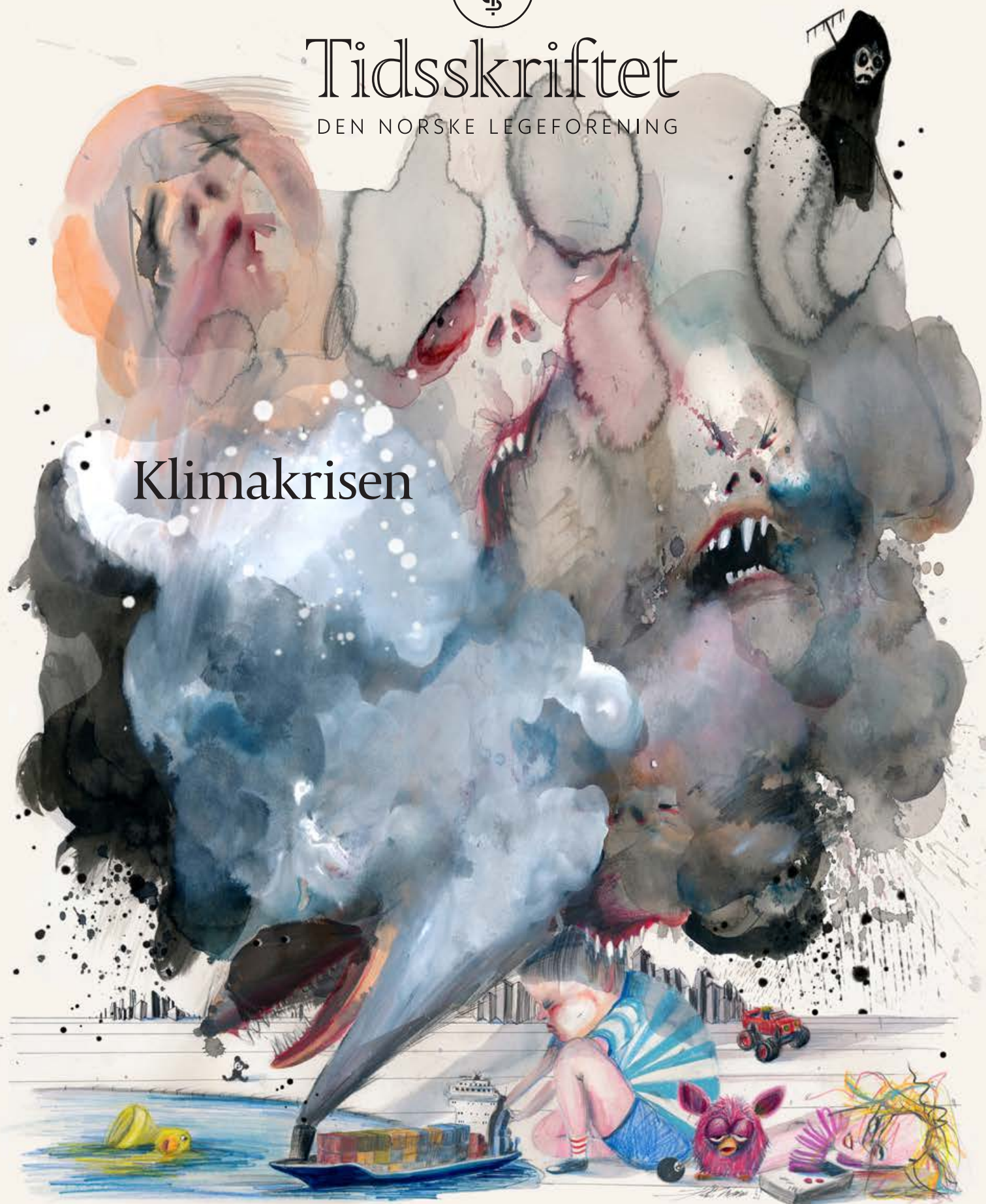




Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

Klimakrisen



Rike land må gjøre
mye mer – og mye raskere

SIDE 1138, 1141, 1160

Helse, politikk
og stortingsvalg

SIDE 1148, 1149, 1152, 1156, 1164

Moderne avansert
kreftbehandling

SIDE 1142, 1190, 1195, 1199, 1202

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-
signaler**



- **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, konjunktivitt, eosinofili. **For-siktighetsregler:** 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 inaktiverte 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

SANOFI GENZYME

Global handling nå!



ARE BREAN
SJEFREDAKTØR

I denne utgaven av Tidsskriftet publiserer vi en lederartikkel på engelsk om behovet for øyeblikkelig handling i møte med vår tids største helsetrussel: klimakrisen. Artikkelen er skrevet av 17 redaktører for ulike medisinske tidsskrifter og signert av godt over 100 redaktører i medisinske og helsetidsskrifter over hele verden. Den publiseres samtidig i alle disse tidsskriftene.

Initiativet kommer fra The UK Health Alliance on Climate Change, som er en sammenslutning av 21 britiske helseorganisasjoner, blant dem The British Medical Journal og The Lancet. Publiseringstidspunktet er ikke tilfeldig: 14. september 2021 åpnes FNs generalforsamling, og senere i høst avholdes FNs 26. klimakonferanse. Som redaktører for helsetidsskrifter står vi sammen om å oppfordre verdens ledere generelt, og de rike landene spesielt, til umiddelbar innsats for å minske den globale temperaturstigningen og beskytte folkehelsen mot de ødeleggende konsekvensene. 2021 bør bli året da menneskeheten tar sin egen fremtid på alvor.

LES I DETTE NUMMERET

Rike land må gjøre mye mer – og mye raskere

Klimakrisen er vår tids største helseutfordring. Tidsvinduet for handling krymper, mens konsekvensene øker. Vi trenger en politikk med et tusenårsperspektiv og en hippokratisk ed for de ufødte, skriver biologiprofessor Dag Hessen.

Sjefredaktører for verdens ledende medisinske tidsskrifter har gått sammen om et opprop til våre politiske ledere om nødvendige hastetiltak for å begrense den globale temperaturstigningen, gjenopprette biologisk mangfold og beskytte folks helse. Rike land må gjøre mye mer – og det raskt. Også helsesektoren må bidra.

SIDE 1138, 1141, 1160

Helse, politikk og stortingsvalg

Norske politikere utfordres i dette nummer av Tidsskriftet. Foretaksmodellen for spesialisthelsetjenesten må skrotes, mener Torgeir Bruun Wyller. Psykiatrien trenger et løft – ikke tomme løfter, skriver Lars Lien og Anne Kristine Bergem. Utviklingshemmede er fortsatt en pariakaste, mener Torstein Vik, mens Jon Magnus Haga omtaler Norge som sjøfartsnasjonen som lar mennesker på flukt drukne i Middelhavet. Å stemme er en yrkesetisk plikt for enhver lege og medisinstudent; det kan være det viktigste du gjør for dine pasienter, mener Amanda Hylland Spjeldnæs.

SIDE 1148, 1149, 1152, 1156, 1164

Moderne avansert kreftbehandling

Immunterapi kan bedre prognosen ved flere kreftformer, men kan også gi alvorlige og uforutsigbare bivirkninger. To pasienter med henholdsvis nyrekreft og melanom som fikk behandling med kontrollpunkt-hemmere, er eksempler på dette. Molekylær diagnostikk av kreftsvulster gjør det mulig å bruke målrettede legemidler. En norsk mann i 40-årene med lungekreft med en sjelden genforandring ble behandlet i utlandet med et slikt medikament. En kvinne i 30-årene med kolangiokarsinom med en gendefekt som finnes i flere kreftformer, har vist god respons på behandling med et tumoragnostisk legemiddel.

SIDE 1142, 1190, 1195, 1199, 1202

FORSIDE



Illustrasjon © Hilde Thomsen

«Mitt skip er lasta med ... Alle disse tingene som vi produserer, frakter og akkumulerer, er for meg symbolet på overflod og klimakrise», sier Hilde Thomsen, som har illustrert forsiden. «Det er et egetprodusert monster som nå ruver over oss. Øverst til høyre i tegningen har jeg lånt en av Theodor Kittelsens skikkelser: dødens ansikt. Jeg ville gi leseren ubehag og følelse av fare. Og hva er vel mer ubehagelig enn å se et barn i fare?» spør Thomsen.

Flere av hennes arbeider kan du se her: [instagram.com/hilde_thomsen](https://www.instagram.com/hilde_thomsen)

Fra redaktøren

- 1137 Helse og trygghet først
Are Breen

Leder

- 1138 Call for emergency action to limit global temperature increases, restore biodiversity, and protect health
Lukoye Atwoli, Abdullah H. Baqui, Thomas Benfield, Raffaella Bosurgi, Fiona Godlee, Stephen Hancocks, Richard Horton, Laurie Laybourn-Langton, Carlos Augusto Monteiro, Ian Norman, Kirsten Patrick, Nigel Praities, Marcel GM Olde Rikkert, Eric J. Rubin, Peush Sahni, Richard Smith, Nick Talley, Sue Turale, Damián Vázquez
- 1141 Klimakrisen: Helsevesenet må ta ansvar
Anand Bhopal, Sofie Haugan Shrivastava
- 1142 Verdens beste kreftbehandling
Daniel Heinrich

DEBATT

Kommentarer

- 1144 Legeutdanning i en pandemitid
Knut E.A. Lundin og medarbeidere
- Hva med reaksjoner etter covid-19-infeksjon eller vaksine?
Kjetil Røtterstøl
Tilsvaret: *Anders Wold Bjerring og medarbeidere*
- 1145 Perinatal død og ny teknologi
Hilde Engjom
Tilsvaret: *Anne Eskild og medarbeidere*
- 1146 Det blir ikke mer forskning av mer rapportering
Johan Ræder
- Rettelser

Debatt

- 1148 Foretaksmodellen må skrotes
Torgeir Bruun Wyller
- 1149 Psykiatrien trenger et løft - ikke tomme løfter
Lars Lien, Anne Kristine Bergem
- 1152 Politikk er medisin
Amanda Hylland Spjeldnæs
- 1153 Har anbefalinger om endring av behandling effekt?
Knut Øymar, Øystein Karlstad, Ketil Størdal

Kronikk

- 1156 Utviklingshemmede er fortsatt en pariakaste
Torstein Vik
- 1160 Vi trenger en hippokratisk ed for de ufødte
Dag O. Hessen

- 1164 Norge – sjøfartsnasjonen som lar mennesker drukne
Jon Magnus Haga
- 1167 Immunterapi ved malignt pleuralt mesoteliom
Saima Jamil Farooqi, Maria Moksnes Bjaanæs, Åslaug Helland, Vilde Drageset Haakensen
- 1171 Hørselskontroll er dårlig støyvern
Erlend Hassel

VITENSKAP

Fra andre tidsskrifter

- 1176 Et antiviralt legemiddel mot covid-19?
- 1177 Bør traneksamsyre gis til alle gravide?

Originalartikkel

- 1180 Høysensitiv troponin I-måling ved koronarsuspekterte brystmerter i akutt mottak
Torbjørn Graven, Bjørnar Klykken, Olaf Kleinau, Kyrre Skjetne, Garrett Andersen, Håvard Dalen

Klinisk oversikt

- 1186 Kreftbehandling med isolert ekstremitetsperfusjon
Milan Spasojevic, Anthony B. Mariathasan, Lars Frich, Øyvind S. Bruland, Stein G. Larsen, Stephan Stoldt

Noe å lære av

- 1190 En mann i 60-årene med dyspné etter immunterapi
Harald Bull Ragnum, Alessandro Müller De Bortoli, Ahmed Elsaï, Kristian Bernhard Nilsen, Clara Hammarström, Marta Nyakas
- 1195 En kvinne i 80-årene med brystmerter under immunterapi mot melanom
Terese Louise Schmidberger Karlsen, Jarle Karlsen, Rune Mo, Tommy Hammer

Kort kasuistikk

- 1199 Lungekreft behandlet med reseptortyrosinkinasehemmer i utlandet
Inger Johanne Zwicky Eide, Odd Terje Brustugun
- 1202 Kolangiokarsinom behandlet med tumoragnostisk legemiddel
Thuridur Thorsteinsdottir, Odd Terje Brustugun

Medisinen i bilder

- 1205 Ensidig rødme eller ensidig blekhet?
Marton König, Jeanette Aimee Koht

Medisin og tall

- 1206 Metaanalyse: publikasjonsskjevhet
Are Hugo Pripp

MAGASIN

Intervju

- 1208 Den som venter ...
Christina Svanstrøm

Legelivet

- 1212 Pasient, du lyver!
Frederik Emil Juul
- 1213 Sykehuslegers arbeidstid er i endring
Judith Rosta

Språkspalten

- 1214 Mutasjoner som endrer proteinets funksjon
Petter Gjersvik, Benedicte Paus

Tidligere i Tidsskriftet

- 1216 Misbruk av diagnose
Julie Didriksen

Anmeldelser

- 1217 Bøker

Minneord

- 1218 Minneord

ANNONSER

- 1220 Legejobber
- 1223 Kurs og møter
Spesialister

AKTUELT I FORENINGEN

Fra presidenten

- 1225 Årets stortingsvalg: Helsetjenesten står ved et veiskille
Anne-Karin Rime

Aktuelt

- 1226 Bli kjent med Legeforeningens sentralstyremedlemmer
- 1228 Legeforeningens advokater stanset utlevering av pasientjournal
- 1229 Takker av som tillitsvalgt etter 35 år
- 1230 Resultater av midler til kvalitetsforbedring
- 1231 Flere somatiske plager hos pasienter med psykisk diagnose

legejobber.no

Norges mest komplette stillingsportal for leger

UTVALGTE STILLINGER

HELSE FØRDE HF

Overlege, patologi

Frist 21. september

BODØ KOMMUNE

Fastlegehjemmel ALIS

Frist 15. september

STATENS HELSETILSYN

Avdelingsdirektør

Frist 20. september

NÆRØYSUND KOMMUNE

Fastlege

Frist 15. september

HELSE BERGEN HF

Lege i spesialisering,
medisinsk genetikk

Frist 19. september

LOVISENBERG DIAKONALE SYKEHUS

Lege i spesialisering,
ortopedisk kirurgi

Frist 15. september

HOLMESTRAND KOMMUNE

Fastlegehjemmel

Frist 14. september

HELSE MØRE OG ROMSDAL HF

Overlege, psykiatri

Frist 21. september

SARPSBORG KOMMUNE

Fastlegehjemmel

Frist 13. september

HELSE BERGEN HF

Overlege, onkologi

Frist 15. september

Helse og trygghet først

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

De tradisjonelle helsepolitiske sakene har ikke gitt særlig høy temperatur i årets valgkamp. Den største trusselen mot folkehelsen kommer fra annet hold.

«Helse og trygghet først». Det var slagordet Legeforeningens landsstyremøte 2020 vedtok som Legeforeningens frontsatsning frem mot stortingsvalget 2021 (1). Og lenge så det ut til at nettopp helse skulle bli den viktigste saken i valgkampen. Koronapandemien demonstrerte hvor viktig en velfungerende offentlig helsetjeneste er. Små og trange nye sykehusbygg, vedlikeholdsetterslepet i eksisterende bygg, underfinansieringen av fastlegeordningen, manglende beredskapslagre og en svekket psykisk helsetjeneste var alle aktuelle og viktige saker. Kantars helsebarometer våren 2020 viste at 50 % av befolkningen mente at «oppgavene i helsetjenesten» var landets største utfordring (2). Helse var i mars 2020 velgernes nest viktigste sak frem mot stortingsvalget, bare knapt slått av sosiale forskjeller (3). I juni kom Riksrevisjonens knusende rapport om psykiske helsetjenester, som viste at psykisk helsevern fortsatt nedprioriteres og at mange risikerer å ikke få hjelp når de trenger det (4). Det lå an til at det var helse det skulle handle om, hele veien til stemmeurnene.

Men noe skjedde på veien. Da august 2021 kom, hadde klima gått forbi helse som nest viktigste sak for velgerne, og skatter og avgifter var rangert som nesten like viktig (3). Jo visst har høsten inneholdt helsedebatter, men sammenlignet med andre politikkområder har de rene helsepolitiske sakene liksom ikke tatt ordentlig fyr i det offentlige ordskiftet og i valgkampen.

Det er ikke mangel på skillelinjer i helsepolitikken. Spørsmålet er hvor mye de betyr og engasjerer. I spørsmål rundt private helsetilbud er eksempelvis skillelinjene mellom partiene klare og forutsigbare, som Høyre og Arbeiderpartiets krangel rundt fritt behandlingsvalg. I realiteten er denne ordningen av svært liten betydning. Siden fritt behandlingsvalg ble innført i 2015, har til sammen knapt 60 000 pasienter benyttet seg av det (5). En ordning som svært få benytter, er lite egnet til å skape engasjement.

Selv der sakene er tunge og viktige, ligger det ikke an til store endringer etter valget – uansett valgresultat. Flere partier har eksempelvis åpnet opp for å skrote den sterkt omstridte helseforetaksmodellen. I praksis vil likevel lite skje, uansett valgresultat, all den tid både Høyre og Arbeiderpartiet ønsker å beholde modellen. I tunge verdspørsmål som eggdonasjon, tidlig ultralyd og assistert befruktning for enslige er skillelinjene også tydelige mellom partiene, men siden bioteknologiloven nylig er endret, er det lite trolig

med snarlig omkamp. Dermed uteblir de store ideologiske oppgjørene i valgkampen også her.

Da burde det ha vært mer fers over debatten om en fastlegeordning i utvilsom krise. Men her har regjeringen, sterkt tilskyndet av langvarig godt politisk håndverk fra legene selv, allerede lansert en handlingsplan med 1,6 milliarder friske kroner frem mot 2024. Arbeiderpartiet har toppet disse lovnadene med ytterligere 350 millioner friske kroner (6), og alle andre partier synes endelig å være skjønt enige om at det haster å redde fastlegeordningen. Det gir håp for helsevesenets viktigste fundament, men særlig valgkampstemperatur blir det ikke av slik enighet.

Dermed er det psykisk helse som så langt har skapt mest helsedebatt i valgkampen. Snart åtte år etter at sittende helseminister innførte den gylne regel om større vekst innen rus og psykisk helse enn somatikk, innfris fortsatt ikke dette (4). Opposisjonen vil ha ny utredning, NOU-prosess eller et nytt utvalg. Helseministeren mener at det ikke er nødvendig. Velgerne har endelig fått et viktig helsepolitisk stridsområde med i alle fall litt temperatur.

Men det politiske temaet med størst betydning for helse i årene som kommer, har paradoksalt nok ikke fått noen helsepolitisk oppmerksomhet i valgkampen så langt. I FN's klimapanel 6. hovedrapport fra begynnelsen av august konkluderer man med at det ikke lenger finnes tvil om at de pågående klimaendringene er menneskeskapte, og at jordens temperatur vil øke med mer enn 1,5 grader – selv med svært lave utslipp de neste årene (7). Dette vil skape enorme helseutfordringer. Allerede i 2014 kalte WHO's generalsekretær klimaendringer for «det definerende temaet for helse i det 21. århundret» (8). Siden den gang har helsetrusslene blitt enda mer håndgripelige, og den vitenskapelige konsensusen enda større (9). Likevel er helse så å si fraværende i mye av den norske klimadebatten. Det er symptomatisk at ingen av de over 200 arrangementene om klima og miljø under Arendalsuka i år hadde helse som tema. Skal man tro programmet, var ingen av de store nasjonale helseorganisasjonene innledere eller medarrangører av klimaarrangementene (10). Det er trist. For beslutningene som fattes i den kommende stortingsperioden, vil være avgjørende for om vi klarer å redusere utslippene nok til å avverge vår aller største helsetrussel. Tiden er virkelig kommet for å sette helse og trygghet først.



ARE BREAN

are.brean@tidsskriftet.no

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

Foto: Einar Nilsen

LITTERATUR

- Nilsen TM. Landsstyremøtet. Helse og trygghet først. Tidsskr Nor Legeforen 11.1.2021. Lest 26.8.2021.
- Livgard EF. Helsepolitisk barometer 2021. Befolkningens holdninger i helsepolitiske spørsmål. Lest 26.8.2021.
- Aas OI, Murray SM, Christiansen TW. Norske velgere har endret mening. To saker er blitt mye viktigere i løpet av sommeren. Aftenposten 19.8.2021. Lest 26.8.2021.
- Riksrevisjonens undersøkelse av psykiske helsetjenester. Dokument 3:13 (2020–2021). Lest 26.8.2021.
- Moe L. Fritt behandlingsvalg har «i svært liten grad» påvirket ventetider. Dagens Medisin 23.8.2021. Lest 26.8.2021.
- Bulai EM, Tollersrud T, Heggdal Evensen E. Slik vil Støre rydde opp i fastlegekrisen: – Ikke noe nytt, svarer Høie. NRK 11.8.2021. Lest 26.8.2021.
- Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC). AR6 Climate Change 2021: The Physical Science Basis. Lest 26.8.2021.
- Brean A. Når pasienten er jorden. Tidsskr Nor Legeforen 2015; 135: 2015.
- Hessen DO. Vi trenger en hippokratisk ed for de ufødte. Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0593.
- Arendalsuka 2021. Program. Lest 26.8.2021.

Call for emergency action to limit global temperature increases, restore biodiversity, and protect health

Wealthy nations must do much more, much faster.

The UN General Assembly in September 2021 will bring countries together at a critical time for marshalling collective action to tackle the global environmental crisis. They will meet again at the biodiversity summit in Kunming, China, and the climate conference (COP26) in Glasgow, UK. Ahead of these pivotal meetings, we—the editors of health journals worldwide—call for urgent action to keep average global temperature increases below 1.5 °C, halt the destruction of nature, and protect health.

«Ahead of these pivotal meetings, we—the editors of health journals worldwide—call for urgent action»

Health is already being harmed by global temperature increases and the destruction of the natural world, a state of affairs health professionals have been bringing attention to for decades (1). The science is unequivocal; a global increase of 1.5 °C above the pre-industrial average and the continued loss of biodiversity risk catastrophic harm to health that will be impossible to reverse (2, 3). Despite the world's necessary preoccupation with covid-19, we cannot wait for the pandemic to pass to rapidly reduce emissions.

Reflecting the severity of the moment, this editorial appears in health journals across the world. We are united in recognising that only fundamental and equitable changes to societies will reverse our current trajectory.

The risks to health of increases above 1.5 °C are now well established (2). Indeed, no temperature rise is «safe.» In the past 20 years, heat related mortality among people aged over 65 has increased by more than 50 % (4). Higher temperatures have brought increased dehydration and renal function loss, dermatological malignancies, tropical infections, adverse mental health outcomes, pregnancy complications, allergies, and cardiovascular and pulmonary morbidity and mortality (5, 6). Harms disproportionately affect the most vulnerable, including among children, older populations, ethnic minorities, poorer communities, and those with underlying health problems (2, 4).

Global heating is also contributing to the decline in global yield potential for major crops, falling by 1.8–5.6 % since 1981; this, together with the effects of extreme weather and soil depletion, is hampering efforts to reduce undernutrition.⁴ Thriving ecosystems are essential to human health, and the widespread destruction of nature, including habitats and species, is eroding water and food security and increasing the chance of pandemics (3, 7, 8).

The consequences of the environmental crisis fall disproportionately on those countries and communities that have contributed least to the problem and are least able to mitigate the harms. Yet no country, no matter how wealthy, can shield itself from these impacts. Allowing the consequences to fall disproportionately on the most vulnerable will breed more conflict, food insecurity, forced displacement, and zoonotic disease—with severe implications for all countries and communities. As with the covid-19 pandemic, we are globally as strong as our weakest member.

Rises above 1.5 °C increase the chance of reaching tipping points

in natural systems that could lock the world into an acutely unstable state. This would critically impair our ability to mitigate harms and to prevent catastrophic, runaway environmental change (9, 10).

Global targets are not enough

Encouragingly, many governments, financial institutions, and businesses are setting targets to reach net-zero emissions, including targets for 2030. The cost of renewable energy is dropping rapidly. Many countries are aiming to protect at least 30 % of the world's land and oceans by 2030 (11).

These promises are not enough. Targets are easy to set and hard to achieve. They are yet to be matched with credible short and longer term plans to accelerate cleaner technologies and transform societies. Emissions reduction plans do not adequately incorporate health considerations (12). Concern is growing that temperature rises above 1.5 °C are beginning to be seen as inevitable, or even acceptable, to powerful members of the global community (13). Relatedly, current strategies for reducing emissions to net zero by the middle of the century implausibly assume that the world will acquire great capabilities to remove greenhouse gases from the atmosphere (14, 15).

This insufficient action means that temperature increases are likely to be well in excess of 2 °C (16), a catastrophic outcome for health and environmental stability. Critically, the destruction of nature does not have parity of esteem with the climate element of the crisis, and every single global target to restore biodiversity loss by 2020 was missed (17). This is an overall environmental crisis (18).

Health professionals are united with environmental scientists, businesses, and many others in rejecting that this outcome is inevitable. More can and must be done now—in Glasgow and Kunming—and in the immediate years that follow. We join health professionals worldwide who have already supported calls for rapid action (1, 19).

«We are united in recognising that only fundamental and equitable changes to societies will reverse our current trajectory»

Equity must be at the centre of the global response. Contributing a fair share to the global effort means that reduction commitments must account for the cumulative, historical contribution each country has made to emissions, as well as its current emissions and capacity to respond. Wealthier countries will have to cut emissions more quickly, making reductions by 2030 beyond those currently proposed (20, 21) and reaching net-zero emissions before 2050. Similar targets and emergency action are needed for biodiversity loss and the wider destruction of the natural world.

To achieve these targets, governments must make fundamental changes to how our societies and economies are organised and how we live. The current strategy of encouraging markets to swap dirty for cleaner technologies is not enough. Governments must intervene to support the redesign of transport systems, cities, production and distribution of food, markets for financial investments, health systems, and much more. Global coordination is needed to ensure that the rush for cleaner technologies does not come at the cost of more environmental destruction and human exploitation.

Many governments met the threat of the covid-19 pandemic with

unprecedented funding. The environmental crisis demands a similar emergency response. Huge investment will be needed, beyond what is being considered or delivered anywhere in the world. But such investments will produce huge positive health and economic outcomes. These include high quality jobs, reduced air pollution, increased physical activity, and improved housing and diet. Better air quality alone would realise health benefits that easily offset the global costs of emissions reductions (22).

These measures will also improve the social and economic determinants of health, the poor state of which may have made populations more vulnerable to the covid-19 pandemic (23). But the changes cannot be achieved through a return to damaging austerity policies or the continuation of the large inequalities of wealth and power within and between countries.

Cooperation hinges on wealthy nations doing more

In particular, countries that have disproportionately created the environmental crisis must do more to support low and middle income countries to build cleaner, healthier, and more resilient societies. High income countries must meet and go beyond their outstanding commitment to provide \$100 bn a year, making up for any shortfall in 2020 and increasing contributions to and beyond 2025. Funding must be equally split between mitigation and adaptation, including improving the resilience of health systems.

Financing should be through grants rather than loans, building local capabilities and truly empowering communities, and should come alongside forgiving large debts, which constrain the agency of so many low income countries. Additional funding must be marshalled to compensate for inevitable loss and damage caused by the consequences of the environmental crisis.

As health professionals, we must do all we can to aid the transition to a sustainable, fairer, resilient, and healthier world. Alongside acting to reduce the harm from the environmental crisis, we should proactively contribute to global prevention of further damage and action on the root causes of the crisis. We must hold global leaders to account and continue to educate others about the health risks of the crisis. We must join in the work to achieve environmentally sustainable health systems before 2040, recognising that this will mean changing clinical practice. Health institutions have already divested more than \$42 bn of assets from fossil fuels; others should join them (4).

The greatest threat to global public health is the continued failure of world leaders to keep the global temperature rise below 1.5 °C and to restore nature. Urgent, society-wide changes must be made and will lead to a fairer and healthier world. We, as editors of health journals, call for governments and other leaders to act, marking 2021 as the year that the world finally changes course.

Competing interests: We have read and understood BMJ policy on declaration of interests and FG serves on the executive committee for the UK Health Alliance on Climate Change and is a Trustee of the Eden Project. RS is the chair of Patients Know Best, has stock in UnitedHealth Group, has done consultancy work for Oxford Pharmagenesis, and is chair of the Lancet Commission of the Value of Death. None further declared.

This is an Open Access article distributed in accordance with the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt and build upon this work, for commercial use, provided the original work is properly cited. See: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

This editorial is being published simultaneously in many international journals. Please see the full list here: <https://www.bmj.com/content/full-list-authors-and-signatories-climate-emergency-editorial-september-2021>

Denne lederartikkelen publiseres kun på engelsk. Den er signert og støttet av Tidsskriftets sjefredaktør, sammen med sjefredaktører fra medisinske tidsskrifter verden over. Den komplette listen kan sees her: <https://www.bmj.com/content/full-list-authors-and-signatories-climate-emergency-editorial-september-2021>

LUKOYE ATWOLI

editor in chief, East African Medical Journal.

ABDULLAH H. BAQUI

editor in chief, Journal of Health, Population and Nutrition.

THOMAS BENFIELD

editor in chief, Danish Medical Journal.

RAFFAELLA BOSURGI

editor in chief, PLOS Medicine.

FIONA GODLEE

editor in chief, The BMJ.

STEPHEN HANCOCKS

editor in chief, British Dental Journal.

RICHARD HORTON

editor in chief, The Lancet.

LAURIE LAYBOURN-LANGTON

laurie.laybourn@ukhealthalliance.org
senior adviser, UK Health Alliance on Climate Change.

CARLOS AUGUSTO MONTEIRO

editor in chief, Revista de Saúde Pública.

IAN NORMAN

editor in chief, International Journal of Nursing Studies.

KIRSTEN PATRICK

interim editor in chief, CMAJ.

NIGEL PRAITIES

executive editor, Pharmaceutical Journal.

MARCEL GM OLDE RIKKERT

editor in chief, Dutch Journal of Medicine.

ERIC J. RUBIN

editor in chief, NEJM.

PEUSH SAHNI

editor in chief, National Medical Journal of India.

RICHARD SMITH

chair, UK Health Alliance on Climate Change.

NICK TALLEY

editor in chief, Medical Journal of Australia.

SUE TURALE

editor in chief, International Nursing Review.

DAMIÁN VÁZQUEZ

editor in chief, Pan American Journal of Public Health.

REFERENCES

- 1 In support of a health recovery. <https://healthyrecovery.net>
- 2 Intergovernmental Panel on Climate Change. Summary for policymakers. In: Global warming of 1.5°C. An IPCC special report on the impacts of global warming of 1.5°C above pre-industrial levels and related global greenhouse gas emission pathways, in the context of strengthening the global response to the threat of climate change, sustainable development, and efforts to eradicate poverty. 2018. <https://www.ipcc.ch/sr15/>
- 3 Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services. Summary for policymakers: the global assessment report on biodiversity and ecosystem services. 2019. https://ipbes.net/sites/default/files/2020-02/ipbes_global_assessment_report_summary_for_policymakers_en.pdf
- 4 Watts N, Amann M, Arnell N et al. The 2020 report of The Lancet Countdown on health and climate change: responding to converging crises. *Lancet* 2021; 397: 129–70.
- 5 Rocque RJ, Beaudoin C, Ndjaboue R et al. Health effects of climate change: an overview of systematic reviews. *BMJ Open* 2021; 11: e046333.
- 6 Haines A, Ebi K. The imperative for climate action to protect health. *N Engl J Med* 2019; 380: 263–73.
- 7 United Nations Environment Programme and International Livestock Research Institute. *Preventing the next pandemic: zoonotic diseases and how to break the chain of transmission*. 2020. https://72d37324-5089-459c-8f70-271d19427cf2.filesusr.com/ugd/056cf4_b5b2fc067f094dd3b2250cda15c47acd.pdf
- 8 IPCC. 2019: Summary for policymakers. In: Climate change and land: an IPCC special report on climate change, desertification, land degradation, sustainable land management, food security, and greenhouse gas fluxes in terrestrial ecosystems. Forthcoming.
- 9 Lenton TM, Rockström J, Gaffney O et al. Climate tipping points - too risky to bet against. *Nature* 2019; 575: 592–5.
- 10 Wunderling N, Donges JF, Kurths J et al. *Interacting tipping elements increase risk of climate domino effects under global warming*. *Earth System Dynamics Discussions*, 2020: 1-21.
- 11 High Ambition Coalition. <https://www.hacfornatureandpeople.org>
- 12 Global Climate and Health Alliance. Are national climate commitments enough to protect our health? <https://climateandhealthalliance.org/initiatives/healthy-ndcs/ndc-scorecards/>
- 13 Climate strikers: Open letter to EU leaders on why their new climate law is 'surrender.' Carbon Brief 2020. <https://www.carbonbrief.org/climate-strikers-open-letter-to-eu-leaders-on-why-their-new-climate-law-is-surrender>
- 14 Fajardy M, Köberle A, MacDowell N et al. «BECCS deployment: a reality check.» Grantham Institute briefing paper 28, 2019. <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/grantham-institute/public/publications/briefing-papers/BECCS-deployment—a-reality-check.pdf>
- 15 Anderson K, Peters G. The trouble with negative emissions. *Science* 2016; 354: 182–3.
- 16 Climate action tracker. <https://climateactiontracker.org>
- 17 Secretariat of the Convention on Biological Diversity. *Global biodiversity outlook 5*. 2020. <https://www.cbd.int/gbo5>
- 18 Steffen W, Richardson K, Rockström J et al. Sustainability. Planetary boundaries: guiding human development on a changing planet. *Science* 2015; 347: 1259855.
- 19 UK Health Alliance. Our calls for action. <http://www.ukhealthalliance.org/cop26/>
- 20 Climate Action Tracker. *Warming projections global update: May2021*. https://climateactiontracker.org/documents/853/CAT_2021-05-04_Briefing_Global-Update_Climate-Summit-Momentum.pdf
- 21 United Nations Environment Programme. *Emissions gap report 2020*. UNEP, 2020.
- 22 Markandya A, Sampedro J, Smith SJ et al. Health co-benefits from air pollution and mitigation costs of the Paris Agreement: a modelling study. *Lancet Planet Health* 2018; 2: e126–33.
- 23 Paremoer L, Nandi S, Serag H et al. Covid-19 pandemic and the social determinants of health. *BMJ* 2021; 372: n129.

Klimakrisen: Helsevesenet må ta ansvar

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

Helsesektoren står for en betydelig andel av Norges klimagassutslipp. Vi trenger en grønn omstilling nå.

Klimaendringer er utbredte, omfattende og i hurtig utvikling. For å nå Parisavtalens mål kreves en umiddelbar reduksjon av klimagassutslipp, ifølge den nyeste advarselen fra FNs klimapanel (1). Globalt står klimagassutslippene fra helsesektoren for mer utslipp enn flytrafikk og shipping til sammen (2). Det norske helsevesenet er blant de mest utslippsintensive i verden målt per innbygger, og 4,3 % av Norges klimagassutslipp kommer fra helsesektoren (3, 4). Vi er altså et svært godt eksempel på at det er en omvendt korrelasjon mellom helsevesenets karbonavtrykk og befolkningens behov for helsehjelp: Landene med de laveste utslippene har også de høyeste uoppfylte helsebehovene – og høyest risiko for katastrofale konsekvenser av klimaendringer (5). Fattigere land kan ikke forventes å kutte sine klimagassutslipp på bekostning av helsehjelp. Det ansvaret hviler på de ressurssterke landene, som også står for de høyeste utslippene.

«Globalt står klimagassutslippene fra helsesektoren for mer utslipp enn flytrafikk og shipping til sammen»

Det engelske helsevesenet, NHS, har nylig vedtatt en nasjonal plan for å nå nullutslippsmålet innen 20 år (6), og har 150 ansatte som jobber med dette. Klimarapporten fra den engelske helsesektoren viser at det er mulig å levere gode helsetjenester og samtidig redusere klimagassutslippene. Rapporten fra FNs klimapanel understreker at klimaendringene er svært utbredte, raske og selvforsterkende (1). Det vil si at vi ikke kan bruke 20 år på å nå nullutslippsmålet om vi skal holde temperaturene innen Parisavtalens mål. Selv ved å følge dagens implementerte internasjonale klimaforpliktelser vil vi få en verden som er 2,7–3,1 °C varmere innen 2100, noe som vil endre jorda til det ugjenkjennelige (7). For å bidra til å unngå katastrofale klimaendringer er Norge nødt til å være mer ambisiøs og utvikle fremtidens lavkarbonløsninger for helsesektoren.

Helsesektoren i Norge har til nå i stor grad vært distansert fra den politiske innsatsen for å takle klimaendringer. Men nå er vi nødt til å tenke nytt om måten vi drifter helsevesenet på. Vi som helsearbei-

dere må bidra til å redusere utslipp fra helsesektoren og å kartlegge veien mot en mer bærekraftig og karbonfattig verden.

Klinikere kan bidra til å kutte utslipp på flere måter. Vi bør ha en bærekraftig tilnærming til kliniske løsninger (8) og etablere grønne nettverk innen våre spesialiteter. Men selv om vi kan iverksette gode tiltak lokalt, er mange av de nødvendige tiltakene utenfor kontrollen til den enkelte helsearbeider. Rundt 70 % av helsevesenets karbonavtrykk kommer fra utslipp innebygd i globale helseforsyningskjeder som produksjon, emballasje, transport og avfallhåndtering av tjenester og utstyr (9). Legemidler står alene for 20 % av disse utslippene (5). Det er nettopp her kuttene må gjøres, og vi trenger beslutningstakerne med oss på laget.

«Nå er vi nødt til å tenke nytt om måten vi drifter helsevesenet på»

Utslippene fra den norske helsesektoren må kuttes, og det må skje raskt. Nylig ble det fremmet et forslag i Stortinget om å lage en klimaplan for helsesektoren (10). Dette var et skritt i riktig retning, men dessverre ble forslaget nedstemt. Det illustrerer at Norge og norske politikere er for lite ambisiøse og for lite handlingsrettede. En fremtidig klimanøytral helsesektor er mulig, med de rette ambisjoner samt konkrete nasjonale og koordinerte planer. Å utvikle en vei mot lavkarbonhelsetjenester er helt essensielt for å stoppe økende utslipp fra den globale helsesektoren i årene som kommer. Løsningene er mange og finnes allerede (5, 6). Det krever ikke bare politisk vilje – det krever politisk handling.

Gjennom satsning på en grønn omstilling i helsesektoren følger man et viktig medisinsk prinsipp: Det er bedre å forebygge enn å helbrede. Vi håper både velgerne ved stortingsvalget i høst og de nye folkevalgte anerkjenner klimakrisen som en helsekrise og tar dette på alvor. Med ansvar for både helsen og kloden til fremtidige generasjoner er vi nødt til å handle nå!

ANAND BHOPAL

anand.bhopal@uib.no

er lege og stipendiat ved Bergen senter for etikk og prioritering, Universitetet i Bergen. Han er leder av Grønt Helsevesen.

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

SOFIE HAUGAN SHRIVASTAVA

er medisinstudent ved Universitetet i Bergen og styremedlem av Grønt Helsevesen.

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

LITTERATUR

- Summary for Policymakers. I: Climate Change 2021: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the 6th Assessment Report of the IPCC. Cambridge: IPCC, Cambridge University Press, 2021. Lest 9.8.2021.
- World in Data. Sector by sector: where do global greenhouse gas emissions come from? Lest 24.6.2021.
- Brean A. Helsekadelige helseutslipp. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0830.
- Healthcare Without Harm. Global Road Map for Healthcare Decarbonisation: Norway Fact Sheet. Lest 1.7.2021.
- Watts N, Adger WN, Agnolucci P et al. Health and climate change: policy responses to protect public health. Lancet 2015; 386: 1861–914.
- Greener NHS. Delivering a 'Net Zero' National Health Service. London: National Health Service, 2020. Lest 24.6.2021.
- Climate Action Tracker. The CAT Thermometer. Lest 9.8.2021.
- Mortimer F, Isherwood J, Wilkinson A et al. Sustainability in quality improvement: redefining value. Future Healthc J 2018; 5: 88–93.
- Karliner J, Slotterback S. Health Care's Climate Footprint. Health Care Without Harm, 2019. Lest 9.8.2021.
- Representantforslag om å utarbeide en klimaplan for helsesektoren. Dokument 8:143 S (2020–2021), Innst. 472 S (2020–2021). Lest 9.8.2021.

Verdens beste kreftbehandling

Se også Noe å lære av side 1190

Tilgang til moderne kreftbehandling er viktig for den generelle tillit til helsevesenet. Slik behandling byr på enorme muligheter, men også nye utfordringer.

Tidsskriftet publiserer nå flere artikler som illustrerer hvilken vei moderne kreftbehandling er i ferd med å gå og hvilke utfordringer den stadig raskere utviklingen av nye behandlingsmetoder byr på.

Det er særlig to forhold som har ført til forbedring av resultatene innen onkologisk behandling: innføring av moderne, men fremdeles nokså lite målrettet immunterapi og stadig flere medikamenter i kategorien målrettet behandling. Det nyeste tilskuddet av behandlingsmuligheter er kombinasjonen av disse to strategiene, enten ved å bruke to medikamenter samtidig eller ved å manipulere immun-celler genetisk for å gjøre dem i bedre stand til å skille mellom kreftceller og normalt vev (1).

«Heldigvis skaper utfordringer også nye muligheter. Norge kan klare å bli best i klassen»

Uttrykket *persontilpasset medisin* brukes ofte i sammenheng med moderne kreftmedisin. Det er ikke helt korrekt. Leger har alltid tilpasset sin behandling til den enkelte pasient. Med nyere diagnostiske metoder klarer vi imidlertid å tilpasse vår behandling mer spesifikt til pasientens individuelle sykdom. Dette er spesielt aktuelt innen medikamentell onkologisk behandling, der analyse av genetiske forandringer i kreftcellene og dermed årsaken til den enkelte pasients kreftsykdom fører til flere individuelt tilpassede behandlingsmuligheter. Samtidig blir pasientkohortene som behandles likt, mindre og mindre. I siste instans kan man tenke seg et fremtidsscenario der hver kreftpasient behandles med sitt «eget» medikament.

Dessverre byr nye muligheter seg sjelden uten at nye utfordringer også følger med. Moderne kreftbehandling er intet unntak. Selv om forholdet mellom risiko versus nytte ofte er bedre enn ved tradisjonell behandling, har også moderne kreftmedikamenter bivirkninger. Hvis man ikke kjenner til, påviser og behandler disse, kan følgene bli fatale, slik en av artiklene i Tidsskriftet nå viser (2). Da trenger vi dedikerte fagfolk som er utdannet til å følge med på og å håndtere slike bivirkninger.

Videre krever målrettet kreftbehandling mer omfattende diagnostikk, ofte i form av genomisk testing av tumorvev. Det siste omtales gjerne som nestegenerasjonssekvensering (new generation sequencing, NGS). Denne type testing er vi langt ifra i mål med å kunne tilby til alle pasienter. Først må man selvsagt bygge opp testkapasiteten, dernest vil slik testing frembringe enorme datamengder som må analyseres og tolkes, foreløpig fremdeles av mennesker.

Hittil er det kun noen av kreftpasientene som kan ha nytte av de nye behandlingsmetodene. Noen mener at andelen er så liten som

mindre enn 10 %, andre er mer optimistiske og tror at den allerede i dag ligger på opp mot 30 % (3). For at flere pasienter skal få effekt av avansert kreftbehandling, må flere medikamenter utvikles og enda mer spesifikke tester etableres. Utviklingen av kreftbehandling går raskt – raskere enn det norske systemet for vurdering av nye metoder klarer å håndtere (4). Et mer effektivt system for å få innovative behandlingsformer for små kohorter vurdert og eventuelt godkjent på kortest mulig tid, må på plass.

Heldigvis skaper utfordringer også nye muligheter. Norge kan klare å bli best i klassen. Vi har dyktige fagpersoner og internasjonalt ledende fag- og forskningsmiljøer innen kreftbehandling. Det spirer av små og mellomstore helsenæringsbedrifter som med sine innovative løsninger evner å rette seg mot noen av utfordringene vi står overfor, særlig behovet for mer automatisering innen analyse og prøvetaking. Ikke minst bør vi tilstrebe å bli et foregangsland innen kunstig intelligens og, spesifikt for helse- og onkologisektoren, innen tolkning av analyseresultater.

Hvis fagmiljøene skal henge med i utviklingen av nye behandlingsmetoder og legemidler, må det legges til rette for flere kliniske studier, med flere pasienter enn i dag. Regjeringen og helseministeren har i år lagt frem en handlingsplan for kliniske studier (5). Den inneholder viktige mål og intensjoner. For at målene skal nås, er det helt avgjørende at det på samtlige ledelsesnivåer i norsk helsetjeneste skapes en kultur som er preget av begeistring for klinisk og basalmedisinsk forskning. Jeg er glad for at bestillingsdokumentet til helseforetakene for 2021 inneholder tydelige krav til økt forskningsaktivitet (6). Jeg forventer at politikerne (uansett hvilken farge regjeringen måtte ha etter valget) følger opp dette og etterlyser levering på bestillingene sine. Det vil ha stor betydning for arbeidet med å få flest mulig norske kreftpasienter med i kliniske studier.

Norske kreftpasienter har i utgangspunktet alle muligheter til å få verdens beste behandling. At alle, uavhengig av bosted og andre faktorer, får like muligheter til avansert kreftbehandling, er et overordnet mål i det norske helsevesenet. Bare slik kan tilliten til helsevesenet sikres, en tillit som er nødvendig for gode pasientforløp.

Det krever at alle involverte parter, fra fagmiljø og akademia til pasientforeninger, myndigheter og politikere, drar i samme og riktig retning.

DANIEL HEINRICH

Daniel.Heinrich@sykehuset-innlandet.no

er spesialist i onkologi og overlege ved Kreftavdelingen, Sykehuset Innlandet Gjøvik. Han er leder i Norsk Onkologisk Forening og medlem i Ekspertpanelet og rapportør for kreft i CPME (Comité Permanent des Médecins Européens/Standing Committee of European Doctors).

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har fått forskningsstøtte fra selskapene Astra Zeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dome, Pfizer og Roche. Han har fått foredragshonorar fra AAA, a Novartis company, Astellas, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Dagens Medisin, IPSEN, Janssen-Cilag, Statens legemiddelverk, Prostatakreftforeningen, Novartis og Sanofi. Han har deltatt i advisory board for Astellas, Astra Zeneca, Bayer, Eisai, IPSEN, Janssen-Cilag og Roche.

LITTERATUR

- 1 June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 2018; 359: 1361–5.
- 2 Ragnum HB, De Bortoli AM, Elsaï A et al. En mann i 60-årene med dyspné etter immunterapi. *Tidsskr Nor Legeforen* 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0139.
- 3 Ree AH. Presisjonsmedisin ved kreft – førebels føremålstenleg for dei få. *Tidsskr Nor Legeforen* 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.20.0980.

- 4 Nye Metoder. Om systemet. Lest 19.8.2021.

- 5 Nasjonal handlingsplan for kliniske studier. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet, 2021. Lest 19.8.2021.

- 6 Regjeringen. Oppdragsdokument. Lest 19.8.2021.



Velorganisert.

God organisering er nøkkelen til trygg og effektiv drift. TrinnVis er et komplett system for alt fra smittevern og personvern til avtaler og permitteringsregler.

TrinnVis hjelper deg å fordele oppgaver og ansvar. Faste rutiner og enkeltoppgaver vises i en felles ukeplan, og bemanningskalenderen holder oversikt over ferie og fravær. En ny møtemodul forenkler gjennomføring av møter og medarbeidersamtaler.

Vi samarbeider med de ledende profesjonsorganisasjonene for å sørge for at du alltid er oppdatert på regelverket som gjelder for din virksomhet, også skiftende regler og råd for en smittesituasjon i stadig utvikling. Når reglene endres, blir rutiner og retningslinjer i din TrinnVis-konto automatisk oppdatert.

Gå til trinnvis.no og finn ut hva et helhetlig driftssystem kan gjøre for din praksis.

 **TrinnVis**

utvikles i samarbeid med



**DEN NORSKE
LEGEFORENING**

SKIL



**Den norske
tannlegeforening**



**NORSK
FYSIOTERAPEUTFORBUND**



**Norsk
Kiropraktorforening**



**Norsk
Manuellterapeutforening**



**NORSK
PSYKOLOG
FORENING**

Legeutdanning i en pandemitid

Mette Brekke, Cathrine Ebbing og Torben Wisborg fremfører velformulerte og gode bekymringer for «Legeutdanningen under en pandemi» (1). Det er åpenbart at Covid-19 har medført belastninger på de aller fleste deler av samfunnet – også for legeutdanningen. Over natten måtte man utvikle digitale løsninger, og den ordinære studenthverdagen ble endret radikalt.

I artikkelen refereres det til at «I tillegg har sykehusene forståelig nok restriktive med å slippe til studentene på grunn av smitterisikoen» (2).

Vi vil gjerne belyse dette med norske, lokale forhold fra Universitet i Oslo. De første månedene etter mars 2020 hersket det betydelig usikkerhet og studentene var ikke til stede på universitetssykehusene, mens praksis på lokalsykehusene ble opprettholdt i så godt som fullt omfang. Fra og med høsten 2020 har vi med svært få unntak opprettholdt den pasientnære undervisningen med journalopptak og kliniske smågrupper, både på Akershus universitetssykehus og Oslo universitetssykehus selv om disse sykehusene har hatt majoriteten av norske Covid-19-pasienter. Det er kun i spesielle situasjoner med ukontrollert smitte på sykehusenes sengeposter og i spesielt sårbare sykehusmiljøer at den kliniske studentundervisningen har vært avlyst. Ferdighetstrening og kurs har likeså vært opprettholdt, om enn i nedskalert omfang og med strenge smittevern-tiltak. Den spontane hospiteringen, som vi oppfordrer studentene til, men som er vanskelig å få til i en travel studenthverdag, har det ikke vært åpning for.

Studentene selv har vist et stort ansvar knyttet til smittevern, noe som har gitt et lavt antall SARS-CoV-2-smittede medisinstudenter i Oslo. I de meget få tilfeller der våre studenter har vært smittet, og dette har medført karantene for øvrig helsepersonell, har dette vært møtt med en unik forståelse i sykehusmiljøene – «dette er den nye hverdagen».

Denne prioriteringen av utdanningen av leger har vært forankret på det høyeste nivå på Akershus universitetssykehus og Oslo universitetssykehus og gjennomført i løpende samråd med smittevern ved begge sykehusene. Samarbeidet har vært svært godt.

Ja, Covid-19 epidemien har vært og er en stor utfordring for oss alle. Vi står sannsynlig overfor en fjerde smittebølge, så det er all mulig grunn til høy beredskap videre. Men fra første stund ble det forutsatt og lagt planer for at studentenes læringsutbytte skulle beholdes på et tilstrekkelig nivå. Vår erfaring med uteksaminering av studenter som har hatt deler av sin legeutdanning i en pandemitid gjør at vi kan si oss enige i at «de vil bli like flinke leger på sikt». Faktisk tror vi de kanskje allerede kan være «like flinke».

KNUT E.A. LUNDIN

knut.lundin@medisin.uio.no

er professor og utdanningsleder ved Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

**HELGE RØSJØ
HILDE MYHREN**

**DAG KVALE
ELIN OLAUG ROSVOLD**

Forfatterne har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Brekke M, Ebbing C, Wisborg T. Legeutdanning under en pandemi. Tidsskr Nor Lægeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0548.
- 2 Brown A, Kassam A, Paget M et al. Exploring the global impact of the COVID-19 pandemic on medical education: an international cross-sectional study of medical learners. Can Med Educ J 2021; 12: 28–43.

Hva med reaksjoner etter covid-19-infeksjon eller vaksine?

Takk for en interessant og aktuell kronikk med en balansert drøfting av fordeler og ulemper knyttet til kardiiovaskulær screening av idrettsutøvere (1). At insidensen av plutselig hjertedød hos unge fotballspillere er forholdsmessig høyere enn antall unge som døde i trafikken er tankevekkende informasjon. Etter å ha lest kronikken sitter jeg igjen med et spørsmål om hvilken betydning andre intermitterende årsaker kan ha? Altså forhold som ikke avdekkes ved screening. For eksempel en gjennomgått infeksjon, vaksinasjon eller lignende. I forhold til den danske fotballspilleren kan man tenke at en eventuell vaksinasjon kanskje burde vært satt i meget god tid før EM, uten at jeg kjenner noen detaljer om hans situasjon. Dette spørsmålet er imidlertid aktuelt å belyse i forhold til sommer-OL som snart skal begynne. Centers for Disease Control and Prevention i USA opplyser om at det er blitt innmeldt mer enn tusen tilfeller av myokarditt eller perikarditt de siste tre månedene i USA etter mRNA covid-19 vaksiner (for eksempel vaksinerne fra Pfizer-BioNTech og Moderna) (2). Bør det utvises særlig forsiktighet i forhold til infeksjon og vaksinasjon ved utøvelse av toppidrett?

KJETIL RETTERSTØL

kjetil.retterstol@medisin.uio.no

er professor ved Institutt for medisinske basalfag, Det Medisinske Fakultet, Universitet i Oslo og overlege ved Lipidklinikken, Oslo universitetssykehus. Forfatteren har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Bjerring AW, Sarvari SI, Edvardsen T et al. Bør idrettutøvere screenes for hjertesykdom? Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0491.
- 2 Centers for Disease Control and Prevention. Myocarditis and Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination. Lest 8.7.2021.

A. BJERRING OG MEDARBEIDERNE SVARER

Takk til Kjetil Retterstøl for et aktuelt og godt spørsmål.

Myokarditt er årsak til 5–15 % av plutselig hjertedød hos atleter, men det er usikkerhet knyttet til tallene og de varierer med alder (1). Koblingen mellom myokarditt og mRNA-vaksinene mot Covid-19 er et aktuelt tema. Både amerikanske og israelske helsemyndigheter har slått fast at det er en sannsynlig kobling. Dette synet støttes i hovedsak også av WHO (2).

Dersom det er en reell kausal sammenheng, er det primært mistanke om en hypersensitivitetsmyokarditt, en type eosinofil myokarditt. I en case-serie fra det amerikanske forsvaret, gikk det i snitt 50 timer fra vaksinasjon til symptomdebut (3). Over 90 % hadde mildt sykdomsforløp.

Det er altså betydelig usikkerhet rundt tallene, en kausal sammenheng er sannsynlig, men ikke sikker, insidensen er lav og forløpene milde. Det finnes dessuten studier som viser at personer som trener regelmessig har bedre effekt av vaksiner (4). Det finnes per nå ikke særskilte råd om opphold i trening ifm. vaksiner. Sammenhengen mellom myokarditt og mRNA-vaksinene har imidlertid medført en grad av usikkerhet knyttet til idrettsaktiviteter. Derfor kan det være et godt råd å anbefale at atleter unngår hard trening i anslagsvis tre døgn etter vaksinasjon, særlig etter dose to. Om man da ikke har fått symptomer suspect på hjertesykdom og ikke lenger har noen av de vanlige bivirkningene av vaksinen, kan man gjenoppta trening

som normalt. Dette er ikke offisielle anbefalinger og rådene er basert på sparsomt med data. Vaksinen igangsetter en immunrespons og det er generelt ikke tilrådelig og ofte kontraproduktivt for forutvikling å trene hardt under pågående inflammasjon/infeksjon.

Vedørende Christian Eriksen, så har det versert sprikende informasjon om hvorvidt han var nylig vaksinert eller ikke, men en faktasjekk utført av USA Today har slått fast at han var uvaksinert (5).

ANDERS WOLD BJERRING

anders81@gmail.com
er lege i spesialisering i kardiologi.

THOR EDVARDSEN

SEBASTIAN IMRE SARVARI
ERIK EKKER SOLBERG

Forfatterne har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Eichhorn C, Bière L, Schnell F et al. Myocarditis in athletes is a challenge: Diagnosis, risk stratification, and uncertainties. JACC Cardiovasc Imaging 2020; 13: 494–507.
- 2 WHO. COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS): updated guidance regarding myocarditis and pericarditis reported with COVID-19 mRNA vaccines 2021. Lest 16.7.2021.
- 3 Montgomery J, Ryan M, Engler R et al. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. JAMA Cardiol 2021.
- 4 Chastin SFM, Abaraogu U, Bourgois JG et al. Effects of regular physical activity on the immune system, vaccination and risk of community-acquired infectious disease in the general population: Systematic review and meta-analysis. Sports Med 2021; 51: 1673–86.
- 5 USA Today. Fact Check: Christian Eriksen didn't receive the Covid-19 vaccine before collapsing. Lest 16.7.2021.

Perinatal død og ny teknologi

Takk til forfatterne for et viktig og spennende arbeid (1). Jeg savner informasjon om håndtering av alvorlige medfødte misdannelser i datamaterialet. Er disse svangerskapsene ekskludert fra analysene? Bedre undersøkelser for denne gruppen kan bidra til lavere perinatal dødelighet både gjennom bedre overvåking og planlagt behandling, men også ved påvisning av alvorlige misdannelser der kvinnen søker om å avbryte svangerskapet.

HILDE ENGIJOM

hilde.engjom@uib.no
er overlege og postdoc ved Folkehelseinstituttet og Haukeland universitetssykehus.
Forfatteren har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Eskild A, Skau I, Haavaldsen C et al. Teknologi redder fosterliv. Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0256.

A. ESKILD OG MEDARBEIDERNE SVARER

Takk til Hilde Engjom for kommentaren til våre studier av hvilken betydning medisinsk teknologi har hatt for perinatal dødelighet. Engjom spør om aborter av fostre med misdannelser, eller analyser av data fra svangerskap med fostremisdanning kan ha påvirket våre resultater. Det er lite trolig. Barn med en registrert misdanning var med i dataanalysene, men utgjorde bare en liten andel av alle barn som døde i perinatalperioden. De fleste barn med misdannelser overlevde.

De to første studiene vi gjorde, omfattet alle fødsle i Norge i perioden 1967–1995. Før 1999 ble ikke aborter på grunn av foster-misdanning registret i Medisinsk fødsels-register, og vi vet derfor ikke hvor mange slike aborter som fant sted i perioden. Men i toårsperioden 1996–97 var det 80 årlige aborter på grunn av fostermisdanning (1). En økning fra null i 1967. De fleste av fostrene i denne studien hadde ikke en misdanning som med stor sannsynlighet ville medført perinatal død om svangerskapet hadde vart lenger. Abort av misdannede fostre kan derfor antakelig ikke forklare våre resultater. Vi har også justert analysene for sykehusspesi-fikke trender, en justering for underliggende forandringer i observasjonsårene. Den siste studien vi gjorde, var om effekten av Doppler ultralyd, og omfattet fødsle i perioden 1995–2014. Doppler ultralyd brukes stort sett i siste halvdel av svangerskapet for diagnos-tikk av føtomaternelle sirkulasjonsforstyrrel-ser og vil nok ikke påvirke forekomsten av provoserte aborter.

ANNE ESKILD

anne.eskild@medisin.uio.no
er overlege og forskningsleder.

IRENE SKAU
CAMILLA HAAVALDSEN
JOSTEIN GRYTEN

Forfatterne har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Eskild A, Nesheim BI, Berglund T et al. Svanger-skapsavbrudd på grunn av fosterskade i Norge, 1996–97. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1000–3.

Det blir ikke mer forskning av mer rapportering

Are Brean har et innlegg i Tidsskriftet den 28. juni hvor han er opptatt av at norske kliniske studier i liten grad rapporteres til forskjellige nasjonale og internasjonale databaser (1). Det gis ingen oppskrift på hvordan dette skal bli bedre, annet enn at

«noen» må ta seg sammen og sørge for at slik rapportering gjøres. I praksis vil dette bety at den enkelte forsker skal bruke ytterligere tid på ekstra byråkrati.

De siste årene har vi opplevd et stadig økende tilfang av velmente skjemaer som skal fylles ut, instanser som skal informeres og godkjenne, samt omfattende prosedyrer knyttet til overvåking og gjennomføring av klinisk forskning. Hvis man ønsker å gjøre en studie som innbefatter bruk av godkjente legemidler, er det følgende et minimum man må gjennom før oppstart: Regional Etisk Komité, Statens Legemiddelverk (SLV), personvern, ledelse på aktuelle institu-sjon(er) pluss eventuelle aktuelle universi-tet, datalagringstillatelse, datalagrings-avtale, avtale om monitorering samt mel-dinger til EudraCT, ClinTrials (eller lignende) og Helsenorge.no. Alt dette kreves for en godkjent prospektiv randomisert studie. I praksis kan det føre til at klinikere som har lyst til å forske på aktuelle problemstil-linger ved siden av sin travle kliniske hver-dag, dropper hele prosjektet eller i stedet gjør en observasjonsstudie eller kvalitetsstu-die. Disse krever betydelig mindre byråkrati i forkant, men gir dessverre betydelig dårli-gere vitenskapelig evidens og blir sjelden akseptert av anerkjente tidsskrifter.

Hovedproblemet er at det gjøres for få gode kliniske studier på legemidler og pasienter i Norge. Ifølge SLV ble det i 2020 bare søkt om totalt 50 studier totalt fra hele det norske medisinske miljøet av forskere som ikke arbeidet på oppdrag fra legemid-delindustrien. Tallet har vært stabilt på samme lave nivå de siste 20 årene (1, 2). Dette til tross for massiv økning i forskningsadmi-nistrative stillinger og sterke ønsker om økt aktivitet, nå sist i Nasjonal handlingsplan for kliniske studier. Kan det være slik at alle de som skal hjelpe til i stedet blir en kilde til forsinkelser, dobbeltarbeide og frustrasjon? I sin tid var det en visjon om «en postkasse» for de som skulle planlegge og få godkjent et forskningsprosjekt. Hvor er det blitt av den tanken?

Når det gjelder rapportering av de få studiene som faktisk gjøres, kan man imid-lertid være nokså trygg på at forskere som har fullført en studie svært gjerne vil ha denne publisert i et anerkjent tidsskrift. Publikasjonen vil deretter gjenfinnes med et enkelt søk på Medline for alle som er interesserte. Det er imidlertid slik at tids-skriftene (inkludert Tidsskrift for Den norske legeforening) stort sett ikke god-

kjenner annen publisering, for eksempel en full rapport til et register i forkant. Rappor-tering må altså uansett vente, og da bør kanskje forskeren heller få lov til å fokusere på videre forskning?

Vi bør alle være enige om at vi trenger flere gode kliniske studier i Norge, men da bør svaret være mindre og enklere byråkrati og ikke det motsatte.

JOHAN RÆDER

johan.rader@medisin.uio.no
er professor emeritus.

Forfatteren har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Brean A. Først registrere, så rapportere. Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141:doi: 10.4045/tidsskr.21.0502.
- 2 Statens Legemiddelverk. Oversikt over antallet søkte studier om klinisk utprøving. Lest 11.8.2021.

RETTELSER

De sultet seg for å hjelpe andre

Lasse Bang, Øyvind Rø
Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141: 988–92.

I Tidsskriftet nr. 10/2021, s. 991 skal det stå: I 2018 ble det publisert en oppfølgingsstudie basert på intervjuer fra starten av 2000-tallet, da de gjenlevende deltakerne var 70–80 år. Alle utenom én sa at de ville deltatt i sult-studien igjen.

Vi beklager feilen, den er rettet på nett.

Legionellose etter smitte fra fontenen på Youngstorget

Tore Wælgård Steen, Åse Ruth Eggemoen, Marte Andersen, Tove Christiansen, Fredrik Eika, Ingunn Haakerud, Knut Henrik Spæren
Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141: 1085–6.

I Tidsskriftet nr. 11/2021, s. 1086 skal det stå: Vi har fått opplyst fra Stavanger universitets-sjukehus at det er funnet genotype 256 hos én annen pasient fra Oslo med påvist legio-nellose i 2020.

Vi beklager feilen, den er rettet på nett.

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 leddsmarter. 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, angioedem, hypersensitivitet (inkludert urticaria). **Kontraindikasjoner og forsiktighetsregler:** overfølsomhet overfor innholdsstoffene, astmaanfall, angioedem, 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

Foretaksmodellen må skrotes

Foretaksmodellen innebærer at sykehusene driftes etter kvasikapitalistiske prinsipper. Det fører til at de prioriterer bedriftsøkonomisk «lønnsomhet» foran helsefaglig og samfunnsøkonomisk ansvarlighet.

Innføringen av helseforetakene i 2002 hadde to elementer. For det første at staten overtok eierskapet for sykehusene, og for det andre at driften ble basert på prinsipper som best kan beskrives som *markedsimitasjon* eller *kvasikapitalisme*. Kritikken blir ofte møtt med at «ingen» vil tilbake til fylkeskommunene som sykehuseiere. Men det er mulig å beholde statlig eierskap uten at sykehusene trenger å være kvasikapitalistiske foretak.

Foretaksorganiseringen av sykehusene bør avvikes fordi foretakene har markedsimitasjon som sitt bærende prinsipp. Man rigger seg til som om sykehusene var konkurrenter, noe de nettopp ikke er i Norge. Driftsmodeller som har vist seg egnet til å styre profitt-drevne konsern som skal konkurrere i et marked, gir ikke en hensiktsmessig styring av velferdstjenester som ytes på fellesskapets vegne og ikke har profitt som motiv. Det er tre grunner til det:

For det første fører markedsimitasjonen til at omsorg for egen budsjettbalanse prioriteres foran samarbeid om god behandling og samfunnsøkonomisk forsvarlighet. Det som er viktig for samfunnet, er ikke at foretak A pynter på sitt driftsregnskap ved å skyve utgifter over på foretak B eller kommune C. Det viktige er at fellesskapets ressurser samlet sett brukes på best mulig måte for å gi borgerne gode tjenester. Da er markedsimitasjon et uegnet virkemiddel.

For det andre fører markedsimitasjon til vekst i administrasjon, kontroll og annet uproduktivt arbeid for å unngå at sykehusene blir for ivrige i sine bestrebelser på

å pynte på det bokførte regnskapet (1). Bedrifter som reduserer kostnadene for mye på kort sikt, vil over tid levere dårligere kvalitet. I et «ideelt marked» oppdager kundene det og velger et konkurrerende produkt. Men sykehusene opererer ikke i et slikt marked. Da må det mer kontroll til for å passe på at de ikke tar snarveier (f.eks. «kreativ» diagnosekoding) for å maksimere regnskapsførte inntekter.

For det tredje fører markedsimitasjon til et dårlig yringsklima. Den gjør nemlig at sykehuset må pleie sitt omdømme. Det må *se ut* som sykehuset leverer god kvalitet, uansett om det er tilfellet. Kritiske innspill fra kompetente ansatte gir risiko for redusert omdømme, og blir dermed en trussel. For virksomheter der reell kvalitet og ikke omdømme teller, blir indre kritikk og meningsbryting derimot en kilde til kvalitetsforbedring.

«Man rigger seg til som om sykehusene var konkurrenter, noe de nettopp ikke er i Norge»

Det kan med rette hevdes at det ikke bare er i foretaksorganiserte virksomheter vi ser en uhensiktsmessig markedsimitasjon. Liknende problemer oppleves i skolene, universitetene, NAV, Forsvaret og politiet, og ingen av disse er foretaksorganisert. Fjerning av helseforetakene er derfor ingen garanti for at den ressursødende markedsimitasjonen i sykehusene vil bli avskaffet. Likevel har helseforetakene i større grad enn andre offentlige virksomheter markedsimitasjon som en grunnleggende del av sin ideologi (2). Derfor er fjerning av foretaksmodellen en nødvendig, men ikke tilstrekkelig, forutsetning for å få slutt på en kvasikapitalisme som har vist seg kostnadsdrivende og som truer kvaliteten.

Et bedre alternativ

Det har tidligere vært et problem at kritikere av foretaksorganiseringen ikke har hatt noe

konkret alternativ. Det er heldigvis nå endret. En gruppe fagfolk fra økonomi, statsvitenskap, medisin m.m. har på eget initiativ utredet og inngående beskrevet en alternativ organisering for sykehusene. Ikke alt er spikret, og modellen kan gjerne være gjenstand for debatt. Nettopp gjennom konstruktiv debatt kan alternativet finslipes og bli mest mulig troverdig. For detaljert beskrivelse av vårt alternativ, viser vi til originalpublikasjonen (3). Her gis kun noen stikkord:

Det enkelte sykehus er en selvstendig enhet med egen ledelse. Sykehusene eies av staten og er direkte finansiert, men med koordinerende regionale ledd som enten er direkte underlagt staten eller valgt regionalt. Regnskapsmodellen med krav til overskudd er forkastet, og sykehusene er underlagt ordinært forvaltningsregnskap, med rammefinansiering som hovedprinsipp. Stortinget vedtar årlig en rullerende nasjonal sykehus- og helseplan med investeringsprogram samt vedtar årlige rammer for driftsbudsjett og mindre investeringer til det enkelte sykehus. Det er et klart skille mellom midler til investeringer og driftsmidler.

Helseforetakene ble innført av Arbeiderpartiet og videreført av Høyre. Det er en utfordring at ingen av disse to partiene viser særlig vilje til å endre modellen. Uansett regjeringsskifte etter valget, kan derfor minst ett dominerende regjeringsparti være uvillig til å gjøre de grunnleggende endringer som trengs. Den helsepolitiske debatten frem mot valget, og de forventede regjeringsforhandlingene etterpå, blir avgjørende for om det blir et politisk klima for å gjøre høyst påkrevde endringer i dagens modell.

TORGEIR BRUUN WYLLER

t.b.wyller@medisin.uio.no
er professor i geriatri ved Universitetet i Oslo, overlege ved Oslo universitetssykehus og nestleder i Helsetjenesteaksjonen.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

1 Wyller TB. Profesjonalisme eller managerialisme? Intervju med Soki Choi. I: Haukelien H, Wyller TB. Ny helsepolitikk. Det finnes løsninger. Oslo: Dreyer, 2017: 125–32.

2 Slagstad R. Den nye helseadelen. Tidsskr Nor Lægeforen 2017; 137. doi: 10.4045/tidsskr.17.0400.

3 Haug L, Jensen B, Gisvold SE et al. Presentasjon av et alternativ til helseforetaksmodellen. Samfunn og økonomi. Lest 6.8.2021.

Psykiatrien trenger et løft – ikke tomme løfter

Nå trenger vi en helseminister som ser betydningen av psykiatriens samfunnsoppdrag og rammer og som gjør det mulig å skape et faglig løft.

20–25 % av befolkningen får en psykisk lidelse i løpet av et år (1). I tillegg er det sannsynligvis en stor grad av underdiagnostisering, særlig av alkohol- og andre misbrukslidelser. Gapet i levealder mellom dem med og uten en psykisk sykdom er på 10–20 år, og enda høyere for dem med både psykisk sykdom og ruslidelse (2). Tidlig død skyldes i noen tilfeller selvmord og andre årsaker knyttet til psykisk lidelse, men majoriteten av de tapte leveårene skyldes hjerte- og karsykdom og lungelidelser – som igjen er relatert til levekår. Personer med psykiske lidelser har i gjennomsnitt lavere utdanningsnivå og dårligere økonomi enn resten av befolkningen, i tillegg til en mindre helsefremmende livsstil.

Fra 2009 til 2018 har den gjennomsnittlige liggetiden i psykisk helsevern gått ned fra 27 til 18 liggedøgn. Nedgangen tilsvarer en reduksjon på i overkant av 30 %, og den fortsetter (3). Liggetiden er i dag for kort til å kunne utrede og behandle pasienten og etablere et godt tverrfaglig samarbeid rundt videre oppfølging. Utredning og behandling av somatiske, livsvilkårsrelaterede sykdommer er et av de feltene som særlig lider når tid og ressurser mangler. Pakkeforløpene skulle bidra til mindre variasjon i behandlingstilbudet og bedre ivaretagelse av fysisk helse så vel som psykisk, men mange pasienter i spesialisthelsetjenesten møter knapt

en lege/psykiater i løpet av forløpet. I tillegg er samarbeidet mellom spesialist- og kommunehelsetjenesten i liten grad bestemt av forskrifter og retningslinjer.

For de fleste helseforetak bruker 10 % av pasientene ca. 75 % av ressursene i den psykiatriske delen av spesialisthelsetjenesten (4). Disse pasientene har langvarige og kompliserte tilstander. Flere senger ville gjort det mulig å legge inn pasienter tidligere (frivillig), før tilstanden forverrer seg og tvang blir nødvendig. Tid og finansiering som stimulerer til samarbeid mellom ulike instanser, vil også her være avgjørende for bedring av kvalitet i tjenestene.

Mer enn 300 psykiaterstillinger er ubesatt i Norge. Vikarer dekker 50 % av dem. Halvparten av lederne sliter med rekruttering, og nesten 70 % uttrykker behov for flere psykiaterstillinger (5). Helseministerens tiltredelseserklæring til psykiatrien var at veksten i psykisk helsevern skulle være like høy som i somatikken (den gylne regel). Det har ikke skjedd. Veksten har vært nesten tre ganger høyere i somatikken i alle årene til Bent Høie (6). En grunn til at somatikken seirer i budsjettkampen hvert år, er vakante stillinger i psykiatrien. En annen er at det er lettere å øke inntjeningen i somatikken. Der er den innsatsstyrte finansieringen høyere (50 % versus 20 %), noe som betyr at en øyespesialist tjener inn sin egen lønn og mer enn det.

Faglig og ressursmessig løft

Kort liggetid og manglende ressurser gjør at pasienter og pårørende ofte selv må sørge for å integrere egne tjenester. Et viktig element i pakkeforløpene var at pasientforløpene skulle koordineres bedre, men uten av det fulgte ressurser med forløpskoordineringen. Nå viser evalueringen av pakkeforløp-

pene at nærmere 70 % av lederne ikke prioriterer forløpskoordinering (7). Innsatsstyrte finansiering (ISF), favoriserer korte polikliniske konsultasjoner og utbygging av polikliniske tilbud, noe som igjen medfører mer papirarbeid og produksjonskrav for personalet.

På bekostning av spesialisthelsetjenesten har kommunene fått større ansvar og ressurser til behandling, men staten kan i liten grad følge opp hvordan midlene brukes. Det har vært en 31 % økning av kommunale tjenester til dem under 17 år og 19 % til dem over, samtidig som det har vært nedgang i poliklinisk og døgnbasert behandling både blant barn og voksne i spesialisthelsetjenesten (6). Pakkeforløpet skulle hindre uønsket variasjon, men det er uklart hvordan dette sikres i kommunene. En ny opptrappingsplan med *øremerkede* midler kan synes nødvendig.

Manglende rekruttering av spesialister bidrar til økt arbeidsbelastning på resterende kolleger. Mange psykiatere er ofte eneste lege på en enhet og savner kollegaer å drøfte med. Psykiatere bruker i dag ca. 50 % av tiden på dokumentasjon (5). Forenklet journalføring og mindre utfylling av skjemaer vil kunne gi økt tid til pasientarbeid. For å bedre arbeidsforholdene for spesialister er det behov for både korte og langsiktige tiltak som å øke antallet turnusplasser med tjeneste i psykiatrien samt øke antall utdanningsstillinger for leger i psykiatri.

Norske psykiatere ønsker å gi et best mulig tilbud til sine pasienter, men da må rammebetingelsene være til stede. Det må være tid og ressurser til å ta seg av *hele* mennesket.

Mottatt 2.7.2021, første revisjon innsendt 11.8.2021, godkjent 15.8.2021.

LARS LIEN

lars.lien@medisin.uio.no
er leder av Norsk psykiatrisk forening.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNE KRISTINE BERGEM

er spesialrådgiver i Norsk psykiatrisk forening.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Folkehelseinstituttet. Psykiske lidelser hos voksne. Lest 27.6.2021.
- 2 Lien L, Huus G, Morken G. Psykisk syke lever kortere. Tidsskr Nor Lægeforen 2015; 135: 246–8.
- 3 Statistisk sentralbyrå. Kortere liggetid i psykisk helsevern. Lest 27.6.2021.
- 4 Pasientgrupper med omfattende tjenestebehov. NHSP-analyse 3. Rapport IS-2732. Oslo: Helsedirektoratet, 2018. Lest 27.6.2021.
- 5 Den norske legeforening. Legebarometeret: Rekrutteringskrise blant både fastleger og psykiatere Lest 27.6.2021.
- 6 Riksrevisjonen. Undersøkelse av psykiske helse-tjenester. Lest 27.6.2021.
- 7 Helsedirektoratet. Evaluering av pakkeforløp psykisk helse- og rus. Lest 27.6.2021.

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

Indikasjon⁵

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

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 trinnvis 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 $1,73 \text{ m}^2$) < 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

START

0,25 mg
én gang pr uke
i 4 uker

TITRÉR

0,5 mg
én gang pr uke
i minst 4 uker

VEDLIKEHOLD

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

Reseptgruppe, refusjonsvilkår og pris^{2,7}

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

Refusjonsberettiget bruk:

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

Refusjonskode:

ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr
T90	Diabetes type 2	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

Politikk er medisin

Som lege eller medisinstudent er det å stemme ved stortingsvalget din yrkesetiske plikt. Det kan også være det viktigste du gjør for pasientene.

På medisinstudiet er politikk i stor grad bare et selvstudium. Biomedisin er utgangspunktet for forståelsen av helse og sykdom, og vi lærer å håndtere pasienter ut fra for eksempel troponinnivåer, dyrkningsresultater og mikroskopisnitt. Selv om det klas-siske journalopptaket har en bolk som heter *sosialt*, blir vi ikke trent til å utforske de bakenforliggende politiske faktorene som påvirker helsen til pasientene vi møter. Politisk forståelse er viktig for alle leger, ikke bare for samfunnsmedisinere, og helsefrem-mende politiske tiltak kan ha større betydning enn å hjelpe én og én pasient. Som lege kan man ikke la være å bry seg om politikk. Politikk som selvstudium bør tas seriøst i alle medisinske spesialiteter.

«Helse og helsehjelp begrenses direkte av politikk, da er det hyklersk å være lege og ikke bruke stemmeretten»

Politikken i klinikken

Hvordan kan politiske faktorer bidra til sykdom? Eksempelene er utallige. En pasient kan ha fått trigget en depresjon etter å ha blitt arbeidsløs etter en politisk beslutning om økonomiske kutt i en bestemt sektor. En annen pasient sliter psykisk fordi han ikke kommer inn i arbeidslivet på grunn av et afrikansk navn og utseende. En tredje har fått diabetes fordi morsen har gjort sunn mat dyrere og usunn mat billigere. En fjerde

rusavhengig person kommer for sent til sykehuset fordi vennegjengen ikke turte å ringe 113 i frykt for straff fra politiet. Og så videre.

Helsehjelp kan også være begrenset av politikk. Selv om vi på medisinstudiet lærer hva som rent biomedisinsk vil gjøre en pasient syk eller frisk, for eksempel et bestemt treningsregime, en operasjon eller medisin, kan vi ikke slavisk følge det som står under *behandling* i læreboka når vi møter pasienter. De teoretiske mulig-hetene for helsehjelp kan butte mot poli-tiske barrierer og ikke fungere i praksis, og dette kan få uheldige konsekvenser for pasientene. For eksempel blir en pasient gradvis sykere hvis staten ikke subsidierer de svindyrte medisinene pasienten får resept på. En dement pasient får ikke tatt antibiotikakuren sin med riktige tidsintervaller når kapasiteten i hjemmesykepleien er sprengt. En annen takker nei til en viktig vaksine fordi helsemyndighetene ikke har produsert informasjon om vaksinen på pasientens morsmål.

Helse og helsehjelp begrenses direkte av politikk, da er det hyklersk å være lege og ikke bruke stemmeretten. Det er et paradoks å skulle hjelpe en pasient på legekontoret som sliter som en konsekvens av politiske forhold, og ikke engang prøve å påvirke politikken som bidrar til problemet. Alt fra ruslovgivning og antall sykehjemsplasser til moms på grønnsaker og tiltak mot rasisme, kan man påvirke politisk. Vi må hjelpe pasientene vi møter både på individ- og samfunnsnivå, blant annet ved å stemme på partiene med den politikken vi mener vil føre til best helse. På den måten gjør vi ikke bare en bedre jobb for den enkelte pasien-ten, vi hjelper også flere.

Globalt ansvar

Utenfor Norge kan helsekonsekvensene av politiske forhold være langt mer katastro-fale. Klimaforandringer gjør at flere dør av ekstremvær som hetebølger og flom, mange

land mangler vaksiner og medisiner fordi rike produsenter får beholde patentene sine på oppskriftene, og flere flyktninger lever i umenneskelige kår når man reduserer statlig støtte til internasjonale aktører som jobber med flyktninger. Ettersom vi lever i en globalisert verden der blant annet men-nesker, varer, tjenester, sykdommer og bak-terier beveger seg over landegrenser, kan ikke helse i Norge skilles fra helse i verden. Leger kan ikke la være å bry seg om globale helseutfordringer og norsk utenrikspolitikk. Vi har en plikt til å stemme, også overfor de med størst sykdomsbyrde, de som bor i fattige land.

«Å la være å stemme er å sluntre unna arbeidet for et samfunn med gode helseforutsetninger for alle»

Å la være å stemme er å sluntre unna

Å stemme er ikke bare å krysse av på en valgseddel og legge den i urnen. Det inne-bærer at man deltar i diskusjonen om hva slags samfunn som vil gi best helse. Å la være å stemme er å sluntre unna arbeidet for et samfunn med gode helseforutsetninger for alle, og som leger og medisin-studenter er dette arbeidet en del av vårt mandat.

13. september i år blir alle leger og medi-sinstudenter satt på prøve: Går vi og stem-mer, eller svikter vi pasientene og blir hjemme? På samme måte som vi diskuterer sykdomsmekanismer i kollokvier før eksa-men, bør vi diskutere politiske mekanismer i kollokvier både opp mot valget og resten av våre yrkesaktive liv. Det kan hjelpe oss til å bestå kanskje den viktigste eksamenen av alle, nemlig om vi tar vår plikt til å forbedre helsen til befolkningen på alvor.

Mottatt 30.7.2021, godkjent 10.8.2021.

AMANDA HYLLAND SPJELDNÆS

amanda.spjeldnas@medisin.uio.no
er medisinstudent og forskerlinjestudent ved Insti-tutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen
interessekonflikter.

Har anbefalinger om endring av behandling effekt?

Skriftlige anbefalinger om å redusere bruk av systemiske steroider til barn med symptomer fra nedre luftveier førte ikke til endring.

Systemiske steroider er indisert hos barn med moderat og alvorlig grad av akutt laryngitt og ved akutt forverring av astma. Fram til 2017 var det en betydelig økning i bruk av systemiske steroider til barn i aldersgruppen 0–5 år, spesielt med vannløselige tabletter med betametason (1). Dette kunne tyde på at systemiske steroider i økende grad også ble gitt til barn med mildere former for akutt laryngitt og til barn med akutt bronkopulmonal obstruksjon der det i liten grad mistenkes astma.

Vi skrev derfor i mai 2017 en debattartikkel om dette i Tidsskriftet (1). Vi argumenterte for at systemiske steroider ved akutt laryngitt bare bør gis til barn med moderat eller alvorlig luftveisobstruksjon, og hos barn med akutt bronkopulmonal obstruksjon bør systemiske steroider bare gis til barn med betydelige symptomer (innleggelse i sykehus) og der mistanken om atopisk astma er stor. Ved virusutløst bronkopulmonal obstruksjon der astma ikke mistenkes, er det ikke vist effekt av systemiske steroider (2). Bivirkninger ved bruk av systemiske steroider til barn er vanlig, og gjentatte behandlinger gir risiko for systemiske bivirkninger (3).

«Andelen barn som fikk minst én resept på ulike typer perorale steroider, fortsatte å øke i tilsvarende grad som i årene før»

Den norske legeforenings kampanje *Gjør kloke valg* retter seg også mot overbehandling. En av de første fem anbefalingene fra Norsk barnelegeforening høsten 2018 var: «Systemiske steroider til barn med infeksjoner i nedre luftveier bør begrenses til moderate/alvorlige former for laryngitt og akutt bronkopulmonal obstruksjon hos yngre barn med klare holdepunkter for atopisk

astma.» Disse anbefalingene ble formidlet på flere møter i regi av Norsk barnelegeforening, i medlemsbladet *Paidos* og på kampanjens nettsider (4).

Vi ønsket nå å se om det var skjedd en endring i bruk av systemiske steroider til peroral bruk for barn i aldersgruppen 0–5 år etter at anbefalingene ble formidlet gjennom Tidsskriftet og Gjør kloke valg-kampanjen. Vi har innhentet tall fra Reseptregisteret for andelen barn i aldersgruppen 0–5 år som har fått resept på systemiske steroider, og fra den grossistbaserte legemiddelstatistikken over antall pakninger solgt fra grossist til apotek for tabletter med betametason de siste 12 årene (til og med 2020).

Resultatet fra Reseptregisteret viser at andelen barn som fikk minst én resept på ulike typer perorale steroider, fortsatte å øke i tilsvarende grad som i årene før, både i 2018 etter artikkelen i Tidsskriftet og i 2019 etter anbefalingen i Gjør kloke valg. I 2020 har det imidlertid vært en betydelig reduksjon i forskrivning. For salg fra grossist til apotek var det en fortsatt jevn og betydelig økning i totalt kvantum av pakninger med betametason-tabletter i både 2018 og 2019, men en 33 % reduksjon fra 2019 til 2020.

Tallene viser ikke hvorfor barn får resept på eller behandling med systemiske steroider, men vi vet fra vår praksis som barneleger at symptomer fra nedre luftveier som ved laryngitt og bronkopulmonal obstruksjon er den klart vanligste årsaken til slik forskrivning. For grossistsalg til apotek vet vi heller ikke sikkert hvilke aldersgrupper som får legemidlet utlevert, men kjenner til at det også her først og fremst brukes til yngre barn med symptomer fra nedre luftveier. Vi kan derfor med rimelig sikkerhet si at det fortsatt var en økende bruk av systemiske steroider til yngre barn til og med 2019, spesielt for betametason.

Hvorfor førte ikke en artikkel i Tidsskriftet og Gjør kloke valg- anbefalinger til endring i 2018 og 2019? Noe av forklaringen kan være at slike anbefalinger ikke leses av eller når fram til målgruppen, som i dette tilfellet vil være både sykehusleger, fastleger og legesvaktleger. Behandlingsvalg bør etter manges mening baseres på retningslinjer utarbeidet etter konsensus i fagmiljøer, men forskning viser at også retningslinjer og skriftlig informasjonsmateriell som alene sendes eller formidles til målgrupper av helsepersonell i liten grad fører til endring av praksis (5–7).

I Norge er det også et problem at det på

mange områder er et virvar av retningslinjer, som også kan være motstridende (6). En rapport fra Kunnskapssenteret i 2015 konkluderer med at effektiv implementering av retningslinjer i tillegg krever andre tiltak, og nevner at elektroniske verktøy for beslutningsstøtte, praksisbesøk, kurs og møter samt tilbakemelding til helsepersonell om egen klinisk praksis kan være mer effektive og skreddersydde tiltak. Imidlertid vil også slike tiltak vanligvis ha begrenset effekt for endring av praksis.

«Kort informasjon rettet mot fagfolk har alene sannsynligvis begrenset effekt, og mer målrettede tiltak er nødvendig for å skape endring av praksis»

Bruk av antibiotika til barn i Norge falt i perioden 2011–16, men på dette området har det vært betydelig større oppmerksomhet, med statlig initiativ og handlingsplan for redusert forbruk og en nasjonal veileder (8). Her var informasjon og tiltak også rettet mot befolkningen for å redusere etterspørselen etter antibiotika, noe som kan ha bidratt til redusert forbruk. Informasjon mot brukere kan være et tiltak også for andre terapiområder. Tallene over kan tyde på at kort informasjon rettet mot fagfolk, som en artikkel i Tidsskriftet og anbefalinger gjennom Gjør kloke valg, alene sannsynligvis har begrenset effekt og at mer målrettede tiltak er nødvendig for å skape endring av praksis (9).

Den betydelige reduksjonen i 2020 kunne tyde på at det likevel har skjedd en endring i forskrivning basert på faglig vurdering, men med noe forsinkelse. Vi tror imidlertid dette i hovedsak er en effekt av covid-19-pandemien. Smitteverntiltak og redusert sosial kontakt har gitt en betydelig reduksjon i forekomst av luftveisinfeksjoner hos yngre barn. En tilsvarende reduksjon har vært sett i forskrivning av antibiotika i 2020 (10). Det er derfor spenning knyttet til hvilke endringer vi vil se i forskrivningen av ulike legemidler etter at pandemien er slutt.

Mottatt 26.5.2021, første revisjon innsendt 18.6.2021, godkjent 8.8.2021.

KNUT ØYMAR

knut.oymar@sus.no

er dr.med. og spesialist i barnesykdommer. Han er overlege ved Barne- og ungdomsklinikken, Stavanger universitetssjukehus og professor ved Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen.

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

ØYSTEIN KARLSTAD

er ph.d., farmasøyt og seniorforsker ved Folkehelseinstituttet.

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

KETIL STØRDAL

er dr.med. og spesialist i barnesykdommer. Han er professor ved Universitetet i Oslo og overlege ved Barne- og ungdomsklinikken, Oslo universitetssjukehus.

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

LITTERATUR

- Øymar K, Mikalsen IB, Nag T et al. Systemiske steroider til førskolebarn med symptomer fra nedre luftveier. Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137: 698–9.
- Deshpande DR, Martinez FD. The dilemma of systemic steroids in preschool children with recurrent wheezing exacerbations. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 775–7.
- Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. Arch Dis Child 2016; 101: 365–70.
- Norsk barnelegeforening. Gjør kloke valg. Lest 8.8.2021.
- Grudniewicz A, Kealy R, Rodseth RN et al. What is the effectiveness of printed educational materials on primary care physician knowledge, behaviour, and patient outcomes: a systematic review and meta-analyses. Implement Sci 2015; 10: 164.
- Brean A. Et kaos. Tidsskr Nor Legeforen 2016; 136: 687.
- Giguère A, Zomahoun HTV, Carmichael PH et al. Printed educational materials: effects on professional practice and healthcare outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2020; 8: CD004398.
- Størdal K, Mårild K, Blix HS. Bruk av antibiotika hos barn i perioden 2005–16. Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137. doi: 10.4045/tidsskr.17.0272.
- Reyes MA, Ettinger V, Hall M et al. Impact of the Choosing Wisely((R)) campaign recommendations for hospitalized children on clinical practice: Trends from 2008 to 2017. J Hosp Med 2020; 15: 68–74.
- Blix HS, Høy S. Bruk av antibiotika under covid-19-pandemien. Tidsskr Nor Legeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.20.1003.

ANNONSE

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

EVENTY® romosozumab, 105 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Indikasjon: EVENTY® er indisert til behandling av etablert osteoporose hos postmenopausale kvinner med høy risiko for fraktur. **Dosering og administrasjon:** Behandling skal igangsettes og overvåkes av spesialist med erfaring i behandling av osteoporose. Den anbefalte dosen er 210 mg romosozumab (administrert som to subkutane injeksjoner på 105 mg hver) én gang i måneden i 12 måneder. Pasienter bør få tilstrekkelig tilførsel av kalsium og vitamin D før og under behandling. Pakningsvedlegg og pasientkort med viktig sikkerhetsinformasjon skal utleveres til pasienten. Etter avsluttet behandling anbefales antiresorptiv behandling. **Glemte doser:** Dersom en dose blir glemt skal den gis så snart det er mulig. Deretter bør neste dose gis tidligst én måned etter den siste dosen. **Spesielle populasjoner:** Eldre: Ingen dosejustering. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering. Serumkalsium bør overvåkes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som får dialysebehandling. Nedsatt leverfunksjon: Det er ikke utført kliniske studier vedrørende dette. **Pediatrisk populasjon:** Det finnes ingen tilgjengelige data. **Administrasjon:** Dosen på 210 mg gis som to subkutane injeksjoner i mage, lår eller overarm. Den andre injeksjonen skal gis umiddelbart etter den første, men på et annet injeksjonssted. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene, hypokalsemi, tidligere hjerteinfarkt eller hjerneslag. **Advarsler og forsiktighetsregler:** **Hjerteinfarkt og hjerneslag:** I randomiserte, kontrollerte studier er det sett en økning i alvorlige kardiovaskulære hendelser (hjerteinfarkt og hjerneslag). Når det bestemmes om romosozumab skal brukes til en bestemt pasient bør risiko for fraktur i løpet av det neste året og kardiovaskulær risiko basert på risikofaktorer (f.eks. fastslått kardiovaskulær sykdom, hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking, alvorlig nyresvikt, alder) tas i betraktning. Romosozumab bør kun brukes hvis forskriver og pasient er enige om at nytten er større enn risikoen. Hvis pasienten rammes av et hjerteinfarkt eller et hjerneslag under behandling, skal behandlingen avbrytes.

Hypokalsemi: Forbigående hypokalsemi er observert ved bruk av romosozumab. Hypokalsemi bør korrigeres før behandling med romosozumab igangsettes, og pasienten skal overvåkes for tegn og symptomer på hypokalsemi. Ved tegn på hypokalsemi under behandlingen, bør kalsiumnivået måles. Pasienter bør få tilstrekkelig tilførsel av kalsium og vitamin D. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15–29 mL/minutt/1,73 m²) eller som får dialyse har større risiko for å utvikle hypokalsemi, og sikkerhetsdata for disse pasientene er begrenset. Kalsiumnivået bør overvåkes hos disse pasientene. **Overfølsomhet:** Klinisk signifikante overfølsomhetsreaksjoner, inkl. angioødem, erythema multiforme og urtikaria, forekom i romosozumabgruppen i kliniske studier. Dersom en anafylaktisk eller annen klinisk signifikant allergisk reaksjon oppstår skal egnet behandling igangsettes og bruk av romosozumab avbrytes. **Osteonekrose i kjeben:** Sjeldne tilfeller av osteonekrose i kjeben (ONJ) er rapportert hos pasienter som får romosozumab. Følgende risikofaktorer bør tas i betraktning ved vurdering av risiko for utvikling av ONJ: I) potensen av legemidlet som hemmer beinresorpsjon (risikoen øker med den antiresorptive potensen av forbindelsen) og kumulativ dose av beinresorpsjonsbehandling. II) kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking. III) samtidig behandling: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogeneshemmere, strålebehandling mot hode og hals. IV) dårlig munhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassede tannproteser, tidligere tannsykdom, invasive tannbehandlinger f.eks. tannekstraksjoner. Alle pasienter bør oppfordres til å opprettholde god munhygiene, gjennomgå rutinemessige tannkontroller og umiddelbart rapportere eventuelle orale symptomer som løse tenner, smerte eller hevelse, eller sår som ikke gror eller væsker under behandling med romosozumab. Pasienter som mistenkes å ha eller som utvikler ONJ mens de behandles med romosozumab, bør få behandling av tannlege eller en oralkirurg med kompetanse i ONJ. Seponering av behandling med romosozumab bør vurderes inntil tilstanden opphører og medvirkende risikofaktorer er redusert, hvis dette er mulig. **Atypiske femorale frakturer:** Atypisk lavenergi- eller lavtraume-fraktur i skaftet på lårbeinet, som kan oppstå spontant, er sjelden rapportert hos pasienter som får romosozumab. Alle pasienter som får nye eller uvanlige smerter i lår, hofter eller lyske, bør mistenkes å ha et atypisk brudd og bør undersøkes for å utelukke en ufullstendig femurfraktur. Pasienter som får et atypisk lårbeinsbrudd bør også vurderes for symptomer og tegn på fraktur i det kontralaterale beinet. Seponering av romosozumab bør vurderes, basert på en individuell nytte/risiko-vurdering. **Natriuminnhold:** Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som natriumfritt. **Interaksjoner:** Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Ingen farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner forventes med romosozumab. **Fertilitet, graviditet og amming:** **Graviditet og amming:** Romosozumab er ikke indisert for bruk hos kvinner i fertil alder eller hos gravide eller ammende kvinner. **Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner:** Romosozumab har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥ 1/10): Nasofaryngitt, artralgi. Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10): Sinusitt, overfølsomhet, utslett, dermatitt, hodepine, nakkesmerter, muskelspasmer, reaksjoner på injeksjonsstedet. Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100): Urtikaria, hypokalsemi, hjerneslag, katarakt, hjerteinfarkt. Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000): Angioødem, erythema multiforme. **Overdosering:** Det er ingen erfaring med overdoser i kliniske studier. Det er ikke noe kjent antidot mot romosozumab eller spesifikk behandling for overdosering. Ved overdosering anbefales nøye overvåking og egnet behandling. **Pakninger, pris, reseptgruppe og refusjon:** Pakninger og maks. utsalgspris fra apotek: 2 stk. (ferdigfylt penn) kr 8109,00. Refusjon: For informasjon om individuell stønad, se HELFO. Reseptgruppe C. Les EVENTY® preparatomtale (SPC) godkjent 12/2019, for utfyllende informasjon for forskrivning (www.legemiddelsok.no).

UCB Pharma AS, Haakon Vills gate 6, 0161 OSLO



EVENTITY®
(romosozumab) injeksjonsvæske

EVENTITY® (ROMOSUZUMAB) EFTER FRAKTUR HOS POSTMENOPAUSALE KVINNER MED ETABLERT OSTEOPOROSE¹



EVENTITY® er indisert til behandling av etablert osteoporose hos postmenopausale kvinner med høy risiko for fraktur¹



Signifikant reduksjon av risiko for fraktur ved bruk i 12 måneder etterfulgt av alendronat vs alendronat alene ved nye vertebrale^{*}, kliniske[†] og ikke-vertebrale[‡] frakturer, inkludert hofte^{#1,2}



Signifikant forbedring i BMD vs alendronat^{*1,2} og teriparatid^{‡1,3} i løpet av 12 måneder



Et beindannende antistoff med en **dobbel effekt på bein**; økt beindannelse og redusert beinresorpsjon¹

EVENTITY® er **kontraindisert** ved overfølsomhet overfor innholdsstoffene, hypokalsemi og tidligere hjerteinfarkt eller hjerneslag.¹

Økt risiko for **alvorlige kardiovaskulære hendelser**. Risiko for fraktur det neste året og kardiovaskulær risiko bør derfor tas i betraktning ved en nytte/risiko-vurdering. Behandling skal seponeres ved hjerteinfarkt/hjerneslag.¹

Hypokalsemi skal korrigeres før behandlingsstart. Pasienten skal overvåkes for tegn/symptomer på hypokalsemi.¹

De vanligste **bivirkningene** er nasofaryngitt og artralgi.¹

For ytterligere sikkerhetsinformasjon, se EVENTITY® SmPC 12/2019 *p<0.001, †p=0.040, ‡p<0.0001. # p value = 0.015 (to be found in Saag table S1 p 20). BMD, bone mineral density.

Referanser: 1. EVENTITY® SmPC (4.1, 4.3, 4.4, 4.8, 5.1) 12/2019. 2. Saag K, Petersen J, Brandi M, Karaplis A, Lorentzon M, Thomas T et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. New England Journal of Medicine. 2017;377(15):1417-1427. 3. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017 Sep 30;390(10102):1585-1594.



UCB Pharma AS
Haakon VII's gate 6
0161 Oslo

Informasjonstjeneste ved spørsmål om legemidler fra UCB

UCBCares®

UCBCares.NO@ucb.com
800 10101 (gratis nummer)
+45 3246 2482 (Danmark nummer)

Utviklingshemmede er fortsatt en pariakaste

Det var «bred politisk enighet» om at utviklingshemmede skulle få leve et liv som den gjengse borger da en gjennomtenkt og visjonær reform ble innført i 1991. Arkitekten bak reformen var en lege. 30 år senere har reformen havarert. Er det umulig for utviklingshemmede i Norge å få verdige liv?

I 1988 vedtok Stortinget en reform som skulle gi mennesker med kognitiv funksjonsnedsettelse (heretter kalt utviklingshemmede) anledning til å velge hvor og hvordan de ville bo, anledning til å leve aktive liv og delta i samfunnet som andre mennesker (1). Prinsippene for reformen bygde på to offentlige utredninger, ledet av psykiater Ole Petter Lossius (1925–2007) (2, 3). Innføringen startet i 1991. Ansvaret for gjennomføringen ble overført fra fylkeskommunene til kommunene, derav navnet Ansvarsreformen for utviklingshemmede (heretter kalt ansvarsreformen) (1, 4).

Reformens hovedmål overlappet godt med målene for habilitering og rehabilitering av mennesker med funksjonshemninger slik de beskrives i den internasjonale klassifikasjonen av funksjon, funksjonshemming og helse (ICF), publisert ti år senere (5), og med FN-konvensjonen om rettigheter til mennesker med nedsatt funksjonsevne (CRPD), vedtatt av FN i 2006 (6).

«Når politikere skal vedta budsjetter, er utviklingshemmedes levekår ikke lenger noen hjertesak»

Bortsett fra at de store institusjonene ble nedlagt, noe som var et delmål, og at ansvaret ble overført til kommunene, kom reformen skjevt ut fra start. I år, 30 år etter innføringen, er utviklingen reversert. Utviklingshemmede blir igjen plassert i store, institusjonspregede boligkompleks (7). Få har meningsfullt arbeid, og mulighetene til å delta i fritidsaktiviteter er svært begrenset (8). Grunnen til at reformen kom skjevt ut, var at ingen av de gode intensjonene ble rettighetsfestet (9). Når politikere skal vedta budsjetter, er utviklingshemmedes levekår ikke lenger noen hjertesak.

I 2011 ble det overordnede ansvaret for utviklingshemmedes levekår overført til

Kulturdepartementet, som også har ansvar for likestilling (8). Til tross for at omorganiseringen reduserte legenes rolle, er det både historiske, moralske og medisinske grunner til at leger bør ha et særlig ansvar for å få reformen på rett kurs igjen.

Legens rolle

– fra humanisme til rasehygiene

Holdningene til utviklingshemmede var i det kristne Europa frem til 1800-tallet preget av inhumane holdninger og mangel på respekt (4). Utviklingshemmede ble betraktet som laverestående mennesker, mindre verdt enn dyr (10). Mange ble holdt fastlenket og inne-låst sammen med psykisk syke i kjempeinstitusjoner (11). Under den franske revolusjonen befrikk legen Philippe Pinel (1745–1826) de innestengte fra lenkene, åpnet portene og innførte mer humane holdninger (11, 12). En annen fransk lege, Jean Marc Gaspard Itard (1774–1838), var blant de første som startet målrettet opplæring av utviklingshemmede (13). I England gjorde John Langdon Down (1828–1896) et banebrytende arbeid for human behandling, respektfulle holdninger og for opplæring av utviklingshemmede (14).

Med fremveksten av eugenikken på slutten av 1800-tallet bidro leger dessverre til at holdningene endret seg til det verre (15–17). Rasehygien ble ansett som viktig for folkehelsen og ble et anerkjent forskningsfelt i USA, England, Tyskland og Skandinavia (16). Noen kjente norske leger som var opp-tatt av raseteorier og rasehygiene, var blant andre Halfdan Bryn (1864–1933), president i Legeforeningen og preses i Det Kongelige Norske Videnskabers Selskab, forskerlektoren Alette (1873–1951) og Kristian Schreiner (1874–1957) samt Ingeborg Aas (1876–1958), venstrepolitiker, sanitetskvinne og forkjemper for helsestasjoner (15–17). I USA lobotomerte amerikanske leger John F. Kennedys lett utviklingshemmede søster, Rosemary, i 1941 (18). Lobotomien førte til at hun ble totalt invalidisert og gjemt bort (18).

Rasehygien kulminerte med drapene på funksjonshemmede i Nazi-Tyskland (19).

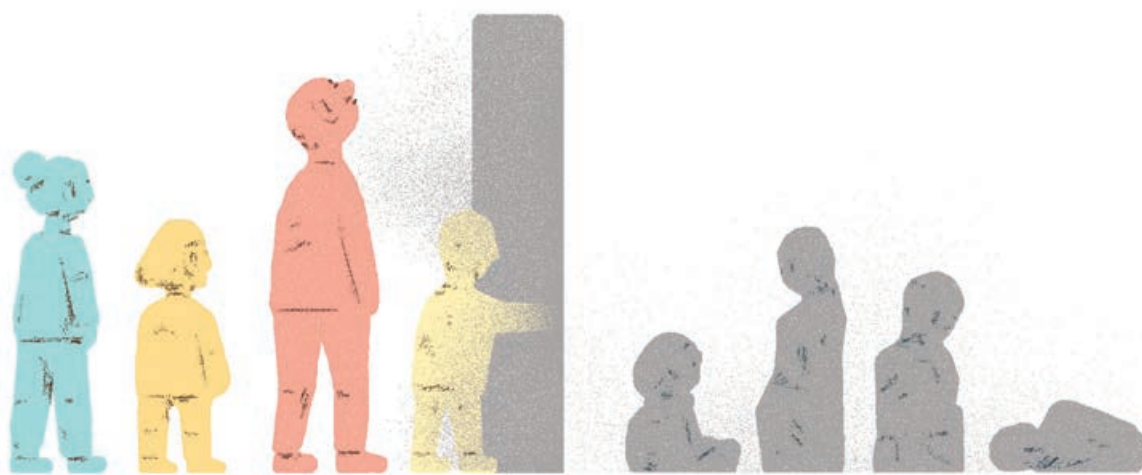
Likevel vedvarte overgrepene mot utviklingshemmede også etter krigen (16). I Norden ble utviklingshemmede utsatt for mishandling, uetiske forskningsforsøk og tvangssterilisering helt frem til 1970-årene (4, 16, 20). Dette skjedde mens de ble samlet og isolert fra den øvrige befolkningen i store institusjoner (4).

«Hovedgrunnen til havariet av ansvarsreformen er at det ikke fulgte rettigheter med de gode intensjonene»

Human reform som havarerte

I 1970- og 80-årene ledet psykiater Ole Petter Lossius arbeidet med to offentlige utredninger (2, 3). Konklusjonene i disse var at utviklingshemmede selv burde få velge hvor og hvordan de ville bo, at det ikke var noen grunn til at de skulle isoleres i store institusjoner, at de burde få tilpasset utdanning og arbeid samt tilgang til fritidsaktiviteter som andre borgere. Konklusjonene overlappet imponerende godt med intensjonene i ICF-klassifikasjonen og i CRPD-konvensjonen, som ble publisert 20–30 år senere (5, 6). Man kan trygt si at Lossius og hans medarbeidere var meget fremsynte.

Utredningene førte til innføringen av ansvarsreformen i 1991 (1). Dessverre gikk det galt helt fra starten, og siden innføringen har en rekke rapporter og offentlige utredninger jevnlig dokumentert at ingen av hovedmålene er oppnådd (7, 8, 21–23). I 2006 påviste Helsetilsynet at utviklingshemmede ble utsatt for overgrep og utilbørlig tvang (23). I 2007 publiserte Helsedirektoratet en rapport som stilte spørsmål ved gjennomføringen av reformen (21). En NTNU-rapport viste i 2011 at store bofellesskap igjen var blitt vanlige (7). En ny stortingsmelding i 2012 gav uttrykk for bekymring (22) og førte til en ny offentlig utredning, publisert i 2016 med tittelen *På lik linje* (8). Denne konkluderte nok en gang med at man var langt unna å nå hovedmålene for reformen (8). *På lik linje* har foreløpig bare ført til at man igjen venter på en ny stortingsmelding! Det er god dekning for å hevde at ansvarsreformen var en human reform som havarerte. Hovedgrunnen til havariet er at det ikke fulgte rettigheter med de gode intensjonene.



Illustrasjon: Audun Gjerdi

Pårørende bærer byrdene

Allerede i 1994/95 advarte legen og juristen Aslak Syse om at uten rettigheter ville reformen havare og familiene ville måtte «... bære byrdene for en omsorgsreform som skulle komme alle til gode» (9). Flere kjente forfattere, med egne erfaringer, har siden 2012 beskrevet hvordan livet som foreldre til et utviklingshemmet barn i Norge kan arte seg og hvordan det kan slite på hele familien (24–28). De nevnte utredningene og rapportene, de skjønnlitterære beskrivelsene og også mine egne erfaringer som far har vist at Syse fikk rett.

«Vi som leger har et utvidet ansvar for utviklingshemmedes levekår»

Uten menneskerettigheter

I utredningen *På lik linje* ble levekårene for utviklingshemmede i Norge i 2016 ikke bare målt mot intensjonene i ansvarsreformen, men også mot CRPD-konvensjonen (8). Denne ble ratifisert av Norge i 2013, men er enda ikke innarbeidet i norsk lovverk (29). Målt mot konvensjonen var utviklingshem-

medes rettigheter i Norge mangelfulle på hele 15 av punktene (artiklene) (8). Dette gjaldt både artikler om generelle menneskerettigheter og artikler om alminnelige levekår. *På lik linje* konkluderte med at Norge ikke oppfyller artiklene som omhandler utdanning (artikkel 24), helse (artikkel 25), habilitering og rehabilitering (artikkel 26), arbeid og sysselsetting (artikkel 27), deltakelse i politisk og offentlig liv (artikkel 29) samt deltakelse i kulturliv, fritidsaktiviteter, fornøyelser og idrett (artikkel 30). Alle disse områdene var de sentrale målene i ansvarsreformen og i begge Lossius-utvalgene (1–3).

I mars 2019 kritiserte FNs komité for rettigheter til mennesker med nedsatt funksjonsevne at Norge ennå ikke hadde innarbeidet CRPD-konvensjonen i eget lovverk (29). Komiteen mente at mangelen på rettigheter var hovedårsaken til mange av de problemene funksjonshemmede i Norge opplever, også de store forskjellene ulik kommunetilhørighet gir (29). I *På lik linje* beskrives åtte tiltak for å få ansvarsreformen på fote igjen (8). Det første tiltaket er å innarbeide CRPD-konvensjonen i norsk lovverk. Så sent som i mars i år avviste Stortinget for tredje gang et slikt forslag (30).

Sviktende overordnet styring

Frem til 2011 lå det overordnede ansvaret for utviklingshemmedes levekår hos Helse- og sosialdepartementet. Da ble ansvaret splittet i sektorer, som helse, utdanning, arbeid,

«Politikerne må slutte å snakke om likeverd og heller handle»

sosial og bolig (8). Et koordinerende ansvar ble plassert hos likestillingsministeren, som for tiden også er kulturminister. Intensjonen med omorganiseringen var et ønske om å fremheve likestillingsaspektet. Imidlertid beskriver man i *På lik linje* at denne organiseringen har fungert dårlig fordi det enkelte departements hovedmål har blitt prioritert høyere enn sektoroverskridende likestilling (8). Selv om reformen var i ferd med å havare i 2011, har oppsplittingen av ansvar og svak overordnet styring bidratt til å senke havariet.

Både leger og politikere må handle

Deltakelse og aktive liv er de overordnede målene for all habilitering og rehabilitering av mennesker med funksjonsnedsettelse

(5). Det betyr at vi som leger har et utvidet ansvar for utviklingshemmedes levekår. Dette gjelder fastleger, spesialister i andrelinjetjenesten, og særlig leger i offentlige stillinger, som kommunalråder, helsesjefer, fylkesleger og de såkalte helsetoppene i Helse- og omsorgsdepartementet og Helse- direktoratet.

Etter at denne kronikken ble innsendt første gang, har Helsedirektoratet publisert en ny veileder for gode helse- og omsorgstjenester til personer med utviklingshemming (31). Den kan være et godt sted å starte, selv om den ikke går langt nok i forhold til den internasjonale klassifikasjonen av funksjon, funksjonshemming og helse. Politikerne må

slutte å snakke om likeverd og heller handle. En start vil være å rettighetsfeste intensjonene i ansvarsreformen i tråd med CRPD-konvensjonen. Det er en skam at denne gjen- nomtenkte og visjonære reformen, som altså hadde en lege som arkitekt, har havarert.

Mottatt 22.5.2021, godkjent 10.8.2021.

TORSTEIN VIK

torstein.vik@ntnu.no

er professor emeritus i barnesykdommer ved NTNU. Han er far til en 46 år gammel utviklingshemmet kvinne.

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

LITTERATUR

- 1 Søbye E. HVPU-reformen: Intensjoner og forløp. Samfunnsspeilet 1994; nr. 1: 32–5.
- 2 NOU 1973:25. Omsorg for psykisk utviklingshemmede: Målsetting og retningslinjer. Lest 21.5.2021.
- 3 NOU 1985:34 Levekår for psykisk utviklingshemmede. Lest 21.5.2021.
- 4 Fjermeros H. Åndssvak! Et bidrag til sentralinstitusjonens og åndssvakeomsorgens historie. Oslo: Universitetsforlaget, 2009.
- 5 International classification of functioning, disability and health (ICF). Geneva: World Health Organization, 2001. Lest 21.5.2021.
- 6 Konvensjon om rettighetene til mennesker med nedsatt funksjonsevne. Oslo: Barne-, likestills- og inkluderingsdepartementet, 2013. Lest 21.5.2021.
- 7 Kittelsaa A, Tøssebro J. Store bofellesskap for personer med utviklingshemming. Trondheim: NTNU Samfunnsforskning AS, 2011. Lest 21.5.2021.
- 8 NOU 2016:17 På lik linje. Åtte løft for å realisere rettigheter for personer med utviklingshemming. Lest 21.5.2021.
- 9 Syse A. Rettssikkerhet og livskvalitet for utviklingshemmete. Rettigheter, vern og kontroll som rettslige virkemidler. 1. utg. Oslo: Ad Notam Gyldendal, 1995.
- 10 Vik T. Utviklingshemmede i Europa. Paidos 2020; 38: 160–3.
- 11 Weissmann G. Citizen Pinel and the madman at Bellevue. FASEB J 2008; 22: 1289–93.
- 12 Skålevåg SA, Philippe Pinel. Store norske leksikon. Lest 21.5.2021.
- 13 Groff ML, Jean Marc Gaspard Itard. Psychol Clin 1932; 20: 246–56.
- 14 Ward OC. John Langdon Down: the man and the message. Downs Syndr Res Pract 1999; 6: 19–24.
- 15 Jacobsen N. Norsk rasehygiene. Nor Tannlegeforen Tid 2008; 118: 516–20.
- 16 Kyllingstad JR. Eugenikk. Store norske leksikon. Lest 21.5.2021.
- 17 Aas I. Hvordan kan samfundet beskytte seg mot åndssvake og sedelighetsforbrytere? Oslo: Olaf Norlis Forlag, 1932.
- 18 Söderfeldt B. Den gömda Kennedyydottern - och synen på funktionsnedsättningar. Lakartidningen 2016; 113: D6R4.
- 19 Beddies T, Schmiedebach HP. «Euthanasie»-Opfer und Versuchsobjekte. Kranke und behinderte Kinder in Berlin während des Zweiten Weltkriegs. Medizinhist J 2004; 39: 165–96.
- 20 Brusevold IJ. Vipeholmstudiene: Store norske leksikon. Lest 21.5.2021.
- 21 Jakobsen T. Vi vil, vi vil, men får vi det til? Levekår, tjenestetilbud og rettssikkerhet for personer med utviklingshemming. Raport IS-1456. Oslo: Helse- direktoratet, 2007. Lest 21.5.2021.
- 22 Meld. St. 45 (2012–2013). Frihet og likeverd. Om mennesker med utviklingshemming. Lest 21.5.2021.
- 23 Rettssikkerhet for utviklingshemmede. Oslo: Helsetilsynet, 2006. Lest 21.5.2021.
- 24 Nilsen O. Tung tids tale. Oslo: Samlaget, 2018.
- 25 Nilsen O. Yt etter evne. Få etter behov. Oslo: Samlaget. 2020.
- 26 Ystgaard HM. Den tause sønnen. Oslo: Spartacus, 2019.
- 27 Gabrielsen L. Entré. Oslo: Gyldendal, 2020.
- 28 Vaage LA. Syngja. Oslo: Oktober, 2012.
- 29 Concluding observations on the initial report of Norway: Committee on the Rights of Persons with Disabilities. Geneva: United Nations Digital Library, 2019. Lest 21.5.2021.
- 30 Piene B. Stortinget sier nei til å ta funksjonshemmedes rettigheter inn i loven. Adresseavisen 9.3.2021. Lest 21.5.2021.
- 31 Helsedirektoratet. Gode helse- og omsorgstjenester til personer med utviklingshemming. Lest 9.7.2021.



Ref: SPC Melatonin AGB™ 18.05.2021 Pkt 2, 4.1, 4.2

Melatonin AGB™ – nytt legemiddel med refusjon på blåresept

MELATONIN AGB™ finnes i 5 styrker for å underlette individuell dosetilpasning.

Refusjonsberettiget bruk: Barn og ungdom 6–17 år: Behandling av insomni ved ADHD, hvor søvnhygienetiltak ikke har vært tilstrekkelig.

- 1, 2, 3, 4 og 5 mg
- Samme pris per tablett – uansett styrke

Refusjonskoder: ICPC P81: Hyperkinetisk forstyrrelse, ICD F90: Hyperkinetisk forstyrrelse. **Vilkår:** 163: Refusjon ytes kun til barn og ungdom fra og med 6 år til og med 17 år 254: Refusjon ytes kun til pasienter med kronisk og alvorlig insomni som har: **1)** nedsatt funksjon på dagtid, som økt søvnighet, humørsvingninger, svekket kognitiv eller sosial fungering, økt ulykkesrisiko, fysisk ubehag, økt bekymring rundt søvnen, og i tillegg. **2)** minst tre dårlige netter per uke, eller døgnrytme som ikke lar seg normalisere.



Melatonin AGB "melatonin" tabletter ATC-nr: N05C H01 – Reseptgruppe C. **Indikasjon:** Insomni hos barn og ungdom i alderen 6–17 år med ADHD, der søvnhygienetiltak ikke har vært tilstrekkelige. **Dosering:** **Insomni hos barn og ungdom med ADHD:** Behandling bør startes av lege med relevant erfaring. Anbefalt startdose er 1–2 mg 30–60 minutter før sengetid. Dosen kan økes med 1 mg hver uke til maks 5 mg daglig. Effekt og event. seponering ved uteblivende effekt, skal vurderes etter minst 3 måneders behandling og deretter regelmessig (minst hver 6. mnd.). **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet overfor innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Anbefales ikke ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet skal utvises ved nedsatt nyrefunksjon. Kan gi døsighet og brukes med forsiktighet hvis døsighet er forbundet med risiko. Liten erfaring med eldre og varsom og individuell dosering anbefales. Anbefales ikke til pasienter med autoimmun sykdom og det bør utvises forsiktighet hos pasienter med epilepsi. Bør tas minst 3 timer etter et måltid ved betydelig nedsatt glukosetoleranse eller diabetes, da melatonin kan svekke blodglukosekontroll i flere timer. Anbefales ikke ved graviditet eller amming. **Bivirkninger:** Vanlige: Hodepine, somnolens. Andre: brystsmarter, hypertensjoner, hyperbilirubinemi, glykosuri, proteinuri, angst, unormale leververdier, angina pectoris, overfølsomhetsreaksjoner. For mer informasjon, se felleskatalog eller preparatomtalen (SPC). **Innehaver av markedsføringstillatelsen:** AGB Pharma AB, www.agb-pharma.com, +46 (0)46 80 552. **Dato:** 03.05.2021. **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 01.02.2021 **Pakninger og priser:** 1 mg 100 tabletter kr. 625,60, 2 mg 100 tabletter kr. 625,60,

3 mg 100 tabletter kr. 625,60, 4 mg 100 tabletter kr. 625,60, 5 mg 100 tabletter kr. 625,60. **Refusjon:** Kan forskrives på blå resept. Refusjonsbetinget bruk: Barn og ungdom 6–17 år: Behandling av insomni ved ADHD, hvor søvnhygienetiltak ikke har vært tilstrekkelig. ICPC: P81/ICD-10: F90: Hyperkinetisk forstyrrelse. Refusjon ytes kun til barn og ungdom fra og med 6 år til og med 17 år. Refusjon ytes kun til pasienter med kronisk og alvorlig insomni som har nedsatt funksjon på dagtid, som økt søvnighet, humørsvingninger, svekket kognitiv eller sosial fungering, økt ulykkesrisiko, fysisk ubehag, økt bekymring rundt søvnen, og i tillegg minst tre dårlige netter per uke, eller døgnrytme som ikke lar seg normalisere.

AGB-Pharma er et svensk legemiddelselskap med fokus på søvnproblemer, og det første i Skandinavia med et godkjent melatonin-legemiddel ved insomni hos barn og ungdom i alderen 6–17 år med ADHD. Vårt mål er å jobbe for god søvnhelse. agb-pharma.com



Vi trenger en hippokratisk ed for de ufødte

Klimaendringene er samtidens største helseutfordring. De vil utgjøre en økende direkte og indirekte trussel mot kommende generasjoner.

En tegneseriestripe fra våren 2020 fanger noe viktig ved situasjonen vi står i: To menn i hvit frakk står og betrakter de velkjente koronakurvene. Den ene bemerker til den andre at «jeg skal være glad når dette er over». Det ingen av dem ser, er de langt mer dramatiske klimakurvene som reiser seg som flodbølger bak ryggen deres. *The Lancet countdown on health and climate change* hevder at «klimaendringer er den største globale helsetrusselfen i det 21. århundret, men også den største muligheten til å omdefinere de sosiale og miljømessige faktorene for helse» (1, 2). Her hjemme ble dette hevdet i en artikkel i Tidsskriftet allerede for ti år siden (3). De påfølgende årene har styrket påstanden.

Den ferske, sjette rapporten fra The Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC) fastslår at verden nå er varmere enn den har vært på 125 000 år, og dagens CO₂-konsentrasjoner er høyere enn de har vært de siste to millioner år (4). Dagens kurs peker mot 3 graders temperaturøkning innen år 2100. Det er ingen gitt å vite hva slags ekstremere som da venter, heller ikke ved 2 grader, som tilhører de mer optimistiske estimatene. Med dagens kurs vil 1,5 graders økning passeres om et par tiår. Selv de mest konservative scenariene anser 2 graders temperaturøkning som ganske sannsynlig i år 2050 – med dagens utslipp. Rapporten peker som forventet også på ikke bare økt sannsynlighet for mer av ekstremhendelsene vi allerede ser, men at det ekstreme vil bli vanligere: 1000-årsflommen vil komme hvert 100 år, og det vil skje flere steder.

Fram til nå har økosystemene gjort oss en formidabel tjeneste ved sin netto binding av CO₂. Faktisk tas over halvparten av våre utslipp opp på denne måten. Skulle økosystemenes evne til å ta opp CO₂ svekkes eller i verste fall reverseres, har vi virkelig problemer. Noe av det mest skremmende i IPCC-rapporten er risikoen for at land og hav kan endres fra å bedrive et netto opptak av CO₂ til å ha et netto utslipp til atmosfæren. Dette ser vi allerede konturene av gjennom redusert evne til CO₂-opptak i tropiske skoger, økt tining av permafrost som avgir CO₂ i verste

fall også metan (CH₄), skogbranner og et varmere og surere hav. Slike selvforsterkende tilbakekoblinger kan føre til klimatiske vippepunkter. Det dreier seg altså ikke «bare» om CO₂ og klima, men også om tap av natur og dermed svekkelse av økosystemtjenester som CO₂-opptak, karbonlagring og flomdemping.

Klima som hovedtrussel

Ingenting er så potensielt truende for folkehelse som klimaendringer. Direkte krever de allerede betydelige ofre i flommer, brann og ekstreme hetebølger, men dette er ifølge IPCC-rapporten bare forløperen for hva vi har i vente. Og de indirekte effektene vil bli større fordi nettopp sykdommer, vann- og matmangel, dårligere sanitærforhold og migrasjoner som følge av slike reduserte livsbetingelser, ekstremhete, branner og stigende havnivå i seg selv utgjør store sosiale og helsemessige utfordringer. Klimaflyktninger er allerede et etablert begrep, og det vil kunne ramme ulike regioner av ulike årsaker.

«Ingenting er så potensielt truende for folkehelse som klimaendringer. Direkte krever de allerede betydelige ofre i flommer, brann og ekstreme hetebølger»

EU-kommisjonen beskriver dette i klartekst i sin rapport *Oppdrag: et klimarobust Europa* (5): «Covid-19-pandemien har lært oss en lekse om hvor tett naturmiljø, samfunn og helse er integrert. Hva vi har opplevd hittil, er imidlertid en mild forsmak på sjokkene som venter oss som følge av klimaendringer». En slik helhetlig tilnærming er også poengtert i EAT-Lancet-rapporten, som på utmerket vis demonstrerte de tette sammenhengene mellom helse og matproduksjon, ernæring, arealbruk og klima (6).

Tilsvarende skriver Miljødirektoratet i sitt notat *Klimaendringer og helse* at «Norges

befolkning har generelt god helse, og helsemessig står vi relativt godt rustet mot virkninger av klimaendringer. Likevel vil mer nedbør, hetebølger og tørkeperioder få betydning for helsen vår» (7). Rapporten setter helseeffekter (død, skade, blokkering av utrykningskjøretøy) som et resultat av flom og skred på topp, fulgt av varmebølger, nye sykdommer, redusert mattilgang, mer allergi og dårligere luftkvalitet, frigivelse av toksiner fra jord og deponier samt økt behov for sprøytemidler.

Den levelige nisjen

Bortsett fra de akutte konsekvensene av klimakatastrofer (flom, ras, brann) er akutt varmedød et problem som framstår som stadig mer relevant også i områder som tidligere har vært ukjent med dette, jamfør ekstremtemperaturer opp mot 50 °C som ble registrert i Canada på forsommere og senere på USAs vestkyst, og sensommerens temperaturrekorder i Europa. Vi har allerede hatt varmebølger med flere titalls tusen dødsfall (8), og en «våtkuletemperatur» som overstiger 35 °C, forventes å inntre hyppigere og på flere steder. Dette vil forårsake omfattende akutt varmedød.

Våtkuletemperaturen beregnes på grunnlag av lufttemperatur og relativ luftfuktighet. Økt luftfuktighet øker risikoen for at høye temperaturer gir akutt varmedød, fordi kroppen ikke makter å kvitte seg med overskuddsvarme. Dette er bare én av mange faktorer som går inn i beregninger av hvilke områder av planeten som vil bli ubeboelige under ulike klimascenarier (9). Selv om menneskeheten bebor de fleste av planetens klimatiske ekstremområder, så er den menneskelige klimanisjen relativt smal i den varme enden, både når det gjelder mattilgang, vann og temperaturtoleranse. Det er anslått at 1–3 milliarder mennesker kan havne på utsiden av den beboelige nisjen i løpet av 50 år (9). Satt på spissen står valget mellom forflytning, om man kan, eller høy risiko for varmedød. Det er også verdt å minne om at varme, tørke, brann og flom innebærer enorme tap også for klodens øvrige livsformer.

Klima og korona

Allerede den 5. mars 2020 spurte The Guardians kommentator Owen Jones: «Hvorfor behandler vi ikke klimakrisen med samme alvor som korona?» Som han påpekte, har ikke klimakrisen bare de samme alvorlige

virkningene på helse og økonomi som virus-epidemien, klimakrisen er faktisk langt mer alvorlig allerede. Den vil også fortsette å utvikle seg over tid, mens koronapandemien før eller siden vil gå mot en slutt.

Owen var naturligvis ikke alene om å stille seg spørsmålet. Forklaringen er imidlertid åpenbar: Covid-19 er en konkret trussel her og nå. Gjennom den ikoniske framstillingen av en kule med røde tentakler ble den enda mer konkret ved at det usynlige viruset ble gjort synlig for oss. Covid-19 rammet (og rammer) umiddelbart, og sykdommen går også utover mennesker vi kjenner. Ja, *du og jeg* kan bli syke. Viruskrisen hadde (og har) dessuten en direkte effekt på våre liv gjennom nedstenging av samfunnet, tapte arbeidsplasser, reisebegrensninger, håndvask og munnbind samt generelle innskrenkninger i vår frihet. I mange uker var nyhetene preget av alvorlige politikere og helsetopper som med bekymringsrynker daglig understreket alvoret i situasjonen. Det gjorde at vi i «en kollektiv dugnad» godtok de formidable begrensningene vi ble pålagt. Ja, selv hytta i påskeferien måtte unnværes. Her ble også faglige råd fulgt, noe klimapolitikken kunne dra lærdom av.

Det er ikke merkelig at det er slik. Vi er evolusjonært innrettet mot å håndtere umiddelbare og konkrete trusler. Både som individer og fellesskap er vi gode til det, mens vi er tilsvarende dårlig på materielle forsakelser til beste for framtiden og de ennå ufødte. Vi trenger en politikk, også

på helseområdet, som har lange tidsperspektiv og som tar høyde for langsiktige klimarisikoer.

Naturtap fører til zoonoser og pandemier

Som nevnt henger naturtap og klima tett sammen, og naturinngrep innebærer også økt risiko for pandemier. En omfattende analyse av 6 800 økosystemer på seks kontinenter viser mekanismene bak koblingen mellom naturødeleggelse og pandemier (10). Både ebola, aids og rabies og en akronymrik gruppe av sykdommer som mers, sars, influensa A (H1 N1) og nipahvirusinfeksjon kan spores tilbake til tett kontakt mellom mennesker og dyr. Likevel måtte det en koronapandemi til før problemet ble tatt på alvor.

Det har også vært en markant økning i antall zoonoser de senere årene. Mye av årsaken til dette er at vi og våre husdyr trenger inn i nye områder, at vi hugger ned eksisterende skog og fragmenterer økosystemer, noe som fører til at vi oftere kommer i tett kontakt med ville dyr. Dette fremmer spredning av virus, bakterier og andre patogener til mennesker, enten direkte eller via husdyr.

En annen årsak til økningen er at redusert biologisk mangfold synes å fremme noen få arter med spesielt stort potensial for smittespredning, som rotter, flaggermus og enkelte primater. Særlig flaggermusbestander er reservoarer for virus som forårsaker

ebola, nipahvirusinfeksjon, sars – og nå altså covid-19 – hos mennesker. Når deres naturlige leveområder ødelegges, tvinges de til å hente næring der mennesker og husdyr oppholder seg. Og da øker smitterisikoen. Folketall og forbruk er felles drivkrefter for klimaendringer og naturtap. Disse problemene krever en systemtilnærming. Utfordringene må også tas tak i gjennom utdanningen (11).

Tap av fremtidshåp

De helsemessige konsekvensene av klimaendringer dreier seg ikke bare om direkte og indirekte effekter av klimaendringer i seg selv, men også om psykologiske effekter, som angst (12). Greta Thunberg-generasjonen spør seg om det finnes en framtid når utsiktene synes så mørke. Dette reiser spørsmålet om hvordan risiko bør kommuniseres. Det finnes ingen enkel oppskrift på dette, bortsett fra å holde seg til det forskningen viser, summert gjennom IPCCs rapporter. Situasjonen er alvorlig. Verden vil likevel bestå, menneskeheten også, men etter alt å dømme til økende kostnader for fysisk og psykisk helse. Vi trenger framtidshåp, men på bakgrunn av handling. Tidsvinduet krymper, mens konsekvensene for framtiden øker. Vi trenger en politikk med et tusenårsperspektiv – og en hippokratisk ed for de ufødte.

Mottatt 17.8.2021, første revisjon innsendt 17.8.2021, godkjent 17.8.2021.

DAG O. HESSEN

d.o.hessen@mn.uio.no

er professor i biovitenskap ved Universitetet i Oslo og leder av Centre for Biogeochemistry in the Anthropocene (CBA).

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

LITTERATUR

- Costello A, Abbas M, Allen A et al. Managing the health effects of climate change. *Lancet* 2009; 373: 1693–733.
- Watts N, Amann M, Arnell N et al. The 2020 report of The Lancet Countdown on health and climate change: responding to converging crisis. *Lancet* 2021; 397: 1693–733.
- Kvåle G, Fadnes LT, Tryland M et al. Klimaendringer – vår tids største helsetrussel. *Tidsskr Nor Legeforen* 2011; 131: 1670–2.
- Sixth Assessment Report – IPCC. AR6 Climate Change 2021: The Physical Science Basis. Lest 17.8.2021.
- Hedegaard C, Mysiak J, Lera St. Clair A et al. Proposed Mission: A Climate Resilient Europe: Prepare Europe for climate disruptions and accelerate the transformation to a climate resilient and just Europe by 2030. Brussels: European Commission, 2020. Lest 17.8.2021.
- Willett W, Rockström J, Loken B et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019; 393: 447–92.
- Miljødirektoratet. Klimaendringer og helse. Lest 17.8.2021.
- Calleja-Agüis J, England K, Calleja N. The effect of global warming on mortality. *Early Hum Dev* 2021; 155: 105222.
- Xu C, Kohler TA, Lenton TM et al. Future of the human climate niche. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 11350–5.
- Gibb R, Redding DW, Chin KQ et al. Zoonotic host diversity increases in human-dominated ecosystems. *Nature* 2020; 584: 398–402.
- Goshua A, Gomez J, Erny B et al. Addressing climate change and its effects on human health: A call to action for medical schools. *Acad Med* 2021; 96: 324–8.
- Smith M. International poll: most expect to feel impact of climate change, many think it will make us extinct. Lest 17.8.2021.

C **Eliquis «Bristol-Myers Squibb, Pfizer»**

T **TABLETTER, filmraskjerte 2,5 mg og 5 mg:** Hver tablett inneh.: Apiksaban 2,5 mg, resp. 5 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: 2,5 mg: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). 5 mg: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** *Tabletter 2,5 mg og 5 mg:* Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder ≥75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse ≥II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av residerende DVT og LE (VTEt) hos voksne (se forsiktighetsregler for hemodynamisk ustabile LE-pasienter). *Tabletter 2,5 mg:* Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. **Dosering:** *Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF):* Normaldosering: 5 mg 2 × daglig. Behandlingen bør fortsettes over en lang periode. *Behandling av DVT og LE:* Normaldosering: 10 mg tatt peroralt 2 × daglig i de første 7 dagene, etterfulgt av 5 mg tatt peroralt 2 × daglig. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør være basert på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig gjennomgått kirurgi, traumer, immobilisering). *Forebygging av residerende DVT og LE (VTEt):* Normaldosering: 2,5 mg 2 × daglig. Når forebygging av residerende DVT og LE er indisert, bør dosen på 2,5 mg 2 × daglig initieres etter fullført 6 måneders behandling med apiksaban 5 mg 2 × daglig eller med en annen antikoagulant (se SPC for mer informasjon). Samlet behandlingsvarighet bør tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordel med behandling mot risiko for blødning. *Forebygging av VTE hos voksne ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:* Normaldosering: 2,5 mg 2 × daglig. 1. dose 12-24 timer etter kirurgisk inngrep. Tidspunkt må bestemmes ut fra vurdering av potensiell fordel av tidlig antikoagulasjon som VTE-profylakse og risiko for post-kirurgisk blødning. *Etter elektiv hofteprotesekirurgi hos voksne:* Anbefalt behandlingsvarighet er 32-38 dager. *Etter kneprotesekirurgi hos voksne:* Anbefalt behandlingsvarighet er 10-14 dager. *Overgang fra/til andre preparater:* Endring fra parenterale antikoagulantia til Eliquis (og omvendt) kan gjøres ved neste planlagte dose; disse legemidlene bør ikke administreres samtidig. Ved endring av behandling fra vitamin K-antagonist (VKA) til Eliquis bør warfarin eller annen VKA-behandling seponeres og Eliquis igangsettes når internasjonall normalisert ratio (INR) er <2. Ved endring fra Eliquis til VKA-behandling bør administrering av Eliquis fortsettes i minst 2 dager etter start av VKA-behandling. Etter 2 dagers samtidig administrering bør en INR-prøve tas før neste planlagte dose av Eliquis. Samtidig administrering bør fortsettes inntil INR er ≥2. *Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:* Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Ingen dosejustering nødvendig. Brukes med forsiktighet ved forhøyede leverenzymmer eller forhøyet totalbilirubin. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon uten andre kriterier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt) er dosejustering ikke nødvendig. Men ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og serumkreatinin ≥133 µmol/liter forbundet med alder ≥80 år eller kroppsvekt ≤60 kg, er dosereduksjon nødvendig, 2,5 mg 2 × daglig anbefales. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ClCr 15-29 ml/minutt) gjelder følgende anbefalinger: Ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF: Laveste dose, 2,5 mg 2 × daglig. For behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av residerende DVT og LE (VTEt) eller ved forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp): Apiksaban brukes med forsiktighet. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med ClCr <15 ml/minutt, eller hos pasienter på dialyse, og apiksaban er derfor ikke anbefalt. *Barn og ungdom <18 år:* Ingen data tilgjengelig. *Eldre:* NVAF: Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier). VTEt og VTE: Ingen dosejustering nødvendig. *Dosereduksjon ved spesielle kriterier:* Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med NVAF: Til pasienter med minst 2 av følgende karakteristika; alder ≥80 år, kroppsvekt ≤60 kg, eller serumkreatinin ≥1,5 mg/dl (133 µmol/liter), anbefales 2,5 mg 2 × daglig. *Pasienter som gjennomgår kateterablasjon (NVAF):* Apiksabanbehandling kan fortsettes ved kateterablasjon. *Pasienter som gjennomgår konvertering:* Apiksabanbehandling kan startes opp eller fortsettes hos pasienter med NVAF som kan ha behov for konvertering. Hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, bør det vurderes å utelukke tromber i venstre atrium vha. billediagnostikk (f.eks. transøsofageal ekkokardiografi eller CT) før konvertering, iht. etablerte medisinske retningslinjer. Ved oppstart med apiksaban bør pasienten ta 5 mg 2 × daglig i minst 2,5 dager (5 enkeltdoser) før konvertering, for å sikre tilstrekkelig antikoagulasjon. Doseringsregimet bør reduseres til apiksaban 2,5 mg 2 × daglig i minst 2,5 dager (5 enkeltdoser), dersom kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon og Nedsatt nyrefunksjon). Dersom konvertering er nødvendig før 5 doser apiksaban kan gi, bør en metningsdose på 10 mg gi, etterfulgt av 5 mg 2 × daglig. Doseringsregimet bør reduseres til en metningsdose på 5 mg etterfulgt av 2,5 mg 2 × daglig dersom kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier og Nedsatt nyrefunksjon). Metningsdosen bør gi minst 2 timer før konvertering. For alle pasienter som skal gjennomgå konvertering bør det bekrefteas at apiksaban er tatt som foreskrevet. Beslutninger vedrørende behandlingsoppstart og -varighet bør ta hensyn til etablerte anbefalinger i retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling hos pasienter som gjennomgår konvertering. *Pasienter med NVAF og akut koronarsyndrom (ACS) og/eller perikard koronar intervensjon (PCI):* Begrenset erfaring fra behandling av NVAF-pasienter med apiksaban ved anbefalt dose i kombinasjon med platehemmere hos pasienter med ACS og/eller som gjennomgår PCI etter at hemostase er oppnådd. *Administrering:* Svelges med et glass vann. Kan tas med eller uten mat. Kan knuses eller oppløses i vann, 5% dekstrose i vann (D5W) eller eplejuice, eller blandes med eplemos og gis umiddelbart. Kan knuses og oppløses i 60 ml vann eller D5W og gis umiddelbart gjennom nasogastrisk sonde. Kruete tabletter er stabile i vann, D5W, eplejuice og eplemos i opptil 4 timer. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Aktiv, klinisk signifikant blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Lesjoner eller tilstand som vurderes som signifikant risikofaktor for alvorlige blødninger. Dette kan inkludere gjeldende eller nylig gastrointestinal blødning, tilstedeværelse av ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig hjørne-, spinal- eller øyekirurgi, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte osføagsvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller store intracerebrale vaskulære misdannelser. Samtidig behandling med andre antikoagulantia f.eks. urafsjonert heparin (UHF), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivat (fondaparinux etc.), perorale antikoagulantia (warfarin, rivaroksan, dabigatran etc.) unntatt under spesifikke forhold rundt bytte av antikoagulantbehandling, når UHF er gitt ved doser som gjør det nødvendig å opprettholde et åpent sentralvenøst eller arterielt kateter eller når UHF er gitt under kateterablasjon for atrieflimmer.

Forsiktighetsregler: Blødningsrisiko: Pasienter overvåkes nøye for tegn til blødning. Brukes med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødninger. Behandling må avbrytes ved alvorlige blødninger. Kombinasjon med acetylsalisylsyre må anvendes med forsiktighet pga. potensielt høyere blødningsrisiko. Selv om behandling med apiksaban ikke krever rutinemessig monitorering av eksposering, kan en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-analyse være nyttig ved spesielle tilfeller hvor informasjon om apiksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. overdose og akuttkirurgi. Et legemiddel som reverserer anti-faktor Xa-aktiviteten til apiksaban kan benyttes. *Kunstige hjerteklaffer:* Bruk av Eliquis er ikke anbefalt. *Pasienter med antifosfolipid syndrom:* Direktevirkende perorale antikoagulantia (DOAK) inkl. apiksaban, er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipid syndrom. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Behandling med DOAK kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K-antagonist. *Kirurgi og invasive prosedyrer:* Eliquis bør seponeres minst 48 timer før elektiv kirurgi eller elektive prosedyrer ved moderat eller høy risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor sannsynligheten for klinisk signifikant blødning ikke kan ekskluderes eller hvor risikoen for blødning er uakseptabel. Eliquis bør seponeres minst 24 timer før elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer ved lav risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor enhver blødning som oppstår er forventet å være minimal, på et ukritisk område og som kan enkelt håndteres. Dersom kirurgi eller invasive prosedyrer ikke kan utsettes, bør forsiktighet utvises mht. økt blødningsrisiko. Denne blødningsrisikoen bør veies opp mot behovet for operasjonen. Eliquis bør igangsettes på nytt så fort som mulig etter invasive prosedyrer eller kirurgisk operasjon forutsatt at den kliniske situasjonen tillater det og tilstrekkelig homeostase er etablert. For pasienter som gjennomgår kateterablasjon for atrieflimmer er det ikke nødvendig å avbryte behandling med Eliquis. *Midlertidig seponering:* Seponering av apiksaban pga. aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer øker risikoen for trombose. Avbrytelse av behandling bør unngås, og dersom apiksaban må seponeres midlertidig for noen grunn, bør behandlingen gjenopptas så raskt som mulig. *Spinal/epiduralanestesi eller punksjon:* Når neuroaksial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunksjon utføres, er pasienter som behandles med antitrombotiske midler for forebygging av tromboemboliske komplikasjoner i faren for å utvikle epidural- eller spinalt hematoma, som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av innlagt epiduralkateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Innlagt epidural eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av apiksaban. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienter må jevnlig overvåkes for tegn og symptomer på neurologisk svekkelse (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, dysfunksjon i tarm eller blære). Dersom neurologiske utfall blir registrert, er umiddelbar diagnose og behandling nødvendig. Før neuroaksial intervensjon må legen vurdere mulig nytte mot risiko hos antikoagulerende pasienter eller hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av apiksaban samtidig med innlagt epidural eller intratekalkateter. I tilfeller hvor det er et slikt behov, og basert på generelle PK-data, skal det være et tidsintervall på 20-30 timer (dvs. 2 × halveringstiden) mellom siste dose av apiksaban og fjerning av kateter, og minst én dose bør utelates før fjerning av kateter. Neste dose med apiksaban kan gi minst 5 timer etter at kateteret er fjernet. Erfaring med neuroaksial blokade er begrenset, og ekstra forsiktighet anbefales ved bruk ved neuroaksial blokade. *Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi:* Ikke anbefalt som et alternativ til urafsjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller pulmonal embolektomi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått under disse kliniske forholdene. *Pasienter med aktiv kreft:* Effekt og sikkerhet ved behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av residerende DVT og LE (VTEt) ved aktiv kreft er ikke fastslått. *Nedsatt nyrefunksjon:* Se Dosering. *Eldre:* Økende alder kan øke blødningsrisikoen. Forsiktighet utvises ved samtidig bruk av ASA hos eldre, pga. potensielt høyere blødningsrisiko. *Kroppsvekt:* Lav kroppsvekt (<60 kg) kan øke blødningsrisikoen. *Nedsatt leverfunksjon:* Apiksaban er ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Bør brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Pasienter med forhøyede leverenzymmer ALAT/ASAT >2 × ULN eller total bilirubin ≥1,5 × ULN var ekskludert i kliniske studier. Brukes med forsiktighet i denne populasjonen. Før behandlingsstart bør det utføres en leverfunksjonstest. *Hoftebruddskirurgi:* Ingen data foreligger, og bruk er ikke anbefalt. *Laboratorieparametre:* Små og varierende forandringer i koagulasjonstester ved forventet terapeutisk dose. *Hjelpestoffer:* Inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. *Hemmere av CYP3A4 og P-gp:* Samtidig bruk av preparater som er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, som azolantimykotika (f.eks. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol og posakonazol) og hiv-proteasehemmer (f.eks. ritonavir) anbefales ikke, da det kan føre til en fordobling i AUC og 1,6 × økning i C_{max} for apiksaban. Aktive substanser som ikke anses som sterke CYP3A4- og P-gp-hemmere (f.eks. amiodaron, diltiazem, flukonazol, kinidin, klaritromycin, naproksen, verapamil) er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av apiksaban i mindre grad, og ingen dosejustering er nødvendig. Diltiazem 360 mg 1 gang daglig, ga 1,4 og 1,3 × økning i hhv. gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban. Naproksen 500 mg enkeltdose, ga 1,5 og 1,6 × økning i hhv.gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban. Klaritromycin 500 mg 2 × daglig, ga 1,6 og 1,3 × økning i hhv. gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban. *Induktører av CYP3A4 og P-gp:* Samtidig administrering av rifampicin, en sterk induktor av både CYP3A4 og P-gp, ga ca. 54% og 42% reduksjon i hhv. AUC og C_{max} for apiksaban. Samtidig bruk av sterke CYP3A4- og P-gp-induktører (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av apiksaban. Hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktører av både CYP3A4 og P-gp, bør imidlertid apiksaban brukes med forsiktighet for forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, for forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF, og for forebygging av residerende DVT og LE. Apiksaban er ikke anbefalt for behandling av DVT og LE hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktører av både CYP3A4 og P-gp, da effekten kan bli påvirket. *Antikoagulantia, blodplateaggregasjonshemmere, SSRi/SNRI og NSAID:* Pga. økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert unntatt under spesifikke forhold ved bytte av behandling med antikoagulant, når UHF er gitt ved doser som er nødvendig for å opprettholde et åpent sentralt venøst eller arterielt kateter eller når UHF er gitt under kateterablasjon for atrieflimmer. Kombinasjon av enoksaparin (40 mg enkeltdose) med apiksaban (5 mg enkeltdose) ga additiv effekt på anti-Faktor Xa-aktiviteten. Samtidig bruk av platehemmere øker risikoen for blødning. Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling med SSRI, SNRI, NSAID, ASA og/eller P2Y12-hemmere. Begrenset erfaring med samtidig bruk av andre platehemmere (som GPlIb/IIIa-reseptorantagonister, dipyridamol, dekrstan eller sulfinyprazon) eller trombolytiske legemidler. Siden slike legemidler øker blødningsrisikoen er samtidig bruk ikke anbefalt. Etter operasjoner er andre midler som hemmer blodplateaggregering ikke anbefalt ved samtidig bruk av apiksaban. Hos pasienter med atrieflimmer og tilstander som krever mono- eller dobbelterapi med platehemmer, bør en nøye vurdering av potensiell fordel mot potensiell risiko utføres før denne behandlingen kombineres med apiksaban. Hos pasienter med atrieflimmer med ACS og/eller som gjennomgått PCI og en planlagt behandlingsperiode med en P2Y12-hemmer, økte samtidig bruk av apiksaban og ASA risikoen for alvorlig blødning. Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apiksaban. *Aktivt kull:* Administrering av aktivt kull reduserer apiksabaneksponering. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data på bruk hos gravide. Anbefales ikke under graviditet. *Amming:* Utskilles i melk hos dyr. Det er ukjent om apiksaban eller metabolitter utskilles i human morsmelk. Risiko for nyfødte og spedbarn kan ikke utelukkes. En beslutning må tas om amningen skal opphøre eller behandlingen med apiksaban skal avsluttes. *Fertilitet:* Studier på dyr viste ingen effekt på fertilitet. **Bivirkninger: Forebygging av VTE hos voksne som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp):** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfte: Anemi. Gastrointestinale: Kvalme. Kar: Blødning, hematoma. Skader/kompikasjoner: Blåmerke. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfte: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, hematochezi. Immunsytemet: Kløe. Kar: Hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Kjønnsgorganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenital blødning. Lever/galle: Unormal leverfunksjonstest, økt ALAT, økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubinnivå i blod, økt γ-GT. Lufteveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Hematuri. Skader/kompikasjoner: Blødning ved snittstedet (inkl. hematoma på snittstedet), blødninger etter operasjon (inkl. hematoma etter operasjon, sårblødning, hematoma på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter), operasjonsblødninger, sårsekresjon. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Gastrointestinale: Gingival blødning, rektalblødning. Hud: Alopeci. Immunsytemet: Allergisk ødem, anafylaktisk reaksjon, overfølsomhet. Lufteveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. *Øye:* Øyeblikking (inkludert konjunktival blødning) . *Ukjent frekvens:* Immunsytemet: Angioødem. **Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med NVAF:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfte: Anemi. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, gingival blødning, kvalme, rektalblødning. Kar: Blødning, hematoma, hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Lever/galle: Økt γ-GT. Lufteveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Hematuri. Skader/kompikasjoner: Blåmerke. *Øye:* Øyeblikking (inkl. konjunktival blødning). *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfte: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Hematochezi, hemorideblødning, munblødning. Generelle: Blødning på administringsstedet. Hud: Alopeci, hudutslett. Immunsytemet: Allergisk ødem, anafylaktisk reaksjon, kløe, overfølsomhet. Kar: Intraabdominal blødning. Kjønnsgorganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenital blødning. Lever/galle: Unormal leverfunksjonstest, økt ALAT, økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin. Lufteveier: Hemoptyse. Neurologiske: Hjerneblødning. Skader/kompikasjoner: Blødning ved snittstedet (inkl. hematoma på snittstedet), blødninger etter operasjon (inkl. hematoma etter operasjon, sårblødning, hematoma på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter), operasjonsblødninger, sårsekresjon, traumatisk blødning. Undersøkelser: Okkult blod. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Gastrointestinale: Retroperitoneal blødning. Lufteveier: Lufteveisblødning. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. *Ukjent frekvens:* Immunsytemet: Angioødem. **Behandling av DVT og LE, og forebygging av residerende DVT og LE (VTEt):** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfte: Anemi, trombocytopeni. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, gingival blødning, kvalme, munblødning, rektalblødning. Hud: Hudutslett. Kar: Blødning, hematoma. Kjønnsgorganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenital blødning. Lever/galle: Økt ALAT, økt γ-GT. Lufteveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Hematuri. Skader/kompikasjoner: Blåmerke. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Hematochezi, hemorideblødning. Generelle: Blødning på administringsstedet. Hud: Alopeci, kløe. Immunsytemet: Allergisk ødem, overfølsomhet. Kar: Hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Lever/galle: Unormal leverfunksjonstest, økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubinnivå i blod. Lufteveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Skader/kompikasjoner: Blødning ved snittstedet (inkl. hematoma på snittstedet), blødninger etter operasjon (inkl. hematoma etter operasjon, sårblødning, hematoma på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter), operasjonsblødninger, sårsekresjon, traumatisk blødning. Undersøkelser: Okkult blod. *Øye:* Øyeblikking (inkl. konjunktivalblødning). *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Lufteveier: Lufteveisblødning. Neurologiske: Hjerneblødning. *Ukjent frekvens:* Immunsytemet: Angioødem. **Overdosering/Forgiftning:** Overdose kan gi økt blødningsrisiko. Ved blødningskompikasjoner må behandlingen avsluttes og årsaken utredes. Passende behandling, f.eks. kirurgisk hemostase, transfusjon av ferskfrosset plasma eller administrering av et reverserende middel for faktor Xa-hemmere, bør vurderes. Et reverserende middel for faktor Xa-hemmere kan benyttes i situasjoner hvor reversering av antikoagulasjon er nødvendig pga. livstruende/ukontrollert blødning. Administrering av protrombinkompleksskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa kan også vurderes. Ved alvorlige blødninger bør det vurderes å konsultere en koagulasjonsspesialist, avhengig av lokal tilgjengelighet. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A F02 på www.felleskatalogen.no. **Pakninger og priser:** 2,5 mg: 10 stk.¹ (blister) kr 160,50. 20 stk.¹ (blister) kr 284,80. 60 stk.¹ (endose) kr 779,90. 168 stk.¹ (blister) kr 2118,50. **5 mg:** 14 stk.² (blister) kr 210,20. 28 stk.² (blister) kr 384,20. 56 stk.² (blister) kr 730,30. 100 stk.² (endose) kr 1275,70. 168 stk.² (blister) kr 2118,50. 168 stk. blisterpakning (2,5 mg) har sol/måne-symbol på brettene, 100 stk. blisterpakning er en institusjonspakning.**Refusjon:** Refusjonsberettiget bruk kun 2,5 mg: Forebygging av venøs trombo-embolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått hofte- eller kneprotesekirurgi. Refusjonsberettiget bruk 2,5 og 5mg: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder f.o.m. 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (f.o.m. NYHA klasse II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter. Refusjonskoder: ICPC -20 Tromboseprofylakse ved kirurgi, K78 Atrieflimmer/flutter, K93 Lungeemboli, K94 Dyp venetrombose, ICD -20 Tromboseprofylakse ved kirurgi, I26 Lungeemboli, I48 Atrieflimmer og atrieflutter, I80 Flebitt og tromboflebitt, I82 Annen emboli og trombose i vener. **Refusjonsvilkår ICPC -20 og ICD -20:** 136 Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

Sist endret: 24.08.2020

Basert på SPC godkjent av SLVEMA: 03.08.2020

Referanse: 1. ELIQUIS (apixaban) preparamottale, gjeldende per 03.08.2020. 2. Garcia DA, Wallentin L, Lopes RD, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. Am Heart J. 2013 Sep;166(3):549-58. 3. Xarelto (rivaroxaban) preparamottale, gjeldende per 28.11.2019. 4. Lixiana (edoxaban) preparamottale, gjeldende per 25.06.2020.

HVILKE VURDERINGER VILLE DU SELV HA GJORT?

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



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

Praktisk og nyttig informasjon ved bruk av ELIQUIS¹

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

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

Eliquis[®]
apixaban

Norge – sjøfartsnasjonen som lar mennesker drukne

Sjøfolk kommer hverandre til unnsetning. Norge kan ikke lenger lukke øynene for nøden i Middelhavet.

– En drukningsulykke er én for mye, sa Erna Solberg, da hun i sommer fikk presentert Redningsselskapets tall over drukningsulykker i Norge (1). Solberg ba «båtfolket» ta ansvar. Det er lett å være enig i en nullvisjon. Ingen fortjener å drukne.

«Plikten gjelder alle og overalt. Mennesket først. Politikk siden»

Sommeren 2015 arbeidet jeg som skipslege i Middelhavet, som del av Norges bidrag for å avhjelpe den humanitære situasjonen i havområdene nord for Libya (2). Inntrykkene derfra var sterke. Jeg så skrekkslagne mennesker overlatt til seg selv i åpent hav, tomme for mat og drivstoff og prisgitt vær og vind. Jeg så forkomne mennesker stuvet sammen, tett i tett i gummibåter. Jeg så mennesker nedlåst under dekk, tomme for luft. Jeg så brudd, åpne sår og etseskader. Jeg så skader etter mishandling og vold. Jeg så kroppene som fløt i sjøen og mennesker som kjempet for livet i vannmassene. Jeg så voksne og barn. Jeg så gravide og gamle. Jeg så smerte, angst og fortvilelse. Jeg så død.

Omtrent samtidig med at Solberg uttalte sin nullvisjon for Norge, holdt FNs høykommissær for flyktninger (UNHCR) en pressekonferanse på telefon fra Trapani på Sicilia (3). Meldingen var nedslående. Seks år har gått. Nøden i Middelhavet er fortsatt den samme. Håpet om en framtid i Europa tar fortsatt liv i et urovekkende tempo. Og trenden er igjen økende. I første halvdel av 2021 forsøkte over 40 000 mennesker å krysse Middelhavet (4). Mer enn 1 000 forsvant i forsøket eller ble funnet omkommet på havet. Det tilsvarer fem menneskeliv hver dag.

Plikt til å hjelpe

Sjøredning bygger på gjensidighet. Sjøfolk kommer hverandre til unnsetning. Det handler om et skjebnefellesskap og en æreskodeks med tradisjoner århundrer tilbake, første gang nedtegnet som en avtale mel-

lom stater i 1910 (5). Plikten gjelder alle og overalt, og uavhengig av geografi, omstendigheter, nasjonalitet eller fiendskap mellom flaggstater. Mennesket først. Politikk siden.

I kjølvannet av forliset til Titanic i 1912 ble skipssikkerhet for alvor satt på dagsordenen. Med den internasjonale konvensjonen om sikkerhet for menneskeliv til sjøs (SOLAS) i 1914, forløperen til dagens konvensjon av 1974, kom krav til skipskonstruksjon, livbåter, redningsvester og radiokommunikasjon (6). I 1979 kom Internasjonal konvensjon om ettersøking og redning til sjøs (SAR-konvensjonen) med detaljerte bestemmelser om organisering av nasjonale søk- og redningsressurser (7), og senere, i 1982 kom FNs havrettskonvensjon, kjernen i det vi ofte omtaler som havretten, og stadfestet en tydelig ansvarsfordeling for søk og redning mellom kyststat, flaggstat og skipsfører (8). Ansvar for organisering skulle påhvile kyststat. Ansvar for tilsyn skulle påhvile flaggstat. Plikt til å hjelpe skulle gjelde alle som ferdes på sjøen.

Europas svar på flyktningkrisen

Krisen i det sentrale Middelhavet er ikke nyoppstått. Den utviklet seg som en etterdønning etter den arabiske våren i 2011. I Europa fikk krisen først særlig oppmerksomhet i oktober i 2013, da en fiskebåt fra Libya fullastet med migranter havarerte utenfor den sørlige italienske ferieøya Lampedusa. Kloss inntil land, for øynene til forferdete badegjester på en populær strand sør på øya, kantret fiskebåten og dro med seg over 300 migranter i døden. Bildene sjokkerte et helt Europa.

Noe måtte gjøres. Etter kort tid lanserte italienske myndigheter operasjon Mare nostrum (9). Italia skulle aktivt søke etter migranter i havområdene utenfor Libya og komme dem til unnsetning. Operasjonen disponerte betydelige militære ressurser, inkludert flere skip, ubåter og fly. Operasjonen viste seg snart å bli svært kostbar for Italia å bære alene og ble avsluttet allerede etter ett år. Til erstatning etablerte EU operasjon Triton (fra 2018 operasjon Themis) i regi av Det europeiske grense- og kystvaktbyrå

(Frontex) (10). Totalt 28 land deltok i operasjonen, deriblant Norge. Triton fikk et sammensatt oppdrag, inkludert grensekontroll og etterforskning av kriminelle nettverk. Søk og redning ble ikke formelt lagt inn som en del av oppdraget, utover de generelle forpliktelsene som påhviler enhver skipsfører etter havretten. Norge støttet Triton med personell fra politiet og Forsvaret og fartøyene *Siem Pilot* og *Olympic Commander*. I perioden 2015–17 bidro Norge til å redde om lag 30 000 menneskeliv i Middelhavet.

Avviklingen av Mare nostrum i 2014 sveket redningskapasiteten i det sentrale Middelhavet betraktelig. Triton disponerte færre ressurser enn sin forløper, oppgavene var flere og operasjonsområdet mer tilbaketrukket. Tomrommet som oppstod, ble fylt av ideelle aktører. Leger uten grenser, SOS Mediterranée, Sea Watch, Migrant Offshore Aid Station med flere etablerte egne redningskapasiteter i Middelhavet. Organisasjonene bidro til å dekke opp for manglende politisk vilje til søk og redning hos europeiske myndigheter. Hjelpearbeiderne ble hyllet som helter.

Vinden skulle snart snu. I takt med økende migrasjonsstrømmer over Middelhavet bredte det seg skepsis og mistenksomhet i Europa. Det kom forestillinger om at sjøredning bidro til økt migrasjon. Det ble påstått at flertallet av migrantene var lykkejegere uten behov for beskyttelse. Det ble sagt at migrantene kunne hjelpes der de var, og det ble advart mot «svenske tilstander». Sosiale medier ble brukt aktivt for å spre dårlig dokumenterte påstander. En polarisering ble ødeleggende for debatten. Hjelpearbeidere som i 2015 ble hyllet for sin innsats, møtte anklager om medansvar for nød og for menneskesmugling (11).

«Ingen kan leve med usikkerhet omkring hvorvidt europeiske myndigheter aktivt motarbeider humanitet og bevisst lar mennesker drukne»

Endrede politiske forutsetninger i Europa resulterte i en gradvis reduksjon i redningskapasitetene i Frontex. Økt fokus ble lagt på grensekontroll og kriminalitetsbekjempelse. Forslag om styrking av redningskapasiteter

i Frontex, fremmet i Europaparlamentet i 2019, oppnådde aldri flertall (12). Siden 2019 har Frontex hatt et svært beskjedent fotavtrykk i Middelhavet (13). Kapasitet til redning på sjøen har i stor grad blitt erstattet av kapasiteter til overvåkning fra luften. De humanitære organisasjonene har fått et stadig større tomrom å fylle.

Et folkerettslig skråplan

Parallelt med redusert tilstedeværelse av Frontex i Middelhavet inngikk EU i 2017 en avtale med Libya om støtte til opprustning av landets søk- og redningskapasiteter (14). Norge bidro gjennom EUs flegiverfond for stabilitet og tiltak mot irregulær migrasjon i Afrika (EUTF). Pengene gikk blant annet til styrking av den libyske kystvakten. Italia signerte i tillegg et eget omforent memorandum med Libya (15) og ga økonomisk støtte direkte til innenriksdepartementet, med ansvar blant annet for interneringsleirer for flyktninger i Libya. Avtalene høstet hard kritikk hos menneskerettighetsorganisasjoner (16, 17). Det forelå allerede på dette tidspunktet dokumentasjon av umenneskelige forhold for migranter i Libya, inkludert tortur, misbruk, slavearbeid og menneskehandel.

Oppbyggingen av den libyske kystvakten gjorde at situasjonen gikk fra vond til verre (18). Det kom rapporter om hensynsløs behandling av migranter på sjøen og om skjodesløse redningsoperasjoner der migranter ble utsatt for unødige risiko. Det kom også rapporter om skarpe skudd rettet både mot migranter og mot humanitære hjelpearbeidere, voldelige avstraffelser av migranter, om korrupsjon og om utilbørlig samarbeid mellom libysk kystvakt og menneskerettighetsorganisasjoner.

Europas støtte til oppbygging av den libyske kystvakten er et tvilsomt skråplan. Både Flyktningkonvensjonen og Den europeiske menneskerettighetskonvensjonen har forbud mot kollektive utvisninger og mot retur av mennesker til land der de risikerer forfølgelse – prinsippet om såkalt *non-refoulement* (19). Europeiske myndigheter kan hverken ilandføre migranter i Libya eller taue gummibåtene deres tilbake til libysk farvann, såkalte *pushbacks*, uten at det er et brudd på menneskerettighetene. Det er også et brudd på havretten. Skipbrudne skal tas med til trygg havn. Libya er ikke trygt. Italia er tidligere dømt i Den europeiske menneskerettighetsdomstolen

for retur av migranter til Libya og for lidelsene det medførte for migrantene (20). Ingen europeiske myndigheter returnerer lenger mennesker til Libya. Men returene har ikke stoppet opp. Den libyske kystvakten har tatt over, finansiert av Europa. Med vår støtte blir mennesker på flukt kollektivt returnert til Libya, holdt fanget under umenneskelige forhold og effektivt avskåret fra å søke om beskyttelse i Europa. Libya utfører en jobb som Europa ikke lovlig kan utføre selv. Vi beveger oss på et farlig skråplan som fører bort fra våre humanistiske idealer. Strategien er i beste fall uforsvarlig, i verste fall kriminell. Amnesty International er tydelig i sin fordømmelse av europeiske myndigheter (21). Støtte til den libyske kystvakten gjør oss medskyldige i overgrepene migrantene utsettes for.

«Solberg ba 'båtfolket' om å ta ansvar. Jeg vil be statsministeren om å gjøre det samme»

Kriminalisering av humanitet

Samarbeidet mellom europeiske myndigheter og humanitære organisasjoner har tidvis vært anstrengt. Organisasjoner har rapportert om situasjoner med juridiske hindringer, politisk press og unnlaterelser (22). Redningsfartøy har blitt nektet anløp til havner, blitt avregistrert eller holdt tilbake etter havnestatskontroller. Informasjon om havsnød fra overvåkningsfly har blitt formidlet selektivt til libysk kystvakt og tilbakeholdt fra humanitære organisasjoner. Covid-19 har blitt brukt som påskudd for å erklære havner i Italia og Malta som ikke trygge etter havretten og dermed uegnet for ilandføring av migranter.

Den europeiske unions byrå for grunnleggende rettigheter (FRA) har siden 2016 ført oversikt over juridiske prosesser innledet mot humanitære organisasjoner i Middelhavet (23). Listen er lang og øker stadig. Den inkluderer alt fra tekniske forhold ved fartøy til påstått ulovlige handlinger utført av enkeltpersoner. Flere av sakene har medført arrest i fartøy, bøter eller fengsel. I 2018 måtte Leger uten grenser og SOS Méditerranée ta sitt fartøy *Aquarius* permanent ut av operasjon etter å ha bli utsatt for flere omstridte søksmål.

Kriminalisering har bidratt til å svekke en

hardt prøvd redningskapasitet. I sommer var kun ett av seks humanitære redningsfartøy i operasjon i Middelhavet. Resten var holdt tilbake administrativt i europeiske havner. Også i saker der tiltale ble frafalt, medførte de rettslige prosessene langvarige avbrudd i tilgjengelighet av redningskapasitet. Det rettes nå alvorlige anklager mot europeiske myndigheter om en bakenforliggende politisk agenda (24). Disse anklagene må undersøkes. Ingen kan leve med usikkerhet omkring hvorvidt europeiske myndigheter aktivt motarbeider humanitet og bevisst lar mennesker drukne.

To av de humanitære redningsskipene i Middelhavet seiler under norsk flagg (*Geo Barents* og *Ocean Viking*). Det påhviler Norge et særlig ansvar å følge med på disse i tiden framover.

En nullvisjon må gjelde alle

En drukningsulykke er én for mye. Solberg ba «båtfolket» om å ta ansvar. Jeg vil be statsministeren om å gjøre det samme. Organisering av søk og redning er et statlig ansvar etter havretten. Dagens strategi i Middelhavet har spilt fallitt. FNs høykommissær for menneskerettigheter var nylig krystallklar i sine konklusjoner (25). Europas tilnærming til krisen er ikke egnet til å fremme hverken liv eller helse. Snarere enn å avhjelpe situasjonen legger den til rette for overgrep mot sårbare mennesker.

Solberg leder en betydelig sjøfartsnasjon med stolte tradisjoner. Hun leder et internasjonalt høynivåpanel for bærekraftig havøkonomi. Hun er ambassadør for prosjektet *One Ocean Expedition*, en jordomseiling for maritim bærekraft i regi av Stiftelsen Statsråd Lehmkuhl, Helse Bergen og en rekke andre ideelle, offentlige og private aktører. Bærekraft handler om mennesker. Jeg håper Solberg ser sammenhengen. Jeg håper vår neste regjering ser sammenhengen. Og kjenner sin besøkelsestid.

Vi er en nasjon av sjøfolk. Vi må finne tilbake til vårt moralske kompass. Vi må heie fram humanitet og stå opp for havretten og asylinstituttet.

Ingen fortjener å drukne. En nullvisjon må gjelde alle.

Mottatt 4.8.2021, godkjent 15.8.2021.

JON MAGNUS HAGA

jon.magnus.haga@gmail.com

er ph.d. og lege. Han er leder av Norsk senter for maritim medisin og dykkemedisin, Yrkesmedisinsk avdeling, Helse Bergen og tidligere avdelingslege i Kystvakten med erfaring fra operasjoner i norske og internasjonale farvann.

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

LITTERATUR

- 1 NRK. Solberg ber båtfolket ta ansvar. Lest 3.8.2021.
- 2 Haga JM. Sjøveien til Europa – en våt massakre. *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 1868–9.
- 3 FNs høykommissær for flyktninger. UNHCR warns of mounting refugee and migrant deaths in the Central Mediterranean. Lest 3.8.2021.
- 4 Europe Situations. Data and Trends – Arrivals and Displaced Populations (June 2021). Genève: FNs høykommissær for flyktninger, 2021. Lest 3.8.2021
- 5 Convention for the Unification of Certain Rules of Law respecting Assistance and Salvage at Sea. Brussels: 1910. Lest 3.8.2021.
- 6 International Convention for the Safety of Life at Sea (SOLAS). London: Den internasjonale sjøfartsorganisasjonen, 1974. Lest 3.8.2021.
- 7 International Convention on Maritime Search and Rescue (SAR). London: Den internasjonale sjøfartsorganisasjonen, 1979. Lest 3.8.2021.
- 8 United Nations convention on law of the sea (UNCLOS). New York: De forente nasjoner, 1982. Lest 3.8.2021.
- 9 Musarò P. Mare Nostrum: the visual politics of a military-humanitarian operation in the Mediterranean Sea. *Media Cult Soc* 2017; 39: 11–28.
- 10 Europakommisjonen. Frontex Joint Operation 'Triton' – Concerted Efforts to Manage Migration in the Central Mediterranean. Lest 3.8.2021.
- 11 Cusumano E, Villa M. From «angels» to «vice smugglers»: the criminalization of sea rescue NGOs in Italy. *Eur J Crim Policy Res* 2021; 27: 23–40.
- 12 Europaparlamentet. 2019/2755(RSP) Search and rescue in the Mediterranean (SAR) (Procedure rejected). Lest 3.8.2021.
- 13 Radjenovic A. Briefing: Search and rescue in the Mediterranean. Brüssel: European Parliament, 2021. Lest 3.8.2021.
- 14 Joint Communication of the European Commission to the European Parliament. European Council and the Council on Migration on the Central Mediterranean route – Managing flows, saving lives. Brüssel: Europakommisjonen, 2021. Lest 3.8.2021.
- 15 Palm A. The Italy-Libya Memorandum of Understanding: The Baseline of a Policy Approach Aimed at Closing All Doors to Europe? *EU Immigration and Asylum Law and Policy* 2017. Lest 3.8.2021.
- 16 A Perfect Storm: The Failure of European Policies in the Central Mediterranean London: Amnesty International, 2017. Lest 3.8.2021.
- 17 NGOs Joint Statement. EU: Time to review and remedy cooperation policies facilitating abuse of refugees and migrants in Libya. London: Amnesty International, the Italian Recreational and Cultural Association (ARCI), Association for Juridical Studies on Immigration (ASGI), Avocats Sans Frontières (ASF), Cairo Institute for Human Rights Studies (CIHRS), Euro-Mediterranean Human Rights Network (EuroMed Rights), the Global Legal Action Network (GLAN), Human Rights Watch (HRW), International Federation for Human Rights (FIDH), Lawyers for Justice in Libya (LFJL), Oxfam International og Saferworld, 2020. Lest 3.8.2021.
- 18 Leger uten grenser. MSF accuses Libyan coastguard of endangering people's lives during Mediterranean rescue. Lest 3.8.2021.
- 19 FNs høykommissær for flyktninger. General legal considerations: search-and-rescue operations involving refugees and migrants at sea. Lest 3.8.2021.
- 20 Case of Hirsi Jamaa and others v. Italy (application no. 27765/09). Strasbourg: Den europeiske menneskerettsdomstol, 2012. Lest 3.8.2021.
- 21 Amnesty International. Libya: European governments complicit in horrific abuse of refugees and migrants. Lest 3.8.2021.
- 22 Leger uten grenser. In the first 6 months of 2021, more than 1,140 people have died trying to cross the Mediterranean. Lest 3.8.2021.
- 23 Den europeiske unions byrå for grunnleggende rettigheter. June 2021 Update – Search and Rescue (SAR) operations in the Mediterranean and fundamental rights. Lest 3.8.2021.
- 24 Leger uten grenser. MSF is determined to return to sea to save lives after Geo Barents detained in Italy. Lest 3.8.2021.
- 25 «Lethal Disregard»: Search and rescue and the protection of migrants in the central Mediterranean Sea. New York, NY: FNs høykommissær for menneskerettigheter, 2021. Lest 3.8.2021.

Immunterapi ved malignt pleuralt mesoteliom

Immunterapi blir av mange ansett som fremtidens kreftbehandling. Behandlingen fungerer godt ved mange kreftformer, og etableres nå også som et behandlingsalternativ ved malignt pleuralt mesoteliom.

Malignt pleuralt mesoteliom er en sjelden, aggressiv kreftform med dårlig prognose og få behandlingsalternativer. Det har lenge vært et stort behov for nye behandlingsmetoder, og de siste årene har flere terapeutiske modaliteter blitt testet ut. Immunterapi i form av sjekkpunkthemmere har i økende grad begynt å bli godkjent som behandling for ulike kreftformer, blant annet ikke-småcellet lungekreft og malignt melanom. Kliniske studier tyder på at immunterapi også kan bedre prognosen for noen av pasientene med malignt pleuralt mesoteliom.

Yrkeseksponering

Malignt mesoteliom er en sjelden kreftform som oppstår fra hinnene (mesoteliale celler) som dekker flere av kroppens indre organer. Kreftcellene kan utgå fra pleura, peritoneum, tunica vaginalis og perikard. Den vanligste typen er malignt pleuralt mesoteliom, som utgjør omtrent 65–70 % av alle ondartede mesoteliomer (1).

Behandlingen av malignt pleuralt mesoteliom er kompleks, og prognosen er dårlig med median overlevelse på rundt 9 måneder, og 1- og 3-årsoverlevelse på henholdsvis ca. 40 % og 10–15 % (2).

Nesten 80 % av maligne pleurale mesoteliomer har sammenheng med yrkeseksponering for asbest (1). Selv om asbest har blitt forbudt i mange vestlige land har forekomsten av malignt pleuralt mesoteliom steget jevnt. Hovedsakelig skyldes det lang latens-tid på opptil 50 år etter eksponering før kreftsykdommen påvises (1). I mange land har man likevel begynt å se en avflating eller mulig nedgang i insidensen av sykdommen. I 2019 fikk 93 personer, 78 menn og 15 kvinner, påvist malignt pleuralt mesoteliom i Norge ifølge tall fra Kreftregisteret (3). Kjønnsforskjellen kan forklares med ulik yrkeseksponering.

Nyere forskning har gitt dypere innsikt i karsinogenesen til malignt pleuralt mesoteliom. Personer med kimbane BRCA1-assosiert protein-1 (BAP1)-mutasjonen kan være disponert for å utvikle denne krefttypen selv uten kjent asbesteksponering (4). Genetisk

profilering har avdekket mutasjoner i en rekke gener ved sykdommen, men i forhold til andre kreftformer har malignt pleuralt mesoteliom en relativt lav frekvens av mutasjoner (5), noe som begrenser potensialet for målrettet terapi.

Tradisjonell behandling

For pasienter med et tidlig stadium av malignt pleuralt mesoteliom er nytten av radikal kirurgi, med ekstrapleural pneumonektomi eller partiell pleurektomi og dekortikering, kontroversiell og kun få randomiserte studier er gjennomført.

«Ved inoperabelt malignt pleuralt mesoteliom har det ikke være noen behandlingsmessige gjennombrudd de siste 15 årene»

Ekstrapleural pneumonektomi (EPP) er en aggressiv kirurgisk prosedyre som innebærer reseksjon av involvert pleura, lunge, diafragma på samme side og ofte perikard. Den eneste randomiserte studien som objektivt har evaluert fordelene ved operasjonen er «Mesothelioma and Radical Surgery (MARS)», som viste kortere overlevelses-tid blant pasienter som gjennomgikk ekstrapleural pneumonektomi sammenlignet med de som ble behandlet uten kirurgi (6).

Pleurektomi og dekortikering er en mindre omfattende tumorreduserende prosedyre som er forbundet med færre kirurgiske komplikasjoner enn ekstrapleural pneumonektomi. Den pågående MARS2-multisenterstudien sammenligner overlevelsen ved prosedyren versus behandling uten kirurgi (7). I Skandinavia henvises alle potensielle kandidater for kirurgi til Rigshospitalet i København for vurdering. I København gjøres det kun partiell pleurektomi og dekortikering.

Flere studier har identifisert pasienter som ikke oppnår gevinst av kirurgi, som pasienter med sarkomoid- eller bifasisk histologi, lymfeknutemetastaser, forhøyet CRP, forhøyede blodplater og høy alder (6).

Strålebehandling er mye brukt, primært for å lindre symptomer i palliativt øyemed, men blir foreløpig ikke benyttet som del av standardbehandlingen på grunn av manglende evidens.

Ved inoperabelt malignt pleuralt mesoteliom har det ikke være noen behandlingsmessige gjennombrudd de siste 15 årene. Til tross for omfattende forskning har cellegift inntil nylig vært den eneste behandlingsmodaliteten med påvist overlevelsesevinst (8, 9), med best resultater for pasienter med epitelioid histologi (10). En sentral studie av Vogelzang og medarbeidere i 2003, førte til etablering av cisplatin og pemetrexed som standard førstelinjehandling for ikke-operabel sykdom (8, 9).

Cisplatin og pemetrexed kombinert med bevacizumab (et monoklonalt antistoff som binder den endoteliale vekstfaktoren VEGF) har vist økt overlevelse i forhold til kjemoterapi alene, men denne behandlingen medførte flere grad 3–4 bivirkninger, som lavgradige blødninger (hovedsakelig epistaksis), hypertensjon og arterielle og venøse tromboemboliske hendelser (10). Kombinasjonsbehandlingen cisplatin/pemetrexed/bevacizumab er nå godkjent i Norge og mange andre vestlige land, spesielt for pasienter i god allmenntilstand.

Det foreligger så langt ingen klar anbefaling om andrelinjehandling ved malignt pleuralt mesoteliom. Pasienter som har god respons på førstelinjehandling kan behandles med samme regime ved progresjon.

Immunterapi

Immunterapi i form av sjekkpunkthemmere er i ferd med å bli standard behandling for malignt pleuralt mesoteliom, men verdien av monoterapi med en sjekkpunkthemmer er begrenset. Monoterapi med PD-1-hemmeren pembrolizumab (PD-1, T-cellerreseptor), var ikke bedre enn cellegift (gemcitabin eller vinorelbin) i den nylig publiserte fase 3-studien PROMISE-Meso av tidligere behandlede pasienter (10). Imidlertid ble det i denne studien funnet enkelte langvarige respondere på pembrolizumab, noe som understreker viktigheten av å forstå hvilke pasienter som vil ha nytte av denne behandlingen i stedet for cellegift. Lignende resultater er vist i en studie med en CTLA-4-hemmer (CTLA-4, T-cellerreseptor) der man oppnådde respons hos enkelte pasienter, men samlet sett ikke fant bedre overlevelse sammenlignet med beste palliative behandling (11).

I USA har nylig kombinasjonsbehandling med nivolumab (PD1-hemmer) og ipilimumab (CTLA-4-hemmer) blitt godkjent som førstelinjebehandling for pasienter med malignt pleuralt mesoteliom etter at CheckMate 743-studien viste økt total overlevelse sammenlignet med kjemoterapi (median overlevelse 18,1 måneder vs. 14,1 måneder) (12). Behandlingen er også godkjent i European Medicines Agency (EMA) og dermed også i Norge, men den er foreløpig ikke vurdert i Beslutningsforum (Nye Metoder).

Flere kliniske studier som involverer neoadjuvant immunterapi ved malignt pleuralt mesoteliom er igangsatt, men er ennå i rekrutteringsfasen (13).

En viktig problemstilling er å finne ut hvilke pasienter som kan forvente respons og hvem som vil kunne oppleve uakseptabel toksisitet av immunterapi. Ikke alle pasienter vil ha nytte av behandlingen, og økt antall bivirkninger, som kløe og kolitt, er rapportert når man kombinerer flere sjekkpunkthemmere.

Hvordan øke effekten av immunterapi?

Immunsystemet spiller en nøkkelrolle ved alle kreftformer, også ved malignt pleuralt mesoteliom. Pasienter som har svulster med høy infiltrasjon av cytotoxiske CD8-positive T-celler (tumorinfiltrerende lymfocytter) har ofte bedre overlevelse, mens høy PD-L1-ekspressjon i svulsten er assosiert med kortere overlevelse (2). PD-L1-proteinet uttrykkes i 40–60 % av svulstene, hovedsakelig hos pasienter med sarkomatoid histologi.

I likhet med andre kreftformer, vil en undergruppe av pasientene med malignt pleuralt mesoteliom kunne ha effekt av immunterapi, men relevante biomarkører

for hvem dette gjelder mangler. Selv om studier viser at PD-L1-status kan være assosiert med økt følsomhet for immunterapi, ser man at også pasienter med lavt PD-L1-uttrykk i kreftcellene har nytte av behandlingen (2). PD-L1-uttrykk alene er derfor ikke tilstrekkelig til å forutsi effekten av immunterapi. Studier pågår for å undersøke andre tumor- og pasientegenskaper (f.eks. histologisk undertype, funksjonsnivå, blodprøver) for å kunne velge ut pasienter som sannsynligvis vil respondere på immunterapi. Integrering av flere parametere (infiltrasjon av CD8-positive T-celler og andre subpopulasjoner av T-celler, genomiske signaturer, spesifikke mutasjoner, uttrykk for forskjellige sjekkpunkthemmere) utover PD-L1-status vil være avgjørende. I svulster med sarkomatoid histologi finner man ofte høyere PD-L1-ekspressjon og infiltrasjon av CD8-positive T-celler. Dette kan forklare litt bedre respons av behandling med PD-L1-hemmere i denne pasientgruppen, noe man også ser i Checkmate 743-studien (12). Hvorvidt ekspressjon av CTLA-4-proteiner i svulsten har terapeutisk betydning, er ikke undersøkt ennå.

Flere studier har sett på hvordan responsraten på immunterapi for pasientene kan bedres. Immunterapi brukt i førstelinjebehandling har vist gode resultater, antagelig på grunn av en sterkere aktivering av immunforsvaret (12). Studier som kombinerer immunterapi med cellegift pågår, i likhet med det som nå er standard behandling ved ikke-småcellet lungekreft. De første resultatene av å kombinere durvalumab (PD-L1-hemmer) med cisplatin-pemetrexed i første linje er lovende (11). Resultatene av å kombinere flere sjekkpunkthemmere med

cellegift forventes å bli publisert i nærmeste fremtid (11).

Et annet alternativ er å kombinere immunterapi med forskjellige immunmodulerende midler, målrettede medikamenter, angiogenesehemmere eller strålebehandling. I Norge undersøkes effekten av å kombinere sjekkpunkthemmere med en kreftvaksine i NIPU-studien (14). NIPU-studien er en randomisert, multisenter, fase 2-studie som undersøker effekten og sikkerheten av nivolumab og ipilimumab med eller uten telomerase-peptid-vaksinen UV1 hos pasienter med malignt pleuralt mesoteliom som andrelinjebehandling. UV1-vaksinen, som er under utprøving, er rettet mot det universelle kreftantigenet telomerase som uttrykkes i mer enn 90 % av alle krefttyper og gjør at kreftcellene fortsetter å dele seg. Begrunnelsen for å kombinere UV1-vaksinasjon med immunterapi er at vaksinen stimulerer en T-cellerespons som kan forsterkes av immunterapi. Dette fører til en økning av tumor-spesifikke T-celler i svulstens mikromiljø.

Konklusjon

Immunterapi er i ferd med å bli et behandlingsalternativ for pasienter med malignt pleuralt mesoteliom, og vil sannsynligvis ha en ledende rolle i fremtidig behandling. Forventningene er høye, men til tross for lovende resultater hos noen, vil dessverre mange pasienter ha liten eller ingen nytte av behandlingen. Mer arbeid må gjøres for å identifisere nye biomarkører for å predikere respons, slik at vi kan tilby pasientene mer skreddersydd behandling.

Mottatt 17.6.2021, første revisjon innsendt 24.6.2021, godkjent 26.6.2021.

SAIMA JAMIL FAROOQI

saiifar@ous-hf.no

er stipendiat, spesialist i onkologi og overlege ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredragshonorar fra BMS, Roche og AstraZeneca. Den nevnte NIPU-studien mottar også medisiner fra BMS og Ultimovacs.

MARIA MOKSNES BJAANÆS

er ph.d., spesialist i onkologi og overlege ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredragshonorar fra Bristol Myer Squibb. Hun har også sittet i AstraZenecas advisory board og programkomiteen til Lungefokus, et møtekonsept etter initiativ fra Pfizer og AstraZeneca.

ÅSLAUG HELLAND

er ph.d., spesialist i onkologi, overlege ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus, og professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

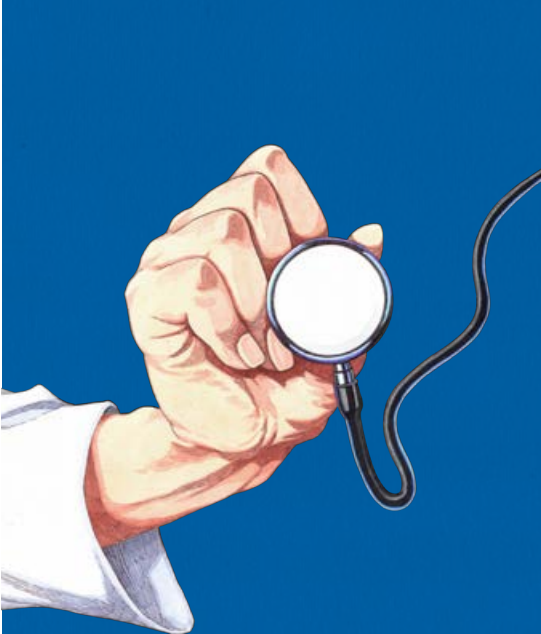
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt støtte til forskning / kliniske studier fra Roche, AstraZeneca, BMS og Ultimovacs samt holdt foredrag på møter arrangert av industrien. Hun sitter også i datakomiteen for en internasjonal klinisk studie i regi av Amgen. Kontraktene har i begge tilfeller vært med Oslo Universitetssykehus. Forfatteren sitter også i styret til Lungekreftforeningen og Norsk onkologisk forening.

VILDE DRAGESET HAAKENSEN

er ph.d., spesialist i onkologi og overlege ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorar for foredrag av AstraZeneca og BMS samt Takeda for en kort klinisk publisering. Forfatteren sitter også i AstraZenecas og Pfizers advisory board.

LITTERATUR

- 1 Viscardi G, Di Liello R, Morgillo F. How I treat malignant pleural mesothelioma. *ESMO Open* 2020; 4 (suppl 2): e000669.
- 2 Cantini L, Hassan R, Sterman DH et al. Emerging treatments for malignant pleural mesothelioma: Where are we heading? *Front Oncol* 2020; 10: 343.
- 3 Krefregisteret. Statistikkbank. Lest 23.7.2021.
- 4 Testa JR, Cheung M, Pei J et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011; 43: 1022–5.
- 5 Guo G, Chmielecki J, Goparaju C et al. Whole-exome sequencing reveals frequent genetic alterations in BAP1, NF2, CDKN2A, and CUL1 in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res* 2015; 75: 264–9.
- 6 Bovolenta P, Casadio C, Billè A et al. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma?: a multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 390–6.
- 7 Nakamura A, Takuwa T, Hashimoto M et al. Clinical outcomes with recurrence after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2020; 109: 1537–43.
- 8 Ellis P, Davies AM, Evans WK et al. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 591–601.
- 9 Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636–44.
- 10 Eberst G, Anota A, Scherpereel A et al. Health-related quality of life impact from adding bevacizumab to cisplatin-pemetrexed in malignant pleural mesothelioma in the MAPS IFCT-GFPC-0701 phase iii trial. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 5759–65.
- 11 de Gooijer CJ, Borm FJ, Scherpereel A et al. Immunotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Front Oncol* 2020; 10: 187.
- 12 Baas P, Scherpereel A, Nowak AK et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 375–86.
- 13 Gray SG, Mutti L. Immunotherapy for mesothelioma: a critical review of current clinical trials and future perspectives. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9 (suppl 1): S100–19.
- 14 Haakensen VD, Nowak AK, Ellingsen EB et al. NIPU: a randomised, open-label, phase II study evaluating nivolumab and ipilimumab combined with UV1 vaccination as second line treatment in patients with malignant mesothelioma. *J Transl Med* 2021; 19: 232.



Lytt til Tidsskriftets podcast

NY EPISODE HVER UKE

I Stetoskopet snakker vi med norske leger om aktuelle problemstillinger og ny forskning.

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



Zejula (niraparib) fikk ja fra Beslutningsforum (21.06.2021):

Innført for 1. linje monoterapi til vedlikeholdsbehandling av platinasensitiv BRCA-mutert ovarialkreft, effektiv fra 01.08.2021¹

Fra tidligere er Zejula godkjent for offentlig finansiering ved 2. linje behandling av BRCA-villtype pasienter², og er her rangert som 1. valg i LIS anbefalingen effektiv fra 01.07.2021³

Indikasjoner: Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med avansert (FIGO stadium III eller IV) høygradig ovariekreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi. Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

Dosering: Behandling bør igangsettes og overvåkes av lege med erfaring med kreftlegemidler. Anbefalt dosering ved førstelinjebehandling er en startdose på 2 kapsler à 100 mg 1 gang daglig. For pasienter ≥ 77 kg og med trombocytterverdier ved baseline $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, er anbefalt startdose 3 kapsler à 100 mg 1 gang daglig. For andrelinjebehandling, er startdosen 3 kapsler à 100 mg 1 gang daglig. Dosereduksjon er anbefalt ved tilbakevendende bivirkninger. Den vanligste vedlikeholdsdosen ved andrelinjebehandling er 200 mg. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (ASAT og/eller total bilirubin $> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$), er den anbefalte startdosen med Zejula 200 mg én gang daglig.

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

Kontraindikasjon: Amming. **Forsiktighetsregler:** *Hematologiske bivirkninger* (trombocytopeni, anemi, nøytropeni) er rapportert hos pasienter behandlet med Zejula. Pasienter med lav kroppsvekt eller lave trombocytterverdier ved baseline kan ha økt risiko for trombocytopeni av grad 3+. Ukentlig overvåkning av komplett blodstatus 1. behandlingsmåned er anbefalt, deretter månedlig i 10 måneder, og deretter regelmessig. Grunnet risikoen for trombocytopeni, bør antikoagulantia og legemidler som er vist å redusere trombocytterverdiene brukes med forsiktighet. Tilfeller av *myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi (MDS/AML)* har blitt observert hos pasienter som ble behandlet med Zejula som monoterapi eller kombinasjonsterapi i kliniske studier og etter markedsføring. *Hypertensjon*, inkludert hypertensiv krise, er rapportert med bruk av Zejula. Blodtrykket bør overvåkes minst ukentlig i to måneder, etterfulgt av månedlig overvåking i det første året og deretter regelmessig under behandling med Zejula. *Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)* er en sjelden, reversibel neurologisk sykdom som kan oppstå med raskt utviklende symptomer, inkludert hypertensjon. Det anbefales å seponere Zejula ved PRES og behandle spesifikke symptomer. **Bivirkninger:** $\geq 10\%$ av studiepasientene fikk følgende bivirkninger: Kvalme, anemi, trombocytopeni, fatigue, konstipasjon, oppkast, hodepine, insomni, redusert trombocytterverdi, nøytropeni, abdominalsmerter, redusert appetitt, diaré, dyspné, hypertensjon, asteni, svimmelhet, redusert nøytrofilverdi, hoste, artralgi, ryggsmerte, redusert leukocytterverdi og hetetokter. De vanligste alvorlige bivirkningene $> 1\%$ (behandlingsrelaterte frekvenser) var trombocytopeni og anemi.

Se preparatomtalen om bivirkningshåndtering og full informasjon før forskrivning av Zejula. Bivirkninger må rapporteres. Kontakt GSK på telefon 22 70 20 00.

Pakninger og priser: Maksimalpriser: 56 stk.1 (blister) kr 71703,20. 84 stk.1 (blister) kr 107536,70. Rabattert pris er gjeldende i Norge. Refusjon: H-resept: L01X X54_1 Niraparib. Refusjonsberettiget bruk: Rekvirering skal gjøres i tråd med Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for onkologisk kreft og føringer fra RHF/LIS spesialistgruppe. Vilkår: (216) Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist. Reseptgruppe C.

Referanser: 1. Beslutningsforum møte, 21.06.21. ([https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum 21062021](https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2021062021)). Offentlige sakspapirer.pdf) 2. Beslutningsforum møte, 25.05.20. ([https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Sakspapirer/Beslutningsforum 25.05.2020.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Sakspapirer/Beslutningsforum%2025052020.pdf)) 3. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonstimulerende legemidler, effektive fra 01.07.2021. ([https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Anbefalinger for onkologiske og kolonstimulerende legemidler.pdf](https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Anbefalinger%20for%20onkologiske%20og%20kolonstimulerende%20legemidler.pdf)) PM-NO-NRP-JRNA-210001, juli 2021

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen, 0319 Oslo
Telefon 22 70 20 00
Org. nr. 930 606 308
gskpro.com/nb-no

Hørselskontroll er dårlig støyvern

Arbeidsgivere i Norge er pålagt å sørge for at støyeksponerte arbeidstakere gjennomgår hørselsundersøkelser for å avdekke utvikling av støyskader. Evidensgrunnlaget for praksisen er i beste fall tynt.

Forskrift om utførelse av arbeid pålegger arbeidsgivere å sørge for at arbeidstakere som eksponeres for åtte timers gjennomsnittlig støy over 80 dB (A) eller impulslyd over 130 dB (C) gjennomgår helseundersøkelse med hørselskontroll. Forskriften angir videre at helseundersøkelsen skal kunne påvise enhver negativ helseeffekt forårsaket av støy og gi grunnlag for forebyggende tiltak i virksomheten (1). I Arbeidstilsynets kommentarer til forskriften står det at hørselskontrollen gir grunnlag for individuell informasjon og veiledning, slik at det kan

«Audiometri kan ikke med tilstrekkelig sikkerhet skille mellom de som har et støyindusert hørselstap og de som har et hørselstap av andre fysiologiske eller patofysiologiske årsaker»

settes i gang tiltak før det oppstår hørselsskade av betydning (2). Målet med disse pålagte helseundersøkelsene er altså todelt: 1) Gi arbeidsgiver et beslutningsgrunnlag for å vurdere tiltak i virksomheten rettet mot å redusere negative helseeffekter forårsaket av støy på gruppenivå, og 2) Påvise helseskade forårsaket av støyeksponering på et tidlig tidspunkt, slik at man gjennom individuelle tiltak og tilrettelegginger kan redusere risiko for videre utvikling av helseskaden. Dersom helseundersøkelser og hørselskontroll virkelig kan bidra til å oppnå denne målsettingen, er dette selvfølgelig svært positivt. Problemet er at det ikke foreligger vitenskapelige bevis som dokumenterer eller sannsynliggjør at slik helsescreening av støyeksponerte er effektivt. Tiltak for å redusere risikoen for yrkesbetinget hørselstap vil uansett måtte basere seg på kartlegging og risikovurdering av støyeksponering, så verdien av hørselsundersøkelser er uansett begrenset.

Støy og hørselstap

Hørselsundersøkelser med audiometri har blitt gjennomført i Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag både i årene 1996–98 (HUNT2) og i 2017–19 (HUNT4). Disse undersøkelsene gir verdifull innsikt i forekomst av hørselstap i befolkningen. Det er gledelig at forekomsten av hørselstap har blitt lavere i løpet av disse 20 årene, og at noe av forklaringen synes å være redusert støyeksponering i arbeid (3). Til tross for denne reduksjonen vil de fleste oppleve at hørselen svekkes med økende alder – også de uten støyeksponering på jobb.

Arbeidstilsynet anbefaler at hørselstap inndeles i grad 1–3 (der grad 3 er mest alvorlig) basert på høreterskler for ulike frekvenser i taleområdet målt med audiometri (4). Dersom man tar utgangspunkt i denne klassifiseringen og bruker yrkesaktive menn i aldersgruppen 40–49 år som eksempel, finner man i data fra HUNT4 en prevalens av hørselstap grad 1–3 på hele 62 %. Holder man de med støyeksponering i arbeid utenfor, er tilsvarende tall 56 % (5). Om dette er overførbart til resten av befolkningen, taler dette for at så mange som 6 % av menn i denne aldersgruppen i Norge har et hørselstap som skyldes støyeksponering på jobb. Dette eksempelet illustrerer både at prevalensen av hørselstap er svært høy i den generelle befolkningen og at støy i arbeidslivet fortsatt er et betydelig problem på samfunnsnivå med stor innvirkning på folkehelsen.

Den salige helseundersøkelsen

Rentoneaudiometri er den mest aktuelle helseundersøkelsen hos støyeksponerte. Dette er en enkel og ikke-invasiv undersøkelse som rimelig nøyaktig og reproducerbart kan påvise hørselstap. Hørselen er mest sårbar for støyeksponering i frekvensområdet 3–6 kHz. Hos de med støyindusert hørselstap vil man derfor kunne se et «hakk» i hørselskurven i dette området. Man kan gjøre gjentatte undersøkelser, og på den måten følge utvikling av hørselstapet over tid. Støyeksponering kan gi et raskere hørselstap enn det man vanligvis ser ved aldersrelatert hørselstap. Hvis støyindusert hørselstap påvises tidlig, kan man sette inn målrettede tiltak for å hindre videre støyeksponering slik at utviklingen av hørselstapet stanses.

Dessverre er det et stort problem med denne strategien: Audiometri kan ikke med tilstrekkelig sikkerhet skille mellom de som har et støyindusert hørselstap og de som har et hørselstap av andre fysiologiske eller patofysiologiske årsaker. Ingen supplerende undersøkelser kan sikkert identifisere de med støyindusert hørselstap. Gitt den høye forekomsten av hørselstap også hos dem som ikke er støyeksponerte, er dette svært problematisk. «Hakket» i audiometri-kurven er vanlig også hos dem som ikke eksponeres for støy i arbeidssammenheng: I HUNT2 ble slike hakk funnet hos 60–70 % av mennene med høyest støyeksponering, mens 50–60 % av menn uten selvrapportert yrkeseksponering for støy også hadde slike hakk (6). For kvinner var forskjellen mellom støyeksponerte og ikke støyeksponerte enda mindre (6). Permanent terskelheving, det vil si en dokumentert økning i høreterskelen på 15 dB eller mer i frekvensområdet 3–6 kHz innenfor 3 år eller mindre, anbefales av Arbeidstilsynet som kriterium ved diagnostisering av støyskade (4). Imidlertid presenteres det ikke data som angir hvor sensitivt og spesifikt dette kriteriet er. Altså vet man ikke hvor stor andel av de som har en begynnende støyskade som identifiseres eller hvor

«Den eneste effektive strategien for å redusere støyindusert hørselstap er å sette inn tiltak for å redusere eksponeringen for støy»

mange av de som ikke er støyeksponerte som likevel får positivt utslag på dette kriteriet. Fortolkning av resultater fra audiometri er derfor nesten umulig, ikke minst når man skal vurdere resultater på gruppenivå for å gi arbeidsgiver et beslutningsgrunnlag for tiltak mot støyindusert hørselstap.

Forebyggende tiltak

Sammenhengen mellom støyeksponering og hørselsskade er velbeskrevet. Dersom man vet hvor stor støyeksponeringen er, kan man på gruppenivå forutsi hvor mye hørselen vil svekkes med tiden. Den eneste effek-

Ramme 1

Helsedirektoratets vurderingskriterier for nye nasjonale screeningprogrammer (9).
1. Tilstanden skal være et viktig helseproblem.
2. Tilstandens naturlige forløp skal være tilstrekkelig kjent.
3. Tilstanden skal ha en symptomfri fase som kan detekteres.
4. Det må finnes en sikker, presis og validert test.
5. Kriterier og prosedyrer for videre oppfølging av testpositive må være definert.
6. Testmetoden skal være akseptabel for målgruppen.
7. Det må finnes tiltak eller behandling som gir bedre effekt i tidlig stadium enn ved klinisk diagnostikk.
8. Tiltak/behandling må være etablert og godt dokumentert.
9. Tiltak/behandling skal være akseptable for målgruppen.
10. Screeningprogrammet skal redusere sykdomsspesifikk dødelighet eller sykelighet av tilstanden.
11. Helsegevinstene må være større enn de negative effektene.
12. Personvern og juridiske aspekter må være ivaretatt.
13. Screeningprogrammet skal være akseptabelt fra et etisk perspektiv.
14. Informasjon om deltagelse i screeningprogrammet må være kunnskapsbasert og bidra til informerte valg.
15. Screeningprogrammet skal tilfredsstillere kravene til kostnadseffektivitet.
16. Det må foreligge en plan for ledelse, kvalitetssikring og evaluering av programmet.

tive strategien for å redusere støyindusert hørselstap er å sette inn tiltak for å redusere eksponeringen for støy. Slike tiltak må baseres på kartlegging av støyeksponering og kan gjennomføres uavhengig av resultater fra audiometri. Kartleggingen bør inkludere en beskrivelse av arbeidsoppgaver, tidsbruk, støykilder og allerede iverksatte tiltak for å redusere støynivået på arbeidsplassen. Dersom det er mistanke om at støyeksponeringen kan være høyere enn grensene i forskriften utføres støymåling etter standardisert prosedyre (7). Ikke bare gir slik

kartlegging et godt grunnlag for å vurdere risiko for yrkesbetinget hørselsskade, men man vil også identifisere hvilke støykilder og arbeidsprosesser som bidrar mest til den totale belastningen. Dette gir arbeidsgiver et grunnlag for å sette inn tiltak der hvor man kan forvente størst effekt. Etter gjennomførte tiltak foretas ny kartlegging for å verifisere at ønsket effekt er oppnådd. Det såkalte tiltakshierarkiet (*hierarchy of controls*) er en veletablert og mye brukt modell for prioritering av tiltak for å redusere eksponering i arbeidslivet. De mest effektive tiltakene er plassert øverst, med gradvis mindre effektive tiltak lenger ned. Det mest effektive er å eliminere kilden til støyen, eller fjerne arbeidstakerne fra det området støyen er. Dernest kan man endre eller bytte ut prosesser eller utstyr, slik at de genererer mindre støy. Neste trinn er tekniske tiltak, slik som innkapsling av støykilden eller montering av støyabsorbenter på overflater. Alternativt kan arbeidstakerne innkapsles (i et kontrollrom eller lignende), men tekniske støyredukerende tiltak har som regel best effekt dersom de settes inn nærmest mulig støykilden. Det nest nederste trinnet er organisatoriske tiltak, som opplæring om støy, potensielle helseeffekter og beskyttelsestiltak. Rutiner for arbeidsprosesser bør optimaliseres, slik at minst mulig støy genereres. Før støyende arbeidsoppgaver igangsettes, bør alle arbeidstakere i det aktuelle området varsles. Rulleringsordninger på støyende arbeidsoppgaver kan hindre at noen individer får spesielt høye støydoser.

Det nederste trinnet på tiltakshierarkiet, og det minst effektive, er personlig verneutstyr. Dette vil være aktuelt dersom man ikke har kommet i mål med øvrige tiltak. Det finnes mange ulike typer hørselsvern, fra enkle propper eller øreklokker, til avanserte systemer med aktiv støydemping og logging av støyeksponering målt ved trommehinnen. Den reelle støydempende effekten av hørselsvern er imidlertid ofte dårligere enn det produsenten oppgir. Dempnings effekten målt under faktisk bruk ligger gjerne under halvparten av de oppgitte verdiene som er målt under ideelle forhold. Samtidig kan variasjonen i oppnådd dempnings effekt mellom ulike brukere være stor (8). Enkelte arbeidstakere kan derfor ha svært liten støydempende effekt av et gitt hørselsvern. I noen tilfeller bør derfor effektiv dempnings effekt måles på individnivå.

Audiometri og nasjonale screeningprogram

Basert på internasjonalt anerkjente kriterier har Helsedirektoratet laget en liste med kvalitetskriterier som bør være innfridd før innføring av nye nasjonale screeningprogrammer (ramme 1) (9).

Selv om systematisk undersøkelse av støyeksponerte arbeidstakere med audiometri formelt sett ikke er underlagt disse kriteriene, er audiometriscreeningen en form for lovpålagt helsescreening på nasjonalt nivå, og mange av de samme vurderingene er derfor likevel gjeldende. Ved gjennomgang av kriteriene ser man at screeningen har tydelige mangler. Selv om testen er trygg og til en viss grad presis, er den ikke tilstrekkelig validert da sensitivitet og spesifisitet for å påvise støyindusert hørselstap ikke er

«Totalt sett er det åpenbart at audiometriscreening ikke oppfyller kvalitetskravene som stilles til nasjonale screeningprogram»

kjent. Etablerte kriterier for testpositivitet mangler, det samme gjør prosedyrer for oppfølging på overordnet nivå. Randomiserte kliniske studier som viser at audiometriscreening reduserer fremtidig hørselstap finnes ikke, og man kan da heller ikke konkludere med at helsegevinsten er større enn de negative effektene. Mangelen på randomiserte studier vanskeliggjør også tilstrekkelig godt informert samtykke, og gjør det umulig å vurdere kostnadseffektivitet. Det foreligger i hovedsak ingen plan for kvalitetssikring eller evaluering av screeningen. Totalt sett er det åpenbart at audiometriscreening ikke oppfyller kvalitetskravene som stilles til nasjonale screeningprogram.

Er det så farlig da?

Audiometri er heldigvis en relativt ufarlig undersøkelse med få negative konsekvenser for den enkelte. Kanskje vil det for noen være negativt å få beskjed om at de har en sannsynlig støyskade grunnet eksponering på jobb, når de egentlig har et hørselstap av naturlige årsaker. Noen vil kanskje omplasseres til annen jobb på feilaktig grunnlag. Hovedvekten av de negative effektene av audiometriscreening vil likevel være

på gruppenivå. I følge lovverket skal arbeidsgiver bruke resultater fra audiometriscreening som beslutningsgrunnlag i forhold til tiltak rettet mot å redusere negative helseeffekter av støy. Dette er en unødvendig omvei for å nå målet om å hindre at arbeidstakere får redusert hørsel på grunn av

eksponering på jobb. For å få kontroll på risiko må man uansett foreta kartlegging og risikovurdering av støyeksponering, for så å basere tiltak på dette. Når audiometri-screening i tillegg har så betydelige feilkilder, risikerer man at arbeidsgiver får uriktig informasjon om risikoforhold i virksom-

heten. Dette vil kunne bidra til å dra fokus vekk fra der hvor risikoen er størst og føre til feil prioritering av tiltak slettes.

Mottatt 10.3.2021, første revisjon innsendt 7.4.2021, godkjent 28.4.2021.

ERLEND HASSEL

erli23@hotmail.com

er ph.d. og spesialist i arbeidsmedisin. Han er ansatt i 50 % stilling som overlege ved Arbeidsmedisinsk avdeling, St. Olavs hospital, og har en 50 % stilling som bedriftslege ved Forsvarets bedriftshelsetjeneste Midt-Norge og Nordland. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 FOR-2011-12-06-1357. Forskrift om utførelse av arbeid, bruk av arbeidsutstyr og tilhørende tekniske krav (forskrift om utførelse av arbeid), §14.11. Lest 9.3.2021.
- 2 FOR-2011-12-06-1357. Forskrift om utførelse av arbeid, bruk av arbeidsutstyr og tilhørende tekniske krav (forskrift om utførelse av arbeid), §14.11. Lest 9.3.2021.
- 3 Engdahl B, Stigum H, Aarhus L. Explaining better hearing in Norway: a comparison of two cohorts 20 years apart - the HUNT study. BMC Public Health 2021; 21: 242.
- 4 Arbeidstilsynet. Temaside om hørselskontroll. Lest 9.3.2021.
- 5 Faktabok om arbeidsmiljø og helse. STAMI-rapport, årgang 22, nr. 4. Oslo: Statens arbeidsmiljøinstitutt, 2021. Lest 6.6.2021.
- 6 Lie A, Engdahl B, Hoffman HJ et al. Occupational noise exposure, hearing loss, and notched audiograms in the HUNT Nord-Trøndelag hearing loss study, 1996-1998. Laryngoscope 2017; 127: 1442-50.
- 7 Norsk standard 4815:1. Måling av yrkesmessig eksponering av støy for arbeidstakere. Oslo: Standard Norge, 2006. Lest 9.3.2021.
- 8 Berger EH. The naked truth about NRRs. Technical monograph EAR-log nr. 20/1993. Indianapolis, IN: Aero company, 1993. Lest 7.4.2021.
- 9 Nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft - status og anbefalinger. Oslo: Helsedirektoratet, 2017. Lest 9.3.2021.

NYTT OM LEGEMIDLER

Bivirkningsmeldinger etter koronavaksinasjon - viktig med fullstendige opplysninger

Legemiddelverket mottar mange meldinger om mistenkte bivirkninger knyttet til koronavaksinene. Når en melding skal behandles er det viktig at den inneholder så detaljerte opplysninger som mulig. Under pandemien har vi sett hvor avgjørende dette er. Fullstendige opplysninger gir oss best grunnlag til å handle raskt ved mistanke om alvorlige bivirkninger.

Vi mottar mange bivirkningsmeldinger fra leger og annet helsepersonell som mangler relevant informasjon. Slike meldinger er vanskelige å vurdere og gir liten verdi til det overvåkningsarbeidet som foregår på norsk og europeisk nivå.

Legen har verdifull informasjon om sykdomsbildet og kan gi tydelige og objektive beskrivelser av symptomer eller diagnoser. Legens erfaring og kunnskap om pasienten kan gi oss den informasjonen som er nødvendig for å vurdere om hendelsen kan ha en sammenheng med vaksinen.

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

Langvarige bivirkninger - flere meldinger kan være nødvendig

Vi har foreløpig lite kunnskap om eventuelle langvarige bivirkninger etter koronavaksinasjon. Legemiddelverket har fått meldinger fra helsepersonell om symptomer etter koronavaksinasjon som har vart i flere uker, for eksempel meldinger om langvarig tretthet (fatigue) eller hodepine. Meldingene gir et øyeblikksbilde og vi vet derfor ikke om symptomene til pasienten er vedvarende.

Vi ber derfor spesielt leger om å sende inn ny bivirkningsmelding med oppdaterte opplysninger dersom symptomene til pasienten vedvarer. Oppgi om det tidligere er sendt en melding på samme pasient.



Meldeplikt for helsepersonell

Helsepersonell har plikt til å melde ved mistanke om alvorlige, nye eller uventede bivirkninger etter vaksiner. 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)

Det er meldt om alvorlige hendelser hvor det ennå ikke er etablert noen årsakssammenheng med vaksinene. For å sikre rask utredning og behandling bør helsepersonell være oppmerksomme på symptomer hos vaksinerte, og melde ved mistanke om sammenheng med vaksine.

Vær oppmerksom på:

- bryst smerter og pustevansker
- nummenhet
- nedsatt følelse og lammelser
- vedvarende symptomer, som langvarig hodepine eller underlivsblødninger

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

Rapportene finner du her:
[Legemiddelverket.no/](https://legemiddelverket.no/)

Mange meldinger tyder på god meldekultur

Legemiddelverket mottar mange meldinger og opplever at både helsepersonell og befolkningen har lav terskel for å melde ved mistanke om bivirkninger etter vaksinering mot covid-19.

Det kan være flere årsaker til at vi mottar mange meldinger:

- En stor andel av befolkningen har blitt eller vil bli vaksinert over en kort tidsperiode
- Koronavaksinene gir kraftige reaksjoner hos flere enn det vi er vant med fra andre vaksiner. Flere opplever derfor vanlige bivirkninger
- Det er blitt enkelt å melde mistenkte bivirkninger elektronisk. Tidligere måtte helsepersonell fylle ut et papirskjema
- Tydelig informasjon om bivirkninger gjør at helsepersonell og befolkningen er mer oppmerksomme og melder
- Det er meldeplikt for helsepersonell ved mistanke om alvorlige bivirkninger etter vaksinasjon

Alvorlige bivirkninger

Meldinger om alvorlige hendelser prioriteres og behandles før lite alvorlige meldinger. Sykehusinnleggelse er den vanligste årsaken til at en hendelse klassifiseres som alvorlig. Dette gjelder nesten halvparten av meldingene om mistenkte alvorlige bivirkninger. Sykehusinnleggelsene omfatter både pasienter som legges inn til observasjon og raskt blir friske igjen, og pasienter med livstruende symptomer og sykdommer som gir varig skade.

De fleste av de alvorlige mistenkte bivirkningene som er meldt gjelder sykdommer eller symptomer som opptrer ganske ofte i befolkningen. Utfordringen er å skille symptomer og sykdommer som oppstår tilfeldig fra de som kan ha sammenheng med vaksinering.

For å oppdage eventuelle sammenhenger arbeider vi på tre ulike måter:

1. Helsepersonell vurderer de enkelte sykdomstilfellene og melder fra ved mistanke om bivirkninger. Myndighetene vurderer meldingene og ser etter ukjente sykdomsbilder, eller om det er forhold ved sykdomsforløpet som taler for at det er en sammenheng med vaksineringen.

Observante leger og et godt overvåkingssystem gjorde at Norge kunne bidra til å avdekke at Vaxzevria (AstraZeneca) i sjeldne tilfeller gir et alvorlig sykdomsbilde med blodpropp, lavt antall blodplater og blødninger.

2. Vi gjør statistiske analyser der vi undersøker om antall meldinger om en sykdomstilstand er høyere enn det som forventes.

Slike statistiske analyser har vist at alvorlige allergiske reaksjoner opptrer hyppigere ved covid-19 vaksiner enn ved for eksempel influensavaksiner. Det er også slike analyser som gjør at EMA nå mener at det er en sammenheng mellom covid-19 vaksinene Comirnaty (BioNTech/Pfizer) og Spikevax (Moderna) og tilfeller av myokarditt og perikarditt.

3. Vi bruker helseregistre for å bekrefte eller avkrefte eventuelle sammenhenger mellom vaksinering og symptomer eller diagnoser som meldes. Dette gjøres i samarbeid med FHI.

Vi kobler vaksinasjonsregisteret SYSVAK mot andre helseregistre for å se om noen diagnoser opptrer hyppigere etter vaksinering enn ellers. FHI og forskningsinstitusjoner i mange land gjennomfører registerstudier for å se etter mulig opphopning av sykdom etter vaksinering, som ikke nødvendigvis er meldt som bivirkninger.



Koronavaksiner og betennelse i hjertet

Det er sett flere tilfeller av perikarditt og myokarditt hos de som er vaksinert med Comirnaty (BioNTech/Pfizer) eller Spikevax (Moderna). Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) mener det er sammenheng med vaksinasjon, og det er derfor nylig oppført som sjeldne bivirkninger i produktinformasjonen⁽¹⁾.

Perikarditt og myokarditt hos vaksinerte

Mekanismen bak perikarditt og myokarditt etter vaksinasjon er foreløpig ukjent. Personer i alle aldre har vært rammet, men det er flest tilfeller hos menn under 30 år. Noen tilfeller har oppstått etter første dose, men de fleste tilfellene oppstår etter andre dose av vaksinen. Hos de fleste pasientene har tilstanden gått over i løpet av kort tid. I sjeldne tilfeller har det oppstått komplikasjoner.

Råd til helsepersonell

Vær oppmerksom på symptomer som brystmerter, tungpustethet eller hurtig eller uregelmessig puls hos vaksinerte. Feber og hoste kan også forekomme.

Alle tilfeller av perikarditt og myokarditt som oppstår etter vaksinasjon skal meldes via melde.no.

Råd fra FHI om dose to

Som et føre-var-prinsipp, bør de som har gjennomgått peri- eller myokarditt etter første dose avstå fra dose 2. Les fullstendige råd på Folkehelseinstituttets nettside⁽²⁾.

Referanser:

1. <https://legemiddelverket.no/nyheter/koronavaksiner-og-betennelse-i-hjertet>
2. <https://www.fhi.no/nyheter/2021/oppdateret-vaksinasjonsanbefaling-for-vaksinerte-som-har-fatt-perikarditt-og/>

Et antiviralt legemiddel mot covid-19?

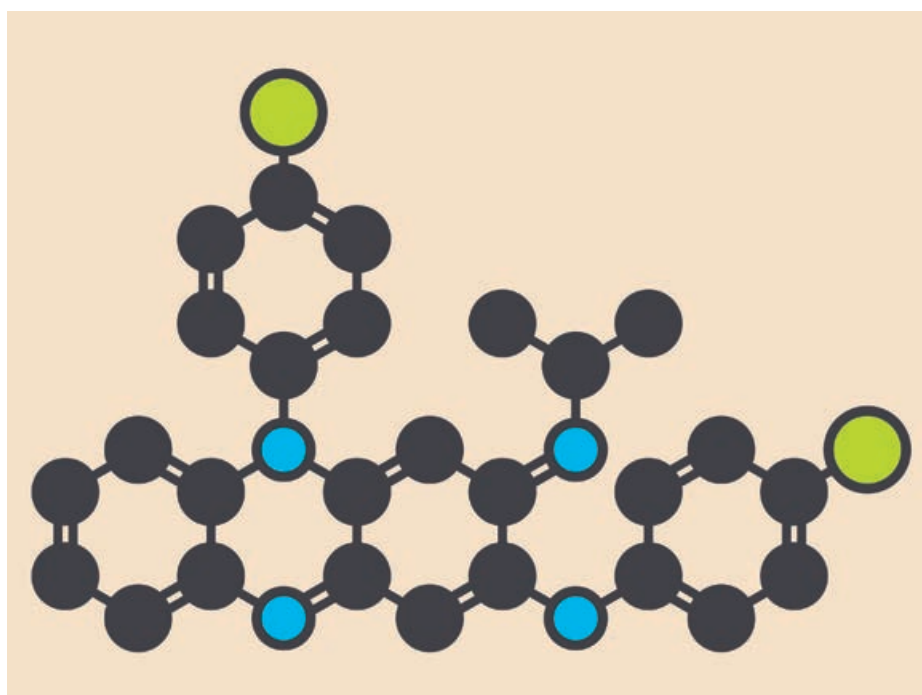
Klofazimin, som kan brukes mot lepra, har god virkning på cellulært opptak og reproduksjon av SARS-CoV-2-virus i flere testsystemer, spesielt sammen med remdesivir.

Virus bruker våre cellers maskineri til å mangfoldiggjøre seg. Denne prosessen har flere steg som er mer eller mindre virus-spesifikke. Dette gjelder bl.a. opptak av virus og frigjøring av virus fra infiserte celler. Disse stegene kan være mål for antivirale legemidler, slik som ved infeksjon med hiv og herpesvirus.

Spesifikk medikamentell terapi av covid-19 finnes ikke, men remdesivir, som er et uspesifikt antiviralt middel, har vært brukt til å mildne sykdomsforløpet. En måte å søke etter ny medikamentell virusterapi på er å screene antiviral effekt av kjente midler. Klofazimin, som brukes mot lepra og tuberkulose, er et slikt legemiddel. Det gis per os, er relativt billig og har en gunstig bivirkningsprofil.

I en ny studie med humane primærkulturer og cellelinjekulturer, hemmet klofazimin reproduksjonen av flere koronavirus-typer som SARS-CoV-2 og MERS-CoV (1). Medikamentet hemmet både virusopptaket i målceller og et enzym som trengs for virusformeringen i målcellene. I en hamstermodell hadde medikamentet en profylaktisk effekt. Det hemmet virusinfisering etter tre dagers bruk før infisering. Effekten var også terapeutisk: Virusopptaket i lungeceller ble hemmet, virusutskillelsen i feces ble redusert og inflammasjonen, målt med inflammasjonsmarkøren IL-6, ble dempet. Kombinasjoner av klofazimin og remdesivir hadde en potensert synergistisk virkning.

– Å teste ut ny bruk av kjente medikamenter er en mulig vei for raskt å finne ny behandling mot covid-19 og andre sykdom-



Illustrasjon: NTB / Scanpix

mer, sier Finn Olav Levy, som er professor ved Avdeling for farmakologi ved Universitetet i Oslo og Oslo universitetssykehus. Disse studiene viser at klofazimin har antivirale effekter sammenlignbare med effektene av remdesivir, som ikke har klinisk effekt, og som WHO nå fraråder å bruke.

– Mest interessant er kanskje funnet av synergistisk effekt ved kombinasjon av klofazimin og remdesivir, sier Levy, og at klofazimin har både antivirale og antiinflammatoriske effekter. Uansett må eventuelle effekter mot covid-19 avklares i kliniske studier, og kun én liten studie om klofazimin mot covid-19 er registrert i clinicaltrials.gov.

– Dette kan skyldes at legemidlet ikke anses å være interessant nok, at funnet av dets antivirale effekter er helt nytt, eller at

det er lite penger å tjene på en ny indikasjon for et billig medikament, sier Levy.

HAAKON B. BENESTAD
UNIVERSITETET I OSLO

LITTERATUR

- 1 Yuan S, Yin X, Meng X et al. Clofazimine broadly inhibits coronaviruses including SARS-CoV-2. *Nature* 2021; 593: 418–23.

Bør traneksamsyre gis til alle gravide?

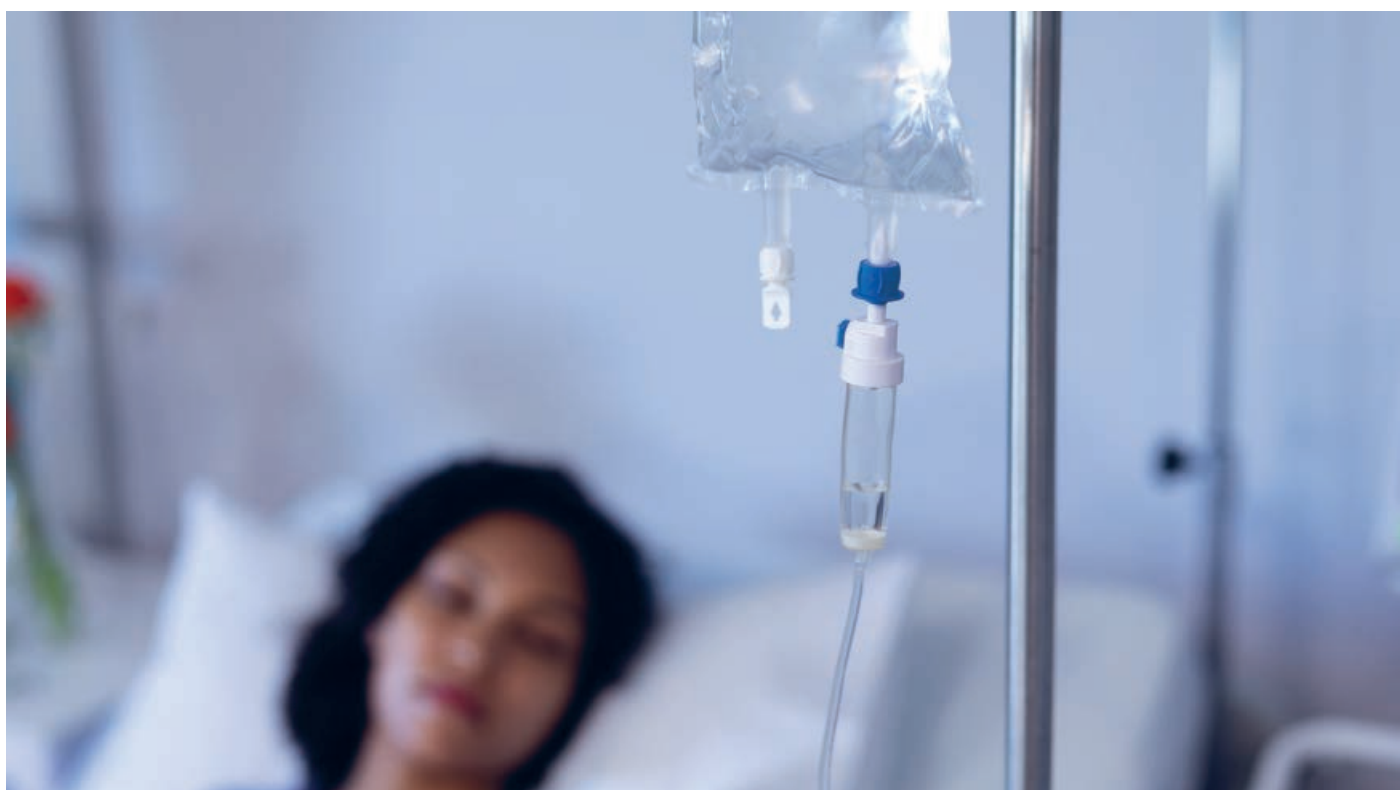


Foto: Wavebreakmedia / iStock

Behandling med traneksamsyre ga færre postpartumblødninger i en stor randomisert studie, men den kliniske relevansen er usikker.

Postpartumblødning er en av de viktigste årsakene til sykkelighet etter svangerskap og fødsel. Traneksamsyre er en fibrinolysehemmer som er vist å redusere dødeligheten ved blødninger ved traumer og etter fødsel. Har middelet også en profylaktisk effekt, slik at det bør gis rutinemessig til alle fødende?

I en fransk multisenterstudie av kvinner som skulle gjennomgå keisersnitt, ble rundt 4 400 kvinner randomisert til å få enten 1 g intravenøs traneksamsyre eller placebo like

etter at barnet ble forløst (1). Alle kvinnene fikk i tillegg intravenøst oksytocin eller karbetocin, som gir sammentrekning av livmoren.

Blant kvinnene som fikk traneksamsyre, oppsto postpartumblødning med over 1 liter blodtap hos 27 %, mot 32 % i placebo-gruppen (justert risikoratio 0,84; 95 % KI 0,75–0,94). Det var imidlertid ingen statistisk signifikant forskjell hva gjaldt behov for blodtransfusjon eller om helsepersonell vurderte blødningen som klinisk signifikant. Innen tre måneder fikk hhv. 0,4 % og 0,1 % i de to gruppene tromboembolisk sykdom.

– Denne studien er stor og godt gjennomført, men gir ikke grunnlag for å endre norsk praksis, sier Pål Øian, som er tidligere

overlege og professor emeritus ved Kvinne-klinikken, Universitetssykehuset Nord-Norge.

– Studien omfattet nesten alle kvinner som fikk gjennomført keisersnitt. I Norge anbefaler vi traneksamsyre bare til kvinner med klart økt risiko for stor blødning, og denne studien sier ikke noe spesifikt om denne gruppen, sier Øian.

TORBJØRN ØYGARD SKODVIN TIDSSKRIFTET

LITTERATUR

- 1 Sentilhes L, Sénat MV, Le Lous M et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Cesarean Delivery. *N Engl J Med* 2021; 384: 1623–34.

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

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

Dovato

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

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

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

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

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

Forsiktighetsregler: Overfølsomhetsreaksjoner som hudutslett, konstitusjonelle funn og noen ganger organ-dysfunksjon, inkl. alvorlige leverreaksjoner, er rapportert. Seponeres umiddelbart ved mistanke om overfølsomhetsreaksjon. Les preparatomtalen for mer informasjon. Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling signifikant reduserer risiko for seksuell overføring, kan ikke en resterende risiko ekskluderes.

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

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

Reseptgruppe: C

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

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

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

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



**HIV-BEHANDLING MED
KUN 2 VIRKESTOFF**



VEDVARENDE VIRUSSUPPRESJON^{1,2}



HØY BARRIERE MOT RESISTENS^{1,2}



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

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

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

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

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

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

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

Les preparatomtale før forskrivning av Dovato

Referanser: 1. Cahn P et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;83(3): 310-318. 2. van Wyk J et al. Clin Infect Dis. 2020;ciz1243:1-10 3. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv 2021 (<https://www.legeforeningen.no/contentassets/c9b2a4d3790f49a283f6d909d7375b45/hivretninglinjer2021.pdf> Sett 22.01.2021) 4. Dovato SPC (23.07.2020) avsnitt a) 4.8, b) 4.6, c) 4.3. 5. LIS avtaledokument (LIS HIV avtale i perioden 01.12.2019 – 30.11.2021) (<https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20LIS%20hiv.pdf> Sett 22.01.21)

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

TORBJØRN GRAVEN

tgraven@hnt.no
Kardiologisk seksjon
Sykehuset Levanger

BJØRNAR KLYKKEN

Kardiologisk seksjon
Sykehuset Levanger

OLAF KLEINAU

Kardiologisk seksjon
Sykehuset Levanger

KYRRE SKJETNE

Kardiologisk seksjon
Sykehuset Levanger

GARRETT ANDERSEN

Kardiologisk seksjon
Sykehuset Levanger

HÅVARD DALEN

Kardiologisk seksjon
Sykehuset Levanger
Klinikk for hjertemedisin
St. Olavs hospital
Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk
NTNU

Høysensitiv troponin I-måling ved koronarsuspekterte brystsmarter i akuttmottak

BAKGRUNN

Formålet med studien var å evaluere en ny algoritme basert på analyser av høysensitiv troponin I for rask avklaring ved koronarsuspekterte brystsmarter.

MATERIALE OG METODE

To tidsperioder – *før* (1.10.2016–31.12.2016) og *etter* (1.3.2017–28.2.2018) innføring av en diagnostisk algoritme – ble studert ved journalgjennomgang av pasienter som kom til akuttmottaket med brystsmarter. Den diagnostiske algoritmen inkluderte en høysensitiv troponin I-prøve ved innkomst (0 timer) og én time senere (0 t/1 t-algoritmen). Primært endepunkt var andel pasienter som ble utskrevet direkte fra mottak. Sekundære endepunkter var akutt hjerteinfarkt og død innen 30 dager og innen et år.

RESULTATER

En større andel pasienter med brystsmarter ble utskrevet direkte fra akuttmottaket ved bruk av 0 t/1 t-algoritmen *før* (10/91; 11 %) versus *etter* (118/306; 39 %), $p < 0,001$. Dødelighet og forekomst av akutt hjerteinfarkt ved ett år *etter* innføring av algoritmen var lav ($\leq 3\%$) og ikke statistisk ulik perioden *før* innføringen ($p \geq 0,20$).

FORTOLKNING

Implementering av en diagnostisk algoritme basert på målinger av høysensitiv troponin I førte til at færre pasienter ble innlagt, uten at vi registrerte flere dødsfall av hjerteinfarkt. Algoritmen var egnet til å identifisere pasienter med brystsmarter som trygt kunne utskrives uten behov for sykehusinnleggelse, noe vi tror kan effektivisere pasientflyten i sykehus.

HOVEDFUNN

Andelen innleggelser i akuttmottak for koronarsuspekterte brystsmarter ble redusert med 31 % etter innføring av en algoritme basert på analyser av høysensitiv troponin I ved henholdsvis innleggelsen og etter én time.

For pasientgruppen med brystsmarter ga tidlig utskrivning ved bruk av den nye diagnostiske algoritmen ingen signifikant økt risiko.

Brystmerter med mistanke om akutt koronarsyndrom er en av de hyppigste årsakene til at pasienter henvises til sykehusenes akuttmottak (1). De fleste har ikke akutt hjerteinfarkt, men en ikke-kardial årsak til brystsmertene. Dette er ofte benigne tilstander, som muskel- og skjelettsmerter eller gastroøsofageal reflukssykdom (2). Rask og presis evaluering er avgjørende for best mulig behandling og ressursutnyttelse.

I tidligere europeiske retningslinjer anbefalte man første elektrokardiogram (EKG) innen ti minutter etter innkomst, klinisk undersøkelse og første troponinprøve i akuttmottak hos pasienter med brystsmarter og mistanke om akutt koronarsyndrom, etterfulgt av ny troponinprøve og EKG etter 8–24 timer (3). Dette medførte som regel at pasienten ble innlagt i sengeavdeling for avklaring.

Høysensitive troponinanalyser har åpnet for raskere diagnostisk avklaring ved koronarsuspekterte brystsmarter. European Society of Cardiology (ESC) anbefalte i 2015 (4) – og med oppdaterte retningslinjer i 2020 (5) – en algoritme for rask avklaring basert på en kombinasjon av å analysere høysensitiv troponin I like etter innkomst og endringen etter én time (4, 5). I begge algoritmene er det anbefalt spesifikke grenseverdier for troponin I og troponin T for spesifiserte troponinanalyser. Sykehuset Levanger innførte 1.3.2017 en modifisert versjon (0 t/1 t-algoritmen) av algoritmen anbefalt i 2015 (4) for rask avklaring av brystsmarter i akuttmottak (figur 1). I implementeringen ble det presisert at pasienten skulle innlegges ved tvil eller mistanke om innleggeskrevende underliggende sykdom, selv om kravene for rask utskrivning i henhold til 0 t/1 t-algoritmen var tilfredsstillt, men det var ellers forventet at øvrige pasienter som tilfredsstilte kravene for rask utskrivning, ble

utskrevet direkte fra akuttmottaket. Før innføring av denne algoritmen var den lokale praksisen at troponin I-prøve ved innkomst ble tatt i akuttmottak og deretter til fastsatte tidspunkt tre ganger i døgnet med åtte timers mellomrom.

For evaluering av utskrivningsandel og eventuelle negative følger for pasienter som ble henvist til akuttmottaket med brystsmarter, og som ikke fikk påvist annen kardial eller ikke-kardial årsak for innleggelse, sammenlignet vi journaldata fra en periode før og en periode etter innføring av 0 t/1 t-algoritmen.

Materiale og metode

Studien ble gjennomført ved journalgjennomgang og sammenligning av utvalg før og etter innføring av en diagnostisk algoritme som brukte høysensitiv troponin I for avklaring ved akutte brystsmarter og mistanke om koronarsykdom.

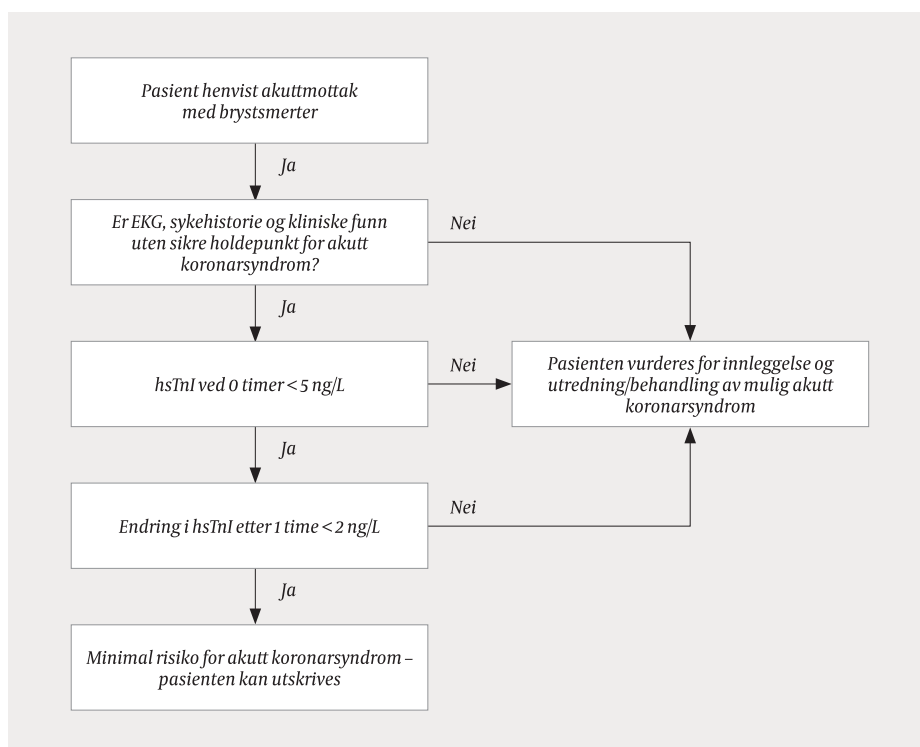
Utvalg

Pasienter ble vurdert i akuttmottak som en del av rutinepraksisen. Utvalgene bestod av

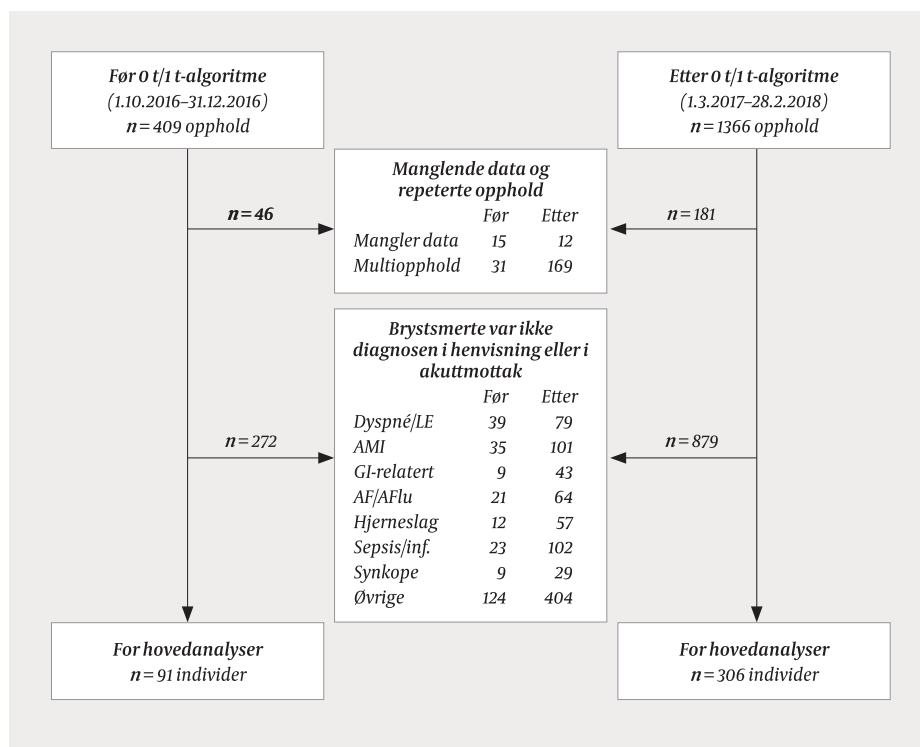
pasienter som var henvist til akuttmottaket ved Sykehuset Levanger og som hadde tatt høysensitiv troponin I-prøve. Journaler fra pasienter i perioden før innføring av 0 t/1 t-algoritmen ble hentet for perioden 1.10.2016–31.12.2016. Journaler fra pasienter i perioden etter innføring av 0 t/1 t-algoritmen ble hentet for perioden 1.3.2017–28.2.2018.

Data fra pasientadministrativt system ble koblet mot alle høysensitive troponin I-prøver analysert ved sentrallaboratoriet i begge periodene. Slike prøver ble tatt i akuttmottaket ved totalt 409 pasientopphold før innføring av 0 t/1 t-algoritmen og 1 366 pasientopphold etter innføring. Repeterte pasientopphold og pasientopphold med manglende data i pasientjournal ble ekskludert: 46 fra perioden før og 181 fra perioden etter. Pasientopphold hvor det ble tatt høysensitiv troponin I-prøve av annen årsak enn at de var henvist for avklaring av symptomdiagnosen «brystsmarter», ble også ekskludert fra materialet: 187 fra perioden før og 694 fra perioden etter innføring.

De resulterende gruppene med 176 pasientopphold fra perioden før og 491 pasientopphold fra perioden etter innføring av 0 t/1 t-algoritmen hadde alle tatt høysensitiv



Figur 1 Diagnostisk algoritme ved brystsmarter i akuttmottak. Flytdiagrammet viser den diagnostiske 0 t/1 t-algoritmen brukt ved vurdering av brystsmarter i akuttmottaket. Algoritmen er lett modifisert fra European Society of Cardiology (4), med spesifisering av klinisk evaluering og at man ikke skal ta beslutning basert på første troponin I-prøve alene. hsTnI = høysensitiv troponin I.



Figur 2 Pasientflyt i studien. LE = lungeembolisme/venøs tromboembolisme, AMI = akutt hjerteinfarkt, GI = gastrointestinalt, AF = atrieflimmer, AFlu = atrieflutter, inf. = infeksjon. «Øvrige» refererer til kardiale og ikke-spesifiserte diagnoser som styrte behandlingen uavhengig av troponinprøve.

troponin I-prøve ut fra diagnosen brystsmerte, og dannet grunnlaget for analyser i utvalget «henvist med brystsmerte». Etter eksklusjon av ytterligere pasientopphold der brystsmerte ikke var mottakslegens arbeidsdiagnose (85 fra perioden før og 185 fra perioden etter innføring), gjenstod 91 pasientopphold i perioden før og 306 i perioden etter innføring. Disse dannet grunnlaget for hovedanalysene. Viktige eksklusjonsårsaker er tydeliggjort i figur 2.

0 t/1 t-algoritmen

I henhold til 0 t/1 t-algoritmen (4) (figur 1) ble første prøve av høysensitiv troponin I tatt umiddelbart etter innkomst av pasienter med brystsmerte som kunne skyldes akutt koronarsyndrom. Etter en time ble det tatt ny høysensitiv troponin I-prøve. Dersom første prøve var <5 ng/L, og prøven etter en time viste endring <2 ng/L, ble pasienten utskrevet fra akuttmottaket, forutsatt at anamnese, klinisk vurdering, EKG, blodprøver og røntgen thorax (ved begrunnet indikasjon) ikke tilsa noe annet. Vi implementerte en lett modifisert versjon av European Society of Cardiology sine retningslinjer (4) ved å alltid ta to høysensitiv troponin I-prøver uavhengig av verdien på

første prøve. Den europeiske algoritmen anbefalte direkte utskrivelse om første prøve var svært lav (spesifisert til <2 ng/L for det aktuelle assayet). Vår implementering av 0 t/1 t-algoritmen krevde klinisk evaluering før utskrivning ved normale prøvesvar sammenlignet med den europeiske retningslinjen (4).

Analyse av høysensitiv troponin I

Serumnivå av høysensitiv troponin I ble analysert med immunoassayet ARCHITECT i2000 SR (Abbott Diagnostics, Maidenhead, England). Nedre deteksjonsgrense var 1,9 (øvre målbare verdi 50 000) ng/L og 10 % variasjonskoeffisient ved konsentrasjon på 5,2 ng/L.

Endepunkter og validering

En erfaren kardiolog validerte alle diagnoser ved journalgjennomgang for alle pasientoppholdene i perioden før algoritmen ble tatt i bruk. I perioden etter innføring av 0 t/1 t-algoritmen ble henvisningsdiagnose og arbeidsdiagnose i mottak først registrert av behandlende mottakslege. All resterende informasjon om pasientoppholdet ble validert som beskrevet over. Dødelighet og akutt hjerteinfarkt i oppfølgingstiden ble validert av en annen erfaren kardiolog ved oppslag i elektronisk

pasientjournal. Valideringen av endepunkter ble gjort atskilt fra valideringen av diagnoser, slik at begge var blindet for resultatet av den andre kardiologens validering. Primært endepunkt var andelen av pasienter med symptomdiagnosen «brystsmerte» som ble utskrevet direkte fra akuttmottak. Sekundære endepunkter var total dødelighet og akutt hjerteinfarkt etter 30 dager og et år.

Statistisk analyse

Normalfordelte data er presentert som gjennomsnitt og standardavvik (SD), ikke-normalfordelte data presenteres som median (interkvartilbredde). Andeler er angitt med antall/total (n/N) og prosent (%). Sammenlikning på gruppenivå er gjort med Studentens t-test for uavhengige utvalg og Mann-Whitney U test. Pearson's khikvadrattest og Fisher's eksakte test er brukt for å teste proporsjoner. Overlevelsesstatistikk er presentert med ujusterte Kaplan-Meier analyser. Mantel-Cox log-rank-test og Cox proportional hazards modeller (justert for alder og gjennomgått hjerteinfarkt) er benyttet for å sammenligne forekomst av død og hjerteinfarkt mellom utvalgene. Data ble sensurert ved 30 dager eller et år dersom ingen hendelse forekom. Nivå for statistisk signifikans er satt til p-verdi <0,05. Alle analyser ble utført i SPSS.

Etikk

Studien ble av Regional Etisk Komite Midt-Norge vurdert som en kvalitetssikringsstudie utenfor deres mandat. Behandlingsgrunnlag og fritak fra samtykkekravet ble derfor utført av Helse Nord-Trøndelag med grunnlag i personvernforordningen, pasientjournalloven og helsepersonelloven.

Resultater

Utvalg

Tabell 1 viser populasjonskarakteristika for utvalget selektert på bakgrunn av brystsmerte som henvisningsdiagnose og arbeidsdiagnose i mottak (hovedanalysen), og for utvalget basert på henvisningsdiagnose alene (henvist med brystsmerte). Gjennomsnittsalder var signifikant lavere i perioden etter innføring av 0 t/1 t-algoritmen (p=0,03). I gruppen selektert på henvisningsdiagnose alene («henvist med brystsmerte») var andelen med tidligere gjennomgått hjerteinfarkt lavere i perioden etter innføring av 0 t/1 t-algoritmen (p=0,02).

Innleggelsesfrekvens før og etter

Blant pasienter med brystsmarter som både henvisnings- og arbeidsdiagnose (hovedanalyse) fant vi at 10/91 (11,0 %) pasienter ble direkte utskrevet i perioden *før* innføring, og 118/306 (38,6 %) pasienter ble utskrevet direkte fra akuttmottak i perioden *etter* innføring av 0 t/1 t-algoritmen (figur 3). Den relative reduksjonen i innleggelser var 31 % blant de med brystsmarter som både henvisnings- og arbeidsdiagnose (hovedanalyse), og forskjellen mellom andel innleggelser/utskrivelser i periodene var statistisk signifikant ($p < 0,001$). For utvalget selektert på henvisningsdiagnose alene (henvist med brystsmarter) ble 21/176 (11,9 %) pasienter fra perioden *før* innføring av algoritmen utskrevet direkte, mens tilsvarende tall var 148/491 (30,1 %) i perioden *etter* innføring av 0 t/1 t-algoritmen (figur 3). Den relative reduksjonen i innleggelser var 21 % blant de med brystsmarter som henvisningsdiagnose (henvist med brystsmarter), ($p < 0,001$). Justering for alder og tidligere gjennomgått hjerteinfarkt, eller om analysene ble utført per pasient eller pasientopphold endret ikke resultatene vesentlig (forskjell mellom periodene; $p < 0,001$ (data ikke vist)). I de justerte analysene var alder en signifikant prediktor for direkte utskrivelse ($p < 0,001$), men ikke tidligere gjennomgått hjerteinfarkt ($p = 0,31$).

Overlevelse

Etter 30 dager var det ingen dødsfall blant dem som hadde brystsmarter både som henvisningsdiagnose og arbeidsdiagnose i mottak (hovedanalyse) (figur 4A). Ved ett år var 3/91 (3,3 %) av pasientene fra perioden *før* innføring, og 6/306 (2,0 %) av pasientene fra perioden *etter* innføring av 0 t/1 t-algoritmen døde (hovedanalyse), $p = 0,45$ (figur 4A). Blant pasienter som ble utskrevet direkte fra mottak var det to dødsfall ved ett år i perioden *etter* innføring av algoritmen. Disse to dødsfallene kunne ikke relateres til den raske utskrivelsen.

Figur 4B viser dødeligheten når utvalget var selektert på henvisningsdiagnose brystsmarter alene. Ved ett år var 13/176 (7,4 %) pasienter fra perioden *før* innføring og 14/491 (2,9 %) av pasientene fra perioden *etter* innføringen av 0 t/1 t-algoritmen døde ($p = 0,01$). Ingen av dødsfallene kunne relateres til bruk av 0 t/1 t-algoritmen. Forskjellen i dødelighet mellom de to periodene var ikke signifikant etter justering for alder og tidligere gjennomgått hjerteinfarkt.

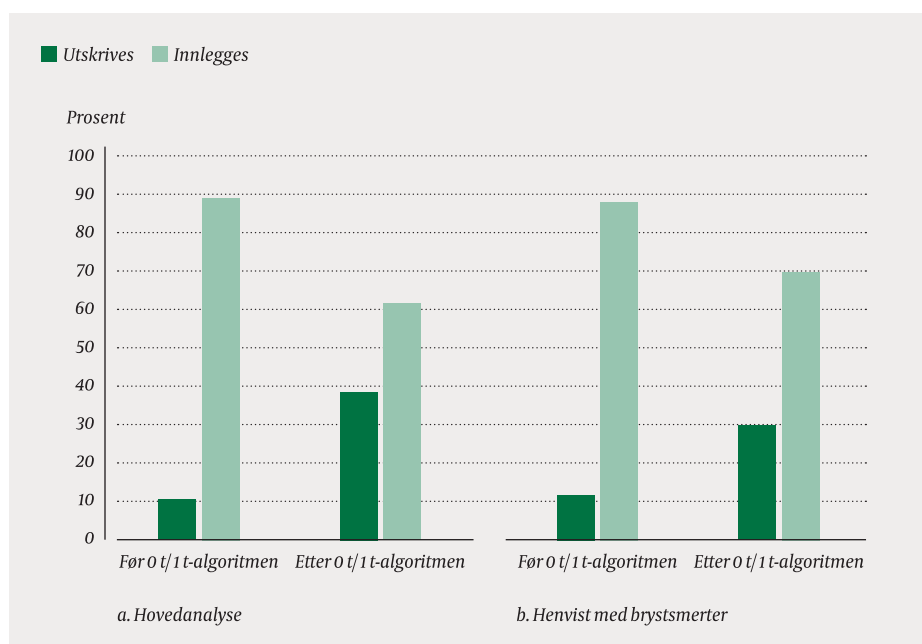
Tabell 1 Karakteristika av inkluderte pasienter. Karakteristika for utvalget med brystsmarter som henvisnings- og arbeidsdiagnose i akuttmottak (hovedanalyse) til venstre, og for utvalget med brystsmarter som henvisningsdiagnose (henvist med brystsmarter) til høyre. Enheter er spesifisert.

	Brystsmarter som henvisnings- og arbeidsdiagnose		Brystsmarter som henvisningsdiagnose	
	Før 0 t/1 t-algoritme	Etter 0 t/1 t-algoritme	Før 0 t/1 t-algoritme	Etter 0 t/1 t-algoritme
Totalt antall, n	91	306	176	491
Kvinne, n (%)	43 (47,3 %)	147 (48,0 %)	81 (46,0 %)	214 (44,6 %)
Alder, gjennomsnitt (SD)	63,9 (14,1)	59,7 (16,1)	64,3 (14,7)	60,8 (16,2)
Tidligere hjerteinfarkt, n (%)	18 (19,8 %)	47 (15,4 %)	41 (23,3 %)	76 (15,5 %)
Kjent atrieflimmer, n (%)	3 (3,3 %)	11 (3,6 %)	12 (6,8 %)	22 (4,5 %)
Troponin I i ng/L, median (interkvartilbredde)	3 (11)	3 (6)	4 (27)	4 (12)

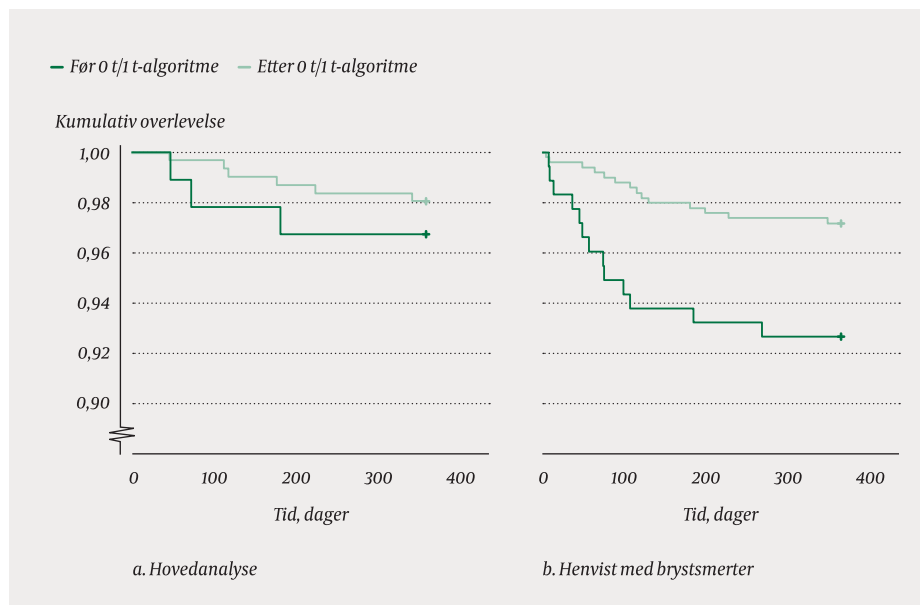
Akutt hjerteinfarkt

Forekomsten av akutte hjerteinfarkt vises i figur 5. Blant pasienter med brystsmarter som både henvisnings- og arbeidsdiagnose (hovedanalysen) var det ingen som hadde infarkt i perioden *før*, og 1/306 (0,3 %) pasienter i perioden *etter* innføring av 0 t/1 t-algoritmen med akutt hjerteinfarkt innen 30 dager. Ved ett år hadde 2/91 (2,2 %) pasienter fra perioden *før* innføring og 2/306 (0,7 %) pasienter fra perioden *etter* innføring av 0 t/1 t-algoritmen hatt akutt hjerteinfarkt.

Blant de med brystsmarter kun som henvisningsdiagnose (henvist med brystsmarter) fikk 1/176 (0,6 %) pasienter i perioden *før* og 1/491 (0,2 %) pasienter i perioden *etter* innføring av 0 t/1 t-algoritmen akutt hjerteinfarkt innen 30 dager. Ved ett år hadde 7/176 (4,0 %) fra perioden *før* innføring og 5/491 (1,0 %) i perioden *etter* innføring av 0 t/1 t-algoritmen hatt akutt hjerteinfarkt (figur 5B). Etter justering for alder og tidligere hjerteinfarkt var det ingen statistisk signifikante forskjeller i antall hjerteinfarkter (alle analyser).



Figur 3 Fordeling av innleggelse og utskrivning for brystsmarter *før* og *etter* implementering av 0 t/1 t-algoritmen med måling av høysensitiv troponin I. a) Fordelingen for de pasientene som hadde brystsmarter både som henvisningsdiagnose og arbeidsdiagnose, b) fordelingen blant alle med brystsmarter som henvisningsdiagnose alene. Forskjellen *før* og *etter* implementering: $p < 0,001$ for begge panelene.



Figur 4 Overlevelse for pasienter med brystmerter som henvisnings- og arbeidsdiagnose i akuttmottak eller som henvisningsdiagnose alene. a) Overlevelseskurver for et år for hele utvalget som hadde brystmerter som henvisnings- og arbeidsdiagnose, b) tilsvarende for alle med brystmerter som henvisningsdiagnose.

Blant de som ble utskrevet fra akuttmottak var det i hovedanalysene 3/10 (30 %) pasienter i perioden *før* innføring og ingen pasienter i perioden *etter* innføring av 0 t/1 t-algoritmen med akutt hjerteinfarkt innen et år (ingen signifikant forskjell etter justering).

Diskusjon

Blant pasienter vurdert i akuttmottak med brystmerter og mistanke om akutt koronarsykdom fant vi en statistisk signifikant relativ reduksjon på 31 % av pasienter som ble innlagt *etter* innføring av 0 t/1 t-algoritmen. Det var

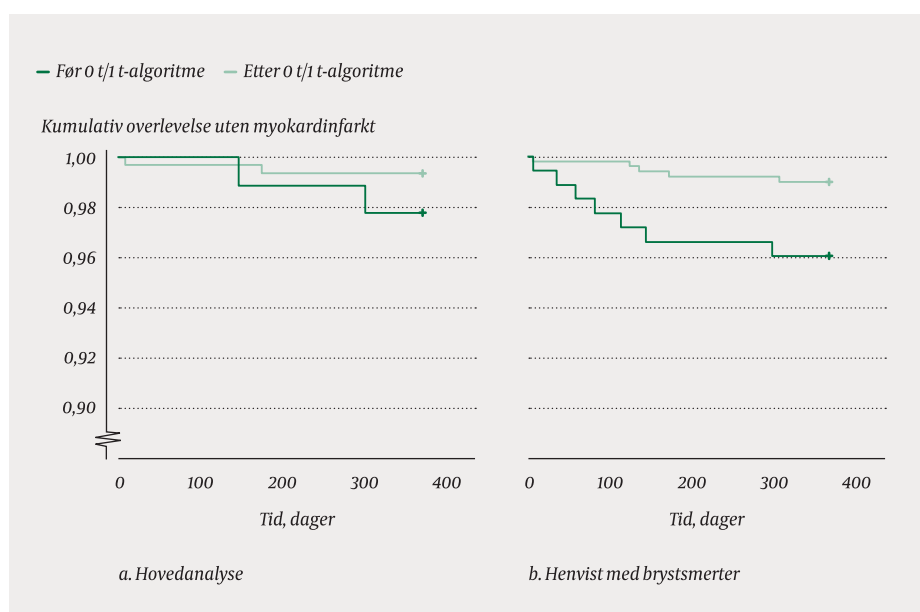
ingen statistisk signifikant forskjell i forekomst av død og akutt hjerteinfarkt mellom utvalgene fra periodene *før* og *etter* innføring av 0 t/1 t-algoritmen etter 30 dager og et år. Blant pasienter som ble utskrevet direkte fra akuttmottaket var det ingen pasienter som døde eller gjennomgikk akutt hjerteinfarkt innen 30 dager.

Vi konkluderer med at implementering av 0 t/1 t-algoritmen for rask diagnostisk avklaring ved koronarsuspekterte brystmerter synes å representere en trygg, effektiv og ressurs-sparende praksis. Flere internasjonale studier har vist det samme (6-8). I en internasjonal multisenterstudie med 3267 pasienter med mistenkt akutt koronarsyndrom, ble sikkerheten og effektiviteten av algoritmen til European Society of Cardiology undersøkt i en uselektert populasjon (9). Resultatene viste at diagnostisk sortering med algoritmen avklarte om pasienten hadde akutt hjerteinfarkt uten ST-elevasjon eller ikke.

Prehospital praksis og organiseringen av akuttmottak i andre land er ikke uten videre sammenlignbart med norske forhold. Det er derfor viktig å demonstrere effektivitet og sikkerhet av algoritmen ved et norsk sykehus. Resultatene fra vår studie er sannsynligvis overførbare til andre norske sykehus.

Sammenligning på gruppenivå representerer to tidsepoker, og ikke randomiserte utvalg. Dette har betydning for fortolkning av resultatene. Hovedfunnet – med en høyere andel som utskrives direkte fra mottak *etter* implementering av 0 t/1 t-algoritmen – vurderes å være sikkert. Det var ingen andre endringer i organisering eller henvisningspraksis. Vi kan ikke forklare forskjellene med andre forhold enn innføring av 0 t/1 t-algoritmen. Designet, sesongvariasjoner i sykdomsforekomst og innleggelser og valg av metode vil kunne påvirke sammenlikningen på utvalgsnivå. Perioden *etter* innføring av 0 t/1 t-algoritmen var lengre enn perioden *før* innføring for å sikre adekvat antall hendelser for evaluering av potensielt uheldige hendelser *etter* innføring av ny algoritme. Fordelingen av sykdom i utvalgene er nokså likt fordelt, og vi mener at sammenligning av utvalgene er relevant, til tross for forskjellene i utvalgsstørrelse. Pasientalder var lavere i perioden *etter* innføring av 0 t/1 t-algoritmen. Vi kan imidlertid sikkert konkludere med at uheldige hendelser som akutt hjerteinfarkt og død var svært sjelden *etter* innføring av ny algoritme.

Brystmerter kan ha andre årsaker enn akutt koronarsyndrom. Det er viktig at pasientene vurderes grundig klinisk, og ikke bare



Figur 5 Akutt hjerteinfarkt innen et år for pasienter med brystmerter som henvisnings- og arbeidsdiagnose i akuttmottak eller som henvisningsdiagnose alene. a) Antall uten akutt hjerteinfarkt for et år for hele utvalget som hadde brystmerter som henvisnings- og arbeidsdiagnose, b) tilsvarende for alle med henvisningsdiagnose brystmerter.

sorteres basert på troponinprøven. Anamnese og klinisk undersøkelse skal ved tvil overstyre troponinprøven. Prosedyren (0 t/1 t-algoritmen) vi innførte i 2017 har i vår undersøkelse vist seg forenlig med effektiv og trygg klinisk praksis. Anbefalingene fra European Society of Cardiology tydeliggjør at ulike høysensitive kardiale troponin-assays – inklusive de for troponin T – kan benyttes (4, 5).

Svakheter ved denne studien er det retrospektive designet og ulik utvalgsstørrelse. Studien har adekvat styrke for forskningsspørsmålet, selv om pasientmaterialet er relativt lite for vurdering av sjeldne, men alvorlige hendelser som død og hjerteinfarkt. Metodologisk styrke er standardisert validering av pasientopphold, samt validering av både primært endepunkt og de andre endepunk-

ter. Vi brukte komplette datasett, hvor alle troponinprøver fra akuttmottaket i tidsperiodene var inkludert, og vi brukte komplette oppfølgingsdata med tanke på endepunktene som er brukt. Det er en teoretisk mulighet for underrapportering av hendelser, da vi ikke har koblet dataene med nasjonale registre. Resultatene er entydige, og i samsvar med det som tidligere er vist i randomiserte internasjonale studier (7, 9-11).

Konklusjon

Implementering av høysensitiv troponin I-prøve ved 0 og 1 time, sammen med anamnese, klinisk undersøkelse og EKG, medførte rask og pålitelig avklaring hos pasienter henviset for brystmerter. Dette er i samsvar med funn fra internasjonale studier og kan bidra

til bedre pasientflyt ved norske sykehus. En større andel pasienter ble skrevet ut direkte fra akuttmottak, uten at vi fant tegn til økt forekomst av akutt hjerteinfarkt og død.

Vi takker følgende personer som har bidratt i forbindelse med gjennomføring av studien: Tina Nordahl og May Shirin Høe, Helse Nord-Trøndelag har bistått med registrering av data. Bjørn Morten Holm, Helse Midt-Norge II, har tilgjengeliggjort pasientadministrative data og laboratorieprøver. Marlen Knutli, Forskningsavdelingen, Helse Nord-Trøndelag, har koblet pasientadministrative data med studiegenererte data. Helse Nord-Trøndelag har finansiert studien.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 13.1.2021, første revisjon innsendt 13.3.2021, godkjent 9.6.2021.

TORBJØRN GRAVEN

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

BJØRNAR KLYKKEN

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

OLAF KLEINAU

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

KYRRE SKJETNE

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

GARRETT ANDERSEN

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

HÅVARD DALEN

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

LITTERATUR

- Niska R, Bhuiya F, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 emergency department summary. Natl Health Stat Report 2010; nr. 26: 1–31.
- Hollander JE, Robey JL, Chase MR et al. Relationship between a clear-cut alternative noncardiac diagnosis and 30-day outcome in emergency department patients with chest pain. Acad Emerg Med 2007; 14: 210–5.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32: 2999–3054.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37: 267–315.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021; 42: 1289–367.
- Lindahl B, Jernberg T, Badertscher P et al. An algorithm for rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using a novel troponin I assay. Heart 2017; 103: 125–31.
- Neumann JT, Sörensen NA, Schwemer T et al. Diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity troponin in 1-hour algorithm. JAMA Cardiol 2016; 1: 397–404.
- Shah AS, Anand A, Sandoval Y et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. Lancet 2015; 386: 2481–8.
- Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J et al. 0/1-hour triage algorithm for myocardial infarction in patients with renal dysfunction. Circulation 2018; 137: 436–51.
- Reichlin T, Schindler C, Drexler B et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. Arch Intern Med 2012; 172: 1211–8.
- Rubini Giménez M, Hoeller R, Reichlin T et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. Int J Cardiol 2013; 168: 3896–901.

MILAN SPASOJEVIC

milsa@ous-hf.no

Seksjon for onkologisk bekkenkirurgi

Avdeling for gastrokirurgi

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

ANTHONY B. MARIATHASAN

Seksjon for onkologisk bekkenkirurgi

Avdeling for gastrokirurgi

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

LARS FRICH

Seksjon for onkologisk plastikkirurgi

Plastikkirurgisk avdeling

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

ØYVIND S. BRULAND

Seksjon for sarkomer

Onkologisk avdeling

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

STEIN G. LARSEN

Seksjon for onkologisk bekkenkirurgi

Avdeling for gastrokirurgi

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

STEPHAN STOLDT

Seksjon for onkologisk bekkenkirurgi

Avdeling for gastrokirurgi

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Kreftbehandling med isolert ekstremitetsperfusjon

For lokalavanserte bløtvevssarkomer og metastaser fra melanom lokalisert til ekstremitet kan mutilerende kirurgi eller amputasjon være nødvendig for å oppnå lokal kontroll. Isolert ekstremitetsperfusjon med cellegift i høy dose kan være et alternativ til amputasjon for denne pasientgruppen.

Ved isolert ekstremitetsperfusjon (isolated limb perfusion, ILP) isoleres blodforsyningen til en ekstremitet fra den systemiske sirkulasjonen og ekstrakorporal sirkulasjon etableres ved en perfusjonsmaskin. Slik kan cytotoksiske medikamenter administreres til ekstremiteten med opptil 20–25 ganger høyere konsentrasjon enn hva som er mulig ved intravenøs behandling med minimal systemisk påvirkning (1).

Isolert ekstremitetsperfusjon er hovedsakelig brukt ved multiple metastaser fra melanom lokalisert til en ekstremitet og som preoperativ behandling ved ikke-resektabel eller marginalt

resektabel bløtvevssarkomer. Indikasjoner er vist i ramme 1 (2). Isolert ekstremitetsperfusjon forutsetter god perifer sirkulasjon i ekstremiteten som skal behandles. Okklusjon av hovedarterie til ekstremiteten eller diabetes med alvorlig mikroangiopati anses som absolutte kontraindikasjoner. Infiserte sår, tidligere omfattende kirurgi på ekstremiteten, uttalt hevelse eller betydelig redusert perifer sirkulasjon er relative kontraindikasjoner (3).

Artikkelen gir en oversikt over historisk utvikling av isolert ekstremitetsperfusjon, og vi diskuterer indikasjon, behandlingsprinsipper og resultater. Artikkelen er basert på ikke-systematiske litteratursøk i PubMed og egen klinisk erfaring.

Historikk

Bruk av perfusjonsmaskin til administrasjon av cellegift ved ekstrakorporal sirkulasjon til ekstremitet ble først beskrevet i 1958 (1). Dette var også første gang melfalanbasert perfusjon ble brukt for behandling av melanom. En studie publisert i 1992 beskrev for første gang bruk av tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α) i kombinasjon med interferon-gamma (IFN- γ) og melfalan for lokalavanserte bløtvevssarko-

mer (4). Isolert ekstremitetsperfusjon for lokalavanserte bløtvevssarkomer ble etablert ved flere sentre i Europa etter at en multisenterstudie med 186 pasienter i 1996 viste en betydelig behandlingsrespons hos 82 % av pasientene (5).

Operativ prosedyre

Isolert ekstremitetsperfusjon utføres i generell anestesi. Arterier og vene til den aktuelle ekstremiteten fridissekeres. Katetre legges inn i karene og kobles til en perfusjonsmaskin. Et turniké strammes rundt ekstremiteten prok-

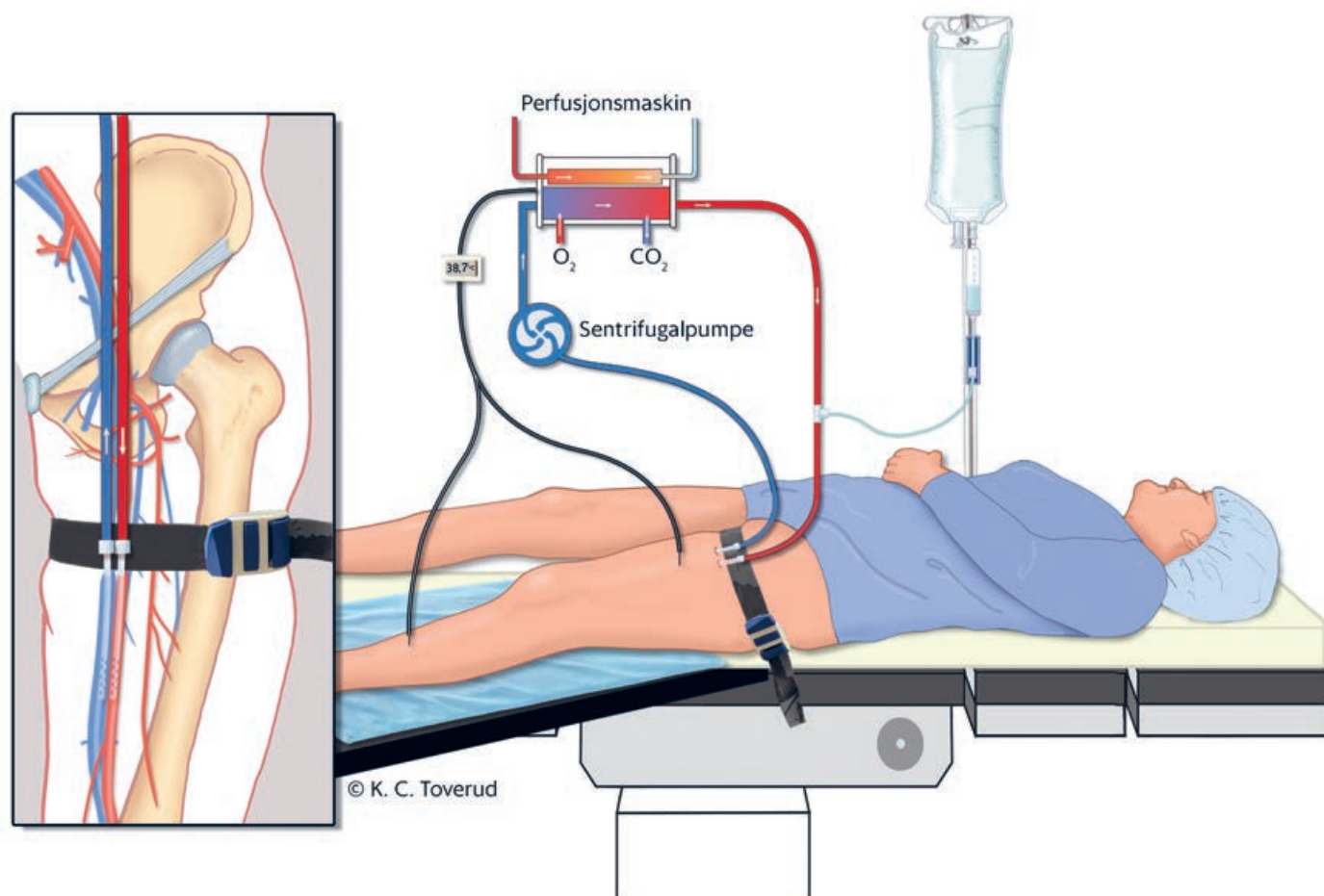
Ramme 1

Indikasjoner for behandling med isolert ekstremitetsperfusjon (2)

Neoadjuvant behandling ved primære lokalavanserte bløtvevssarkomer i ekstremitet der amputasjon eller mutilerende kirurgi er den eneste muligheten for å oppnå frie reseksjonsmarginer

Lokalt residiv av bløtvevssarkomer i ekstremitet

Behandlingsresistente metastaser fra melanom i ekstremitet



Figur 1 Skjematisk illustrasjon av isolert ekstremitetsperfusjon. Det er lagt katetere i arterie og vene til ekstremiteten som skal behandles. Et tourniquet er lagt rundt ekstremiteten proximale, slik at ekstremiteten isoleres fra den systemiske sirkulasjonen. Ekstrakorporal sirkulasjon etableres med en perfusjonsmaskin som sirkulerer, varmer opp og oksygenerer blodet til ekstremiteten. Kjemoterapi administreres til ekstremiteten gjennom det ekstrakorporale kretsløpet.

simult for innstikksstedet i karene for å isolere ekstremiteten fra den systemiske sirkulasjonen. Ekstrakorporal sirkulasjon av ekstremiteten etableres ved hjelp av en perfusjonsmaskin som sirkulerer, varmer opp og oksygenerer blodet (figur 1). Temperaturen i vevet registreres.

Radioaktivt sporingsstoff/tracer (^{99m}Tc -merket albumin) administreres via perfusjonsmaskinen til ekstremiteten. En gammadetektor plasseres over hjertet for å måle eventuell lekkasje av sporingsstoff fra ekstremiteten til den systemiske sirkulasjonen. Dersom lekkasjen er mindre enn $< 10\%$ og temperaturen i ekstremiteten er innenfor terapeutisk mål ($38\text{--}40^\circ\text{C}$), startes perfusjon av ekstremiteten med melfalan, eventuelt i kombinasjon med TNF- α . Behandlingsvarighet er 60–90 minutter. Avslutningsvis fjernes katetrene i arterie og vene, og sirkulasjonen til ekstremiteten reetableres.

Melfalan og TNF- α

Melfalan er hjørnesteinen i isolert ekstremitetsperfusjon på grunn av kraftig cytotoxisk effekt gjennom alkylering av DNA og skadelig effekt på RNA, proteiner og lipider (6). I motsetning til mange andre alkylerende medikamenter trenger melfalan ikke å omformes til aktiv form i kroppen. Det gjør den spesielt egnet til isolert ekstremitetsperfusjon. Melfalan stimulerer antitumorimmunitet og kan bidra til induksjon av tumorregresjon i flere uker etter avsluttet behandling (7).

Brukt sammen med melfalan har TNF- α synergistisk effekt ved at det øker melfalanopptaket i tumor opptil 4–6 ganger (8). Denne effekten oppnås sannsynlig gjennom direkte og selektiv destruksjon av endotelet i tumorkar, som videre fører til økt karpermeabilitet og redusert interstitielt trykk. TNF- α i kombi-

nasjon med melfalan er i dag mest brukt til behandling av bløtvevssarkomer. Kombinasjonen benyttes sjeldnere ved melanom, ettersom den ved behandling av melanom øker toksisiteten uten å gi onkologisk gevinst (9–11).

Hypertermi

Hypertermi øker den cytotoxiske effekten av alkylerende midler (12). Best balanse mellom den cytotoxiske effekten og lokal toksisitet oppnås ved mild hypertermi ($38\text{--}40^\circ\text{C}$). Ved behandling av eldre pasienter og pasienter med vesentlig komorbiditet kan normoterm isolert ekstremitetsperfusjon ($37\text{--}38^\circ\text{C}$) vurderes (11).

Toksisitet

Regional toksisitet rapporteres ved hjelp av Wieberdinks klassifikasjon (13). Dette er en skala i fem trinn, der grad I er ingen reaksjon, grad II noe rødme/hevelse, grad III uttalt rødme/hevelse, grad IV uttalt epidermolyse og/eller skade på dype strukturer og grad V nekrose som kan kreve amputasjon. Grad II- og III-toksisitet rapporteres hos over 90 % av pasientene. Grad IV-toksisitet, som også inkluderer kompartmentsyndrom, rapporteres hos 1–5 % av pasientene (14). Grad V-toksisitet beskriver stor vevsskade som nødvendiggjør amputasjon av ekstremitet, og forekommer i 1–3 % av tilfellene (15).

Systemisk toksisitet kan forekomme ved medikamentlekkasje til den systemiske sirkulasjonen. Lekkasje fra ekstremiteten til den systemiske sirkulasjonen skyldes oftest rikelig kollateralsirkulasjon i ekstremiteten, som er vanskelig å okkludere fullstendig. Ved mer enn 10 % lekkasje av melfalan anbefales det å avbryte prosedyren (15). De vanligste bivirkningene ved systemisk melfalanlekkasje er beinmargsdepresjon, hårtap, utslett, kløe, kvalme og stomatitt. TNF- α kan forårsake hypotensjon allerede ved 1 % systemisk lekkasje, mens lekkasjer som er større enn 10 %, kan føre til et alvorlig sepsislignende syndrom (15).

Responsrate og overlevelse

Ved metastaser fra melanom er komplett og partiell respons etter isolert ekstremitetsper-

fusjon henholdsvis 25 % og 39 % etter tre måneder (10). Hos pasienter med komplett respons er lokal residivrate 41 %, med median tid til utvikling av residiv på 11 måneder. I en systematisk oversiktsartikkel ble det rapportert en median femårsoverlevelse på 37 % (19–50 %) blant 931 pasienter (9). For pasienter med bløtvevssarkomer er komplett og partiell respons etter tre måneder henholdsvis 22–31 % og 46–54 %, med mulighet for ekstremitetsparende kirurgi hos 72–96 % (16, 17). 64 % av pasientene har bevart funksjon i behandlet ekstremitet (18). Lokal residivrate er 27 %, med median tid til residiv 14–31 måneder. Median femårsoverlevelse i denne pasientgruppen var 47 måneder, og median sykdomsspesifikk femårsoverlevelse 47–56 % (18).

Ved Radiumhospitalet har isolert ekstremitetsperfusjon vært benyttet hos 85 pasienter etter at metoden ble etablert i 2000. I perioden 2000–15 ble rundt fem pasienter behandlet med isolert ekstremitetsperfusjon per år, men de siste årene har antallet behandlede pasienter vært 1–2 per år. Det er vårt inntrykk at antall henvisninger til Radiumhospitalet for vurdering av isolert ekstremitetsperfusjon har avtatt de siste årene. Dette kan ha flere årsaker. Sannsynligvis er isolert ekstremitetsperfusjon en lite kjent behandlingsform. For melanomer kan endringen forklares ved at mer effektiv medikamentell behandling er blitt tilgjengelig. Til tross for dette får 64–79 % av pasienter med metastatisk melanomsykdom progrediering (19, 20). I nasjonalt handlingsprogram for melanomer er isolert ekstremitetsperfusjon anbefalt vurdert ved behand-

ling av metastaser på ekstremiteter når annen behandling ikke er aktuell (21).

Isolert ekstremitetsperfusjon er i nasjonalt handlingsprogram for sarkomer anbefalt vurdert også som neoadjuvant behandling for lokalavanserte bløtvevssarkomer i ekstremiteter (22). Imidlertid har neoadjuvant systemisk kjemoterapi og preoperativ strålebehandling i økende grad erstattet isolert ekstremitetsperfusjon, dog uten vitenskapelig dokumentasjon på at slik behandling gir bedre behandlingsutfall (2, 18, 23). Vi vil derfor anta at flere pasienter med metastaser fra melanom til ekstremitet og lokalavanserte bløtvevssarkomer kan ha nytte av denne behandlingen.

Oppsummering

Isolert ekstremitetsperfusjon er et godt alternativ til behandling av behandlingsresistente metastaser fra melanom lokalisert til ekstremitet, med høy responsrate og akseptabel toksisitet. For bløtvevssarkomer er muligheten for ekstremitetsparende kirurgi med bevart funksjon oppnåelig hos 64 % av pasientene. Færre enn en tredjedel av pasientene vil oppleve lokalt residiv, og over 40 % er i live etter fem år. Antall pasienter som potensielt kunne ha nytte av isolert ekstremitetsperfusjon er sannsynligvis høyere enn det som gjenspeiles i dagens henvisningspraksis.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 9.3.2021, første revisjon innsendt 17.6.2021, godkjent 21.6.2021.

MILAN SPASOJEVIC

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

ANTHONY B. MARIATHASAN

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

LARS FRICH

er dr.med., spesialist i generell kirurgi og i plastikkkirurgi, overlege og medisinsk redaktør i Tidsskriftet.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ØYVIND S. BRULAND

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

STEIN G. LARSEN

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

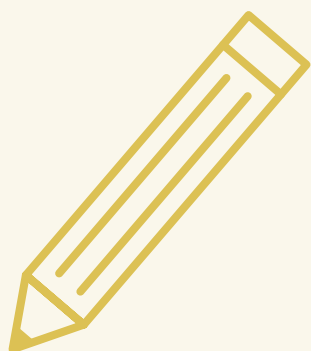
STEPHAN STOLDT

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

LITTERATUR

- 1 Creech O Jr, Krementz ET, Ryan RF et al. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958; 148: 616–32.
- 2 Tzagozis P, Brosjö O, Skorpi M. Preoperative radiotherapy of soft-tissue sarcomas: surgical and radiologic parameters associated with local control and survival. *Clin Sarcoma Res* 2018; 8: 19.
- 3 Nieweg OE, Kroon BB. Isolated limb perfusion with melphalan for melanoma. *J Surg Oncol* 2014; 109: 332–7.
- 4 Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ et al. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 52–60.
- 5 Eggermont AM, Schraffordt Kooops H, Klausner JM et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996; 224: 756–64.
- 6 Ahmed AE, Hsu TF, el-Azhary RA et al. Tissue distribution and macromolecular interactions of

- 14[C-ring] melphalan in the rat. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 8: 271–6.
- 7 Johansson J, Kiffin R, Andersson A et al. Isolated limb perfusion with melphalan triggers immune activation in melanoma patients. *Front Oncol* 2018; 8: 570.
- 8 de Wilt JH, ten Hagen TL, de Boeck G et al. Tumour necrosis factor alpha increases melphalan concentration in tumour tissue after isolated limb perfusion. *Br J Cancer* 2000; 82: 1000–3.
- 9 Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L et al. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 2010; 15: 416–27.
- 10 Cornett WR, McCall LM, Petersen RP et al. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4196–201.
- 11 Madu MF, Deken MM, van der Hage JA et al. Isolated limb perfusion for melanoma is safe and effective in elderly patients. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1997–2005.
- 12 Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 43: 33–56.
- 13 Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP et al. Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18: 905–10.
- 14 Grunhagen DJ, de Wilt JH, Graveland WJ et al. Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer* 2006; 106: 1776–84.
- 15 Möller MG, Lewis JM, Dessureault S et al. Toxicities associated with hyperthermic isolated limb perfusion and isolated limb infusion in the treatment of melanoma and sarcoma. *Int J Hyperthermia* 2008; 24: 275–89.
- 16 Martin-Tellez KS, van Houdt WJ, van Coevorden F et al. Isolated limb perfusion for soft tissue sarcoma: Current practices and future directions. A survey of experts and a review of literature. *Cancer Treat Rev* 2020; 88: 102058.
- 17 Olofsson R, Bergh P, Berlin O et al. Long-term outcome of isolated limb perfusion in advanced soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1800–7.
- 18 Deroose JP, Eggermont AM, van Geel AN et al. Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4036–44.
- 19 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 1535–46.
- 20 Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 626–36.
- 21 Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer, 22.5.2020. Lest 21.6.2021.
- 22 Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom, 10.4.2018. Lest 21.6.2021.
- 23 Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE et al. Isolated limb perfusion: what is the evidence for its use? *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 837–45.



Vil du publisere i Tidsskriftet?

DET SETTER VI PRIS PÅ

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

Alle vitenskapelige artikler fagfelleverdes og blir indeksert i PubMed.

Finn mer informasjon og forfatterveiledning på tidsskriftet.no.

 Tidsskriftet

HARALD BULL RAGNUM

hbragnum@gmail.com
Avdeling for blod- og kreftsykdommer
Sykehuset Telemark

ALESSANDRO MÜLLER DE BORTOLI

Kardiologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

AHMED ELSAIS

Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

KRISTIAN BERNHARD NILSEN

Seksjon for klinisk nevrofysiologi
Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus

CLARA HAMMARSTRÖM

Avdeling for patologi
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

MARTA NYAKAS

Utpørningsenheten
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

En mann i 60-årene med dyspné etter immunterapi

Immunterapi har bedret prognosen ved mange kreftsykdommer, men bivirkningene kan være alvorlige, noe denne kasuistikken illustrerer. De er fundamentalt forskjellige fra bivirkninger av cytostatika og kan oppstå fra alle organsystemer. Kunnskap om disse bivirkningene er derfor viktig på tvers av medisinske spesialiteter.

En mann i 60-årene fikk diagnostisert nyrekreft med metastaser til lungene etter to måneder med feber, hoste og tresifret CRP-verdi, uten respons på peroral antibiotikabehandling. Han hadde tidligere vært igjennom et langvarig intensivopphold pga. spondylodiskitt og hadde vitiligo, men var ellers frisk. Han ble grunnet beskjedne metastasebyrde anbefalt nefrektomi, der histologien viste klarcellet nyrekarsinom. Pasientens allmenntilstand normaliserte seg etter fjerning av nyren. CT thorax, abdomen og bekken etter operasjonen viste spontan tilbakegang av lungemetastaser, men samtidig

sentrale lungeembolier, og han fikk antikoagulasjonsbehandling med lavmolekylært heparin. Ved kontroll fem måneder etter operasjonen hadde det imidlertid tilkommet tumormasser mellom lever og kolon. Lungemetastaserne hadde vokst, og det var indikasjon for systemisk behandling. Pasienten hadde nå ingen avvikende blodprøver, og allmenntilstanden var helt upåfallende. Han ble anbefalt immunterapi i form av ipilimumab og nivolumab.

Medikamentell behandling av nyrekreft skiller seg fra mange andre kreftsykdommer, siden cytostatika har liten plass. En viktig behandlingsform er immunterapi, der man bruker antistoffer for å hemme immunforsvarets bremsere (1). Disse medikamentene kalles ofte sjekkpunkthemmere og gis som infusjoner med faste intervaller. Ipilimumab hemmer overflatemolekylet cytotoxisk T-lymfocyt antigen-4 (CTLA-4), mens nivolumab hemmer overflatemolekylet programmert celledød-1 (PD-1) (1). Kombinasjonsbehandling med ipilimumab og nivolumab mot metastatisk nyrekreft ble godkjent i Beslutningsforum primo 2020 (2) og er anbefalt i europeiske retningslinjer (3). De norske retningslinjene for behandling av metastatisk nyrekreft er imidlertid ikke oppdatert siden 2015 (4). Formålet

med immunterapi er å øke immunresponsen rettet mot kreftsvulsten, men behandlingen gir samtidig risiko for autoimmune reaksjoner i normalt vev. Ved kombinasjon av ipilimumab og nivolumab er denne risikoen spesielt høy (1).

Det ble opprettet åpen retur til lokal kreftavdeling, og pasienten ble satt opp til ukentlig blodprøvekontroll i starten. Ved kontroll etter fjorten dager hadde han stigende leverprøver, med aspartataminotransferase (ASAT) 224 U/L (15–45), alaninaminotransferase (ALAT) 159 U/L (10–70), bilirubin 7 µmol/L (5–25), alkalisk fosfatase (ALP) 136 U/L (35–105) og gammaglutamyltransferase (gamma-GT) 188 U/L (15–115).

Differensialdiagnosene inkluderte hepatitt pga. immunterapi, men i henhold til retningslinjer var nivået ikke høyt nok til at man skulle starte med steroider (5). Det kom også frem at pasienten hadde brukt mer paracetamol enn anbefalt de siste tre dagene, noe som kunne bidra til blodprøvebildet. Alkoholforbruket var moderat. Negative antistofftester mot hepatitt B og C var avklart før oppstart av immunterapi. Han ble satt opp til kontroll to dager senere, der man så en ytterligere stigning i transaminaser, med ASAT 472 U/L og ALAT 291 U/L samt uendrete staseparametre. Tilstanden ble tolket som immunterapiutløst hepa-

titt grad 3 (5), og prednisolon i dose 1 mg/kg/døgn per os ble startet. Pasienten hadde i tillegg fått hoste og lett tungpustethet, og fastlegen hadde skrevet ut doksisyklin under mistanke om luftveisinfeksjon. Han stod fortsatt på behandlingsdoser med lavmolekylært heparin, og nytilkomne lungeembolier var lite sannsynlig.

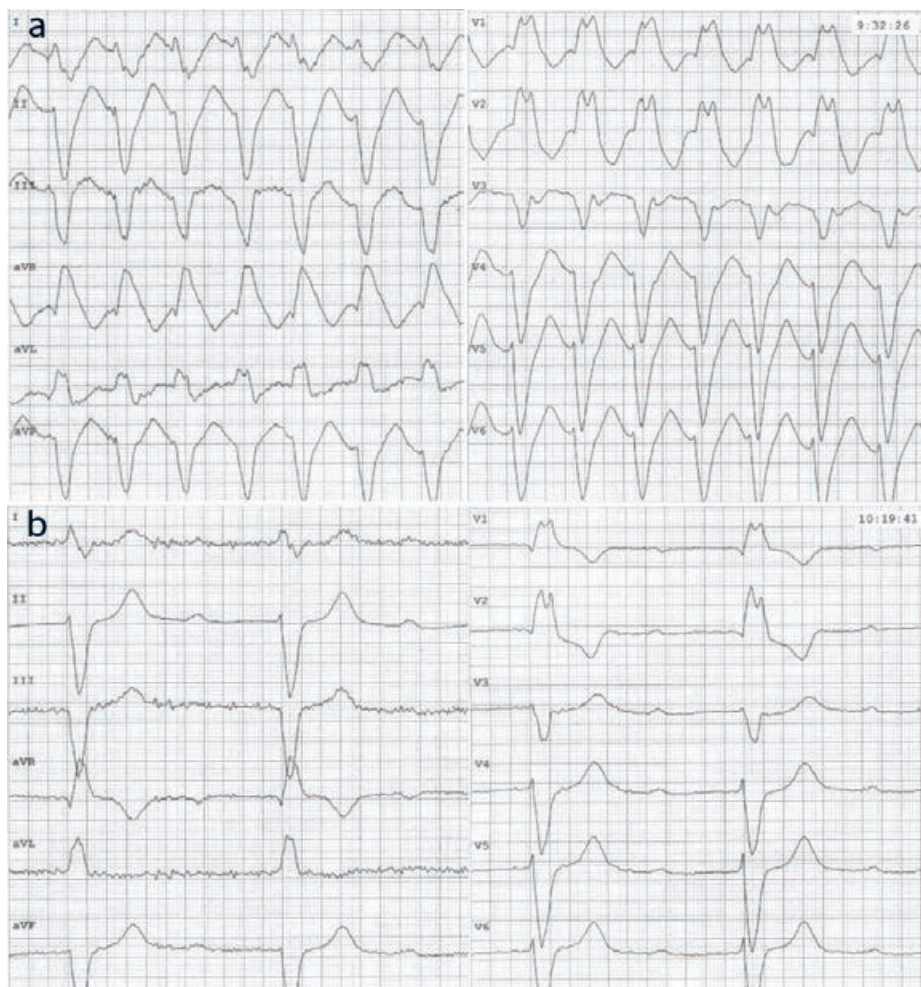
Ved alvorlige bivirkninger av immunterapi er steroider i høydose og eventuelt andre immunsuppressiver en sentral del av behandlingen (5). Det er imidlertid viktig å overveie differensialdiagnoser, som i dette tilfellet inkluderte overforbruk av paracetamol.

To dager senere, 18 dager etter immunterapien, kontaktet pasienten lokalsykehuset pga. økende tungpustethet. Han ble meldt til øyeblikkelig hjelp-innleggelse. Han hadde ikke brystmerter, var våken, klar og orientert, men engstelig. Blodtrykket var 144/95 mm Hg, pulsen 111 per minutt og regelmessig, respirasjonsfrekvensen 19 per minutt, saturasjonen 93 % på romluft og temperaturen 37,4 °C rektalt. Arteriell blodgass viste pH 7,38 (7,35–7,44), pO_2 8,83 kPa (10,0–14,0), pCO_2 4,87 kPa (4,7–6,0), HCO_3^- 21,3 mmol/L (22–26), baseoverskudd $-3,8$ mmol/L ($-3,0$ til $3,0$) og laktat 1,29 mmol/L (0,5–2,5).

EKG viste sinus takyardi med frekvens 110 per minutt med nyoppstått venstre fremre hemiblokk og høyre grenblokk. Det var normal PQ-tid og korrigert QT-tid på 460 millisekunder. Blodprøver avdekket økende transaminaser, med ASAT 503 U/L, ALAT 443 U/L, stabile staseparametre, lett forhøyet D-dimer på 1,0 mg/L ($<0,7$), forhøyet NT-proBNP på 733 ng/L (<250), samt markant forhøyet troponin I på 14 834 ng/L (<47), som var forenelig med myokardaffeksjon. Ekkokardiografi viste normal ejeksjonsfraksjon uten områder med hypokinesi eller andre avvik. CT thorax med lungeemboliprotokoll viste normal thorakalaorta, ingen lungeembolier og ikke patologi i lungeparenkymet ut over små metastaser.

Akutt koronarsyndrom og myokarditt var mulige differensialdiagnoser. Pasienten hadde ikke brystmerter, og ekkokardiografi viste normale funn uten områder med hypokinesi. Han hadde ingen tidligere hjertesykdom, og foruten alder hadde han heller ikke kjente risikofaktorer. Sannsynligheten for akutt koronarsyndrom ble ansett som lav. Sykehistorien og kliniske funn gav mistanke om akutt myokarditt.

Han ble overført til universitetssykehus for videre utredning samme dag. Ved ankomst var pasienten respiratorisk og hemodynamisk stabil. Ekko-



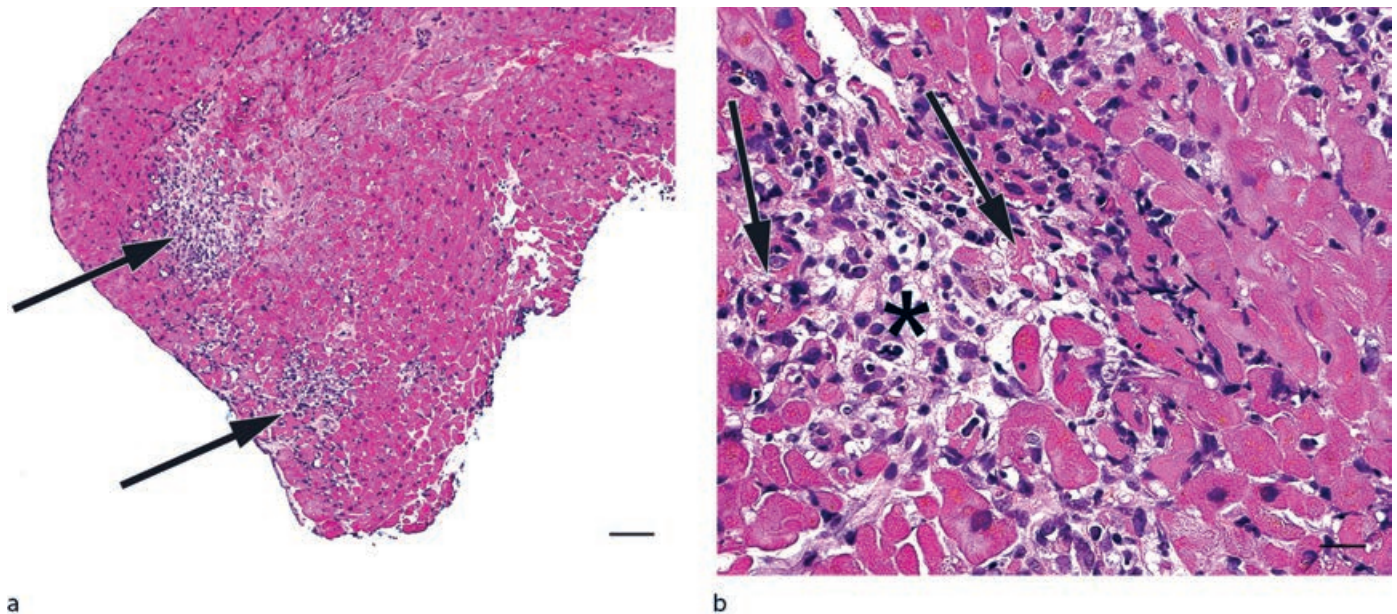
Figur 1 EKG tatt med 50 minutters mellomrom som viser pasientens fluktuierende hjerterytme. Papirhastighet 50 mm/s. Tidspunktene er angitt i øvre, høyre hjørne. a) Bredkomplekset, uregelmessig takykardi med lik QRS-konfigurasjon som ved sinusrytme. Frekvens 177 per minutt. Rytmen ble oppfattet som rask atrieflimmer, aberrant overledet. b) Sinusrytme med frekvens 55 per minutt og trifasikulært blokk. Det er betydelig forlenget PQ-tid på nesten 500 millisekunder, venstre fremre hemiblokk og høyre grenblokk.

kardiografi viste normalt stor venstre ventrikel med hyperdynamisk funksjon. Få timer senere utviklet pasienten imidlertid aberrant overledet atrieflimmer med frekvens 177 per minutt (figur 1a). Intravenøs injeksjon med 5 mg metoprolol gav kontroll over takykardien, men medførte markert sinusbradykardi, trifasikulært blokk og innslag av totalt AV-blokk med pauser på opptil 4 sekunder (figur 1b). En transvenøs, temporær pacemaker ble derfor implantert i høyre ventrikel via vena jugularis interna. Pacemakerens basalfrekvens ble satt til 40 per minutt.

Dag 3 etter innleggelsen ble pasienten økende dyspneisk. Arteriell blodgass viste alvorlig respiratorisk acidose med CO_2 -retensjon, men adekvat oksygenering (pH 7,12, pO_2 16,1 kPa, pCO_2 12,2 kPa, HCO_3^- 29,5 mmol/L, baseoverskudd 0 mmol/L og laktat 1,1 mmol/L). Ikke-invasiv ventilasjonsstøtte

i form av BiPAP ble igangsatt samme dag med god effekt. Dag 4 ble det utført koronarangiografi, uten tegn til stenoser. MR hjerte var kontraindisert grunnet pacemaker, og som alternativ ble det gjort høyresidig hjertekateterisering med biopsitaking. Histologisk analyse viste flekkvis lymfocytar betennelse og myocyttskade forenelig med akutt myokarditt (figur 2).

Myokarditt er en inflammatorisk tilstand med flere årsaker, der virale infeksjoner er den vanligste. Histologisk ser man betennelsesinfiltrater med eller uten nekrose av hjertemuskelceller. Presentasjonsformen varierer fra subklinisk sykdom til kardiogent sjokk (6). Myokarditt ved behandling med immunterapi er beskrevet som en sjelden, men alvorlig tilstand. I en multisenter registerstudie



Figur 2 Hematoksylin-eosin- og safranfarget snitt fra hjertebiopsien. a) Her ses flekkvise betennelsesinfiltrater (piler) i myokard. Forstørrelse $\times 100$, målestokk 100 μm . b) I områder med betennelse ses myocyttskade med nekrotiske og vakuoliserte muskelfibre (piler) til dels infiltrert av lymfocytter, samt fokalt tap av muskelfibre (*). Forstørrelse $\times 400$, målestokk 25 μm .

fant man en forekomst på ca. 1 % blant pasientene (7). Behandlingen består av høydose steroider, kombinert med andre immunsuppressiver. Prognosen ved myokarditt forårsaket av immunterapi er alvorlig, med rapportert mortalitet rundt 50 % (8).

Pasienten ble behandlet i totalt seks døgn med prednisolon 1 mg/kg/døgn, to døgn før og fire døgn etter innleggelse. Han hadde en betydelig klinisk forverring i løpet av disse dagene. Til tross for biokjemisk bedring med vedvarende lav CRP-verdi og fallende verdier av transaminaser, troponin og proBNP var pasienten respiratorisk og sirkulatorisk ustabil. Perioder med apné alternerte med takypné og kavete respirasjon. Hjerterytmen vekslet mellom atrieflimmer med frekvens opp mot 150 per minutt til sinusrytme med totalt AV-blokk og nodal erstatningsrytme med frekvens 50 per minutt. Han hadde svingende blodtrykk med verdier fra 71/48 mm Hg til 188/79 mm Hg i løpet av samme døgn, som resulterte i henholdsvis svimmelhet og bevissthetstap og hypertensivt lungeødem.

Dag 5 etter innleggelse ble CT thorax gjentatt, uten holdepunkt for infiltrater eller embolier. På grunn av mistanke om behandlingssvikt ble immunsuppressjonen etter en tverrfaglig vurdering eskalert til metylprednisolon 1 000 mg intravenøst daglig, med tillegg av mykofenolatmofetil 1 000 mg morgen og kveld. To dager senere la man også til takrolimus 2 mg morgen og kveld.

Pasientens tilstand kunne ikke forklares av myokarditt alene. Det var ikke lungeembolier eller infiltrater på CT thorax. Det var klinisk forverring til tross for fallende transaminase- og troponinverdier. Flere neurologiske tilstander som polyneuropati, myasthenia gravis, Guillain-Barrés syndrom, encefalitt og aseptisk meningitt er beskrevet ved behandling med immunterapi (5). Det er også rapportert autoimmun, autonom ganglionopati med forstyrrelser i det autonome nervesystemet og hypotensjon etter behandling med ipilimumab og nivolumab (9). Man mistenkte at det kliniske bildet kunne skyldes en autonom dysfunksjon med påvirkning av respirasjons- og blodtryksregulering. Nevrologisk tilsyn ble derfor rekvirert.

Den neurologiske undersøkelsen ble begrenset av pasientens dyspné. Man fant oftalmoplegi med innskrenket sideblikk og diplopi som ved bilateral abduzensparese samt ataktiske øyebevegelser. Det var pareser i ekstremitetene, mest uttalt i underekstremitetene, og nærmest global arefleksi. Nevrografi viste lave amplituder i overekstremitetene, spesielt for sensoriske nerver, og manglende svar i underekstremitetene. Det var imidlertid markert økt distal latenstid i motoriske nerver, med moderat redusert ledningshastighet og til dels betydelig forlenget F-responser. Elektromyografi (EMG) viste ingen spontanaktivitet, men tydelig redusert rekruttering i underekstre-

mitetene. Fravær av motorisk respons i underekstremitetene ble oppfattet som uttalt distalt konduksjonsblokk, og dette samsvarte med de kliniske funnene med pareser og arefleksi.

Kombinasjonen av disse funnene er uvanlig og ble tolket som en immunologisk betinget akutt polyneuropati. Flere differensialdiagnoser ble vurdert, som primær autoimmun polyradikulitt (Guillain-Barrés syndrom/Miller-Fishers syndrom) med eller uten Bickerstaffs hjernestammeencefalitt, eller paraneoplastisk polyneuropati med hjernenerveaffeksjon.

Spinalpunksjon var ikke mulig grunnet full antikoagulasjon, og temporær pacemaker vanskeligjorde MR caput. Det ble iverksatt behandling med intravenøst immunglobulin i påvente av svar på gangliosid- og nevronantistoffer, som i ettertid viste seg å være negative. Etter tre dagers behandling uten bedring forberedte man plasmaferease samt behandling med rituksimab som siste utvei.

Pasienten fallerte imidlertid før dette kunne settes i gang. Han hadde fallende blodtrykk til 60/40 mm Hg og bradykardi med frekvens 50 per minutt. Det ble forsøkt å øke pacemakerfrekvensen, uten positiv effekt på blodtrykket. Ekkokardiografi viste uendret status fra tidligere, med velkontraherende venstre og høyre ventrikel uten regionale kontraksjonsforstyrrelser eller perikardvæske. Man gav adrenalinbolus med ini-

tial effekt, etterfulgt av innslag av atrieflimmer med nytt hypotensivt sjokk. Maksimaldoser med noradrenalin var ikke tilstrekkelig for å holde et adekvat blodtrykk, svarende til en uttalt autonom dysregulering med vasoplegi. Anestesilege ble tilkalt for vurdering. Pasienten hadde vært avhengig av BiPAP i flere dager. Han hadde respirasjonsfrekvens på 22 per minutt med innstilt minstefrekvens på 8 per minutt på apparatet. Ved forsøk på reduksjon av trykkstøtten fra 10 cm til 2 cm H₂O i diagnostisk hensikt falt tidevolumet fra 600 mL til 150 mL.

Pasienten hadde dyspné, og etter overflytting til universitetssykehuset fikk han hyperkapni. Sentralnevrologisk påvirkning som medførte hypoventilasjon var én av hypotesene, men adekvat respirasjonsfrekvens talte mot dette. Imidlertid var han avhengig av trykkstøtte for å holde et adekvat tidevolum. Perifer nevro-muskulær sykdom med affeksjon av nervus phrenicus er en mulig forklaring.

Pasientens tilstand var kritisk. Han uttrykte imidlertid gjentatte ganger at han ikke ønsket respiratorbehandling. Det ble i samråd med pårørende besluttet å ikke trappe opp behandlingsintensiteten, men heller fokusere på ren palliasjon ved forverring. Pasienten ble dårligere påfølgende natt, og døden inntraff 11 dager etter innleggelse, 29 dager etter behandling med immunterapi.

Diskusjon

Immunterapi har bedret prognosen ved flere kreftsykdommer og får stadig nye indikasjoner. Imidlertid gir immunterapi utfordringer med andre bivirkninger enn vi tradisjonelt er vant til ved kreftbehandling. Dette er tidligere beskrevet i Tidsskriftet (10), der en pasient fikk diabetes mellitus etter behandling med nivo-

lumab. Vår kasuistikk viser et svært alvorlig og dramatisk forløp etter kun én kur med ipilimumab og nivolumab.

Håndtering av immunterapibivirkninger har blitt en viktig del av hverdagsonkologien. Bivirkningene kan komme etter én kur, senere under behandlingen eller opptil ett år etter avsluttet behandling (5). Pasientene kan komme til akuttmottaket, hos fastlegen eller på legevakten med alt fra røde øyne, utslett, tungpustethet, diaré, slapphet eller hodepine. De kan få autoimmune reaksjoner i alle kroppens organer. Hvis anamneseopptaket avdekker at pasienten mottar eller tidligere har mottatt immunterapi, må en reaksjon på denne være blant differensialdiagnosene. Rask kontakt med nærmeste kreftavdeling, der man vurderer oppstart av steroider i høye doser og annen immunsuppressiv behandling, kan redde liv og organfunksjon. Det er viktig at pasientene er godt informert om farene ved immunterapi og hvilke symptomer som skal lede til kontakt med nærmeste kreftavdeling. I de fleste tilfellene er bivirkningene mindre alvorlige enn i denne kasuistikken, og behandlingen kan da ofte fortsette etter en kur med steroider.

Vår pasient hadde leverenzymutfall forenelig med hepatitt samt arytmi, forhøyet tropoinverdi og betennelsesforandringer i hjerte-biopsien forenelig med myokarditt. Imidlertid ble de nevrologiske symptomene mest fremtredende etter hvert, der undersøkelser viste et komplekst og uavklart bilde med sensorimotoriske, perifere nerveutfall samt affeksjon av hjernenerver og antatt autonom dysregulering. Pasienten hadde også vitiligo. Pasienter med alvorlige autoimmune sykdommer har ofte vært ekskludert fra studier med immunterapi (11), men i Motzer og medarbeideres studie på metastatisk nyrekreft og immunterapi var vitiligo tatt med (1). En litteraturgjennomgang fra 2020 antyder at pasienter med autoimmun sykdom kan oppleve

en forverring av denne under immunterapi, uten overhyppighet av andre autoimmune reaksjoner (11).

Pasienter som mottar immunterapi må følges tett, spesielt i starten. Det er typisk at de mest alvorlige reaksjonene kommer raskt etter oppstart, som hos vår pasient (12). Han ble rutinemessig fulgt opp med blodprøver og telefonkonsultasjoner. Man mistenkte immunterapiutløst hepatitt og startet derfor med steroider. Han hadde ved oppstart av steroider også dyspné. Siden han hadde mulig affeksjon av to organsystemer og ASAT-verdi over 400 U/L, kan det argumenteres for at han burde vært innlagt tidligere for bredere diagnostikk og høyere doser med steroider (5). Til tross for stadig forverring av situasjonen stod han senere i forløpet på samme dose steroider i seks døgn uten at øvrige immunsuppressiver ble lagt til. Steroiddosen burde vært økt og øvrige immunsuppressiver lagt til på et tidligere tidspunkt.

Det er verdt å merke seg at pasienter med tilsvarende behandling har 47 % sannsynlighet for å få en alvorlig bivirkning i løpet av behandlingsperioden, men at et fatalt utfall heldigvis sjelden forekommer (13). Det er laget flere verktøy for å vurdere alvorlighetsgraden av bivirkninger og for å gi råd om passende tiltak i akutsituasjonen. Vi nevner spesielt Oslo universitetssykehus sin elektroniske håndbok (14). Denne bygger på flere internasjonale retningslinjer, blant annet utgitt av American Society of Clinical Oncology (15), National Comprehensive Cancer Network (16) og European Society for Medical Oncology (5).

Pasientens pårørende har gitt tillatelse til at artikkelen blir publisert.

Vi takker Tormod Helås for gjennomlesing av manuskriptet og gode tilbakemeldinger.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 18.2.2021, første revisjon innsendt 8.6.2021, godkjent 15.6.2021.

HARALD BULL RAGNUM

er lege i spesialisering i onkologi.

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

ALESSANDRO MÜLLER DE BORTOLI

er lege i spesialisering i hjertesykdommer.

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

AHMED ELSAIS

er dr.med., spesialist i nevrologi og overlege.

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

KRISTIAN BERNHARD NILSEN

er spesialist i klinisk nevrofysiologi, seniorforsker og seksjonsleder.

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

CLARA HAMMARSTRÖM

er spesialist i patologi og overlege.

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

MARTA NYAKAS

er spesialist i onkologi og har ansvar for melanomstudier ved Utprøvningsenheten. Hun er spesielt engasjert i bivirkninger knyttet til immunterapi. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har holdt foredrag for og deltatt i nordisk/norsk Advisory Board for BMS, Novartis, MSD og Pierre-Fabre.

LITTERATUR

- 1 Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1277–90.
- 2 Nye Metoder. Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) - Indikasjon IV. Lest 4.6.2021.
- 3 Ljungberg B, Albiges L, Bedke J et al. European Association of Urology guidelines: Renal cell carcinoma. Lest 4.6.2021.
- 4 Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nyrecellekreft. 8 Behandling av metastaserende sykdom og livsforlengende og palliativ behandling. Lest 4.6.2021.
- 5 Haanen JBAG, Carbone F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 4): iv119–42.
- 6 Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1526–38.
- 7 Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1755–64.
- 8 Salem JE, Manouchehri A, Moey M et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1579–89.
- 9 Gao CA, Weber UM, Peixoto AJ et al. Seronegative autoimmune autonomic ganglionopathy from dual immune checkpoint inhibition in a patient with metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 262.
- 10 Skorpen PK, Margull J. Diabetisk ketoacidose etter immunterapi mot lungekreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.18.0597.
- 11 Coureau M, Meert AP, Berghmans T et al. Efficacy and toxicity of immune-Checkpoint inhibitors in patients with preexisting autoimmune disorders. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 137.
- 12 Wang DY, Salem JE, Cohen JV et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1721–8.
- 13 Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1370–85.
- 14 Oslo universitetssykehus – eHåndbok. Immunoterapi-bivirkninger – akuttmedisinsk prosedyre. Lest 4.6.2021.
- 15 Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–68.
- 16 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J et al. NCCN Guidelines Insights: Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 230–41.



Abonner på Tidsskriftets nyhetsbrev

HOLD DEG OPPDATERT

Ønsker du å motta vårt nyhetsbrev en gang i uken?

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

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

TERESE LOUISE SCHMIDBERGER KARLSEN

terese.louise.schmidberger.karlson@stolav.no
Kreftklinikken
St. Olavs hospital

JARLE KARLSEN

Kreftklinikken
St. Olavs hospital

RUNE MO

Klinikk for hjertemedisin
St. Olavs hospital

TOMMY HAMMER

Klinikk for bildediagnostikk
St. Olavs hospital

En kvinne i 80-årene med brystsmerter under immunterapi mot melanom

En kvinne i 80-årsalderen med avansert malignt melanom utviklet smerter i toraks etter én kur med immunterapi. Etter initial behandling med steroider bedret tilstanden seg, men få uker senere tilkom forverring av allmenntilstanden og progredierende pareser i ekstremitetene.

En rundt 80 år gammel kvinne kom til kontroll ved Kreftpoliklinikken. Hun hadde fått påvist melanom to år tidligere, og var blitt makroskopisk radikalt operert for lymfeknutespredning til høyre aksille ett år forut. Hun var tidligere operert for endometriekreft, hadde hypertensjon samt seks år tidligere hatt flere epileptiske anfall som ga seg etter oppstart med levitacetam.

Ved kontroll med CT toraks/abdomen/bekken fant man store metastasesuspekterte knuter i aksillen, supra- og infraklavikulært høyre side. Det ble ikke sett tegn til fjernmetastaser. På grunn av

store tumormasser med innvekst i hud ble det på multidisiplinært teammøte vurdert at det ikke var mulig med radikal kirurgi. Svulsten ble analysert for mutasjoner i BRAF-genet for å se om pasienten kunne ha nytte av målrettet terapi med signalveishemmere. Da det ikke forelå BRAF-mutasjon ble det besluttet oppstart med PD-1-hemmer (programmed death-1-hemmer; immunterapi) samt at man senere skulle vurdere tumorreduserende kirurgi.

Per i dag finnes det ikke dokumentasjon på at systemisk behandling ved inoperable lymfeknutemetastaser eller fjernmetastaser fra malignt melanom kan gi kurasjon, men behandling med PD-1-hemmer (nivolumab, pembrolizumab) har vist seg å gi 5-års totaloverlevelse på rundt 40 % (1-3). Dette er en betydelig forbedring sammenlignet med tidligere standardbehandling med cellegiften dakarbazine og senere CTLA-4-hemmeren ipilimumab (cytotoksisk T-lymfocyt-assosiert antigen 4-hemmer; immunterapi), med 5-års overlevelsestall på henholdsvis 17 og 26 % (1, 4). Kombinasjonsbehandling med PD-1-hemmer og CTLA-4-hemmer bedrer prognosen ved avansert melanom ytterligere, med 5-års totaloverlevelse på 52 % (4).

Malignt melanom er en immunogen kreftsykdom som kan behandles ved å manipulere pasientenes eget immunforsvar. PD-1-hemmeren nivolumab er en kontrollpunktshemmer. Den virker ved å «slippe opp bremsen» hos aktiverte T-celler, med mål om å gjøre de mer aggressive og utholdende i kampen mot kreftcellene.

Omtrent en måned etter påvist tilbakefall mottok pasienten første infusjon med nivolumab 480 mg intravenøst poliklinisk. Ved oppstart behandling var hun sprek for alderen og i utmerket allmenntilstand. Orienterende blodprøver, inkludert lever- og galleprøver, var normale. Det var planlagt nye behandlinger med fire ukers intervaller. Ved kontroll fire uker etter første kur, hadde ASAT steget til 162 U/L (referanseområde 15-35) og ALAT til 107 U/L (10-45). Dette ble tolket som hepatitt av moderat grad (5), mistenkt forårsaket av nivolumab.

Immunterapirelaterte bivirkninger kan oppstå grunnet overaktivering av immunsystemet. De kan ramme alle organsystemer, men hud, mage-tarm-kanal, endokrine organer, lever og lunge blir hyppigst affisert. Bivirkningene opptrer som oftest i løpet av de første 1-3 månedene av behandlingen, men kan sees



Figur 1 MR hjerte i kortakse- og firekammerplan fremstiller forsinket kontrastoppladning subepikardielt (aktuelle område er markert). Omkring 1/3 av veggtykkelsen er affisert, i et område som omfatter store deler av laterale venstre ventrikel fra midtventrikulært plan og helt ned til apeks.

så sent som ett år etter avsluttet behandling (6). Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger er det anbefalt å bruke National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) for å gradere bivirkningene (5). Ved behandling med nivolumab ved avansert melanom får 10–23 % av pasientene alvorlige eller livstruende bivirkninger (4, 7, 8). Håndtering av bivirkningene baserer seg på CTCAE-graderingen, og det finnes flere anerkjente flytskjemaer man kan benytte for dette (6, 9). Hovedregelen er at man ved milde bivirkninger kan kontinuere immunterapi, men overvåke pasienten tett. Ved moderate bivirkninger bør man pause immunterapi og overveie oppstart steroider, mens ved alvorlige eller livstruende bivirkninger anbefales sykehusinnleggelse, behandling med høydose steroider og tett observasjon. Ved moderat grad av hepatitt, som vår pasient hadde, er det anbefalt å pause behandlingen med kontrollpunktshemmer og kontrollere leverprøver to ganger per uke (6).

Hos vår pasient ble behandlingen med nivolumab satt på pause. Ved kontroll en uke senere hadde pasienten fått smerter baktill i venstre skulder og bak for midtaksillærlinjen venstre side, med forverring ved bevegelse og stress. Blodprøver viste at ASAT var steget til 242 U/L (15–35), ALAT var ikke tatt. ALP var forhøyet til 126 U/L (35–105),

GT 136 U/L (10–75), troponin T 570 ng/L (0–14), CRP 21 mg/L (< 5), trombocytter 405 10^9 /L (164–370), øvrige orienterende blodprøver var normale. Også NT-proBNP var normal på 381 ng/L (0–738). EKG var vesentlig uendret fra tidligere, uten tegn til iskemi.

ASAT var nå nesten sju ganger høyere enn øvre normalgrense, og det forelå med dette en alvorlig grad av hepatitt (5). Ved mistanke om immunterapiutløst hepatitt av alvorlig grad er det anbefalt å behandle med steroider i form av peroral prednisolon 1 mg/kg, eventuelt metylprednisolon 2 mg/kg, avhengig av grad av biokjemiske avvik (6). De nytilkomne smertene i skulder/midtaksillært venstre side gjorde at man mistenkte koronar iskemi. Som differensialdiagnose hadde man en sjelden, men fryktet bivirkning av kontrollpunktshemmere: immunterapiutløst myokarditt.

Pasienten ble fem uker etter infusjonen med nivolumab innlagt ved Klinik for hjertemedisin for utredning, og hun var da i god allmenntilstand. BT var forhøyet til 184/88 mmHg, puls 81/min. Ved innkomstundersøkelse hadde hun lettgradige pittingødemer bilateralt omkring ankler, kjent fra tidligere. Det var ellers normale funn ved klinisk undersøkelse.

Det ble startet immundepende behandling med prednisolon 80 mg $\times$ 1 (1 mg/kg) peroralt samt pantoprazol 40 mg $\times$ 1 peroralt som ulcusprofylakse. I differensialdiagnostisk øyemed ble det utført serologiske undersøkelser som var negative for hepatitt A-, B- og C-virus og cytomegalovirus, og viste tidligere gjennomgått Epstein-Barr-virusinfeksjon. CT lever viste en 17 mm metastasesuspekt lesjon som retrospektivt var til stede på undersøkelsen tatt før oppstart av nivolumab, men da var betraktelig mindre. Ekkokardiografi utført tre dager etter innleggelse viste normaldimensjonert venstre ventrikel med hyperdynamisk funksjon og ejeksjonsfraksjon (EF) > 65 %. Fire dager etter innleggelse ble det utført CT arteriografi av hjertet. Denne viste uttalt veggkalk i alle koronararteriene, hvilket vanskelig gjorde vurdering. Det ble derfor utført hjertekaterisering dag fem som ikke viste signifikante stenoser.

Verken de serologiske undersøkelsene eller den lille, metastasesuspekte lesjonen i lever kunne forklare forhøyede nivåer av levertransaminaser, og man konkluderte derfor med immunterapiutløst hepatitt som årsak. Negativ utredning for koronar iskemi gjorde at

mistanken om immunterapiutløst myokarditt ble forsterket.

MR cor tatt ti dager etter innleggelse viste forandringer forenelig med myokarditt, med fokal hypokinesi og subepikardiell forsinket kontrastoppladning (figur 1). Pasienten hadde ikke hatt smerter siden dagen etter innleggelse, men verdien av troponin T var gradvis stigende. Prednisolondosen ble derfor økt til 70 mg $\times$ 2 (2 mg/kg) peroralt fra og med dag tolv, etterfulgt av fallende troponin T-verdier. Maksimal verdi av troponin T var 1 237 ng/L (0–14) på dag 13. Pasienten ble utskrevet til hjemmet dag 15, i god form og uten symptomer på hjertesvikt. Det var foruten oppstart av prednisolon og pantoprazol ikke gjort endringer i pasientens medikamenter under oppholdet. Ved poliklinisk kontroll tre dager etter utreise var troponin T fortsatt fallende, ASAT var sunket til ca. to ganger øvre normalområde, mens ALAT var vedvarende forhøyet til 308 U/L (10–45).

Myokarditt som bivirkning av kontrollpunktshemmere er en sjelden tilstand, men med høy mortalitetsrate. Insidensen varierer i ulike studier mellom 0,09–1,14 % (10, 11). Det er økt insidens hos pasienter under kombinasjonsbehandling sammenlignet med de som får nivolumab i monoterapi (10). Myokarditt opptrer vanligvis tidlig i behandlingsforløpet. Vanligste debutsymptom er tungpust, men angina pectoris og perifere ødemer kan også forekomme. Tilstanden kan ha et fulminant forløp med nedsatt venstre ventrikkelfunksjon, hemodynamisk instabilitet og behov for intensivopphold (12). Ved mistenkt eller påvist myokarditt er det anbefalt å avslutte behandling med kontrollpunktshemmere samt gi høye doser steroider, for eksempel prednisolon 1–2 mg/kg. Dersom dette ikke gir rask bedring bør man øke til doser som ved transplantasjonsavstøtning: metylprednisolon 1 000 mg daglig samt tillegg av enten mykofenolat, infliksimab, antithymocyt globulin eller abatacept (9).

Ved kontroll ved Kreftpoliklinikken ni dager etter utskrivelse var pasienten i nedsatt allmenntilstand. Det var uken i forveien tilkommet svekket kraft i underekstremitetene, tidvis slørete tale samt hengende øyelokk venstre side. Hun ble innlagt ved Kreftklinikken for videre utredning og var ved innleggelse somnolent, hadde vanskelig for å samarbeide ved undersøkelse og hadde snøverte tale. Vitale parametere var upåfallende med BT på 155/83, puls 70, respirasjonsfrekvens 17 og temp 36,2 °C rektalt. Det var utfordrende for

henne å reise seg fra stol, men hun klarte å gå alene med rullator. I høyre aksille var det tilkommet flere hudmetastaser. Det var normale funn over hjerte, lunger og abdomen. Blodprøver viste natrium 133 mmol/L (137–145), kalium 3,3 mmol/L (3,5–4,4), leukocytter $18,1 \times 10^9/L$ (4,1–9,8), nøytrofile granulocytter $16,92 \times 10^9/L$ (1,8–6,9), fritt thyroksin 28,0 pmol/L (13,5–21,2), ACTH < 1,1 pmol/L (1,1–10,2), ALAT 248 U/L (10–45), ASAT 62 U/L (15–35), resterende prøvesvar var innenfor referansegrensene. Ved nevrologisk tilsyn innleggesdagen fant man moderat dysartri, mulig ptose bilateralt, proksimal parese i begge hofter samt svekkede reflekser i underekstremiteter. Plantarrefleks var nedadvendt og hun hadde normal sensibilitet. Man fant ikke sikker forverring av utfall ved trettbarhetstesting.

Pasienten ble innlagt med progredierende nevrologiske utfall under behandling med høydose steroider. Man mistenkte primært at dette var forårsaket av cerebrovaskulær sykdom, immunterapiutløst nevrologisk sykdom eller paraneoplas. Høye verdier av leukocytter og nøytrofile granulocytter samt lav verdi av ACTH ble tolket å være forårsaket av høye doser prednisolon.

Nevrografi og EMG utført to dager etter innleggelse viste funn forenlige med akutt sensorimotorisk aksonal polyneuropati. Det ble ikke påvist tegn til Eaton-Lamberts syndrom, myastenia gravis eller demyeliniserende Guillian Barrés syndrom (GBS), men aksonal GBS kunne ikke utelukkes. CT collum/toraks/abdomen/bekken viste økende tumor i aksille samt metastaser supra- og infraklavikulært høyre side, men ingen nyttilkomne lesjoner. Det var tilkommet bilaterale lungeembolier fra andre deling av lungearteriene og det ble startet antitrombotisk behandling i form av enoksaparin i dose 1 mg/kg $\times 2$. MR caput dagen etter innleggelse viste ikke aktuell patologi.

Funn ved nevrofysiologiske undersøkelser, negativ MR caput samt tidsmessig relasjon til behandlingen med kontrollpunktshemmer, gjorde immunterapiutløst nevrologisk sykdom til mest sannsynlige diagnose. Mellom 1 og 4 % av pasienter behandlet med PD-1-hemmere får nevrologiske bivirkninger, hvor de vanligste er myastenia gravis, immunmedierte myopati og GBS (13). Anbefalt behandling er høydose steroider, selv om de ikke immunterapiutløste tilsvarende tilfellene normalt ikke er steroidresponsive (for eksempel GBS). Man bør i tillegg vurdere behandling

med intravenøse immunoglobuliner eller plasmaferese (9).

Pasienten ble diskutert med kolleger ved Radiumhospitalet og det ble to dager etter innleggelse besluttet å starte mykofenolatmofetil 1 g $\times 2$ peroralt samt trappe steroidbehandlingen ned til prednisolon 60 mg $\times 2$. Grunnet høydosert, langvarig steroidbruk valgte man oppstart av trimetoprim-sulfametoksazol som profylakse mot pneumocystis jirovecii-infeksjon. Seks dager etter innleggelse klarte pasienten ikke lenger å stå på beina og måtte ha hjelp til forflytning. Behandlingen med mykofenolatmofetil og prednisolon ble kontinuert uendret da man ønsket å avvente effekten av dette regimet. Det ble utført MR totalcolumna, som utelukket skjelettmetastaser med medullakompresjon som årsak til forverringen. Ni dager etter innleggelse tilkom økende svakhet i høyre overekstremitet og pasienten var ikke lenger i stand til å heve armen. Ved spinalpunksjon samme dag ble det funnet lett forhøyet totalprotein på 0,56 g/L (0,15–0,50), normalt celletall og glukosenivå. Cytologisk undersøkelse viste ingen maligne celler. PCR-undersøkelser for herpes simplex virus 1 + 2, varicella zoster virus og enterovirus var negative, og det tilkom ikke bakterievekst.

Ti dager etter innleggelse ble pasienten tiltagende allment redusert og fikk smerter i høyre overekstremitet. EKG viste sinusrytme med frekvens 68 samt nyttilkommet negativ T i avledning I, aVL og V3–V6, avflatet T i V2. Troponin T var steget til 342 ng/L (0–14), NT-pro-BNP var kraftig forhøyet til 2401 ng/L (0–738). I ny konferanse med leger ved Radiumhospitalet ble det anbefalt intravenøs behandling med immunoglobuliner. Utover dagen ble pasienten hypotensiv og fikk apnéperioder. Orienterende transtorakal ekkokardiografi viste grensehypertrof venstre ventrikkell med moderat redusert systolisk funksjon samt hypo- til akinesi i apeks, deler av lateralvegg og nedrevegg. EF ble anslått til 30–40 %. Da pasienten ble tiltagende dårlig, ble det besluttet å ikke gi intravenøse immunoglobuliner. Pasienten døde rolig neste natt. På grunn av det atypiske sykdomsforløpet var det ønskelig med obduksjon. Etter ønske fra pasientens pårørende ble obduksjon likevel ikke gjennomført.

Diskusjon

Kontrollpunktshemmere brukes i stadig økende grad ved kreftsykdommer. De har en annen virkemåte og dermed også bivirknings-

profil enn tradisjonell kreftbehandling. Bivirkningene er mindre forutsigbare, både når det gjelder hvordan de arter seg og når de opptrer. Hos pasienter som behandles med kontrollpunktshemmere er det viktig å vurdere immunterapielaterte bivirkninger som differensialdiagnose ved uavklarte tilstander. Bivirkningshåndteringen må skreddersys etter type bivirkning og alvorlighetsgrad. Generelt gjelder at man ved alvorlige eller livstruende bivirkninger bør innlegge pasientene i sykehus og starte raskt med høye doser steroider. Ved manglende respons på høydose steroider etter to døgn bør dosen økes og/eller annen immunosuppressiv behandling gis i tillegg. Det er viktig å behandle tilstrekkelig lenge og med langsom nedtrapping. Håndteringen krever ofte tverrfaglig tilnærming og behandlingsvalg bør diskuteres med relevante spesialister. Pasientene bør ved de aller fleste tilfeller av alvorlige/livstruende bivirkninger seponere behandlingen med kontrollpunktshemmer for godt.

Pasienten i vår kasuistikk opplevde et dramatisk sykdomsforløp med fatalt utfall etter behandling med en dose nivolumab. Tilstandene hun utviklet (hepatitt, myokarditt og polyneuropati) er beskrevet som bivirkninger av nivolumab, dog alle som sjeldent forekommende. Hennes underliggende kreftsykdom kan tenkes å ha bidratt til det fulminante forløpet, men dette ansees mindre sannsynlig ettersom det underveis ikke var bekreftet annen fjernspredning enn en liten metastase i lever.

Håndteringen av pasienten var utfordrende på grunn av begrenset erfaring med så vel diagnostikk som behandling av de alvorlige bivirkningene. Sett i ettertid kunne man forsøkt behandling med intravenøse immunoglobuliner eller plasmaferese ved et tidligere tidspunkt. Det er vanskelig å vurdere om utfallet hos denne pasienten da kunne blitt annerledes.

Pasientens pårørende har samtykket til at artikkelen publiseres.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 30.11.2020, første revisjon innsendt 22.2.2021, godkjent 28.4.2021.

TERESE LOUISE SCHMIDBERGER KARLSEN

er lege i spesialisering i onkologi og jobber som LIS-lege.

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

JARLE KARLSEN

er spesialist i onkologi og jobber som overlege.

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

RUNE MO

er spesialist i kardiologi og jobber som seksjons-overlege.

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

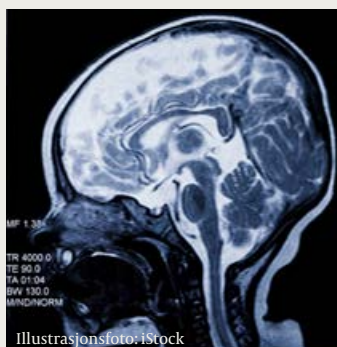
TOMMY HAMMER

er spesialist i radiologi og jobber som overlege.

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

LITTERATUR

- Robert C, Long GV, Brady B et al. Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3937–46.
- Robert C, Ribas A, Schachter J et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1239–51.
- Hamid O, Robert C, Daud A et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2019; 30: 582–8.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 1535–46.
- U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Lest 7.2.2021.
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl_4): iv119–42.
- Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320–30.
- Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 785–92.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–68.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016; 375: 1749–55.
- Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1755–64.
- Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019; 25: 100420.
- Kao JC, Brickshawana A, Liewluck T. Neuromuscular complications of programmed cell death 1 (PD-1) inhibitors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18: 63.



Medisinen i bilder

I DENNE ARTIKKELTYPEN ER BILDET
DET BÆRENDE ELEMENTET

Send inn bilde ledsaget av en kort tekst.

Se forfatterveiledningen på tidsskriftet.no.

 Tidsskriftet

INGER JOHANNE ZWICKY EIDE

ingei@vestreviken.no
Onkologisk seksjon
Drammen sykehus
Vestre Viken

ODD TERJE BRUSTUGUN

Onkologisk seksjon
Drammen sykehus
Vestre Viken

Lungekreft behandlet med reseptortyrosinkinasehemmer i utlandet

Nestegenerasjonssekvensering benyttes i økende grad i molekyllær diagnostikk av kreft. Med slik bred testing vil man kunne identifisere pasienter med forandringer hvor relevant behandling ikke alltid er enkelt tilgjengelig. Vi beskriver her en ung lungekreftpasient som fikk påvist en sjelden genforandring hvor målrettet behandling finnes, men som ikke var tilgjengelig i Norge.

En aldri-røykende, tidligere frisk mann i 40-årene ble innlagt akutt på grunn av tungpust. Han hadde i en periode på noen måneder hatt redusert form, tørrhoste og anstrengelsesdyspné. Utredning med blant annet CT toraks konkluderte med ikke-småcellet lungekreft av typen adenokarsinom og maligne celler i pleuravæske, altså stadium IV. Standard utredning for potensielle molekyllærpatologiske mål for behandling ble ut-

ført. Dette innebar PCR-undersøkelse for mutasjoner i genet for epidermal vekstfaktorreseptor (*EGFR*) og immunhistokjemiske analyser for endret proteinuttrykk som følge av fusjoner i genene for anaplastisk lymfomkinase (*ALK*) og c-ros proto-onkogen 1 (*ROS1*). Disse var alle negative, mens en markør som øker sannsynligheten for effekt av immunterapi, programmert dødsligand-1 (*PD-L1*), var positiv i under 50 % av tumorcellene.

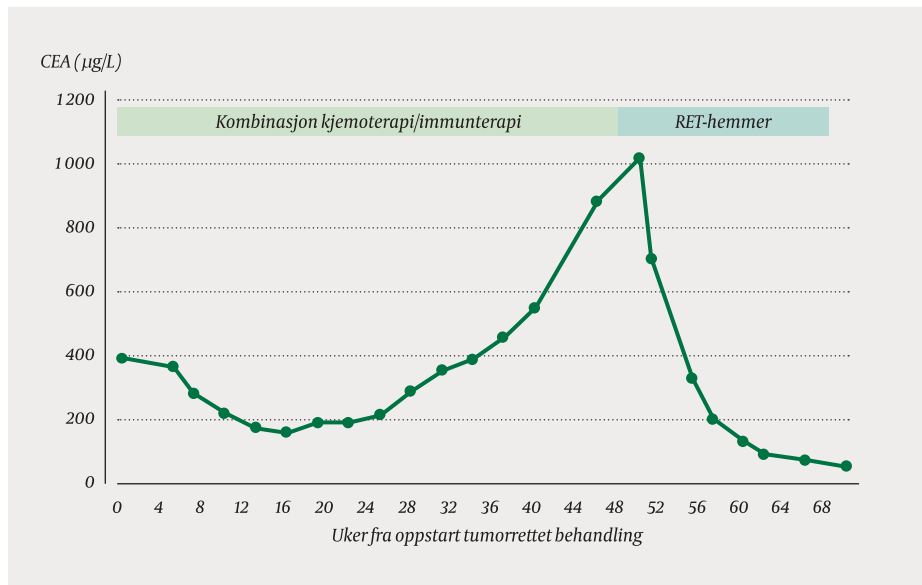
Det ble startet behandling med en kombinasjon av kjemoterapi (karboplatin/pemetreksed) og immunterapi (pembrolizumab). Etter en initial respons med bedring av symptomer, fallende tumormarkører og radiologisk skrumpling av svulster, tilkom det i løpet av noen måneder langsom progresjon med økende nivå av karsinoembryonalt antigen (CEA), en viktig tumormarkør, (figur 1) og etter hvert også voksende svulster.

Siden pasienten var en ung aldri-røyker, anså vi at sannsynligheten for tilstedeværelse av en molekyllær drivermutasjon som årsak til hans kreftsykdom var relativt høy, tross negativ initial diagnostikk. Det ble gjort to forsøk på ny biopsi for molekyllærpatologisk undersøkelse. Det var i begge biopsiene for

lite vev til at nestegenerasjonssekvensering kunne utføres. *EGFR*-analyse ble prioritert siden *EGFR*-mutasjon forekommer hyppigst av de etablerte målene for behandling. Denne var igjen negativ. Pasienten oppsøkte så på eget initiativ et sykehus i et annet land i Europa for en ny vurdering. Der ble det gjort bronkoskopisk biopsi i narkose og utført RNA- og DNA-basert nestegenerasjonssekvensering av tumorvevet. Denne avdekket en fusjon av *RET* (rearrangert under transfeksjon)-genet med *KIF5B*-genet, noe som kunne predikere mulig effekt av legemidler som hemmer *RET*-proteinet.

På dette tidspunktet forelå data fra fase 2-studier på to ulike selektive *RET*-hemmere: selperkatinib og pralsetinib (1, 2). Det var ingen aktuelle kliniske studier i Norge med disse legemidlene, og de hadde ikke markedsføringsstillatelse i Europa. Det ble søkt de respektive legemiddelfirmaene om tilgang til medikamentene via godkjenningssfritak. Parallelt ble det også søkt tilsvarende tilgang for pralsetinib via sykehuset i utlandet.

Etter to uker fikk pasienten klarsignal for å få behandling med pralsetinib derfra, hvilket inntil eventuell tilgang i Norge ville inne-

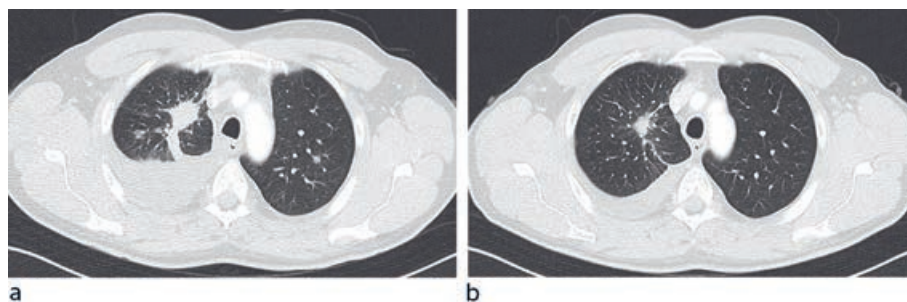


Figur 1 Forløp av tumormarkøren CEA.

bære månedlige turer dit. Pågående covid-19-pandemi førte til flere utfordringer både med tanke på karantenetid og reise- og behandlingsutgifter i utlandet, selv om legemiddelfirmaet ville betale for selve medikamentet. På samme tid ga firmarepresentanten for selperkatinib i Norge beskjed om at de kunne skaffe medikamentet til oss. Imidlertid var det usikkert når medikamentet kunne være tilgjengelig grunnet uklarheter rundt avtalen de hadde med det regionale helseforetaket. På dette tidspunktet hadde pasienten vært uten kreftbehandling i omtrent en måned og hadde økende symptomer med hoste, tungpust og voksende lymfeknuder på halsen. For å unngå ytterligere forsinket oppstart av behandling, reiste han til sykehuset i utlandet og startet peroral behandling med pralsetinib 400 mg daglig. Det var

da gått under en uke fra beskjed om at slik behandling kunne startes, og knappe tre uker fra svar på nestegenrasjonssekvensering forelå.

Pasienten har senere blitt fulgt ved vår seksjon og har mottatt ny forsyning av medisiner ved regelmessige oppmøter på det utenlandske sykehuset. Han merket bedring av symptomene allerede etter få dagers behandling, og rundt seks uker senere var han helt symptomfri. CEA-nivået falt fra 1021 til 705 µg/L (0–5 µg/L) i løpet av et par uker, og fortsatte deretter å falle raskt (figur 1). Etter to måneders behandling viste CT toraks skrumpling av tumor og tilbakegang av pleuravæske (figur 2). Han har ikke hatt bivirkninger av behandlingen.



Figur 2 a) CT toraks tatt rett før oppstart RET-hemmer. b) CT toraks etter åtte ukers behandling viste tilbakegang av pleuravæske og skrumpling av primærsvulsten.

Diskusjon

RET-proteinet er en reseptortyrosinkinase, og mutasjoner eller fusjoner i *RET*-genet kan føre til konstitutivt uttrykk av RET-proteinet som kan lede til utvikling av kreft i en rekke organer (3). RET-fusjoner kan påvises i 1–2 % av pasienter med ikke-småcellet lungekreft. Selektive RET-tyrosinkinasehemmere er i likhet med andre nye medikamenter utviklet basert på molekylært mål heller enn tumordiagnose. To slike, selperkatinib og pralsetinib, er nå godkjent av amerikanske legemiddelmyndigheter. Selperkatinib fikk nylig godkjenning i Europa, men slik godkjenning forelå ikke da vår pasient startet behandling med RET-hemmer.

I kliniske studier med pralsetinib (1) og selperkatinib (2) ved RET-positiv lungekreft er det oppnådd responsrater på henholdsvis 57 og 64 %, og median varighet av respons opptil 20 måneder. Toleransen er gjennomgående god. Kun 2–4 % av pasientene måtte avbryte behandling på grunn av bivirkninger.

Medikamenter som har vist klinisk effekt kan via godkjenningsfritak og egne programmer for bruk utenfor godkjent indikasjon gjøres gratis tilgjengelig for alvorlig syke pasienter før markedsføringstillatelse foreligger (4, 5). Etter at reglene for slik bruk ble endret fra 2018 (6), har denne muligheten i praksis vist seg å være nærmest ikke-eksisterende (7). Denne kasuistikken understreker denne utfordringen.

Seks måneder etter påvist genetisk funn har vi fortsatt ikke fått tilgang til medikamentet i Norge. Pasienten må dermed reise på hyppige turer til sykehuset i utlandet. Heldigvis har han hatt svært god respons av behandlingen og kan gjennomføre slik reising, men det er opplagt ikke en mulighet for alle aktuelle pasienter. Ekstra vanskelig er det i en pandemi-tid.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert. Vi takker Avdeling for billediagnostikk, Avdeling for laboratoriemedisin og Avdeling for klinisk patologi ved Vestre Viken HF for godt samarbeid.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 23.2.2021, første revisjon innsendt 26.3.2021, godkjent 26.4.2021.

INGER JOHANNE ZWICKY EIDE

er ph.d.-stipendiat, spesialist i onkologi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt forelesningshonorar fra noen legemiddelfirma, men ingen med relevans for denne artikkelen.

ODD TERJE BRUSTUGUN

er dr.med., spesialist i onkologi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar fra flere legemiddelfirmaer, inkludert Eli Lilly og Roche som produserer henholdsvis selpercatinib og pralsetinib, samt forskningsstøtte til egen institusjon fra blant annet Roche.

LITTERATUR

- 1 Gainor JF, Curigliano G, Kim DW et al. Registration dataset from the phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2020; 38: 9515.
- 2 Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW et al. Efficacy of selpercatinib in in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 813–24.
- 3 Belli C, Anand S, Gainor JF et al. Progresses toward precision medicine in RET-altered solid tumors. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 6102–11.
- 4 Statens legemiddelverk. Godkjenningssøknad for legemidler til mennesker. Lest 22.3.2021.
- 5 Statens legemiddelverk. Søknad om compassionate use program. Lest 22.3.2021.
- 6 Nye Metoder. Retningslinje for bruk av nye legemidler før markedsføringstillatelse (MT). Lest 22.3.2021.
- 7 Schjesvold F, Stensvold A, Einarsson J et al. Hvorfor nektes kreftpasienter gratis medisin? *Aftenposten* 14.7.2020. Lest 22.3.2021.



Lytt til Tidsskriftets podkast

NY EPISODE HVER UKE

I Stetoskopet snakker vi med norske leger om aktuelle problemstillinger og ny forskning.

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

THURIDUR THORSTEINSDOTTIR

tuthor@vestreviken.no
Onkologisk seksjon
Drammen sykehus
Vestre Viken

ODD TERJE BRUSTUGUN

Onkologisk seksjon
Drammen sykehus
Vestre Viken

Kolangiokarsinom behandlet med tumoragnostisk legemiddel

Tumoragnostiske legemidler er legemidler rettet mot molekyllære forandringer i kreftceller uavhengig av tumors histologiske diagnose. Vi beskriver en kvinne i 30-årene med kolangiokarsinom med en forandring i genet for onkoproteinet tropomyosinreseptorkinase. Som en av de første som behandles med et tumoragnostisk legemiddel i Norge, viser hun nå fremgang under behandling med en tropomyosinreseptorkinasehemmer.

En tidligere frisk lite-røykende kvinne i 30-årene oppsøkte lege fordi hun følte seg sliten og hadde smerter i øvre del av buken. Hun ble utredet med blant annet CT-abdomen, som viste multiple metastasesuspekterte lesjoner opptil 12 cm i diameter i lever og forstørrede lymfeknuter i abdomen (figur 1a). Biopsi fra lever viste adenokarsinom. MR lever sannsynliggjorde diagnosen kolangiokarsi-

nom med affeksjon av nesten alle leverseg-
menter.

Det ble startet standard palliativ kjemoterapi med gemcitabin og cisplatin. Med tanke på mulig inklusjon i klinisk studie ble tumorvev analysert med nestegenerasjons-
sekvensering (NGS, Illumina Childhood Cancer Panel, Illumina, Hayward, USA), der det ble påvist en spesifikk genforandring, fusjonstranskriptet RNA-bindende protein med multipel spleising-nevrotrof reseptortyrosinkinase-3 (RBPMS-NTRK3).

Etter to måneder med cellegift ble det påvist progrediering i form av stigende tumormarkører, større lymfeknuter og økende ascites samt økende trøtthet og magesmerter. For kolangiokarsinom finnes ingen aktuell andrelinjebehandling, og det fantes ingen relevante kliniske studier å støtte seg på. Legemidler rettet mot tropomyosinreseptorkinase, såkalte TRK-hemmere, er foreløpig ikke vurdert av Beslutningsforum, men behandling kan unntaksvis innvilges av helseforetakets fagdirektør (1). På grunn av den påviste NTRK-fusjonen var det allerede før progredieringen søkt om behandling med TRK-hemmer under unntaksordning. Dette ble innvilget med medikamentet entrectinib, begrunnet med lav alder og stor sannsynlighet for effekt.

Pasienten kunne dermed raskt starte målrettet behandling. Entrectinibkapsler ble gitt i standard dose, 600 mg én gang daglig, og allerede etter fem dager rapporterte hun om bedret form, mindre mageproblemer og økt matlyst. Tumormarkøren CA125 (normalverdi < 35 kU/L) var på 45 kU/L ved oppstart av kjemoterapi og hadde økt til 685 kU/L ved progrediering. Etter én uke med entrectinib falt den, og innen innen tre uker var normale verdier nådd (figur 2).

CT-bilder tatt etter fem ukers behandling med entrectinib viste tydelig respons. Store konfluerende tumormasser sentralt i leveren var minket til 9,8 cm fra 11,7 cm før start av entrectinib, og en metastase i venstre leverlapp hadde blitt redusert fra 7,2 cm til 4,9 cm (figur 1b). Det var også tilbakegang av ascites.

Hun tolererte behandlingen relativt godt, men noen bivirkninger oppsto i form av trykkløse i bryst og lett forhøyet troponin I, urinretensjon, mild dysestesi, forstoppelse og dysgeusi.

På grunn av bivirkningene ble dosen etter seks uker redusert til 400 mg én gang daglig. Det ble utført koronarangiografi og ekkokardiografi, med normale funn. Etter kort tid med redusert dose ble troponinverdien normalisert, og trykkløelsen i brystet forsvant.

Urinretensjonen ble behandlet med mirabegron 50 mg én gang daglig, med god effekt.

Pasienten har undergått behandling i fem måneder og har nå god toleranse. Behandlingen vil fortsette så lenge kreftsykdommen er stabil, og hun vil bli fulgt opp med regelmessige kontroller.

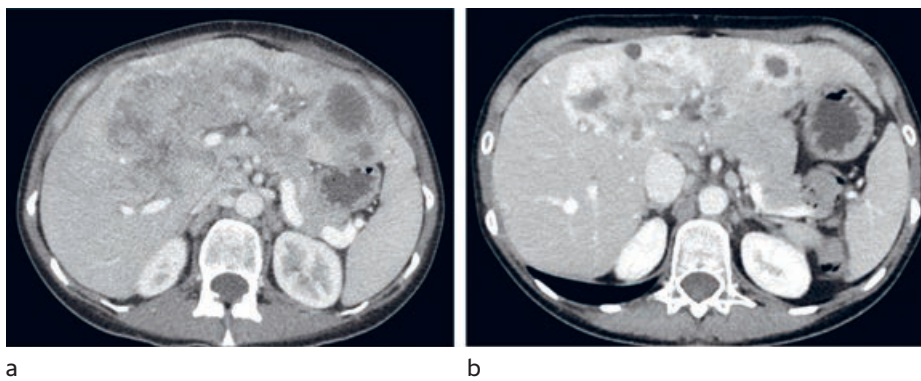
Diskusjon

Genrearrangering som involverer nevrotrofin-kinasegener (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*), er sjeldne, men kan forekomme med varierende hyppighet ved de fleste kreftformer, både hos voksne og barn, og er tidligere omtalt i Tidsskriftet (2). Ved noen sjeldne kreftvarianter påvises *NTRK*-fusjoner hyppig. Ved sekretorisk brystkreft, som utgjør ca. 0,15 % av all brystkreft, finnes slik genforandring hos over 90 %. Mens ved den vanlige ikke-sekretoriske brystkreftypen påvises *NTRK*-fusjoner kun hos 0,08 % (3).

Genrearrangeringen kan forårsake uttrykk av konstitutivt aktive fusjonsproteiner med tropomyosinreseptorkinase (TRKA/B/C), som er onkogene drivere av tumorvekst. Det er utviklet flere småmolekylære TRK-hemmere, deriblant entrektinib og larotrektrinib, som begge er godkjent til bruk av det europeiske legemiddelbyrået EMA (4, 5).

Både larotrektrinib og entrektinib er tyrosinkinasehemmere med effekt på TRKA/B/C-proteinet. Entrektinib har i tillegg effekt ved c-ros onkogen 1 (ROS1)- og anaplastisk lymfomkinase (ALK)-mutasjoner. Entrektinib, som ble valgt her, har indikasjon som monoterapi hos pasienter med solide tumorer med påvist *NTRK*-genfusjon, og der det ikke er tilfredsstillende behandlingsalternativer. Tid til progresjon er vist å variere betydelig, men median responsvarighet med entrektinib er rapportert å være ti måneder, men med vide konfidensintervall (5). TRK-hemmere gir betydelig mindre bivirkninger enn cellegift, men vektøkning og anemi er de hyppigst rapporterte bivirkningene ved entrektinib.

Det er begrenset med data på forekomst av *NTRK*-fusjon ved kolangiokarsinom. I en studie var forekomsten 0,36 % (6, 7). Testing av kreftpasienter for sjeldne genforandringer som *NTRK*-fusjon betinger bruk av nestegenerasjonssekvensering. Slike analyser blir ikke rutinemessig utført ved all kreft i Norge, men hos pasienter med få behandlingstilbud, og kanskje spesielt hos yngre pasienter, bør slik testing vurderes. Flere sykehus i Norge har nå nestegenerasjonssekvensering som del av sin



Figur 1 CT før (a) og fem uker etter oppstart (b) av behandling.

patologidiagnostikk, og innføring av denne metoden blir stimulert av politisk ledelse for å sikre persontilpasset behandling (8). Kostnader ved utvidet testing bør nok også vurderes opp mot sannsynligheten for betydningsfulle funn.

Så vidt vi har fått opplyst fra medikamentprodusentene, er vår pasient den første *NTRK*-positive kreftpasienten som mottar tumoragnostisk kreftbehandling i Norge. Kliniske studier har vist at slik behandling kan ha langvarig effekt hos pasienter med mutasjonen, uavhengig av tumorgruppe (4, 5). Alle som får målrettet kreftbehandling, vil før eller siden utvikle resistens. Det vil da være relevant å utføre molekylære analyser av rebiopsi for å finne årsaksmekanismen, som kan legges til grunn ved valg av ny behandling (9). Det foregår kliniske studier med nye TRK-hemmere

som kan være effektive når resistens oppstår. Dessverre er det ingen slike studier tilgjengelige i Norge nå.

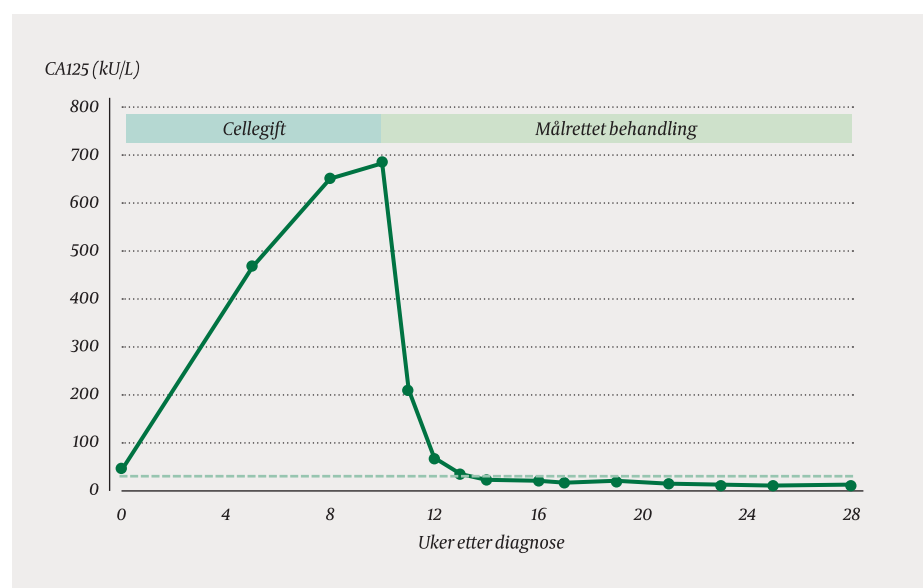
Vår pasient hadde svært rask respons og god toleranse for behandlingen, og det er å håpe at hun får langvarig nytte. Dette eksemplet viser betydningen av nestegenerasjonssekvensering av kreftsvulster og tilgang til tumoragnostisk kreftbehandling.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Vi takker Avdeling for bildediagnostikk, Avdeling for laboratoriemedisin og Avdeling for klinisk patologi ved Vestre Viken samt Seksjon for molekulærpatologi, Avdeling for patologi ved Oslo universitetssykehus for godt samarbeid.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 22.1.2021, første revisjon innsendt 25.3.2021, godkjent 26.4.2021.



Figur 2 Forløp av tumormarkøren CA125. Stiplet linje indikerer øvre normalområde.

THURIDUR THORSTEINSDOTTIR

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

ODD TERJE BRUSTUGUN

er dr.med., spesialist i onkologi og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir føl-
gende interessekonflikter: Han har mottatt foreles-
ningshonorar fra en rekke legemiddelfirmaer, inkludert
Roche som markedsfører entrectinib, samt forsknings-
støtte til egen institusjon blant annet fra Roche.

LITTERATUR

- 1 Nye Metoder. Unntaksordning. Lest 22.1.2021.
- 2 Børset M. Tumoragnostiske legemidler og framti-
dig kreftbehandling. Tidsskr Nor Legeforen 2019;
139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0005.
- 3 Pestana RC, Sen S, Hobbs BP et al. Histology-agnos-
tic drug development - considering issues beyond
the tissue. Nat Rev Clin Oncol 2020; 17: 555–68.
- 4 Hong DS, DuBois SG, Kummar S et al. Larotrectinib
in patients with TRK fusion-positive solid tumours:
a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials.
Lancet Oncol 2020; 21: 531–40.
- 5 Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in
patients with advanced or metastatic NTRK fusion-
positive solid tumours: integrated analysis of
three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020; 21: 271–82.
- 6 Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive
cancers. Ann Oncol 2019; 30: viii23–, 130.
- 7 Rosen EY, Goldman DA, Hechtman JF et al. TRK
fusions are enriched in cancers with uncommon
histologies and the absence of canonical driver
mutations. Clin Cancer Res 2020; 26: 1624–32.
- 8 Regjeringen.no. Sykehustalen 2021. Lest 22.1.2021.
- 9 Rohrberg KS, Lassen U. Detecting and targeting
NTRK fusions in cancer in the era of tumor agnos-
tic oncology. Drugs 2021; 81: 445–52.



Skal du sende inn et manuskript til Tidsskriftet?

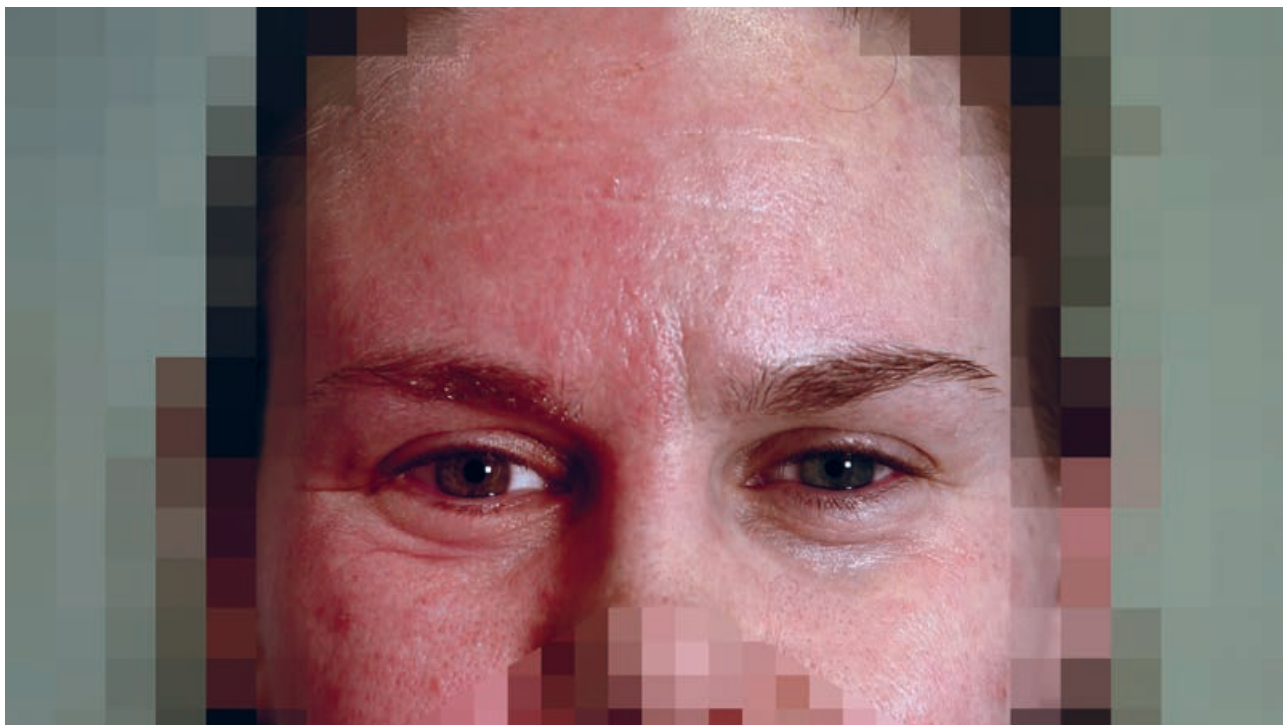
DET GLEDER VI OSS TIL Å MOTTA

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

Skjemaet finner du på tidsskriftet.no under
forfatterveiledning.

Ensidig rødme eller ensidig blekhet?

Video og engelsk oversettelse på tidsskriftet.no



Bildet viser miose, ptose og hemifacial anhidrose med blekhet på venstre side hos en tidligere frisk kvinne i 30-årene. Bildet og videoen er tatt etter en treningstur.

Pasienten ble henvist til nevrolog grunnet to måneders sykehistorie med ensidig ansiktsrødme. Klinisk undersøkelse avdekket lett miose, ptose, anhidrose og blekhet i venstre ansiktshalvdel, med skarp midtlinjegrense. Hun hadde ingen øvrige fokalnevrologiske utfall. Ved aktivitet ble hun rød på kinnet, dog kun over høyre ansiktshalvdel. Grundig utredning med gjentatte kliniske og radiologiske undersøkelser (kontrastforsterket MR av hjerne, hals, plexus brachialis og lungetoppene med angiografi) kunne ikke avdekke lesjoner i den okulosympatiske banen eller andre utløsende årsaker. Kliniske funn var forenlige med venstresidig Horner's syndrom.

Den okulosympatiske banen starter sentralt med 1. ordens nevron i hypothalamus og ender i ryggmargen (C8-Th3). Herifra fortsetter et preganglionært (2. ordens) nevron som ender i øvre cervikale ganglion på halsen, der det danner synapser med flere postganglionære (3. ordens) nevroner. Aksonene til disse ender blant annet i pupillen (1).

Årsakene til slik unilateral Horner's syndrom er tallrike, både godartede og ondartede, og de kan være lokalisert en rekke steder. Hos

opptil 1/3 forblir årsaken ukjent (2). Forekomsten er omtrent 2 %, og symptomene forblir permanente hos under halvparten av pasientene (3).

Ved affeksjon av 1. ordens nevron (oftest grunnet infarkt i laterale del av medulla oblongata) sees det vanligvis anhidrose i hodet, halsen, arm og overkropp på den affiserte siden. Den nedsatte svettesekresjonen overskygges imidlertid ofte av andre symptomer og tegn fra sentralnervesystemet. Påvirkning av preganglionære fibre (oftest av en tumor nær lungetoppen) kan gi Horner's syndrom med varierende grad av ipsilateral anhidrose, mens affeksjon av 3. ordens nevroner (oftest grunnet disseksjon av arteria carotis interna) sjelden fører til anhidrose. Dette skyldes at vaso- og sudomotoriske fibre til ansiktet følger a. carotis externa. De fleste pasienter med isolert Horner's syndrom har en lesjon av 3. ordens nevron.

Forskjellen i anisokorien er mer uttalt – eller mer synlig – ved dempet belysning og skyldes manglende innervasjon av musculus dilatator pupillae, mens ptosen skyldes manglende innervasjon av m. tarsalis. Avbrutt sympatisk innervasjon til ansiktets blodårer og svettekjertler vil kunne gi rødme på grunn av vasodilatasjon og tørrhet grunnet manglende svetteutsondring. Denervasjonen gjør imidlertid blodårene supersensitive for sirkule-

rende adrenalin, og derfor er vanligvis ansiktshalvdelen med den sympatiske defekten blekest, slik som i videoen.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Takk til Sindre Bondi for hjelp med videoopptak og bildebehandling.

Mottatt 16.4.2021, første revisjon innsendt 20.6.2021, godkjent 22.6.2021.

MARTON KÖNIG

makoni@ous-hf.no
er ph.d. og lege i spesialisering i nevrologi.
Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JEANETTE AIMEE KOHT

er ph.d., spesialist i nevrologi og overlege.
Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Alstadhaug KB. Ervervet Horner's syndrom. Tidsskr Nor Lægeforen 2011; 131: 950–4.
- 2 Patel S, Ilson PF. Acquired Horner's syndrome: clinical review. Optometry 2003; 74: 245–56.
- 3 Moster ML. Horner's Syndrome. I: Aminoff MJ & Daroff RB, red. Encyclopedia of the Neurological Sciences. 2. utg., Cambridge, MA: Academic Press, 2014: 610–2.

Metaanalyse: publikasjonsskjevhet

Noen kan fristes til å fortie studier som ikke har vist effekt eller, kanskje verre, med motsatt resultat av hva man håpet på.

I en metaanalyse slår vi sammen resultatene fra mange studier som er tilstrekkelig like til at et samlet resultat er av interesse. Da blir konklusjonen sikrere enn om vi bare ser på hver studie for seg. En systematisk gjennomgang av informasjon fra alle relevante studier er utgangspunktet for en fullgod metaanalyse. Hvis vesentlige studier mangler, enten fordi de er upublisert eller ikke tatt med av andre grunner, er det en risiko for at estimatet blir skjevt. Derfor er det viktig å gjøre rede for litteratursøk, inklusjons- og eksklusjonskriterier, datagrunnlaget og de statistiske metodene i metaanalysen, slik at andre kan etterprøve det som er gjort. Ikke all forskning blir enkelt og raskt publisert og siden inkludert i metaanalyser. Det er ikke utenkelig at studier med ikke signifikante resultater, studier med få deltagere eller presentert på andre språk enn engelsk, tar lengre tid å publisere eller forblir upubliserte. Studieregistrering er derfor et viktig tiltak mot publikasjonsskjevhet. En metaanalyse med publikasjonsskjevhet vil typisk gi en feilaktig høy effekt av behandlingen, fordi studier uten effekt av behandlingen ikke er funnet (1).

Statistiske analyser

Publikasjonsskjevheten gir ofte et gitt mønster i metaanalysen. Statistiske metoder kan «avsløre» dette og vise at noen studier sannsynligvis mangler. Trakteplott (engelsk: *funnel plot*) er kanskje den vanligste metoden for å granske publikasjonsskjevhet (figur 1). Man

forventer at store studier med høy presisjon gir resultater nær gjennomsnittet i metaanalysen, mens mindre studier med lavere presisjon fordeler seg jevnt og med større variasjon på begge sider av gjennomsnittet. Hvis effekten til de minste studiene bare er i en retning, typisk en positiv effekt av behandlingen, er dette et tegn på publikasjonsskjevhet. Trakteplottet bedømmes ofte visuelt.

Det finnes også statistiske metoder for å vurdere trakteplott med hensyn på publikasjonsskjevhet. Disse undersøker symmetrien med korrelasjons- eller regresjonsanalyse av effekten og presisjonen til studiene. «Ta bort og sette inn»-metoder (engelsk: *trim and fill*) gransker symmetrien i trakteplottet og justerer for evt. publikasjonsskjevhet ved å fjerne skjevheten og inkludere «fiktive» upubliserte studier. Prinsippet er kort fortalt å ta bort små studier som forårsaker asymmetri i trakteplottet, beregne et nytt gjennomsnitt, sett dem inn igjen sammen med fiktive studier med motsatt effekt og så beregne en endelig metaanalyse statistisk justert for publikasjonsskjevhet (2).

Andre metoder undersøker fordelingen av studiene i metaanalysen i forhold til deres sannsynlighet for publisering. F.eks. forventer man at store studier med lave p-verdier har større sannsynlighet for publisering enn små studier med høye p-verdier. Disse metodene er matematisk kompliserte og sjelden tilgjengelige i statistiske programpakker. Til slutt er det viktig å nevne såkalte arkivskuffemetoder (engelsk: *file drawer*). De forsøker å beregne antall utelatte studier som er nødvendige for vesentlig å endre resultatet i metaanalysen. Altså hvor mange (negative) studier synes å være gjemt i arkivskuffer (eller i skyen), og er dette antallet realistisk (2, 3)? Mange av disse metodene finnes i programpakken STATA

eller R, men SPSS har ikke tilsvarende funksjoner eller muligheter for metaanalyse.

På sporet av den tapte publikasjon

Man kan også granske publikasjonsskjevhet uten bruk av avanserte statistiske metoder. Endrer resultatene seg over tid, kan det tyde det på at studier med andre funn blir senere publisert, men kan også skyldes andre forandringer over tid som f.eks. endret behandlingseffekt. Hvis mulig, kan man forsøke å få tak i resultater fra upublisert forskning, noe som kan være enklere hvis studiene allerede er registrert. Er disse annerledes i forhold til de publiserte studiene? God kjennskap til forskningsfeltet, studieregistrering og direkte kontakt med andre forskere er viktig for å avdekke publikasjonsskjevhet. Selv med høy kvalitet til de enkelte studiene i en metaanalyse, vil en metaanalyse med publikasjonsskjevhet ha lav kvalitet. Et motto for upubliserte resultater kan være «mållaust liv har og ei mening» (4).

ARE HUGO PRIPP

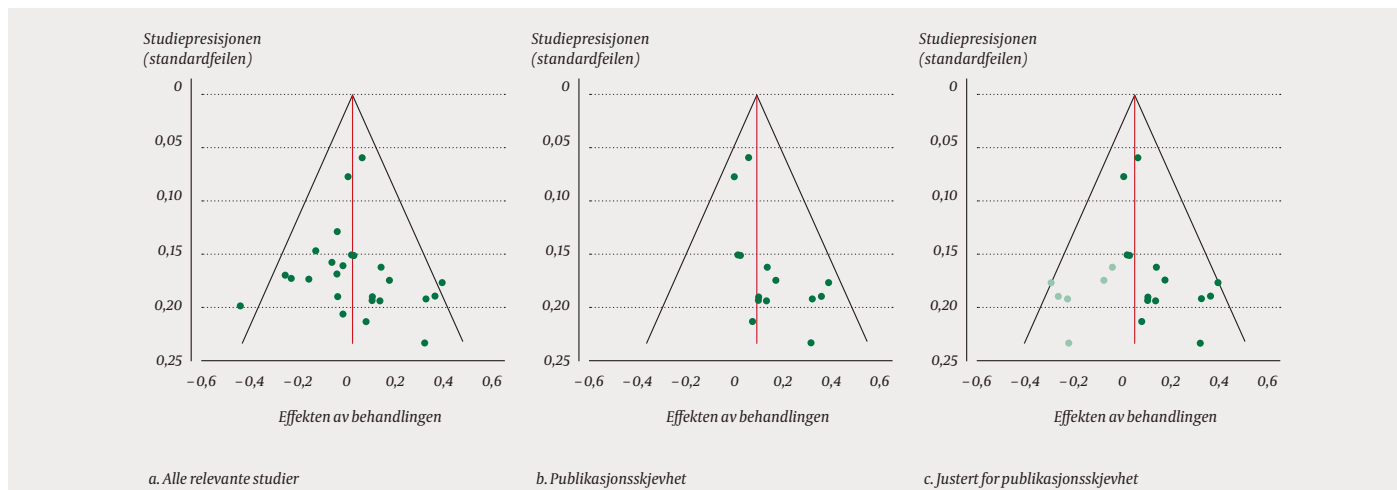
apripp@ous-hf.no

er forsker og biostatistiker ved Oslo senter for biostatistikk og epidemiologi, Forskningsstøtteavdelingen, Oslo universitetssykehus. Han er professor II ved Fakultet for helsevitenskap, OsloMet – Storbyuniversitetet.

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

LITTERATUR

- 1 Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1277–82.
- 2 Jin ZC, Zhou XH, He J. Statistical methods for dealing with publication bias in meta-analysis. *Stat Med* 2015; 34: 343–60.
- 3 Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT et al. Publication bias. I: Introduction to meta-analysis. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd, 2009: 277–92.
- 4 Skjæraasen E. Du ska ikke trø i graset. Oslo: Aschehoug, 1954: 64.



Figur 1 Tre trakteplott med henholdsvis alle relevante studier, publikasjonsskjevhet i utvalget av studier og etter statistisk justering for publikasjonsskjevhet med «ta bort og sette inn»-metoden.

V O L V O

Fremtiden er elektrisk.

Helelektriske Volvo XC40 Recharge er en kompakt SUV, med høy bakkeklaring, firehjulstrekk, mulighet for hengerfeste, og en rekkevidde på over 400 kilometer. XC40 Recharge er blant de tryggeste bilene vi har laget, og er designet for å gi deg en kraftfull og utslippsfri kjøreopplevelse.

Besøk volvocars.no eller ta kontakt med din lokale forhandler for et skreddersydd tilbud for Legeforeningens medlemmer.

VELKOMMEN TIL OSS



Den som venter...

Ali Watti (36) kom til Norge som nyutdannet lege i 2009. I seks år måtte han vente før asylsøknad og legepapirer var godkjent. Ventetiden brukte han på fjell og menneskerettigheter.

Utenfor sykehuset i Mo i Rana faller blikket mot grankledde åser og steile fjellsider i et ellers mykt landskap. Her møter jeg Ali Watti ved inngangen til akuttmottaket. Han bærer en hvit frakk for anledningen, men medgir at han til hverdags på travle vakter helst går uten. I dag er han i gang med spesialiseringen innen indremedisin, og bruker så mye tid han kan på sykehuset. Sykehusboligen er kun et steinkast unna, og for Ali dreier hele livet seg nå om jobben her i Mo i Rana.

Hvordan endte vi opp her?

La oss skru tiden tilbake. Før korona, før krigen brøt ut i Syria.

Den gang Ali vokste opp i en liten by med familie og venner rundt seg. Syv søsken, Ali i midten. En vanlig hverdag, langt unna det

bildet IS har skapt av Syria. Under ramadan ble barna tatt med på fredagsbønn. Ali opplevde en fredelig barndom der religion var en del av livet, men ikke alt.

– Jeg hadde en liberal muslimsk oppvekst. Religion var en del av tilværelsen. De fleste var muslimer, men noen var kristne. Vi eksisterte sammen. Vi så andre konfliktsoner bare på TV, det var fjernt fra vår virkelighet.

Det var fred i Syria da Ali tidlig på 2000-tallet valgte å reise hjemmefra og til Ukraina for å studere medisin. Egentlig ville han bli arkeolog, men faren ønsket ikke at sønnen skulle studere i fem år for å grave i jorda.

– I starten var jeg svært demotivert. Men etter det tredje året, da vi begynte å jobbe med folk, steg interessen. Hvert menneske er unikt og har mye i seg. Det er det veldig spennende å jobbe med. Slik er det fortsatt

– jeg liker å se på mennesker fra den siden der jeg kan lære noe av dem.

– Hvordan opplevde du forskjellene i Ukraina fra hjemme?

– Det er mange store forskjeller, blant annet innen religion. Men for meg er det viktig å fokusere på det vakre, det du kan lære av, og som gir deg fred på innsiden. I Ukraina kunne jeg sette stor pris på kirkenes for deres historie og arkitektur. Jeg velger å ikke fokusere på nasjonalitet eller religion for mye, særlig ikke hvis det går i negativ retning.

Fra cand.med. til asylsøker

Etter endte studier i Ukraina stod Ali overfor et stort valg om veien videre. Syria var ikke slik han hadde forlatt det. I 2009 var allerede en del endret til det verre, noe som vanskeliggjorde hjemreisen til Syria for en debat-



terende type som Ali. Han valgte derfor å ta med seg utdanningen sin og søke asyl i Norge.

– Jeg ønsket å bygge mitt eget liv. Det ville jeg ikke få gjøre hvis jeg reiste tilbake til Syria. Jeg var ikke politiker, men jobbet aktivt for menneskerettigheter, noe som i Syria på den tiden var ansett som kriminelt. Da krigen brøt ut i 2011, hadde Ali vært i Norge i ett år.

– Jeg hadde ingen idé om at det skulle bli så ille som det ble.

Etter ankomst til Norge skulle det ta tid før han fikk praktisere medisin. Han ventet to år, åtte måneder og 13 dager på første svar fra Utlendingsdirektoratet. Og heldigvis for Ali var det et med oppholdstillatelse. De neste årene gikk med til å få godkjent papirene på legeutdanningen.

– Det ble mye venting. Jeg kom hit med et håp. Jeg hadde legeutdanningen, men fikk ikke bruke den. Da måtte jeg velge å bruke ventetiden til å utvikle meg på en annen måte for å ikke miste håpet. Håpet er så sårbart. Å engasjere meg var også viktig for å ikke føle meg mindreverdig i samfunnet.

Ali har en klar idé om at som fremmed i et samfunn vil man naturlig møte en negativ innstilling. Men er du positiv selv, kan du få andre til å spille på ditt lag.

– Mitt mål var å være en del av samfunnet. Bidra så mye jeg fikk muligheten til å bidra.

Det var også slik han fant veien inn i den norske naturen. Han tok turløyperutdanning hos Bergen turlag og ledet flere turer til Galdhøpiggen. Paradoksalt nok fikk han raskt lisens til å lede nordmenn opp landets høyeste fjell – men ikke til å redde dem når de ble syke.

– Jeg har vært på Galdhøpiggen til sammen fem ganger, siste gang i skikkelig sol med blå himmel. Det gir sjelefred å se utover fjellvidda eller åpent hav, eller å sitte i et mørkt rom med peislyd og lukten av brennende ved. I disse omgivelsene kan jeg sitte i timesvis og rydde tankene.

«Jeg måtte velge å bruke ventetiden til å utvikle meg på en annen måte for å ikke miste håpet. Håpet er så sårbart»

Internasjonalt engasjement

Krigen i Syria brøt ut etter at Ali hadde kommet til Norge. Med sin bakgrunn så han det som sin plikt å bidra til informasjon i Norge. Derfor ble han en av grunnleggerne av Den Norske Syriakomite. I dag har aktiviteten



Alle foto: Christina Svanstrøm

avtatt, men fortsatt bruker han enhver mulighet til å fortelle om Syria.

Engasjementet for Syria har han også vært mer enn ord. Han har tre ganger reist dit som lege, og like mange ganger har han reist til Hellas for å bidra der hvor flyktningene får landkjenning i Europa.

Første reise til krigsherjede Syria var i 2017. Han skulle egentlig til Mosul i Irak, men en periode med våpenhvile åpnet for at han kunne komme seg inn over grensa til Syria.

– Den første reisen ble mer for kartlegging. De neste gangene dro jeg til flyktningleire og steder ødelagt av krig. Det var annerledes, både sikkerhetsmessig og på andre plan. Jeg ser på det som en unik erfaring, selv om det kunne vært livsfarlig.

– Du har valgt å ikke reise via noen organisasjon, men alene?

– Ja, jeg har valgt å reise som individ. Jeg

har bare én måned ferie i året, og den har jeg valgt å bruke på slike reiser. Jeg er fornøyd med å bruke min måned slik, men vil av sikkerhetsmessige årsaker ikke oppfordre andre til å gjøre samme valget.

Ali mener flere kan gjøre en individuell og betydningsfull innsats på trygg avstand.

– Man kan gjøre mye fornuftig om man organiserer det. Velger du å forske innen medisin, kan du finne kunnskap som også gagnar mennesker i krigsrammede områder. Å bidra til utstyr og medisiner er en annen betydningsfull oppgave.

– Kunne du tenke deg å jobbe mer internasjonalt?

– Ja, veldig. Jobben her i Norge er stabil og god. Men på feltarbeid gjør du også mye mer enn bare å være lege. Derfor er jeg lei av korona – det er to år siden jeg kunne reise utenlands. Før restriksjonene på reise hadde

jeg planer om å dra til Bosnia. Der lever mange flyktninger under vanskelige kår. Men det er blitt med planleggingen, enn så lenge.

– Nok en gang må du vente. Hvordan holder du fast på motivasjonen?

– Det finnes mange mennesker som gjør vidunderlig arbeid i verden, men ofte ser vi ikke dem. Jeg prøver å lete etter slike mennesker. Hvis det er et menneske som risikerer livet ved å si sin mening, da må vi finne og heie på den personen. Det gir motivasjon. Jeg ser på alt som skjer i verden som en mulighet til å utvikle meg.

– Hvor er du om ti år?

– Jeg vet ikke hvor eller hva. Men jeg har konkrete drømmer. Mange har både mentale og fysiske skader etter krigen i Syria. Jeg skulle ønske det ikke var nødvendig, men jeg håper at jeg om ti år har kunnet bidra aktivt til både mental helse og økt tilgjengelighet av proteser i Syria. Som en grunnmotivasjon tror jeg på en sunn psykiske helse for at hverdagen skal være enklere å takle. Deprimerte mennesker klarer ikke å ha håp for i morgen. Og Syria trenger håp.

Seier i Språkrådet

I Norge åpnet Ali Watti for første gang øynene opp for politikk. I Bergen engasjerte han seg i integrering, menneskerettigheter og internasjonal politikk. I årene siden har han hevet stemmen i debatten om krigen i Syria, IS og fremmedkrigere.

– Å tørre å heve stemmen var enkelt, fordi jeg sier meninger jeg tror på med bakgrunn i research og egne opplevelser. Når jeg da uttaler meg midt i en polarisert debatt, får jeg kritikk fra begge sider. Men jeg tåler banning og hets når jeg er bevisst på hva jeg sier. Hvis jeg gir opp, vinner de. Så da prøver jeg heller å diskutere. Det er bedre å bygge bruer, selv om det koster både energi, humør og fritid.

En viktig seier for Ali var da han fikk medhold i Språkrådet når det gjaldt omtalen av barna til dem som reiste fra Norge til Syria for å delta i krigen på IS sin side.

– Norske medier omtalte fremmedkrigere som syriafarere og deres barn som syriabarn. Jeg har vært veldig bevisst på at vi ikke kan si det, for da stempler vi hele landet.

Etter gjentatte kontakter med media direkte sendte Ali et brev til Språkrådet. De ga ham medhold i at et det riktige ordet var fremmedkrigere.

– Endelig var det en språkinstitusjon som var enig med meg, og NRK måtte slutte å bruke begrepet.

For Ali eksemplifiserer saken ideen om



ALI WATTI

Født 1985

Cand.med., The Ukrainian Medical Stomatological Academy 2009

Praktikant, Ressurssenter om vold, traumatisk stress og selvmordsforebygging, Vest 2013–15

Programrådgiver for flyktninger 2015

Hospitantlege, Haukeland universitetssjukehus 2016

Forskerassistent, Nasjonalt kompetansesenter for migrasjons- og minoritetshelse (NAKMI) 2017

Diverse vikariater fastlege/turnuslege/sykehjemslege 2018–19

Stipendiat, Det psykologiske fakultetet, Universitetet i Bergen 2019

Turnustjeneste, LIS1-lege 2019–20

Lege i spesialisering i indremedisin 2021–

hver enkelts ansvar for og mulighet til å påvirke.

– Jeg har snakket med syrere og mener at de bevisst må vise folk at de ikke er enig med ordene syriafarere/syriabarn. Det betyr noe for hvordan de blir betraktet. I alle fall er jeg fornøyd med at lille meg klarte å vende om Språkrådet. Det var en seier.

«Hvorfor kan ikke jeg være brobygger for andre for at de skal oppnå stabilitet?»

«Fredspriskandidaten»

Da Ali Watti først kom til Mo i Rana, var det som turnuslegevikar på Rana lokallmedisinske senter høsten 2018. I jobben startet han to dager etter intervjuet og flyttet direkte fra Bergen opp til stedet han ikke visste noe om fra før. Beslutningen om å si ja ble starten på alt som har ledet ham videre til der han er i dag. Etter fastlege- og sykehjemsvikariat fikk han omsider tilbud om turnustjeneste i Mo i Rana.

Kollegaene både på Helgelandssykehuset og fastlegekontoret omtaler Ali som en som sier ja og ikke vet hva godt han kan gjøre for andre.

– Du ble kåret til årets fredspriskandidat på fastlegekontoret før jul. Hva tenker du om hvordan kollegaene dine ser deg?

– Det er hyggelig å høre at jeg gjør noe bra, men det viktige for meg er min egen samvittighet. Jeg trives aller best i kulissene. Når jeg legger meg om kvelden, vil jeg kjenne at jeg ikke har sviktet de grunnleggende årsakene til å eksistere på jord. Det er viktig å ha en ren samvittighet og kjenne på at det jeg gjør betyr noe.

Hvilken spesialisering han ender opp med, vet han ikke. Indremedisin er det riktige første sporet – så blir veien til etter hvert. Det viktigste for Ali ligger i legegjeringen og mulighetene som følger menneskemøtene.

– Alle leter etter stabilitet. Hvorfor kan ikke jeg være brobygger for andre for at de skal oppnå stabilitet? Jeg har flyktet mye. Jeg vet hva det vil si å være glemte. I nødsituasjoner er det veldig tungt. Som leger kan vi ikke endre livet og hverdagen for alle, men vi kan bidra til å gi håp.

CHRISTINA SVANSTRØM
christina@svanstrom.no

Pasient, du lyver!

Noen pasienter velger å tilpasse sin egen sykehistorie.

Overfor enkelte pasienter har jeg tatt meg selv i å tenke «pasient, du lyver!», selv om jeg neppe har like rettmessig grunn til en slik anklage som mor Åse i Peer Gynt. Den noe urovekkende tanken kommer for eksempel i møte med en pasient som svarer på om medisinen er tatt som forskrevet, eller som hevder å ikke ha røykt på flere år selv om gullige fingre og sterk røyklukt antyder noe annet. Om min indre anklage er rettmessig eller ikke, vil sannsynligvis variere, men studier har vist at overraskende mange pasienter holder tilbake informasjon, fordreier egen sykehistorie eller rent frem lyver for legen (1). Hva er det som får pasientene til å tilpasse egen sykehistorie eller symptomer når de snakker med legen?

Feilsiteringer og diagnoser i pasientjournalen eller misforståelser hos pasienten eller legen er selvsagt mulige forklaringer, men i flere tilfeller tror jeg det er en mer eller mindre bevisst handling fra pasientens side. For eksempel kan pasienten underslå hvor mye alkohol hen drikker, kanskje fordi hen synes det er flaut eller ønsker å unngå legens moralske dom. Andre kan overdrive hvor mye de trener eller antallet grønnsaker de spiser for å fremstå som «flinke». I lys av feriebeskrivelsene og bildene som deles i sosiale medier, er ikke dette unikt for kommunikasjonen mellom lege og pasient.

«Hva er det som får pasientene til å tilpasse egen sykehistorie eller symptomer når de snakker med legen?»

Sosiale medier og internett har også gjort det lettere for pasienter å finne informasjon om sykdommer og hvilke symptomer legen spør etter for å stille en diagnose. Diagnosen kan i neste rekke føre til en utredning eller behandling som pasienten ønsker, og dette ønsket påvirker hvordan pasienten svarer på legens spørsmål. Tilsvarende, i forskningens verden, kan potensielle studiedeltakere velge å svare slik de tror de skal for å oppfylle kriteriene for å være med i studien.

I andre tilfeller tilpasser pasientene sin egen sykehistorie og symptomer for å unngå en diagnose, behandling eller anbefaling. Et småhumoristisk eksempel var en tydelig treningsivrig person som kom haltende til meg med ønske om smertestillende tabletter samtidig som han presiserte at smertene ikke var så ille. Senere i samtalen kom det fram at pasienten skulle løpe maraton noen dager senere og derfor ikke ville høre noen anbefaling fra legen om å hvile. Pasienten ville neppe ha dødd om denne informasjonen forble skjult for legen, men dessverre kan pasienter velge å holde tilbake opplysninger som de har lest seg til at kan tyde på en alvorlig, dødelig sykdom.

Samtidig skal man ikke glemme at de fleste pasientene viser oss stor tillit i hva de forteller fra privatlivet, som hvordan avførings- eller seksualatferden har vært den siste tiden. Mange synes det er flaut eller tabu å snakke om slike tema, og legen er kanskje den første og eneste som får vite hva pasienten opplever. For å unngå at andre ved legekontoen får kjennskap til det pinlige pasienten vil snakke med legen om, er det noen som bestiller time for relativt trivielle plager, som en ukomplisert urinveisinfeksjon. I beste fall sier pasienten hva hen egentlig kommer for ved begynnelsen av konsultasjonen. Andre virker å vente til senere i konsultasjonen eller like før hen skal til å forlate kontoen – det såkalte dørklinkefenomenet.

«Enkelte elementer som kjønn og alder kan jeg ikke gjøre så mye med, men hvordan jeg kommuniserer og inviterer til tillit, er det fullt mulig å endre»

I noen tilfeller virker det som om pasienten aldri kommer over terskelen for å snakke om det som virkelig plager eller bekymrer hen. For eksempel hadde jeg en kvinnelig pasient som i konsultasjonen aldri helt uttrykte hvorfor hun hadde bestilt legetime. Hun fortalte at kroppen fungerte som den skulle og hun syntes hverdagen var finfin. I ettertid har jeg lurt på om det var noe med meg som stoppet pasienten fra å dele hele sykehistorien. Enkelte elementer som kjønn og alder kan jeg ikke gjøre så mye med, men hvordan jeg kommuniserer og inviterer til tillit, er det fullt mulig å endre.

Her ligger kanskje noe av grunnen til at enkelte pasienter fordreier eller lyver om egen sykehistorie: De mangler tillit til at legen ikke vil være dømmende overfor pasientens atferd eller empatisk overfor pinlige symptomer. Andre kan mangle tillit til at legen vil identifisere alvorlig sykdom eller tilby dem riktig behandling for sine plager.

Kanskje jeg bør tenke over hvorfor pasienten skal ha tillit til meg når jeg ikke har tillit til hen neste gang jeg tenker «pasient, du lyver!».



FREDERIK EMIL JUUL

fejuul.medisin@gmail.com

er lege og forsker i forskningsgruppen Klinisk effektforskning ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Foto: Jon Olav Nesvold

LITTERATUR

- 1 Levy AG, Scherer AM, Zikmund-Fisher BJ et al. Prevalence of and factors associated with patient nondisclosure of medically relevant information to clinicians. JAMA Netw Open 2018; 1: e185293.

Sykehuslegers arbeidstid er i endring

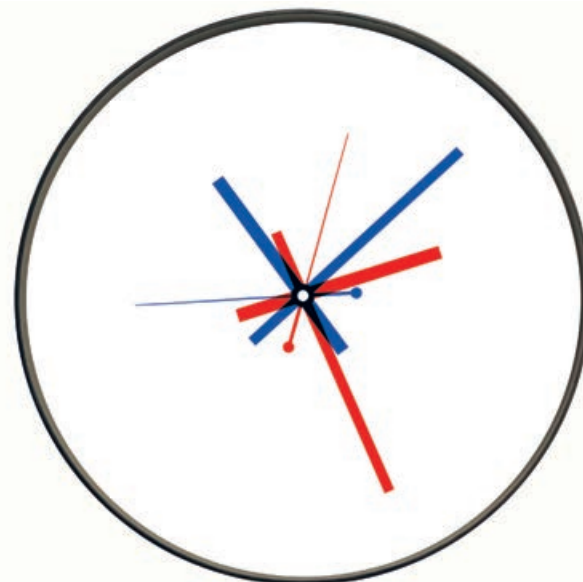
Arbeidstiden blant sykehusleger endres, viser en ny studie med tall fra 2010–19. Utviklingen viser at LIS-leger jobber litt mindre, mens legeledere jobber mer.

LEFO – Legeforskningsinstituttet har siden 1994 gjennomført regelmessige spørreskjemaundersøkelser blant et representativt utvalg av yrkesaktive leger i Norge. Et gjennomgående tema har vært egenrapportert arbeidstid (1, 2). I en ny studie har vi undersøkt arbeidstiden til leger i spesialisering (LIS), overleger og leger i lederposisjoner for perioden 2010–19 (3).

Vi fant en tendens til nedgang i antall deltidsarbeidende leger for begge kjønn, både blant LIS-leger (menn: fra 6 % til 1 %; kvinner: fra 14 % til 2 %), overleger (menn: fra 9 % til 1 %, kvinner: fra 14 % til 7 %) og legeledere (menn: fra 1 % til 0 %; kvinner: 0 %). Det var en tilsvarende økning i ukearbeidstid. Andelen leger som jobbet over 48 timer per uke, varierte mellom stillingskategoriene. Andelen LIS-leger som jobbet mer enn 48 timer per uke gikk ned for begge kjønn (menn: fra 26 % til 19 %; kvinner: fra 11 % til 7 %). For overlegene var det ingen endring (menn: 33 %; kvinner: fra 19 % til 18 %), mens den økte for legeledere (menn: fra 49 % til 58 %; kvinner: fra 36 % til 45 %). Overleger og legeledere hadde lengre arbeidsuker enn LIS-leger (3).

«En god balanse mellom arbeid og privatliv blir stadig viktigere i det moderne samfunnet, også for norske leger»

Sykehusleger har noe kortere arbeidsuker enn kolleger i andre europeiske land. Strengere arbeidstidsregulering og mer hensyn til familieliv i Norge er viktige faktorer (1, 2). I en studie av tyske sykehuslegers arbeidsforhold i 2019 hadde en stor andel av legene arbeidsuker på mer enn 48 timer, særlig leger i lederposisjon (76 %) og LIS-leger (71 %). Blant tyske overleger arbeidet 43 % mer enn



Illustrasjon: triocean / iStock. Tilpasset av Tidsskriftet.

48 timer i uken. Der økte andelen leger som arbeidet deltid (< 40 timer) fra 15 % i 2013 til 26 % i 2019. Dette kan tyde på at de tyske legene ønsker mer tid til privatliv og familie (4).

En god balanse mellom arbeid og privatliv blir stadig viktigere i det moderne samfunnet (5), også for norske leger (6, 7). Arbeidsuker på mer enn 48 timer synes for de fleste å øke misnøyen med jobb-hjem-balansen og risikoen for egne helseplager (8). Kontroll over arbeidstiden er dessuten viktig for pasientsikkerheten og for god kommunikasjon med pasienter og kolleger.

JUDITH ROSTA

judith.rosta@lefo.no

er seniorforsker ved LEFO – Legeforskningsinstituttet.

LITTERATUR

- 1 Rosta J, Aasland OG. Weekly working hours for Norwegian hospital doctors since 1994 with special attention to postgraduate training, work-home balance and the European working time directive: a panel study. *BMJ Open* 2014; 4: e005704.
- 2 Rosta J, Aasland OG. Legers arbeidstid og tid til pasientarbeid i perioden 1994–2014. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 1355–9.
- 3 Rosta J, Isaksson Rø K. Overlegenes arbeidsforhold og helse i perioden 2010–2019. *Overlegen* 2021; 21: 21–4.
- 4 Institut für Qualitätsmessung und Evaluation (IQME). Ergebnisbericht der Mitgliederbefragung 2019. Lest 21.6.2021.
- 5 Hamilton C. Downshifting in Britain: A sea-change in the pursuit of happiness. The Australia Institute 1.11.2003. Lest 21.6.2021.
- 6 Bååthe F, Rosta J, Bringedal B et al. How do doctors experience the interactions among professional fulfilment, organisational factors and quality of patient care? A qualitative study in a Norwegian hospital. *BMJ Open* 2019; 9: e026971.
- 7 Fimland SK, Kjenås AS, Rø KI et al. Medisinstudenters holdninger og forventninger til fremtidige arbeidsvilkår. *Tidsskr Nor Legeforen* 2019; 139. doi:10.4045/tidsskr.19.0185.
- 8 Messenger J. Working time and the future of work. ILO Research Paper Series no. 6. Genève: International Labour Organization (ILO), 2018. Lest 21.6.2021.

Mutasjoner som endrer proteinets funksjon

Uttrykkene *loss of function-mutasjon* og *gain of function-mutasjon* bør få norske avløserord. Vi foreslår henholdsvis *funksjonstapsmutasjon* og *funksjonsøkningsmutasjon*.

Genetiske og andre biologiske fenomener kan av mange oppfattes som vanskelige å forklare og vanskelige å forstå. Engelske faguttrykk som betegner slike fenomener, kan stå i veien for god forskningsformidling på norsk, både når fagfolk og allmennhet er målgruppen (1).

Mutasjoner i alle organismer, inkludert mennesker og mikroorganismer, kalles gjerne *loss of function-mutasjoner* eller *gain of function-mutasjoner*. Hva betyr disse uttrykkene, hvilke funksjoner er det snakk om, og er det mulig å etablere norske avløserord?

Ulike former for mutasjoner

Loss of function-mutasjoner er mutasjoner som fører til et ikke-funksjonelt protein eller at proteinet helt bortfaller (2). Dette er den vanligste formen for mutasjoner, og slike mutasjoner ligger bak en lang rekke genetisk betingede sykdommer.

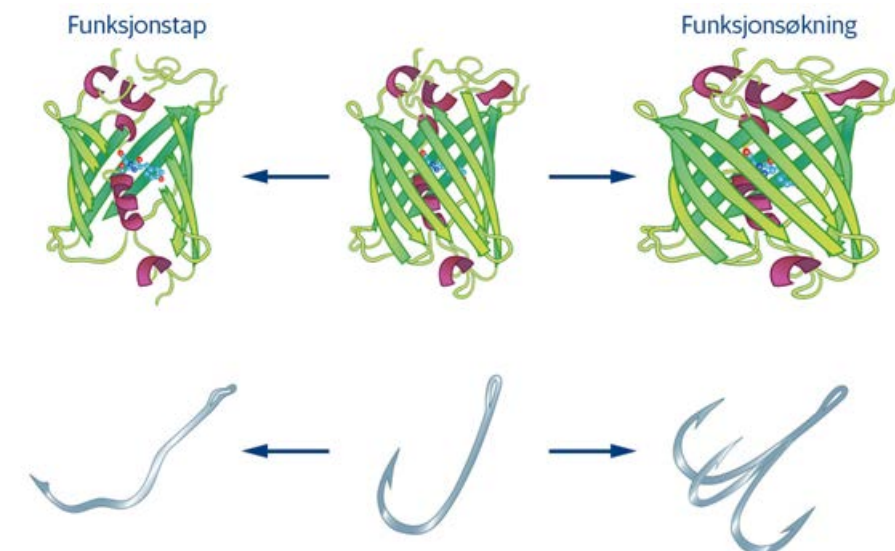
Motsatsen, *gain of function-mutasjoner*, er mutasjoner som fører til økt mengde protein eller et protein med en helt ny funksjon (2). Slike mutasjoner kan aktivere kreft-induserende onkogener og har også vært knyttet til flere syndromer. Hos virus og andre mikroorganismer kan mutasjonen endre deres virulens.

Uttrykket *gain of function mutation* har vært i bruk lenge – første treff i PubMed er fra 1981 – og det brukes mye, også i norske tekster. I en lærebok om klinisk genetikk har en av oss (BP) forklart *gain of function* som *økt funksjon* (3), mens Store norske leksikon kaller det *å få ny funksjon* (4). I fire artikler i Tidsskriftet står uttrykket forklart som henholdsvis *skadelig tilleggfunksjon* (5), *ny biologisk funksjon* (6), *toksisk funksjonstilgangseffekt* (7) og *ny funksjon det ikke normalt har* (8).

Oss bekjent er det ingen som har brukt norske avløserord for noen av disse mutasjonsformene.

Aktuelle norske avløserord

Å finne norske avløserord for engelske faguttrykk er ofte lettere enn det mange tror (9). Ved å bruke en enkel nettoversetter som



Figur 1 Modellen i midten viser et protein. En mutasjon i genet som koder for proteinet kan føre til at proteinet endrer seg (eller bortfaller) og lider et funksjonstap (til venstre). En mutasjon kan også føre til et protein med en kvantitativ eller kvalitativ funksjonsøkning (til høyre). Illustrasjon: Illumedic

Google Translate får man raskt bekreftet den mest nærliggende oversettelsen av de tre enkeltordene i uttrykket *loss of function mutation*, nemlig *tap*, *funksjon* og *mutasjon*. En norsk oversettelse gir da seg selv: *funksjonstapsmutasjon*.

Samme øvelse for uttrykket *gain of function mutation* gir disse oversettelsene av enkeltordene: *gevinst*, *funksjon* og *mutasjon*. Vi kjenner *gain* fra uttrykket *net gain* = nettogevinst. I ordbøker står *gain* dessuten forklart som *fordel*, *fortjeneste*, *nytte*, *økning* og *profitt*, hvorav de fleste har mest relevans innen økonomi (10). Men ordet brukes også i betydningen *fremskritt*, *forbedring* og *fremgang* (11).

Både *gain* og *gevinst* gir altså positive assosiasjoner, noe som ikke passer særlig godt for mange *gain of function-mutasjoner*. Tanken bak uttrykket er nok at mutasjonen har ført til en gevinst eller økning i proteinets funksjon. For et individ med et mutert gen som fører til kreft eller annen sykdom, derimot, vil mutasjonen være negativ. *Gain of function-mutasjoner* som gjør mikroorganismer mer smittsomme, kan være en gevinst for mikroorganismen, men ikke for menneskeheten. *Gain* og *gevinst* kan kanskje være nøytrale ord i en snever vitenskapelig sammenheng, men ikke alltid i en klinisk eller samfunnsmedisinsk sammenheng.

Eufemisme

Laboratorieforskning der man manipulerer virus og bakterier for bl.a. å øke deres smitt-

somhet og dødelighet, kalles på engelsk for *gain of function research*, ofte forkortet til *GoF research*. Denne forskningen er svært kontroversiell, også blant forskere (12), og noen mener at en lekkasje fra et viruslaboratorium i Kina som driver slik forskning, kan være opphavet til koronapandemien (13).

Formålet med slik forskning kan være prisverdig, som å oppnå mer kunnskap om generelle molekylære mekanismer og for å utvikle vaksiner og legemidler. Men forskningen kan også brukes til å utvikle biologiske våpen, og risikoen for utilsiktet spredning kan ikke neglisjeres. I en slik sammenheng må uttrykket *gain of function* betraktes som en eufemisme, dvs. en forskjønnende omskriving.

Oversettelse og avløserord

Det er derfor mer krevende å finne en god oversettelse av *gain of function mutation* enn for *loss of function mutation*. Uttrykket er i utgangspunktet ikke særlig godt. Det skyldes særlig ordet *gain*, som kan ha mange betydninger. Når man skal oversette et dårlig engelsk faguttrykk, bør man vokte seg for å forbedre det – det vil mer være å lansere et helt nytt uttrykk enn å lansere en oversettelse. Norske avløserord bør ligge så tett opp til originalen som mulig, og enkle og vanlige brukte ord bør foretrekkes fremfor kompliserte og lite brukte.

Vi har kommet til at det norske ordet som best formidler betydningen av *gain* i denne sammenheng er *økning*; endringen

går i motsatt retning av *loss* = *tap*. Ordet *økning* er dekkende både for en kvantitativ funksjonsøkning og for en kvalitativ funksjonsøkning, der proteinet får en ny funksjon (Figur 1).

Vi foreslår derfor *funksjonsøkningsmutasjon* som et egnet norsk avløserord for *gain of function mutation*. Noen kan synes at det er litt langt (24 tegn), men det gjelder jo også originalen (25 tegn med mellomrom).

Vi takker Erlend Hem for gode innspill.

PETTER GJERSVIK

petter.gjersvik@medisin.uio.no
er spesialist i hud- og veneriske sykdommer, professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, og medisinsk redaktør i Tidsskriftet.

BENEDICTE PAUS

er spesialist i medisinsk genetikk, overlege ved Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus, og professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

LITTERATUR

- 1 Gjersvik P. Alt som kan sies på engelsk, kan sies på norsk. Tidsskr Nor Lægeforen 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0260.
- 2 Mendelow B, Ramsay M, Chetty N et al. red. Molecular medicine for clinicians. Johannesburg: Wits University Press, 2019.
- 3 Paus B. Klinisk genetikk: en innføringsbok. Oslo: Gyldendal akademisk, 2009: 92.
- 4 Martinsen L, Brøgger A. Mutasjon. I: Store norske leksikon. Lest 26.4.2021.
- 5 Bindoff L, Gilhus NE. Arvelige muskelsykdommer. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 2588–92.
- 6 Kleppe R, Knappskog PM, Haavik J. Hvorfor mutasjoner gir sykdom – et proteinkjemisk perspektiv. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2717–20.
- 7 Heiberg A, Ruud E. Ny kunnskap gjør ikke alltid verden enklere. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 3256–7.
- 8 Heiberg A. Huntingtons sykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 2008; 128: 2214–7.
- 9 Gjersvik P. Norske faguttrykk fremfor engelske: Hvorfor så vanskelig, hvorfor så lett? Michael 2021; 18 (suppl 26): 68–73.
- 10 Gain. I: ordnett.no. Lest 26.4.2021.
- 11 Neomorphic. I: Oxford English Dictionary. Lest 26.4.2021.
- 12 Jakobsen HØ. Spredningsfare. Morgenbladet 7.11.2014: 8–12. Lest 26.4.2021.
- 13 Frøland SS. Frankenstein i viruslaboratoriet. Aftenposten 24.4.2021: 32–3. Lest 26.4.2021.



Abonner på Tidsskriftets nyhetsbrev

HOLD DEG OPPDATERT

Ønsker du å motta vårt nyhetsbrev en gang i uken?

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

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

Misbruk av diagnose

I utgave 2/1930 etterlyste en innsender at legene måtte være mer varsomme når de satt diagnoser; i dette tilfellet grå stær. Det kommer nemlig ingenting godt ut av å skremme pasientene unødig! Han sammenligner problemstillingen med å skremme ellers «vel tilfredse eldre mennesker» med «spøkelset» åreforkalkning (Tidsskr Nor Lægeforen 1930; 50: 71–2).

JULIE DIDRIKSEN

julie.didriksen@tidsskriftet.no
Tidsskriftet

Misbruk ikke diagnosen «grå stær». Bruk et evfemistisk uttrykk.

Av Harald G. A. Gjessing, Drammen.

I årenes løp har det ikke så sjelden hendt mig, at patienter i 50–60 års alderen er kommet aldeles vettskremt, fordi de av sitt hjemsteds læge har fått høre, at de har «grå stær». Ved undersøkelsen er der ganske riktig funnet mer eller mindre utviklet incipient katarakt. Men som regel er denne på langt nær ikke såpass utviklet at en operasjon har vært nær forestående.

I slike tilfelle å ville si mot den læge, som ganske riktig har stillet kataraktdiagnosen, vilde være både medisinsk uriktig og ukollegialt. — På den annen side må man ta hensyn til patientenes opskakede psykiske tilstand. For mange står jo begrepet «grå stær» nesten i samme klasse som spøkelset «åreforkalkning», som i denne overhåndtagende blodtrykksmålingens tidsalder holder på å ta livsmotet og livsgleden fra så mange helt friske og for øvrig vel tilfredse eldre mennesker. — Det har derfor ofte vært meget vanskelig å få overbevist klientene om, at ganske visst har deres læge rett, når han har sagt, at de har «begynnende stær»; men foreløpig er det «bare almindelige aldersfordunklinger» i øinene, som «man for tiden ikke skal bry sig om».

Det er jo, som kollegene vil vite, for det første en hel del ekte stærformer, som er medfødt og helt stasjonære eller som ialfall ikke før i den aller høieste alderdom har tendens til å vokse og gjennomsette linsen. Disse vil som regel ikke genere synet synderlig mere i høiere alder enn i ungdommen uten for så vidt som aldersmiosen kan spille en rolle. — Det er derfor spørsmål om man overhodet skal kalle disse former — hvis



Illustrasjon: Wellcome Collection, lisensiert under PDM

kliniske bilde karakteriseres vesentlig ved dråpeformen samt skiktstæren — for «stær» — coram publico. Den almindelige senile grå stær utgår visstnok som regel fra linse-suturene og har derfor mer eller mindre radiær eller diffus karakter. — Her er ikke plassen til å gå i detaljer med hensyn til kataraktens kliniske bilde, som visstnok vil være leserne vel kjent.

«På den annen side må man ta hensyn til patientenes opskakede psykiske tilstand»

Hvor lægen hos en patient med forholdsvis godt syn påviser endel fordunklinger i linsen og NB! har utelukket glaukom som årsak til synsnedsettelsen! gjør han av hensyn til patientens sinnsro rettest i — først å tale om «alderen» som sannsynlig årsak

hertil. Når disse linseopaciteter er øket og synet derved er sunket, er tiden inne for å nevne «fordunklinger» — gjerne med tilføielse «i linsen» som er grunnen til det svekkede syn. Og først, når patienten så å si selv er inne på stærdiagnosen, bør man fortelle ham, at han har «grå stær, som er operabel». — Om man vil — for å hytte sitt eget skinn — bak patientens rygg underrette hans nærmeste omgivelser med hensyn til den virkelige lidelse, får bli enhver læges egen sak å avgjøre.

Så kollegiale og samvittighetsfulle, som de norske læger hittil alltid har vært, skulde det ikke være å frykte, at kollegene hverken fra eventuelt spesialistisk eller annet hold skulle tape noget ved å spare sine klienter for en ofte i årevis unødig psykisk påkjenning. Vi vet alle, at en katarakt ikke er sjelden — selv om den progredierer — kan ta decennier, før den blir såpass matur, at man går til operasjon.

Lars Leksell – stereotaksiens far



HJÄRNOR OCH HJÄRTAN

Tommy Bergenheim,
Åsa Bergenheim
*Lars Leksell Neurokirurgen
Innovatören Humanisten.*
342 s, ill. Stockholm: Carls-
son Bokförlag, 2021.
Pris SEK 260
ISBN 978-91-890-6350-1

Boken henvender seg til nevrokirurger, spesielt gammaknivkirurger, og den som er interessert i medisinsk historie. Også ikke-medisinere vil kunne ha glede av denne biografien om den verdenskjente svenske nevrokirurgen Lars Leksell.

Boken er bygget opp kronologisk og beskriver Leksells liv fra hans fødsel i Fässberg, Sverige i 1907 frem til hans død i Sveits

i 1986. Boken er rikt illustrert med fotografier, hans innovasjoner og avisutklipp. Teksten er detaljert og faglitterær med over 650 referanser.

Forfatterekuppet er professor emeritus i henholdsvis nevrokirurgi og pedagogikk, og Tommy Bergenheim har som nevrokirurg brukt Leksells nyvinninger. Sammen gir de leseren en i overkant grundig beskrivelse av livet til Leksell, inkludert historier om forfedre, foreldre, kjærester, ektefeller, den dypt elskede Ludmilla, barn og kollegaer. Vi får innsyn i oppvekst, utdanning og privatliv, i tillegg til hans yrkesaktive liv som nevrokirurg, forsker og innovatør. Alt farges med historiske detaljer.

Leksell er perfeksjonist og jobber utrettelig med å forbedre nevrokirurgien for å minimalisere det kirurgiske traumat. Han elsker det estetisk vakre, men også fart, biler, motorsykler og båter. Han er lidenskapelig i sitt forhold til kvinner og opptatt av etikk og menneskelivets ukrenkelige verdi. Forfatterne formidler hvordan en rekke tilfældigheter styrer valg av karriere, forskning og hvilke kvinner som dukker opp i hans liv. Leseren får kjennskap til innova-

sjoner langt forut for sin tid, som farts-målere i private biler for å forebygge hodeskader, bruk av fluorescens i tumorkirurgi og sag ved åpning av skallen, Leksell tang, stereotaktisk ramme samt utviklingen av strålekirurgi frem til gammakniv.

Boken avsluttes med et sitat fra Leksell: «Inte ge upp. Om man finner mig skal man åtminstone kunna finna mig på väg». Leseren forstår at nettopp hans evne til ikke å gi opp, entusiasmen, den stadige søken etter å bli bedre, erkjennelsen av viktigheten av forskning og samarbeid førte til at Leksell ble en av verdens mest kjente nevrokirurger og har gitt Sverige en særskilt plass i nevrokirurgis historie.

Boken er vel verdt å lese. Forfatterne lykkes i å beskrive Leksell i «kjøtt og blod», men detaljene om forfedre og de mange referansene krever leserens fulle konsentrasjon. En kunne kanskje utelatt noe av dette og likevel unngått en ren heltehistorie.

BENTE S. SKEIE

bsai@helse-bergen.no
Dr.med. og ph.d.
Nevrokirurgisk avdeling, Haukeland universitets-
sjukehus

Grundig om fosterdiagnostikk



HVA VIL VI MED FOSTERDIAGNO- STIKKEN?

Bjørn M. Hofmann,
Eivor A. Oftestad,
Morten Magelssen
Fosterdiagnostikkens etikk.
188 s, tab, ill. Oslo: Cappelen
Damm Akademisk, 2021.
Pris NOK 329
ISBN 978-82-02-69399-2

Etter en redegjørelse for kontekst, definisjoner og metoder får leseren en historisk gjennomgang av fosterdiagnostikken, som ender opp i dagens politiserte diskusjon og endringer i retningslinjene i 2020. Flere kapitler omhandler systematiske etikkfaglige drøftinger om dagens – og forfatterenes tanker om fremtidens – diagnostikk.

Den historiske oversikten belyses med sitater fra fagfolk og politikere. Teknologi synes i liten grad å ha påvirket etiske kjerne-

spørsmål, som ble reist lenge før dagens metoder var tilgjengelige. Både eugeniske holdninger og holdningen om at alle mennesker har lik verdi og at samfunnet bør tilrettelegge bedre for funksjonshemmede, ble tydelig uttrykt for over 50 år siden. Samtidig mener forfatterne at fosterdiagnostikken er styrt av teknologi.

Dagsaktuell som den er, kan boken ha blitt laget raskt. Setningene er stedvis tunge, og noen tabeller har for mye tekst. Det er misvisende når måter å innhente DNA fra fosteret på (som ved fostervannsprøve) blir kalt tester.

Det er størst fokus på screening for nyoppståtte utviklingsavvik. Screeningmetoder for Downs syndrom presenteres som diagnostiske tester med falskt positive og falskt negative prøvesvar. Noen vil være uenige i denne forståelsen av screening, som per definisjon kun skal påvise økt sannsynlighet. Uansett er diskusjonen om screening for denne ene genetiske tilstanden i alle graviditeter tankevekkende. Alvorlige og fremadskridende arvelige sykdommer er lite nevnt, men kunne ha illustrert at formålet med fosterdiagnostikk også kan være å unngå at det blir født barn som med høy sannsynlighet vil måtte gjennomgå store lidelser.

I kapitlet om fremtidens fosterdiagno-

stikk omtales helgenomsekvensering som «full kartlegging av fosterets gener». Helgenomsekvensering gir imidlertid ingen full kartlegging av sykdom og egenskaper, og mulige følger av usikre funn og genetisk determinisme kunne vært mer omtalt.

Boken er skrevet av noen av våre fremste medisinske etikere, som er aktive i den offentlige debatten og har stor kunnskap. De presenterer mindre brukte poeng, som at fosterdiagnostikken er regulert og organisert som en helsetjeneste, men ofte forstås som en sosial- eller velferdstjeneste. Og at mantraet om kvinnens selvbestemmelsesrett kan være et argument for selvbestemt abort, men ikke nødvendigvis for fosterdiagnostikk, da det førstnevnte handler om retten til å bestemme om man vil være gravid, og det siste om en ikke like selvsagt rett til å selekttere barn ut fra antatte fremtidige egenskaper. Til sist besvarer forfatterne sitt eget spørsmål om formål med fosterdiagnostikken og forklarer hvorfor spørsmålet er så viktig å besvare.

Boken går dypt i problemstillingen og kan anbefales til leger, andre helsearbeidere, journalister og beslutningstakere.

BENEDICTE PAUS

Overlege, Avdeling for medisinsk genetikk
Oslo universitetssykehus

GUNNAR ALM ROSLAND



Gunnar Alm Rosland ble født 18.5.1933 og døde 16.7.2021.

Med Gunnar Rosland har Norge mistet en pioner innen hjertemedisinen. Han vokste opp i Eydehavn og beholdt hele livet det sørlandske lynnet, lavmælt og ydmyk, i møte med pasienter og kolleger. Etter medisinsk embetseksamen fra Universitetet i Bergen ble han spesialist i klinisk fysiologi. Han kom i 1960-årene til Haukeland og ble en av drivkreftene i oppbyggingen av Klinisk fysiologisk avdeling, i dag en del av Hjerteravdelingen.

Gunnar var en svært dyktig lege og bidro i stor grad til utviklingen av den moderne

hjerteravdelingen. Han var vitebegjærlig, med en unik evne til å vurdere og ta i bruk nye metoder som han ivrig videreformidlet i fagmiljøet. Han var med på å utvikle og lage de første dialyseapparatene, lenge før de ble kommersielt tilgjengelige. Han var blant de første i Norge som startet med hjertekateterisering av voksne og barn. Han hadde unik tredimensjonal forståelse av hjertet og av hemodynamikk.

Gunnar ble tidlig betrodd ansvaret for barn med medfødt hjertefeil, og barnekardiologi ble hans særinteresse til han gikk av med pensjon i 2003. Også barn fikk glede av hans ferdigheter i invasiv kardiologi, og da ekkokardiografien gjorde sitt inntog, tok han teknikken raskt i bruk. Lenge før andre så behovet, startet han oppfølging av voksne med alvorlig hjertefeil. Gunnar hadde en bred utenlandsk kontaktflate som han benyttet flittig for å holde seg og fagmiljøet i fronten av fagutviklingen. Uten Gunnars innsats ville barnehjerteravdelingen hatt en mye langsommere utvikling i Norge. For sin banebrytende innsats ble han hedret med Norsk cardiologisk selskaps hederspris og Kongens fortjenstmedalje i gull.

Gunnar var i sin praksis flink til å trekke oss yngre kollegaer med. Med stor tålmodighet ga han oss tillit og tilbakemeldinger

som fremmet læring og mestring. Hans tilstedeværelse ga virkelig mening til begrepet mester-svenn-opplæring.

Men Gunnar var ikke bare en fremragende lege. Han var samfunnsengasjert og alltid velorientert, med solid kunnskap innen mange felt. Han virket aldri påtrengende med sine kunnskaper, men ga enhver samtale noe ekstra. Sjelden hevet han stemmen, men ga klare beskjeder når urett ble begått. Han hadde stor menneskekunnskap. Han visste at livet kunne fare mindre pent med mennesker og møtte derfor alle med respekt. Det er mange pasienter med medfødt hjertefeil og deres familier som har fått god hjelp av Gunnar, også der livet ikke stod til å redde.

Våre tanker går til Randi, barn og barnebarn, som har mistet en omtenksom ekte-mann, far og bestefar. Vi lyser fred over Gunnar Alm Roslands minne.

På vegne av kollegaer ved Hjerteravdelingen og Barne- og ungdomsklinikken, Haukeland universitetssjukehus

ANSGAR BERG, GOTTFRIED GREVE,
ASLE HIRTH, GUNNAR NORGÅRD

HALLVARD HOLDAAS



En nær venn og sentral person i Norges transplantasjonsmiljø gikk bort 17. juni, 74 år gammel. Hallvard var nyrelege og forsvarte sin doktorgrad i nyrefysiologi i 1984. Han ble ansatt ved Rikshospitalets nyreseksjon i 1985 og ble der til pensjonsalder. Rikshospitalet har landsfunksjon for transplantasjon og er et av Europas største transplantasjonssykehus. Han opplevde

betydelig utvikling i fagfeltet og var i stor grad selv med på å drive utviklingen, med engasjement og enorm arbeidskapasitet. Han var en ypperlig forsker og publiserte et stort antall forskningsartikler. Hallvard var internasjonalt anerkjent og var en hyppig invitert foredragsholder i Europa, USA og Asia. Han brukte nettverket sitt til å invitere internasjonale fagpersoner til Norge. Dette var helt klart med på å heve standarden.

Hallvard spredde humor og betydde mye for arbeidshverdagen vår. Han var en pioner i å utdanne kommende nyreleger i transplantasjonsmedisin, og dagens nyreleger husker hans nasjonale kurs. Han framholdt viktigheten av å engasjere flere faggrupper, spesielt sykepleierne, i oppfølging av pasientene. Hans sosiale engasjement i og for avdelingen var enestående. Han inviterte årlig arbeidskollegaer – leger, sykepleier og sekretærer – hjem til seg. Og da var det gourmetmiddag som han alltid hadde laget selv!

Hallvards internasjonale status ble bekreftet da et betydelig transplantasjonstids-skrift, Transplantation, trykket en biografi om ham. Men mest av alt satte Hallvard pris på de daglige møtene med pasientene, som ga uttrykk for at denne joviale doktoren, som snakket trøndersk, virkelig kunne forklare ting og gjøre seg forstått. Vi, hans kolleger, har også lært mye av Hallvard, og setter uendelig stor pris på den tiden vi har hatt sammen med ham.

ANDERS HARTMANN, ANNA VARBERG
REISÆTER, KARSTEN MIDTVEDT,
PÅL-DAG LINE, TROND GEIR JENSSEN

KÅRE MOLNE



Professor emeritus Kåre Molne døde 1. juli 2021, 88 år gammel.

Etter i 1959 å ha avsluttet medisinstudiet i sin fødeby Oslo kom han raskt i gang med forskning og disputerte i 1970 på en avhandling om hormonelle forhold hos mus. I 1972 mottok han professor Skjelderups gullmedalje sammen med Narve Moe for en avhandling om østrogenutskilling ved truende fosterdød. I 1973 ble han spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer, og fra 1974 ble han overlege ved Kvinneklubben, Rikshospitalet, med ansvar for infertilitetsbehandling.

Fra 1981 til pensjonering i 2000 var Kåre avdelingsoverlege ved Kvinneklubben, Regionsykehuset i Trondheim, og professor ved NTNU. Det var en periode med rivende utvikling mot et moderne universitetssykehus. Kåre hadde store ambisjoner. Nye områder ble tilført avdelingen, som et nasjonalt senter for fostermedisin, seksjon for infertilitet, seksjon for gynekologisk onkologi, laboratorium for urodynamikk og mottak for kvinner utsatt for seksuelt overgrep. Infertilitetsbehandling var hans hjertesak. Første prøverørsbarn var født i England i 1978, og Kåre så at det var en behandlingsmetode for fremtiden. Han samlet et kompetent team, og i 1984 kom Norges første prøverørsbarn til verden i Trondheim.

Som dekan ved Det medisinske fakultet i 1987–93 sto Kåre i spissen for opprettelsen av et fullverdig medisinstudium i Trondheim. Han var medforfatter av mange norske lærebøker innen fødselshjelp og kvinnesykdommer og var en inspirerende underviser, avholdt av studentene. Både studenter og kolleger fikk oppleve Kåre og hans kone Karis gjestfrihet ved sammenkomster i deres hyggelige hjem.

Kåre var opptatt av Kvinneklubben akademiske utvikling, og det ble i hans funksjonstid kreert 14 dr.med.-er. Både kliniskere og forskere følte seg verdsatt ved avdelingen. Kåres vidsyn, ambisjoner, vennlighet og – ikke minst – politiske teft overfor bevilgende myndigheter ga bonus til klubben i form av utstyr og plass. Kåre ble i 1995 ridder av St. Olavs Orden, og i 1996 ble han hedret med Norsk gynekologisk forenings ærespris.

Kåre var et friluftsmenneske med mål om å bestige flest mulige fjell over 2 000 meter. Sammen med sin hustru Kari kunne han glede seg over en voksende familie med de to døtrene, Anne og Inger, og fem barnebarn, som var hans stolthet. Han fikk heldigvis mange gode pensjonistår før alderens skrøpeligheit innhentet ham.

Ved Kåres død er en bauta innen norsk gynekologi gått bort.

METTE HAASE MOEN, SIRI FORSMO,
STURLA EIK-NES, BERIT SCHEI,
PEPE SALVESEN, ARNE SUNDE

EIVIND ANDREAS WARBERG



Eivind Andreas Warberg gikk bort 25. juli 2021 etter en drukningsulykke på Færøyene. Han ble 45 år gammel. Eivind ble født i Bergen i 1976 og vokste opp på Færøyene. Han tok medisinsk embetseksamen ved Københavns Universitet i 2005.

Han arbeidet på den kirurgiske avdelingen ved Landssjúkrahúsið i Tórshavn, Færøyene i 2006–08 samt på Kirurgisk afdeling C, Rikshospitalet i København 2008, før han flyttet til Norge og ble ansatt ved Kirurgisk avdeling, Sykehuset Østfold i 2008. Siden da har han arbeidet på Sykehuset Østfold, i tillegg til

deltidsjobb for Volvat. Eivind ble spesialist i generell kirurgi i 2015 og i gastroenterologisk kirurgi i 2016, og jobbet også ved Ullevål og Rikshospitalet i spesialiseringstiden.

Eivind var en glimrende kirurg og omsorgsfull lege, en varm og hjelpsom kollega og veileder. Han var en rollemodell for en generasjon av yngre kirurger ved Sykehuset Østfold. Døren til Eivinds kontor sto alltid åpen, og han nølte aldri med å dele av egen kunnskap, erfaring og visdomsord. Han dyttet sine yngre kolleger opp og frem og ønsket at de skulle bli enda bedre enn han selv.

Eivind tok initiativ til å innføre ERAS (Enhanced Recovery After Surgery)-protokoll ved Kirurgisk avdeling. Dette ledet til etablering av Sykehuset Østfold som Center of Excellence, det eneste i Norge.

Han var medlem av prosjektgruppen LapcoNor, som har bidratt til opplæring og introduksjon av laparoskopisk kolorektal kirurgi i Norge. Han satt også i styret for Norsk forening for gastroenterologisk kirurgi. I tillegg skrev han flere vitenskapelige artikler og bidro med faglige kommentarer i flere internasjonale tidsskrifter, blant dem verdenskjente tidsskrifter som World Jour-

nal of Surgery, Lancet Global Health og Obesity Surgery. Han hadde planer om å fullføre ph.d.-studie i metabolsk kirurgi.

Han var ofte på Færøyene, både for familiebeseøk og for å jobbe på Landssjúkrahúsið, for å støtte det kirurgiske miljøet der.

Vi vil huske han som modig, uredde og en som alltid var pasientens advokat. Han var alltid inkluderende og meget godt likt. Sosialt var han en del av limet på vår avdeling og alltid en positiv faktor inn i arbeidsmiljøet.

Eivind etterlater seg et stort savn og tomrom i vår avdeling. Han var et fantastisk menneske, en god venn og en uvurderlig kollega som vi er takknemlige over å ha kjent. Eivind etterlater seg samboer og to barn på henholdsvis tre år og tre måneder. Vår dypeste medfølelse går til Maibritt og resten av familien.

På vegne av alle kolleger ved Kirurgisk avdeling, Sykehuset Østfold

TOM NORDBY, CARINA LINCHAUSEN,
PETER RANCINGER, AXEL BENDIKSBY,
VILDE V. LØGAVLEN, AIRAZAT M. KAZARYAN

Engelsk oversettelse på tidsskriftet.no

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 Legehuset Varden**For fullstendig utlysning se www.legejobber.no eller www.bergen.kommune.no/jobb**Søknadsfrist: 12.09.2021**

Legejobber.no



Tinn kommune

**Fastleger
to 100% stillinger**

Ønsker du en forutsigbar jobbsituasjon og faste rammer, da er dette jobben for deg. Tinn kommune har to ledige fastlegestillinger. For fullstendig utlysningstekst, se kommunens nettside eller Legejobber.no

Søknadsfrist: 30.09.2021

Legejobber.no

HUD- OG VENERISKE SYKDOMMER

Helse Midt-Norge RHF er ett av fire regionale helseforetak i Norge. Disse eies av staten ved Helse- og omsorgsdepartementet og skal sørge for at befolkningen får tilgang på spesialiserte helsetjenester med god kvalitet. Helse Midt-Norge RHF har overordnet ansvar for spesialisthelsetjenesten i Trøndelag og Møre og Romsdal. Virksomheten er organisert gjennom 4 helseforetak som eies av Helse Midt-Norge RHF. I tillegg er Helse Midt-Norge IT (HEMIT) og Driftssenteret for logistikk og økonomi en del av Helse Midt-Norge RHF.

**40% avtalehjemmel for junior innen fagområdet hud og veneriske sykdommer lokalisert i Stjørdal**

Junior/seniorordningen har en varighet på minimum 2 år og nedtrappingsperioden for senior kan ikke overstige 5 år. Spesialisten som overtar skal avlaste spesialisten som trapper ned. Det er en forutsetning at den som blir tildelt hjemmelen skal drive fra samme lokaler i nært samarbeid med nåværende innehaver

Kvalifikasjoner

- Godkjente spesialist i hud og veneriske sykdommer
- Det forutsettes god utredning- og behandlingskompetanse
- Søker må ha erfaring og praksis som spesialist
- Søker må være personlig egnet for hjemmelen, ha vilje til tverrfaglig samarbeid og samarbeid med øvrig primær og spesialisthelsetjeneste, blant annet i forhold til prioritering av pasienter.
- Søker må også ha evne til å arbeide selvstendig og strukturert.

For fullstendig utlysningstekst og lenke til søknadsskjema, se vår nettside eller Legejobber.no

Søknadsfrist: 30.09.2021

REVMATOLOGI

Helse Sør-Øst RHF søker:

Ledig 100 % avtalehjemmel i revmatologi
- lokalisert til Oslo

Fullstendig stillingsannonse og elektronisk søknadsskjema:
www.helse-sorost.no/om-oss/ledige-stillinger

Søknadsfrist: 28.09.2021

PSYKIATRI

Helse Sør-Øst RHF søker:

Ledig 100 % avtalehjemmel i psykiatri
- lokalisert til Larvik

Fullstendig stillingsannonse og elektronisk søknadsskjema:
www.helse-sorost.no/om-oss/ledige-stillinger

Søknadsfrist: 28.09.2021**Landsbylegene DA søker fastlege**

Det er ledig en fastlegehjemmel i 100 % stilling hos Landsbylegene DA på Dokka fra medio februar 2022.

Arbeidsoppgaver

- Drive allmennlegetjeneste i fastlegepraksis
- Deltakelse i offentlig allmennmedisinsk arbeid og legevakt i tråd med avtaler
- Deltagelse i interkommunal legevakt utenom legekantorenes åpningstider, ca. 2-4 vakter i måneden.
- Deltidsstilling i offentlig legearbeid er for tiden tilpiklet 4 timer pr. uke som helsestasjonslege.

Ved Landsbylegene er det 3 fastleger som driver fastlegepraksis organisert som selvstendig næringsvirksomhet. Senteret har hatt en stabil legedekning gjennom mange år og har erfarne leger. Senteret ligger i Landsbyen Dokka.

Praksisen er travel og velutstyrt, med gode kollegiale forhold og et godt arbeidsmiljø. Vi er 3 fastleger og 1 LIS-1 lege. 5 erfarne helsesekretærer deler 3,7 årsverk for hjelpepersonell. Vi bruker Infodoc Plenario journalsystem. Listelengden er på 1225 pasienter. Nødvendig veiledning kan tilbys.

Søknadsfrist: 28.09.2021.

Se www.nordre-land.kommune.no for fullstendig utlysningstekst, kontaktinformasjon og elektronisk søknad.



Helse Vest RHF (regionalt helseforetak) har det overordna ansvaret for spesialisthelsetenesta i Rogaland og Vestland. Helse Vest RHF eig seks helseforetak; Helse Førde, Helse Bergen, Helse Fonna, Helse Stavanger og Sjukehusapoteka Vest og Helse Vest innkjøp HF, i tillegg til Helse Vest IKT AS. Helseforetakene har om lag 27 300 medarbeidarar, omfattar femti sjukehus og institusjonar, og yter helsetenester til 1,1 million innbyggjarar.

100 % avtaleheimel i psykiatri i Bergensområdet

100 % avtaleheimel for godkjend spesialist i psykiatri i Bergensområdet er ledig frå 01.05.2022, eller etter avtale.

Sentrale moment i vurdering av søkjarane vil mellom anna vere:

- erfaring og praksis, medrekna erfaring som spesialist
- eigenskapar for heimelen
- innretning av praksis
- samarbeid med andre

Praksis skal drivast i samsvar med den til kvar tid gjeldane rammeavtale mellom Helse Vest og Den norske legeforening.

Avtalespesialisten skal bidra til å oppfylle "sørge for" - ansvaret til Helse Vest. Det inneber mellom anna at avtalespesialisten foretar undersøkingar, diagnostikk og behandling i medhald av regionale og nasjonale mål og prioriteringar og lovgiving, jf. punkt 4.1 i rammeavtalen. Avtalespesialisten skal ha ein forpliktande samarbeidsavtale med Helse Bergen HF ved Bjørgvin DPS. Avtalespesialisten skal samarbeide med Helse Bergen HF ved Bjørgvin DPS om oppgåvedeling og for å sikre gode pasientløp. Avtalespesialisten skal også ta imot pasientar som er vurdert i Helse Bergen HF ved Bjørgvin DPS. Dette vil bli regulert nærare i den individuelle avtalen mellom Helse Vest RHF og avtalespesialisten.

Plassering i driftstilskotsklasse vil bli gjenstand for drøftingar mellom Helse Vest RHF og aktuelle søkjarar basert på utgifter til lokalar, utstyr og naudsynt hjelpepersonell.

Driftstilskotet utgjer eit årleg beløp p.t. mellom kr. 988 370 (klasse 1) til kr. 1 472 050 (klasse 3).

Andre vilkår, rammer og føringar knytt til drift av praksis vil også bli gjenstand for drøftingar mellom Helse Vest og aktuelle søkjar – før det vert gitt tilbod om avtaleheimelen.

Overtaking av noverande praksis fylgjer reglane i § 11 i "Rammeavtale mellom de regionale helseforetak og Den norske legeforening om avtalepraksis for legespesialister".

Spørsmål om praksisen kan rettast til Elisabeth Veyret Mållberg tlf. 90 83 91 37.

Spørsmål om heimelen kan rettast til Helse Vest ved Torleiv Bergland, tlf. 51 96 38 22.

Skriftleg søknad med relevante opplysningar, CV og sannkjende kopiar av attestar og godkjenningar skal sendast til Helse Vest RHF, Postboks 303 Forus, 4066 Stavanger.

Søknadsfrist 28. september

VIKARIAT I PRIVAT PRAKSIS

Vikariat i allmennpraksis i Fredrikstad kommune fra desember 2021

Ledig vikariat i allmennpraksis ved Manstad legekontor. Lengden på vikariatet er i utgangspunktet 1 år, men noe fleksibilitet i varighet kan avtales. Fastlegekontoret ligger i landlige omgivelser i Fredrikstad kommune, og er en 2-legepraksis (i ferd med å utvides til 3).

Kontoret er velutstyrt med EKG, spirometri, tonometri, differensialteller, og annen standard lab (INR, crp, HbA1c, Hb, HCG, mikroalbumin, etc.). Tilhørende hjemmelsinnhaver er Vscan håndholdt ultralyd. Vi er også tilknyttet Omilon tategjenkjenning, og det er mulighet for å opprette egen bruker for vikar. Vi har dyktige og erfarne sekretærer, og et hyggelig arbeidsmiljø.

Hjemmelen er veldrevet og oversiktlig, og teller 1100 pasienter. Pasientene bor stort sett i innen 2km radius til kontoret.

Økonomiske vilkår etter avtale.

Kontakt: Allmennlege Kristian Jæger, Tlf: 41348090, jaege.kristian@gmail.com

DIVERSE ANNONSER



Nasjonal blodtrykksstudie

idastudien.no

IDA-studien trenger flere deltakere med høyt blodtrykk (≥ 140) til tross for behandling med minst 2 blodtrykksmedisiner. Henviss gjerne pasienter til oss! Vi utreder ihht retningslinjer og gir individualiserte behandlingsråd. Epikrise sendes fastlege og henvissende lege. Inklusjon pågår ut 2021.

Aktuelle deltakere

Fastleger kan henvise pasienter elektronisk til Universitetssykehusene i Oslo, Bergen og Trondheim. Se www.idastudien.no for mer informasjon.

Aktuelle pasienter kan selv kontakte oss for påmelding, telefon 22 11 93 38 (man-fre kl. 09-15).



Legejobber

TIDSSKRIFTETS STILLINGSPORTAL



Søknadsfrist:
6.10.2021

Utdanning i behandling av komplisert sorg/forlenget sorgforstyrrelse

To samlinger:
Del 1: 24.–25.11.2021, i Oslo
Del 2: 31.05–2.06.2022, i Oslo

www.uio.no/cgt

 UiO • Universitetet i Oslo
  NSSF
 

ANESTESIOLOGI/SMERTEBEHANDLING

MAGNAT MEDISINSKE SENTER
Tverrfaglig avtalehjemlet smerteklinikk

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

Ansvarlig spesialist Lars Rustad



INDREMEDISIN

Barstad, Johannes E./Barmed AS

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

FORSKJELLIGE SPESIALITETER

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.



RÅDGIVNING OG BEHANDLING AV RUSPROBLEMER

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



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

Årets stortingsvalg: Helsetjenesten står ved et veiskille



ANNE-KARIN RIME
PRESIDENT

For Legeforeningen er det selvsagt at helse bør ha topprioritet når vi fortsatt står midt i en pandemi.

I skrivende stund er det 10 dager til jeg overtar vervet som president i Legeforeningen og Arendalsuka 2021 har akkurat blitt historie. Det har vært gode politiske debatter, mange interessante samtaler og møter. Folk trenger folk. Det var en tydelig entusiasme for å kunne treffes fysisk, eller i 3 D, som teknologene sa. Legeforeningen deltok i debatter om beredskap, primærhelseteam, fastlegeordningen, digitalisering, om dagens modell for sykehusbygging er den beste og i ulike fagmedisinske debatter. Arendalsuka er en viktig mulighet til å få politikerne i tale og å få helse høyt opp på valgkampagendaen.

4. august kom den amerikanske stiftelsen The Commonwealth Fund med rapporten «Mirror, Mirror 2021» som sammenligner verdens beste helsesystemer. Denne gangen gikk Norge helt til topps og skjøv Storbritannia ned fra tronen. Kanskje tror mange det er en selvfølge at vi har verdens beste helse-tjeneste?

Fra vårt ståsted er det imidlertid mye å jobbe med fremover om vi skal forsvare den posisjonen. Viktigst av alt er at legene som jobber i vår offentlige helsetjeneste fortsatt ønsker å gjøre det. De må ha arbeidsforhold som er forenlig med et godt liv – også ved siden av jobben. De må få tid til å utvikle sin kompetanse og fagkunnskap – og de må bli hørt når viktige beslutninger tas. Det gjelder uansett i hvilken del av helse-tjenesten de jobber.

Stortingsvalget er rett rundt hjørnet. Per i dag er det forholdsvis åpent hvilke partier som vil sitte og forhandle om en regjerings-erklæring. Etter min mening er det imidler-

tid tre helsepolitiske saker som alle partiene bør mene noe om, og som blir viktige i tiden fremover:

1. Fastlegeordningen. Vi trenger ikke flere utredninger, men en styrking av basisfinansieringen. Rakner denne grunnmuren i helsetjenesten, vil det få ringvirkninger for hele tjenesten og retten til lik helsehjelp for alle risikerer å bli en utopi.
2. Helseforetaksmodellen og rekruttering til psykiatrien. Sykehusenes økonomiske rammer er for stramme, og investeringer i bygg og medisinteknisk utstyr har blitt en salderingspost. Etterslepet øker, og dette har negative konsekvenser for pasientsikkerheten, effektiviteten og arbeidsmiljøet ved sykehusene. Vi trenger en ny offentlig utredning for å endre styringsmodellen. Vi mangler også leger i psykiatrien. Rekrutteringstiltak for å sikre god kvalitet på behandlingen av psykisk syke pasienter, må på plass.
3. Privat vs. offentlig helsetilbud. De siste årene har det etablert seg flere helpriate tilbud i de større byene, samtidig som vi har en fastlegekrise. I tillegg har nå over 600 000 innbyggere tegnet helseforsikring. Norge som samfunn må diskutere hvordan vi forvalter helseressursene, inkludert legeressursene våre, til det beste for alle innbyggere.

Jeg gleder meg til å ta fatt på den krevende og spennende oppgaven som president, og jeg blir oppriktig glad for konstruktive tilbakemeldinger og innspill hver enkelt av dere måtte ha. Godt valg!

Bli kjent med Legeforeningens sentralstyremedlemmer

1. september tiltrådte nytt sentralstyre. Aktuelt i foreningen har stilt medlemmene to spørsmål:

Hva vil du spesielt jobbe for i vervet som sentralstyremedlem?

Og hva mener du er den største utfordringen norsk helsevesen står overfor i tiden fremover?



Ole Johan Bakke, styremedlem i Leger i samfunnsmedisinsk arbeid

– Det vil bli viktig å sikre at det norske samfunnet trekker lærdom av covid-19-pandemien, slik at helsetjenesten er bedre rustet til alle typer hendelser og kriser som krever kapasitet og beredskap. I tillegg må det jobbes for lønns- og arbeidsvilkår for leger generelt, samt spesialistutdanning i sykehus. Det er utfordringer vedørende både kurs for sykehusleger og veiledning og supervisjon av leger utenfor sykehus. Sykehusbygg må også settes på dagsorden slik at helsetjenesten kan drives på en trygg og rasjonell måte hvor både pasientsikkerhet og smittevern ivaretas. Legetjenestene i kommunene må sikres en forsvarlig økonomi slik at fastlegetjenesten, som er grunnfjellet i norsk helsetjeneste, ikke kollapser.

– Helsetjenestens største utfordring er trolig gapet mellom politiker- og andre myndighetsskapte forventninger, og de ressurser og virkemidler helsetjenesten gis for å løse de samme forventningene.



Geir Arne Sunde, nestleder i Overlegeforeningen

– Legeforeningen skal være en forent og samlende forening for alle landets leger, og sentralstyrets arbeid bør representere dette på en god måte. Når det er sagt, så synes jeg det er særlig viktig å jobbe for gode arbeids- og lønnsbetingelser for spesialistene og overlegene våre som utgjør ryggraden i helsevesenet, både på sykehus, i kommunene og i privat praksis.

– Nedbygging av faglighet som styrende for pasientbehandling, innføring av toppstyrte kliniske IKT-systemer uten grunnleggende brukervennlighet og manglende kompetanseutvikling for spesialister, er noen av de største utfordringene vi står overfor.



Kristin Kornelia Utne, leder i Yngre legers forening

– Et særlig fokus fremover må være utdanning, både grunn-, spesialist- og etterutdanning. Vi må jobbe for at omleggingen av spesialistutdanningen faktisk blir en kvalitetsreform, noe vi foreløpig er langt unna. Vi må videre sikre at foretakene og kommunene prioriterer utdanning og forskning fremover, særlig sett i lys av nedetiden vi har hatt grunnet pandemi. Arbeidsbelastning og lønnsutvikling for leger i både sykehus og kommunene er åpenbare fokusområder, sammen med investeringer i sykehusbygg og IT i helsetjenesten.

– Kort oppsummert vil jeg si at den største utfordringen er manglende vilje til å investere i dag. Det fører til mer kostnader, dårligere helsetilbud og økt todeling av helsetjenesten på sikt. Jamfør manglende vilje til å sikre fastlegeordningen, utdanne våre egne spesialister, investere i store nok sykehus eller opprettholde beredskap.

ALLE FOTO: LEGEFORENINGEN



Ståle Clemetsen,
styremedlem i Overlegeforeningen

– Arbeidsforholdene for leger i både primær- og spesialisthelsetjenesten har forverret seg gradvis over lang tid, med en negativ aksele-rasjon de siste årene. Kollapser fastlegeordningen vil det få store konsekvenser for hele det offentlige helsevesenet. Det må vi forhindre.

– Legenes rolle i sykehusene har endret seg siden innføringen av foretaksmodellen. Vi er marginalisert og innflytelsen er redusert. Lønns- og arbeidsforholdene til dagens sykehusleger reflekterer ikke innsatsen, ansvaret eller dedikasjonen legene legger ned. Gullbeholdningen til det offentlige helsevesenet har vært legers overordnede drivkraft til å gi den beste faglige behandlingen pasientene kan få, til å hele tiden utvikle oss og ligge i front. Tar man bort legenes mulighet til å påvirke egen og pasientenes hverdag og helse, vil denne motivasjonen svinne hen. Inntoget av foretaksmodellens HR-avdelinger og ensidige økonomifokus, har marginalisert vår rolle i sykehusene. Vi må styrke støtten til våre fantastiske tillitsvalgte, og hjelpe dem til å være med på avgjørelsene der de tas.

– Klarer vi ikke å snu den negative trenden i primærhelsetjenesten og sykehusene, vil det offentlige helsevesenet miste sin viktigste premissleverandør for kanskje den beste helsehjelpen i verden. Det går en grense for hvor langt gullbeholdningen rekker.



Ingeborg Henriksen,
nesteleder i Yngre Legers forening

– Jeg mener Legeforeningen må fortsette å være en seriøs samfunnsaktør og en tydelig stemme som blir lyttet til. Jeg er også opptatt av utdanning. Vi trenger en nasjonal spesialistutdanning der kvalitet, innhold og god gjennomføring står sentralt for at overgangen til kompetansebasert medisinsk utdanning skal lykkes. Spesialistutdanning må prioriteres og reelt bli en av kjerneoppgavene til det offentlige helsevesenet. Det gjelder også rammer og tilrettelegging for etter- og videreutdanning av ferdige spesialister.

– Hvis jeg skal plukke ut én utfordring, må det være å bevare og å løfte faget som det førende premiss for utviklingen av helsetjenesten. Det handler om at faglig kvalitet i pasientbehandling må være førende for hvordan helsevesenet organiseres og ledes, og ikke være sekundært til økonomisk måloppnåelse. Faglige hensyn må ligge til grunn for utforming av nye sykehus- og helsebygg, og det må være trygge rammer for forsvarlig yrkesutøvelse.



Marit Karlsen,
styremedlem i Allmennlegeforeningen

– Jeg ønsker å bidra til at Legeforeningen fortsatt skal være en viktig helsepolitisk og faglig premissleverandør, som beslutningstakere lytter til i utviklingen av helsetjenestetilbudet i Norge. Legeforeningen må være tydelig på at norsk offentlig helsevesen skal være førstevalget, både for pasienter og fagfolk. Utdanning og fagutvikling er viktige rammebetingelser som det må jobbes kontinuerlig for, på samme måte som lønn og arbeidstid. Jeg ønsker også å jobbe for at Legeforeningen skal oppleves som synlig, samlande og relevant for medlemmene.

– Utfordringer er personellmangel og demografisk utvikling mange steder, samt drivere for en utvikling mot et fragmentert helsetjenestetilbud til befolkningen. Det henger sammen med finansieringsmodeller som gjør at man ikke får brukt de samlede ressursene for et best og mest rettferdig tilbud av helsetjenester.

– Fastlegekrisen både for tap av kontinuiteten og generalistkompetansen rundt pasientene, men også ringvirkningene dette vil få for kommunehelsetjenesten og den økte belastningen i spesialisthelsetjenesten.



Kristin Hovland,
leder i Oslo Legeforening

– De siste årene har jeg engasjert meg mye i sykehusplanlegging i Oslo spesielt, men også fulgt med på prosessene ellers i landet. Fremover skal det bygges nye sykehus i Norge for mange milliarder kroner. Disse pengene må vi bruke på en best mulig måte, slik at pasientene fortsatt får god behandling og helsepersonell får gode arbeidsplasser. Samtidig har jeg det siste året også jobbet mye med fastlegene og bydelsoverlegene i Oslo i forbindelse med pandemien, og ser viktigheten av at forebyggende arbeid, primærhelsetjenesten og andrelinjetjenesten er riktig dimensjonert i forhold til hverandre – for best mulig helsetjeneste. Og så vil jeg selvsagt følge opp bedriftshelsetjenestetilbudet og arbeidsmedisin.

– Å klare å ivareta og utvikle det gode, offentlige helsevesenet vi har i Norge blir den største utfordringen. Både innen eksempelvis fastlegeordningen og psykiatrien må vi få til konkrete planer fremover for å sikre et godt tilbud til hele befolkningen.

VILDE BAUGSTØ

vilde.baugsto@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Legeforeningens advokater stanset utlevering av pasientjournal

Leger har høy bevissthet om sin taushetsplikt, og er – ofte med rette – kritiske til å utlevere taushetsbelagt informasjon til andre.

Legeforeningens jurister får ofte henvendelser med spørsmål om utlevering av pasientjournal. 12. mars i år ringte en fastlege til Legeforeningens telefonvakt. Da sto to politimenn på legekontolet med en beslutning fra den lokale tingretten om pålegg om utlevering av journalen til en avdød pasient. Legen, som tidligere hadde avvist forespørselen fra politiet og vist til taushetsplikten, ønsket vår vurdering.

Etter å ha lest beslutningen fra tingretten, ba vi legen om å ikke utlevere, og informere politimennene på stedet om at beslutningen ville bli anket. Vi anket beslutningen samme dag til lagmannsretten og fikk fullt medhold i kjennelse av 29. mars 2021. Politiet kunne ikke få utlevert eller ta beslag i pasientjournalen.

Påtalemyndigheten anket lagmannsrettens kjennelse til Høyesterett. Legeforeningens innga tilsvarende, og Høyesterett forkastet påtalemyndighetens anke 3. mai i år. Lagmannsrettens kjennelse ble da stående. Tingretten og politiet hadde misforstått jussen, men lagmannsretten forsto loven korrekt, hvilket Høyesterett bekreftet. Lagmannsretten fremholdt at:

«Helsepersonelloven § 24 første ledd åpner følgelig for at helsepersonell kan gi taushetsbelagte opplysninger til politiet dersom viktige grunner taler for det. Det vil i så fall innebære en opplysningsrett, men

ikke en opplysningsplikt med mindre andre bestemmelser pålegger en plikt til å gi opplysninger. En opplysningsplikt forutsetter særskilt hjemmel i lov. Opplysningsrett – eller taushetsrett – innebærer at helsepersonell selv kan avgjøre om de vil gi opplysninger eller ikke. Loven gir i slike tilfeller anvisning på to handlingsalternativer, rett til å tie og rett til å tale. Hvilket alternativ man velger vil bero på en faglig, skjønnsmessig vurdering.»

Videre at:

«Lagmannsretten forstår helsepersonelloven § 24 første ledd slik at verken domstolene eller politiet kan overprøve det faglige skjønn legen har utøvd i henhold til bestemmelsen. Domstolene kan følgelig ikke pålegge utlevering av taushetsbelagte opplysninger om avdøde når behandlende lege har avslått å gi slike opplysninger i henhold til helsepersonelloven § 24 første ledd.»

Legen ble bistått av advokatene Stine K. Tønsaker og Anders Schrøder Amundsen i Legeforeningen.

Har du spørsmål om taushetsplikt eller står i en situasjon hvor du er i tvil om du kan utlevere opplysninger? Ta gjerne kontakt med oss på tlf. 23 10 90 00 eller e-post: legeforeningen@legeforeningen.no Vi er her for deg. Juridisk vakttelefon er bemannet alle hverdager mellom 0900–1130 og 1200–1500.

Er du interessert i hele prosessen rundt saken? Les en mer detaljert utgave på legeforeningen.no.

AVDELING FOR JUS OG ARBEIDSLIV
ja@legeforeningen.no



LEGENES HUS: Juridisk vakttelefon er bemannet alle hverdager mellom 0900–1130 og 1200–1500. Foto: Anders Ryen/Legeforeningen

Takker av som tillitsvalgt etter 35 år

Når Gunnar Ramstad i høst går av som leder av Hordaland legeforening, kan han se tilbake på et godt stykke norsk helsepolitisk historie.

– Jeg har vært tillitsvalgt siden siste halvdel av 80-tallet. Jeg begynte som tillitsvalgt for de kommunalt ansatte legene i Bergen, og etter hvert for alle allmennleger i tillegg. Jeg kom inn i styret i Hordaland legeforening som nestleder under Fin Resch, og det var da min representasjon i Legeforeningens landsstyre begynte. Jeg har faktisk vært delegat på 35 landsstyremøter, sier Gunnar Ramstad.

Fastlegen med tilholdssted i Fana, Bergen, har vært leder av Hordaland legeforening i to perioder på til sammen 12 år, og gikk av etter andre periode 31. august i år. Ramstad har også vært nestleder i Allmennlegeforeningen i seks år på 80- og 90-tallet.

– I den forbindelse var jeg med i forhandlingsdelegasjonen for fastlegeordningen (FLO) frem til den ble innført sommeren 2001, forteller han.

– Hva var det viktigste for deg den gang, og hvordan vurderer du utviklingen slik fastlegeordningen nå fremstår? Hva er dens styrke og svakheter?

– Det viktigste var troen på at en sterk fastlegeordning ville være riktig for samfunnet og pasientene. En statlig styrt og finansiert FLO ville sikre ordningen og gjøre den robust i kommunene. Forfallet etter at regjeringen for over 10 år siden avskaffet den avtalte monitoreringen av ordningen, viser nettopp hvor viktig slik treparts-observasjon av ordningen ville vært. Nå er vi tilbake til at den enkelte kommune må slåss for å sikre ordningen og bruke av egne budsjetter. Det var nettopp denne kommunale ulikheten som nå utvikler seg, man skulle unngå.

– Kommuner opplever store problemer med å rekruttere fastleger og det er vanskelig å få unge, nyutdannede leger til å velge fastlegeyrket. Hva mener du må til for å øke rekrutteringen til allmennmedisinen?

– Takster for det arbeidet man gjør, må styrkes. Jeg har alltid vært imot at styrkingen skal legges på basistilskuddet. Leger som arbeider mye, må få bedre betalt for arbeidet og produksjonen, og ikke et fast tilskudd. Da er det legene som tar belastningen og finansdepartementet slipper unna med enkel forutsigbarhet.



GJENGANGER: Gunnar Ramstad er et kjent fjes for mange i Legeforeningen. Han har vært delegat på landsstyremøtet siden 1986 – uten unntak. Her fra talerstolen i 2019. Foto: Legeforeningen/Thomas B. Eckhoff.

– Du har selv jobbet som fastlege i 38 år. Hva vil du trekke frem som det positive ved fastlegeyrket?

– Jeg har arbeidet samme sted i Bergen som fastlege siden oktober 1983. Det har vært et strålende yrkesliv. God trivsel i en fast befolkning som man etter hvert kjenner svært godt. Jobben blir lettere med årene, og det trives jeg godt med. Jobben har også gitt et godt økonomisk utkomme i alle år, som igjen har gitt meg muligheter for en aktiv fritid.

– Hvordan har livet som tillitsvalgt vært og hva ser du tilbake på med størst glede?

– Det har vært utrolig givende å være tillitsvalgt. Det har vært mange interessante oppgaver, og jeg er blitt vist mye tillit av kollegiet. Jeg har vært så heldig å bli kjent med mange flotte kolleger i alle deler av faget. Det har også vært en svært god kontakt med mange fine og dyktige mennesker i vår hovedadministrasjon i Oslo. Det har gitt meg god innsikt i forhandlingsmekanismer i samfunnet. Jeg har lært å se samspillet mellom Legeforeningen og de andre aktørene i samfunnet, som Stortinget og staten i form av blant annet departement og direktorat.

– Du må jo få frigitt mye tid når du ikke lenger er lokalforeningsleder.

Hva skal du bruke den tiden til?

– Jeg ser at jeg har brukt omtrent 20 til 22

arbeidsdager i året på aktiviteter i Legeforeningen. Disse dagene skal jeg ikke arbeide ekstra nå, men bruke på andre fritidsaktiviteter. I tillegg blir det jo en del ekstra ettermiddager og kvelder fri, og det blir ikke et problem å fylle disse med aktivitet.

– Jakt har alltid vært en viktig avkopling for meg. 30 år på rad har jeg vært på rypejakt i Finnmark i september – årets flotteste uke. Jeg har også hatt stor glede av veteranbiler i mange år. Gode miljø, flotte turer og en del mekking. Eldre biler, fra før alle biler skulle skapes i en vindtunnel, er dessuten mye finere enn dagens nokså homogene bilmasse. Nå er de gamle bilene solgt, og den siste gikk inn i et gårdsprosjekt i Piemonte i Nord Italia. Nå har jeg bare en «moderne» sportsbil igjen, og den egner seg bedre til lange reiser.

– Selv om jeg har to-tre år igjen til pensjonsalder, begynner jeg nok å forberede å bruke en del tid i Italia i årene som kommer. En rolig tilværelse ute på landsbygda i Piemonte med en etter hvert nokså stor vinproduksjon (barbera), hvor alt er pakket vekk til en ung vinbonde.

LISBET T. KONGSVIK

Lisbet.kongsvik@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Resultater av midler til kvalitetsforbedring

Legeforeningens fond for kvalitetsforbedring og pasientsikkerhet tildeler hvert år midler til prosjekter som jobber med kvalitetsforbedring. Målet er å sikre høy medisinsk kvalitet og pasientsikkerhet i helse-tjenesten.

Flere av prosjektene som har fått midler er nå ferdigstilte, og resultatet er et spekter av ulike veiledere, retningslinjer, portaler og analyser. Forhåpentligvis vil dette spekteret av resultater også gi resultater i kvaliteten på yrkesutøvelsen og ikke minst pasientsikkerheten.

Akuttpsykiatri har fått en app

Det ble gitt midler til å utarbeide en veileder i akuttpsykiatri. Veilederen skulle standardisere retningslinjene for akutt vurdering og behandling av psykiatriske pasienter i vakt-sammenheng. Ved å lage en app ble veilederen tilgjengelig for arbeidere i det psykiatriske fagfeltet, samt i legevakt-sammenheng eller ved somatiske avdelinger. Veilederen i akuttpsykiatri (VAP) skal være en levende lærebok med jevnlig revisjoner som sikrer oppdateringer innen forskning og helsemyndighetenes anbefalinger.

Populær veileder i fødselshjelp

Norsk gynekologisk forening sin veileder i fødselshjelp har lenge vært en populær veileder, og i 2020 ble en 65-kapitlers revidert versjon av veilederen lansert etter nesten to års arbeid.

Besøktstallene tyder også på at veilederen fremdeles er meget populær og i bruk med hele 30 000 månedlige sidevisninger.

Mikrobiologiportal

Med et mål om å forbedre kvaliteten innen det mikrobiologiske analysetilbudet på nasjonalt nivå, tildelte fondet midler til en felles mikrobiologiportal. Den tilgangskontrollerte kommunikasjonsplattformen Mikinfo, ble flyttet over til Mikrobiologiportal, og er sammen med resten av portalen gjort mer brukervennlig.

Retningslinjer for søvnundersøkelser

For å sørge for at pasienter med søvnlidelser i Norge blir undersøkt likest mulig, ble det tildelt midler til et prosjekt som lagde retningslinjer for søvnundersøkelser.

Representanter fra aktuelle spesialiteter og de tre norske søvnrelaterte kompetanse-



ANALYSE: Et av prosjektene som har fått støtte gjennom fond for kvalitetsforbedring og pasientsikkerhet, er en dødsårsaksanalyse av 1000 dødsfall ved St. Olavs Hospital. Illustrasjonsfoto: Colourbox

tjenestene ble oppnevnt og publiserte anbefalinger for utførelse av søvnundersøkelser.

Ortogeriatrisk hoftebruddbehandling

Det er utarbeidet en veileder for tverrfaglig behandling av pasienter med hoftebrudd med hjelp fra fondet. «Ortogeriatri» er behandlingsmodeller der spesialister i ortopedi, anestesilogi og geriatri gir behandling gjennom et bredt tverrfaglig samarbeid på tvers av profesjonsgrenser. Gjennom veilederen håper prosjektlederen på å sikre en godt gjennomført ortogeriatrisk tilnærming som kan gi bedre gangfunksjon, bedre funksjon i dagliglivets aktiviteter og bedre livskvalitet, samt være samfunnsøkonomisk lønnsomt ved å redusere bruken av institusjoner.

Digital veileder i BUP

Prosjektet fikk midler for å formidle oppdatert kunnskap om kliniske perspektiver i behandling av barne- og ungdomspsykiatriske lidelser. I tillegg skulle de utarbeide generelle prinsipper når det gjelder medisinering av barn og unge.

Prosjektet ville også øke bevisstheten om barne- og ungdomspsykiatere gjennom digitaliseringen, utvidelsen av veilederen og produksjon av en film om legens rolle i barne- og ungdomspsykiatri.

Oppgaveglidning og pasientsikkerhet

Det ble foretatt en kvalitativ studie av kommentarer i en lukket Facebook-gruppe for

allmennleger i Norge. Bidragsyterne i kommentarene rapporterte inn ulike hendelser i tilknytning til horisontal oppgaveglidning. Analysen indikerte at pasientsikkerheten kan trues når horisontal oppgaveforskyvning planlegges og iverksettes uten en systematisk prosess der alle aktører bidrar med vurdering av tilgjengelige ressurser.

Dødsårsaksanalyse ved St. Olavs

Prosjektet fikk midler fra fondet for å undersøke 1000 dødsfall ved St. Olavs Hospital via analysemetoden «Retrospective Case Record Review». Målet var å få et bedre bilde av hvor mange dødsfall som kunne vært unngått. Norske tall for unngåelige dødsfall spriker svært og dette prosjektet viste at det er færre unngåelige dødsfall enn tidligere antatt.

Alle disse prosjektene vil være med på å forbedre arbeidet innenfor de ulike feltene, gjennom standardisering, tilgjengeliggjøring av informasjon og økt kunnskap. Fondet for kvalitetsforbedring og pasientsikkerhet kan vise til en god merittliste da de delte ut årets midler til nye prosjekter i juli.

Lurer du på noen av prosjektene? Les mer om kvalitetsforbedring og pasientsikkerhet på legeforeningen.no/fag.

ANDERS RYEN

anders.ryen@legeforeningen.no
Samfunnspolitisk avdeling

Flere somatiske plager hos pasienter med psykisk diagnose

– Vi må se hele bildet når pasienter kommer med langvarig vondt i ryggen, vondt i magen, slitenhet og hodepine. Ser vi bare hvert enkelt symptom, finner vi ofte ikke løsningen, sier lege og forsker Mina Piiksi Dahli.

Pasienter som har fått diagnostisert depresjon, angst eller stressrelatert diagnose hos fastlegen sin, rapporterer signifikant flere somatiske symptomer enn psykisk friske. Det finner lege Mina Piiksi Dahli, stipendiat ved Avdeling for allmennmedisin, Universitetet i Oslo.

Funnene ble publisert i juli i Family Practice.

– For hver ekstra somatiske plage, uavhengig av hvilken type, økte sannsynligheten signifikant for å ha en psykisk diagnose, sier Mina Piiksi Dahli, som er førsteforfatter av studien.

Smerter og tretthet

I gjennomsnitt rapporterte pasienter med P-diagnosen angst-, depresjons- eller stressrelatert diagnose fra 2,9 til 3,6 somatiske symptomer i løpet av en 12-måneders periode. Til sammenligning hadde personer uten en P-diagnose mellom 1,9 og 2,5 symptomer – en statistisk signifikant forskjell.

Blant de hyppigst rapporterte somatiske symptomene var generelle og uspesifikke symptomer, fordøyelsesplager og muskel- og skjelettplager. Hos pasienter med en P-diagnose var det nesten dobbelt så vanlig å føle seg trett, ha smerter i mage og i mus-

kler og skjelett, sammenlignet med de mer psykisk friske. Det å ha en P-diagnose var også signifikant forbundet med somatiske plager som hodepine, urininkontinens, hjertebank og uregelmessig menstruasjon.

Uselekterte journaldata

Den retrospektive studien omfatter journaldata fra 15 750 uselekterte fastlegepasienter i Groruddalen i Oslo – en bydel med høy andel minoritetsbefolkning. Journaldata ble innhentet over 12 måneder fra 2015 til 2016 og omfatter data fra pasienter i alderen 16 til 65 år, fordelt på seks fastlegekontorer med i alt 35 fastleger.

Dataene er basert på fastlegers koding ut ifra kode- og klassifiseringssystemet ICPC-2, og P-diagnoser, som hoved- eller bidiagnose, omfatter både symptomdiagnoser og sykdomsdiagnoser. De somatiske diagnosene er symptomdiagnoser.

– Styrken ved studien vår er at vi har et komplett datasett. Men det er også mange variabler som er ukjente. Vi må ta høyde for at fastlegene diagnostiserer litt ulikt. Vi vet at psykiske lidelser kan være underdiagnostisert. Og kanskje har en pasient en kjent depresjon, uten at det kommer frem i studien vår – fordi dette ikke var tema i de konsultasjonene som inngår i studien, kommenterer Mina Piiksi Dahli.

Interessert i mer informasjon om studien? Du kan lese en lengre versjon av denne saken på legeforening.no.

LISBETH NILSEN

bethnilt7@gmail.com
Allmennmedisinsk forskningsfond



FORSKER: – Funnene våre viser viktigheten av at vi som leger ser alle symptomene og i en større sammenheng. Pasientene kommer jo med hele livet sitt, sier Mina Piiksi Dahli, som er under spesialisering i allmennmedisin. Arkivfoto: Lisbeth Nilsen



**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
Hjelmæsæth, Jøran Sture
Hofmann, Bjørn
Hokland, Bjørn M.
Holme, Øyvind
Holmøy, Trygve
Houge, Gunnar
Hunskår, Steinar
Husebekk, Anne
Høye, Anne
Høye, Sigurd
Høymork, Siv Cathrine
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.
Nordbø, Svein Arne
Nordrehaug, Jan Erik
Nylenna, Magne
Olsen, Anne Olaug
Paulssen, Eyvind J.
Paus, Benedicte
Pihlstrøm, Lasse
Prescott, Trine
Pukstad, Brita Solveig
Raknes, Guttorm
Randsborg, Per-Henrik
Ranhoff, Anette Hylan
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
Sundsfjord, Arnfinn S.
Søreide, Kjetil
Tanbo, Tom G.
Thommessen, Bente
Tjønnefjord, Geir E.
Tysnes, Ole-Bjørn
Uhlig, Tillmann Albrecht
Ulvstad, 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

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
Journalister Lisa Dahlbak Jacobsen, Irene Thoresen Rønold
Manusredaktører
Marit Fjellhaug Been, Stig Rognes
Tekniske redaktører Julie Didriksen, Gunn Marit Seberg, Paulina Ślusarczyk
Redaksjonskonsulent
Jorunn B. Kvarme
Markedskoordinatorer
Njål H. Anderssen, Tina Bjørnstad
Faste 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 31 900
Antall utgivelser 18 numre per år
ISSN 0029-2001

Grafisk produksjon 07 Media

I NESTE NUMMER

Ungdom og koronarestriksjoner

Covid-19 og kronisk inflammatorisk sykdom

Foreldre til barn med Downs syndrom

Monoklonal gammopati

Stramt tungebånd hos nyfødte



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