. Der ligger også røykesluttmateriell for nedlastning, samt en bestillingsside med mulighet for å bestille fysisk materiell til ditt legekantor. Legeforeningen oppfordrer alle leger til å benytte september til å forberede pasientene på å gjøre et sluttetforsøk 1. oktober. Ditt bidrag kan øke pasientens sjansen til å klare å slutte for godt.

Har du spørsmål om Stopptober, kontakt slutta@helsedir.no.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Jannicke Mellin-Olsen utnevnt til ridder av St. Olavs orden

Anestesilegen ved Bærum sykehus får utnevnelsen for sin innsats for norsk klinisk samfunnsmedisin.

Jannicke Mellin-Olsen fikk utnevnelsen ridder av 1. klasse av Den kongelige norske St. Olavs Orden under en seremoni i Oslo 10. september. Hun beskriver det som uvirkelig.

– Jeg føler at jeg flyter på et hav av varme og velvilje, fra absolutt alle. Jeg unner alle å få oppleve en slik dag i livet sitt, sier hun og legger til:

– Det er utrolig stort å få en slik utmerkelse. For hver person som får den, er det sikkert 100 personer som også hadde fortjent det.

Arbeidsgivers initiativ

Det var Vestre Viken HF som tok initiativ til utmerkelsen, noe Mellin-Olsen satt ekstra stor pris på.

– Jeg har blitt sett av arbeidsgiveren min. Det at de tar et slikt initiativ, når jeg i tillegg har vært mye borte fra jobben – i en tid med mye fokus på produksjon og drift, betyr utrolig mye.

Hun har selv vært opptatt av å lytte til pasienter og pårørende, god kommunikasjon, åpenhet og etikk.

Pasientsikkerhetsarbeid

Jannicke Mellin-Olsen har en lang og ekstremt innholdsrik karriere å se tilbake på. Hun har tidligere vært president for verdens anestesileger i World Federation of Societies of Anesthesiologists (WFSA). I fire år var hun dermed leder for 500 000 anestesileger i 150 land, før hun avsluttet vervet i 2020.

Hun har også vært svært aktiv i pasientsikkerhetsarbeid, både nasjonalt og internasjonalt, og var den første ikke-amerikanske personen i styret i Patient Safety Movement Foundation, som samarbeider tett med WHO, pasienter, pårørende, politikere, sykehuseiere og industrien for å bedre pasientsikkerheten. Her hjemme var hun en av pådriverne for å opprette Statens undersøkelseskomisjon for helse- og omsorgstjenesten (UKOM).



RIDDER: Det var Jannicke Mellin-Olsens arbeidsgiver, Vestre Viken HF, som tok initiativet til utmerkelsen. Foto: Erik Modal/Vestre Viken HF.

Pådriver for faget

Mellin-Olsen var den første kvinnelige legen som fullførte førstegangstjenesten i Forsvaret, det skjedde i FNs fredsbevarende styrker i Libanon. Da hun så soldater som fikk problemer i ettertid, startet hun Trøndelag FN-veteranforening og ble senere visepresident i Norges FN-Veteranforbund, nå NVIO.

Mellin-Olsen har vært på oppdrag for Røde Kors og har jobbet med mineskadde og akuttmedisin. Hun har også vært medisinsk sjef for Midtøsten, Afrika og Europa i MedAire, Inc. – et amerikansk selskap som har sykdom hos flypassasjerer som hovedoppgave.

Også i Legeforeningen er Jannicke-Mellin Olsen et kjent fjes, og er i dag aktiv i Overlegeforeningen. Tidligere har hun vært leder av Norsk anesthesiologisk forening, og hun har i mange år vært en pådriver for å styrke den fagmedisinske aksene i foreningen. Legeforeningen fikk sitt eget fagstyre i 2018.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling



**DEN NORSKE
LEGEFORENING**

SENTRALSTYRET 2021–2023

President Anne-Karin Rime
Visepresident Nils Kristian Klev
Kristin Kornelia Utne
Ole Johan Bakke
Marit Karlsen
Ståle Clemetsen
Kristin Hovland
Ingeborg Henriksen
Geir Arne Sunde

SEKRETARIATSLEDELSEN

Generalsekretær Siri Skumlien
Samfunnspolitisk avdeling,
avdelingsdirektør Jorunn Fryjordet
Jus og arbeidsliv, avdelingsdirektør
Lars Duvaland

Medisinsk fagavdeling, avdelings-
direktør Kari Jussie Lønning
Økonomi- og administrasjons-
avdelingen, avdelingsdirektør
Erling Bakken

POSTADRESSE

Den norske legeforening
Postboks 1152 Sentrum
0107 Oslo

BESØKSADRESSE

Christiania Torv 5
Telefon: 23 10 90 00

Oversikt over sentralstyrets
e-postadresser, se
legeforeningen.no/sentralstyret
Ansattes e-postadresser finnes på
legeforeningen.no/kontakt

Faglige medarbeidere

Tidsskriftets faglige medarbeidere representerer ulike medisinske spesialiteter og fagområder. De benyttes ved behov for medisinske råd, kommentarer og vurderinger, blant annet ved fagfellevurdering av vitenskapelige manuskripter. Mer informasjon om deres bakgrunn finnes på www.tidsskriftet.no

Andreassen, Ole A.
Aurlien, Dag
Austad, Joar
Bachmann, Ingeborg Margrethe
Backe, Bjørn
Bakken, Inger Johanne
Bartnes, Kristian
Berentsen, Sigbjørn A.
Berg, Tore Julsrud
Bergan, Stein
Berild, Dag
Berntsen, Erik Magnus
Berntsen, Gro Karine Rosvold
Birkeland, Kåre Inge
Bjørner, Trine
Bramness, Jørgen Gustav
Brantsæter, Arne Broch
Bratlid, Dag
Brattebø, Guttorm
Braut, Geir Sverre
Bretthauer, Michael
Brodal, Per Alf
Brustugun, Odd Terje
Braarud, Anne-Cathrine
Bøhmer, Ellen
Chaudhry, Farrukh Abbas
Christiansen, Rolf Espen Falk
Dale, Ola
Dietrichs, Espen
Døllner, Henrik
Ebbing, Cathrine
Ellingsen, Christian Lycke
Engelsen, Bernt
Eri, Lars-Magne
Eskild, Anne
Faiz, Kashif
Flottorp, Signe Agnes
Flægstad, Trond
Fredheim, Olav Magnus
Fretheim, Atle
Fønnebo, Magne Vinjar

Førde, Reidun
Gilbert, Mads
Gilhus, Nils Erik
Gisvold, Sven Erik
Gradmann, Christoph
Grimsrud, Tom Kristian
Grydeland, Thomas B.
Gulbrandsen, Pål
Gulseth, Hanne Løvdal
Hagve, Tor-Arne
Hannestad, Yngvild Skåtun
Hanoa, Rolf
Hansen, John-Bjarne
Hartmann, Anders
Hasle, Gunnar
Haug, Jon Birger
Haugen, Trine B.
Haugaa, Kristina H.
Helland, Åslaug
Hilt, Bjørn
Hjartåker, Anette
Hjelmesæth, Jøran Sture
Hofmann, Bjørn
Hokland, Bjørn M.
Holme, Øyvind
Holmøy, Trygve
Houge, Gunnar
Hunskår, Steinar
Husebekk, Anne
Høye, Anne
Høye, Sigurd
Høymork, Siv Cathrine
Haave, Per
Haaverstad, Rune
Ihle-Hansen, Hege
Iversen, Ole-Erik
Jacobsen, Geir Wenberg
Jakobsen, Jarl Åsbjørn
Jenum, Anne Karen
Johansen, Rune
Johansen, Truls E. Bjerklund

Juel, Niels Gunnar
Jørgensen, Anders Palmstrøm
Kerty, Emilia
Kirkengen, Anna Luise
Kiserud, Torvid Waldemar
Kran, Anne-Marte Bakken
Kristiansen, Ivar Sønbo
Krohg-Sørensen, Kirsten
Krohn, Jørgen Gitlesen
Kurz, Kathinka Dæhli
Kvestad, Ellen
König, Marton
Kørner, Hartwig
Lang, Astri M.
Larsen, Alf Inge
Larsen, Øivind
Lassen, Kristoffer
Lie, Anne Kveim
Lillebø, Kristine
Lærum, Ole Didrik
Løberg, Magnus
Madsen, Steinar
Mahesparan, Rupavathana
Manner, Ingjerd W.
Meisingset, Tore Wergeland
Meland, Eivind
Midelfart, Anna
Mørch, Kristine
Nakken, Karl Otto
Nakstad, Per Hjalmar
Nessa, John N.
Nestaas, Eirik
Nielsen, Rune
Nilsen, Kristian Bernhard
Nissen-Meyer, Lise Sofie H.
Nordbo, Svein Arne
Nordrehaug, Jan Erik
Nylenna, Magne
Olsen, Anne Olaug
Paulssen, Eyvind J.
Paus, Benedicte
Pihlstrøm, Lasse
Prescott, Trine
Pukstad, Brita Solveig
Raknes, Guttorm
Randsborg, Per-Henrik
Ranhoff, Anette Hylene
Reed, Wenche
Reikvam, Håkon

Reiso, Harald
Retterstøl, Kjetil
Risnes, Kari Ravndal
Risøe, Cecilie
Rogne, Tormod
Rosvold, Elin Olaug
Ræder, Johan C.
Rørtveit, Guri
Salvesen, Kjell Åsmund
Salvesen, Rolf
Samersaw-Lund, Miriam May Brit
Sandberg, Mårten
Simonsen, Gunnar Skov
Skjeldestad, Finn E.
Slørdal, Lars Johan
Solberg, Steinar K.
Sorteberg, Angelica
Spigset, Olav
Staff, Annetine
Steinsvåg, Sverre K.
Stray-Pedersen, Asbjørg
Sundsford, Arnfinn S.
Søreide, Kjetil
Tanbo, Tom G.
Thommessen, Bente
Tjønnfjord, Geir E.
Tysnes, Ole-Bjørn
Uhlig, Tillmann Albrecht
Ulvestad, Elling
Valeur, Jørgen
Viste, Kristin
Vettrhus, Morten
Wallenius, Marianne
Wergeland, Ebba
Westin, Andreas Austgulen
Wiseth, Rune
Wold, Cecilie Bendiksen
Wyller, Torgeir Bruun
Zahl, Per-Henrik
Zeiner, Pål
Øiesvold, Terje
Øksengård, Anne Rita
Ørstavik, Kristin
Øymar, Knut
Aasen, Tor
Aasland, Olaf
Aasly, Jan
Aavitsland, Preben



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

TIDSSKRIFTETS FORMÅL

Legeforeningen utgir Tidsskrift for Den norske legeforening som medlemsblad og medisinskvitenskapelig tidsskrift. Tidsskriftet skal:

- › være et organ for medisinsk utdanning som stimulerer til faglig vedlikehold og fornyelse for legen som allmenn kliniker
- › stimulere til medisinsk forskning og fagutvikling
- › bidra til holdningsdanning hos legene
- › videreutvikle etiske og kulturelle idealer i den medisinske tradisjon
- › fremme den helsepolitiske debatt

© Tidsskrift for Den norske legeforening

Gjengivelse av artikler, tabeller og illustrasjoner krever som hovedregel skriftlig tillatelse fra forfatterne og redaksjonen, og med Tidsskrift for Den norske legeforening som kildeangivelse.

For alle vitenskapelige artikler innsendt etter 1.1.2020 gjelder åpen tilgang-lisensen CC BY-ND 4.0. Artiklene vil være merket med denne lisensen. Bilder, illustrasjoner og andre elementer er også omfattet av lisensen dersom ikke annet er angitt i bildeteksten. Dersom elementer er rettighetsbelagt, må man kontakte rettighetshaver for gjenbruk.

REDAKSJONEN

Sjefredaktør Are Brean
Assisterende sjefredaktør Ragnhild Ørstavik
Redaksjonssjef Cathrine Idsøe
Digitalsjef Einar Ryvarden
Markedssjef Ellen Bye Knutsen
Vitenskapelig redaktør Siri Lunde Strømme
Publiseringsredaktør Martine Rostadmo
Medisinske redaktører
Lars Frich, Petter Gjersvik, Inge Rasmus Groote, Mette Kalager, Sofie Paus, Tor Rosness, Øyvind Stople Sivertsen, Kari Tveito, Liv-Ellen Vangsnes, Elena V. Aandstad
Produksjonssjef Berit Seljebotn
Visuelt ansvarlig Lotte Grønneberg
Grafisk designer Henrik Hjorth Austad
Journalist Lisa Dahlbak Jacobsen
Manusredaktører
Marit Fjellhaug Been, Stig Rognes
Tekniske redaktører Julie Didriksen, Gunn Marit Seberg, Paulina Ślusarczyk
Redaksjonskonsulent
Jorunn B. Kvarme
Markedskoordinatorer
Njål H. Anderssen, Tina Bjørnstad
Faste bidragsytere
Haakon B. Benestad, Kristoffer Brodwall, Kathrine Frey Frøslie, Ruth Halsne, Martin Hotvedt, Rita Gamlem Kristiansen, Lise Skogstad Loftsgaard, Charlotte Lunde, Stian Lydersen, Kåre Moen, Are Hugo Pripp, Jo Røislien, Rune Skogheim, Eva Skovlund, Ketil Slagstad, Marianne Riksheim Stavseth, Mats Julius Stensrud, Christina Svanstrøm, Elisabeth Swensen, Magne Thoresen, Kari Toverud, Marit Tveito
Redaksjonskomité
Jeanette Bjørke, Mette Brekke (leder), Cathrine Ebbing, Ane Brandtzæg Næss, Per Henrik Randsborg, Marte Syvertsen, Torben Wisborg

KONTAKT

Besøksadresse
Christiania Torv 5, Oslo

Postadresse
Postboks 1152 Sentrum
0107 Oslo

Sentralbord: 23 10 90 00
www.tidsskriftet.no

redaksjonen@tidsskriftet.no
annonser@tidsskriftet.no
oversettelse@tidsskriftet.no
stetoskopet@tidsskriftet.no

Utgiver
Den norske legeforening
Generalsekretær Siri Skumlien

Opplag 32 950
Antall utgivelser 18 numre per år
ISSN 0029-2001

Grafisk produksjon 07 Media

I NESTE NUMMER

Kryopreservering av eggstokkvev

Herpes zoster oticuse

Ketamin ved depresjon

Hjerneovervåking

Variant og mutant



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).





Lege og eventyrlysten?

Vil du utvikle deg i yrket ditt? Verdsetter du frihet og fleksibilitet, men ønsker å opprettholde tryggheten? Ønsker du en jobb med gode vilkår? Da bør du bli vikar hos Dedicare.

Dedicare tilbyr gode betingelser, oppdrag av ulik lengde og omfang i kommuner og sykehus over hele landet. Du får mulighet for spennende opplevelser og opparbeide deg nye erfaringer.

Ikke nøl med å ta kontakt for ytterligere informasjon. Dedicare er behjelpelige med bemanning og rekruttering til kommuner og sykehus i hele landet.

www.dedicare.no/doctor
+47 21 68 02 93
doctor@dedicare.no

DEDICARE