

LÆGE MAGASINET

Magasin for praktiserende læger og speciallæger

Nr. 2 maj 2021

35. årgang

ISSN Nr. 0902-1787



www.laegemagasinet.dk



Udvikling af Insulin

AF PROFESSOR, OVERLÆGE, DR.MED. STEN MADSBAD



At dø, at sove – det er knuden (Shakespeare, Hamlet)

AF PROFESSOR DR. MED. GORM BOJE JENSEN



Moderne opfattelse og behandling af depression

AF PROFESSOR, OVERLÆGE, DR.MED. POUL VIDEBECH



Den økonomiske byrde ved KOL i forhold til sygdommens sværhedsgrad

AF SPECIALEANSVARLIG OVERLÆGE ANDERS LØKKE

ANNONCE

Ansvarshavende:

Cand. polit John Vabø

Journalist:

Charlotte Rafn

chrafn@gmail.com

Gordon Vahle

gordon@sciencejournalist.dk

Redaktør

Cand. polit John Vabø

Tlf. 39 90 80 00

Dir. 39 48 51 06/39 48 51 07

e-mail: john@vaboe.dk

Redaktionen:

Speciallæge dr. med.,

Jette Ingerslev

Speciallæge i gynækologi,

Christine Felding

Professor emeritus, dr. med.,

Hans Ibsen

Tina Brage Vabø

Artikler, pressemeddelelser, produkt-informationer m.v. modtages på e-mail: tina@vaboe.dk, og skal være redaktionen i hænde senest 3 uger før udgivelsestidspunktet. Illustrationer, fotos mv. skal leveres som originalmateriale eller elektronisk som PDF, JPG. Citat tilladt med kildeangivelse.

Abonnement:

4 udgaver (incl. moms):

Kr. 240,-

Adresseændringer m.v. bedes mailet til

info@vaboe.dk

Ved henvendelse bedes abonnementsnummer oplyst (otte cifre, påtrykt bag på magasinet).

e-mail:

info@vaboe.dk

Kontakt:

John Vabø, jv@vaboe.dk

Tlf. +45 40 50 80 00

Udgiver:

Vabø Publishing ApS

Fjordternevej 16

4760 Vordingborg

Tlf. 39 90 80 00

ISSN Nr. 0902-1787

Layout og tryk:

Stibo Complete

Indhold 2/2021

"Det er meget forskelligt fra at drive en PLO-klinik" 5

AF VIDENSKABSJOURNALIST GORDON VAHLE

Der er andet end Corona på dagsordenen 8

AF FORMAND HANS MARTENS

Udvikling af Insulin 10

AF PROFESSOR, OVERLÆGE, DR.MED. STEN MADSBAD

At dø, at sove – det er knuden (Shakespeare, Hamlet) 14

AF PROFESSOR DR. MED. GORM BOJE JENSEN,

Tirzepatid 18

AF PROFESSOR, OVERLÆGE, DR.MED. STEN MADSBAD

Moderne opfattelse og behandling af depression 22

AF PROFESSOR, OVERLÆGE, DR.MED. POUL VIDEBECH

Den økonomiske byrde ved KOL i forhold til sygdommens sværhedsgrad 32

AF SPECIALEANSVARLIG OVERLÆGE ANDERS LØKKE

Italien: Læger bliver forflyttet eller mister deres løn, hvis de ikke lader sig vaccinere mod corona 34

AF JOURNALIST MARTIN BJØRCK

Børn med neuropsykiatriske udviklingsforstyrrelser og søvnbesvær 36

AF SPECIALEANSVARLIG OVERLÆGE, KLINISK LEKTOR, PH.D., ALLAN HVOLBY

Nyt fra gynækologifronten 41

AF GYNÆKOLOG CHRISTINE FELDING

Besøg

domaine de la Côte d'Or *Ferieboliger i Provence*



www.cotedor.dk

ANNONCE

"Det er meget forskelligt fra at drive en PLO-klinik"

Bruno Steen Christensen har været praktiserende læge i adskillige år. Han er nu én af fire læger med speciale almen medicin, der bemande Klinik for Almen Medicin i Lemvig Sundhedshus. Omvæltningen ved at gå fra at drive en privat énmandsklinik til at være offentligt ansat familielæge har været langt større end ventet – på godt og ondt.



AF VIDENSKABSJOURNALIST
GORDON VAHLE

Klinik for Almen Medicin, der har til huse i det gamle regionshospital i Lemvig, er i princippet en nødløsning. Ifølge hospitalsdirektør Poul Michaelsen fra Hospitalsenhed Vest i Region Midtjylland forsøgte regionen først at få en privat praktiserende læge til at etablere sig i huset. Men der var ingen, som meldte sig, og så var den næstbedste læsning at etablere en regionsdrevet klinik for almen medicin på stedet.

Patienterne har ganske vist ikke én familielæge. Der er nu fire læger, der på skift bemande klinikken, men hvis det ikke drejer sig om akutte henvendelser, kan de 3500 tilknyttede patienter bestille konsultationer hos og kommunikere med den læge, de foretrækker – akkurat som i private praksisser med flere læger.

Ingen vikartimer

– Og vi kan da fortælle, at vi ikke har brugt én eneste vikartime, siden klinikken startede i september '19, siger læge i klinikken i Lemvig Bruno Steen Christensen og understreger, at det ikke er patienterne, der mærker den store forskel mellem at være tilknyttet en regionalt drevet klinik og en privat.

– Det er jo en forudsætning, at patienterne i det nære sundhedsvæsen skal have de samme tilbud og opleve den samme service, uanset hvor de bor i landet. Men for os læger er arbejdet temmelig forskelligt fra arbejdet i en privat lægepraksis. Vi bruger fx meget mere tid på dokumentation, uddyber Bruno Christensen.

Han har selv mærket forskellen mellem at drive privat praksis og at være ansat i en regional almenmedicinsk klinik. Bruno Christensen drev indtil for få år siden sin egen énmandsbetjente private praksis, men valgte at prøve noget nyt ved at gå ind i arbejdet med at lede opbygningen af Klinik for Almen Medicin i Lemvig.

Tre instanser plus borgere holder øje

Lemvig Sundhedshus er et fællesprojekt mellem Lemvig Kommune, Hospitalsenhed Vest i Region Midtjylland og Staten. De tre instanser har tilsammen bevilget 33,3 mio. kr. til en ombygning af det hidtidige regionshospital og byggeri af et nyt sundhedshus til både kommunale og regionale tilbud på grunden.

Regionen har desuden afsat en million kroner hvert år til 'udviklingsinitiativer' i klinikken. Det er Sundhedsministeriet, der giver tilladelse til, at regioner må drive lægeklinikker, og i Lemvig er denne tilladelse givet i seks år. Lemvig Sundhedshus er desuden kommet til verden på baggrund af en større borgerinddragelsesproces, hvor borgerne var med til at udarbejde en vision og helhedsplan for det nye hus.

Stat, region og kommune evaluerer løbende, hvordan det går med visionerne og helhedsplanen, om målene nås og budgetterne holdes. Målet er blandt andet, at borgerne skal opleve sammenhæng i den hjælp, de får, og alt sammen skal dokumenteres og måles.

– I en privat praksis er der selvfølgelig også noget administration, men man bestemmer trods alt selv, hvor meget man vil udlicitere. Men fordi klinikken er et regionalt udviklingsprojekt, som skal bruges til læring andre steder, er kravet om dokumentation enormt. Derudover er klinikken også organisatorisk en del af hospitalet, hvor der også stilles krav om budgetter, afrapporteringer og dokumentation, siger Bruno Christensen.

Omkostninger som gennemsnittet

Ud over lægeklinikken vil Lemvig Sundhedshus rumme en regional akutklinik, der åbner, når det nye regionshospital i Gødstrup tages i brug til efteråret. Desuden er



Klinik for Almen Medicin er en del af Sundhedshuset i Lemvig, som er et fællesprojekt mellem Lemvig Kommune og Hospitalsenhed Vest i Region Midtjylland. Sundhedshuset består af det hidtidige regionshospital og en kommende kommunal tilbygning. Foto: Region Midtjylland

der i den regionale del af sundhedshuset røntgen, blodprøvetagning, vagtlæger, jordemoderkonsultationer, aktiv patientstøtte samt et rehabiliteringsafsnit for apopleksipatienter, der drives af en Hospitalsenhed, Midt, og er del af Hammel Neurocenter.

– Selvfølgelig kan vi benytte disse faciliteter til vores patienter – men det sker på samme vilkår, som de øvrige praktiserende læger har, påpeger Bruno Christensen, der også benytter lejligheden til at rette en misforståelse om 'konkurrenceforvridning', som ofte høres.

– Vi har ikke 'fri' adgang til røntgen, laboratorier mv, blot fordi vi har samme arbejdsgiver. Ydelserne skal bestilles internt og bogføres efter samme præmisser, som gælder for praktiserende læger i privat praksis. Det er lovbestemt, at patienter, der er tilknyttet en regional klinik i gennemsnit ikke må koste mere, end gennemsnittet for patienter hos praktiserende læger i Danmark, oplyser han og tilføjer, at det gælder uanset, at klinikken i Lemvig har flere patienter med multiple og kroniske sygdomme.

Arbejdsliv efter dine behov

Klinik for Almen Medicin i Lemvig er bemanded med fire læger. Hvis man blot dividerer antallet af tilknyttede patienter med fire, får man 875, hvilket svarer til godt det halve af antallet af patienter i gennemsnit pr. praktiserende læge i Danmark. Men dét regnestykke gælder ikke for klinikken i Lemvig. Da lægerne er offentligt ansatte, har de mulighed for at gå på deltid, og det har alle benyttet sig af i større eller mindre grad.

– Den store fordel ved at være ansat i regionen er, at du får mulighed for at strikke dit arbejdsliv sammen efter dine behov, lyder Bruno Christensens svar på spørgsmålet om, hvad der er den største fordel ved at arbejde i en regionalt ejet klinik frem for i egen eller privatejet praksis.

– Der er ikke de samme muligheder for at 'prøve noget andet' i en privat klinik som her. Vi fire læger kommer med vidt forskellige baggrunde og har forskellige ønsker om også at beskæftige os med andre sider af lægegerningen – eller af livet. To kommer med en baggrund som private praktiserende læger. Andre har haft længere udlandsophold eller ønsker fx at supplere arbejdet i klinikken med fortsatte studier eller undervisning, uddyber han.

Sundhedshuse kan tiltrække læger

Bruno Christensen mener at netop muligheden for at tilrettelægge arbejdslivet efter den enkeltes ønsker kan være med til at tiltrække læger til de tyndt befolkede områder.

– Du unge læger stiller mange krav til arbejde og fritid, som vi ikke kan honorere med fuldtidsstillinger i en praksis. Men netop muligheden for eventuelt at få en deltidsstilling i et sundhedshus og kombinere jobbet med andet kan være med til at tiltrække læger. Måske får de senere lyst til at oprette egen praksis, påpeger Bruno Christensen.

Det lokale har første prioritet

Selv har Bruno Christensen valgt at have få patienter og kun én ugentlig dag på klinikken. Som leder har han valgt selv at

varetage driften af klinikken – inklusive dokumentation, afrapportering mv. Det giver mulighed for de øvrige tre læger at koncentrere sig om det vigtige, nemlig tiden med patienterne.

Det administrative arbejde kan foretages hjemme fra boligen i Risskov ved Aarhus, og afdelingsmøder mv i hospitalets regi foregår i disse Corona-tider alligevel virtuelt. Og det agter Bruno Christensen at blive ved med, så der kun bliver én ugentlig pendling mellem Øst- og Vestjylland.

– Det er altid en balance at bevare kontakten til hospitalet, når man er ansat i en 'satellitafdeling' 67 km fra hospitalet. Men vi har alle valgt at prioritere tilknytningen til lokalområdet i Lemvig først. Det er helt afgørende, at vores patienter stadig føler, de har deres egen familielæge. Og vi slås jo også ligesom de fleste private praktiserende læger med, at vi har for lidt tid til den enkelte patient. Derfor prioriterer vi patienttiden, når vi er i klinikken, og udfører det nødvendige administrative arbejde pr. distance, fortæller Bruno Christensen.

– Vi sætter virkelig meget ind på at opbygge kendskab til og gode relationer til vores patienter, hvilket jo også viser sig ved, at vi ikke har brugt én eneste vakttime, siden starten af Klinik for Almen medicin i Lemvig for mere end halvandet år siden...

Magasinet Helse
inviterer til
gratis webinar
den 25. maj 2021
kl. 17



Få viden om behandling af patienter med aortaklapsygdom

Flere end 100.000 danskere skønnes at have en hjerteklapsygdom, og som praktiserende læge spiller du en vigtig rolle for at sende patienter til videre udredning ved mistanke om hjerteklapsygdom. På magasinet Helses webinar får du viden om, hvilke patientgrupper og symptomer du skal være særligt opmærksom på, og du kan høre om den nyeste og avancerede behandling af aortahjerteklapsygdom.

Aortastenose er den hyppigste hjerteklapsygdom i den vestlige verden. Op mod syv pct. af danskerne over 65 år går rundt med sygdommen – og mange uden at vide det.

Patienterne kan forveksle symptomerne på aortaklapsygdom med almindelige alders tegn, og derfor fortæller de ikke nødvendigvis om generne, når du møder dem i konsultationen. En stetoskopering kan dog hurtigt afsløre mislyd på hjertet og give anledning til videre udredning.

Behandlingen af aortaklapsygdom har gennemgået en revolution i de senere år, hvor indgreb med kateter gennem lysken, såkaldt TAVI-behandling, udføres som alternativ til et åbent indgreb. Det betyder, at patienter, der før har været tilbageholdende med at gennemgå en åben hjerteklapoperation, i dag har langt bedre behandlingsmuligheder og en øget chance for hurtigt at vende tilbage til deres hverdag.

Du får viden om:

- hvilke patientgrupper og symptomer du skal være særligt opmærksom på
- udredning og den nyeste behandling af aortaklapsygdom
- prognosen for samt opfølgning på aortaklappatienter efter indsættelse af ny aortaklap

Du møder:

Henrik Nissen, overlæge på Hjertemedicinsk Afdeling B på Odense Universitetshospital. Henrik har stået for TAVI programmet på Odense Universitetshospital siden opstarten i 2008.

Bo Christensen, praktiserende læge, professor i almen medicin på Aarhus Universitet. Bo har 30 års erfaring som praktiserende læge og har sideløbende forsket i bl.a. forebyggelse inden for hjerte- og kredsløbssygdomme samt i den forebyggende helbreds-konsultation.

Webinaret varer ca. 30 minutter.

Tilmeld dig på www.magasinethelse.dk/webinar

VIDEN OM SUNDHED
helse

Der er andet end Corona på dagsordenen



AF FORMAND HANS MARTENS,
CHES – COALITION FOR HEALTH,
ETHICS AND SOCIETY

Da Europa-Kommissionens formand, Ursula von der Leyen i starten af februar 2020, præsenterede EU's nye cancerplan, skete det i et fuldt Europa-Parlament, hvor ingen bar mundbind eller tænkte (ret meget) på Corona og pandemier. Men det billede skiftede meget hurtigt derefter, og det skubbede som bekendt stort set alle andre sundhedsmæssige spørgsmål til side. Men med udsigten til, at verden kan få bugt med COVID-19 – i hvert fald så nogenlunde – er der en relancering af cancerplanen i gang.

Det er der mange gode grunde til, for cancer – i sine mange forskellige udgaver – er stadigvæk en af de helt store dræbere i verden og i Europa. Og med det pres, der kommer på sundhedsvæsenet efter pandemien – dels på grund af de mange udsatte behandlinger, dels på grund af pressen fra demografien – er det væsentligt at gøre, hvad gøres kan for at lette byrden, og det kan bl.a. ske ved at arbejde på at reducere udbredelse og dødelighed af cancer.

Kræftens Bekæmpelse i Danmark udgav i starten af 2021 en rapport, der viste at kun ca. halvdelen af patienterne i Danmark kommer direkte ind i de kræftpakker, der skal sikre et hurtigt svar på, om der er tale om kræft, og hvad der så skal gøres. Hvordan den anden halvdel af patienternes forløb ser ud, ved man ikke, for oplysningerne er spredt rundt omkring i journaler hos de praktiserende læger, speciallæger og på sygehuse. Det vil Kræftens Bekæmpelse gøre op med, hedder det.¹⁾

Rettidige diagnoser og hurtig behandling er en afgørende faktor for overlevelsen af kræft, siger Jesper Fisker, der er administrerende direktør i Kræftens Bekæmpelse. Og han tilføjer, at organisationen nu lægger op til, at man iværksætter et nationalt initiativ, der kan sikre at kræft bliver opdaget tidligere.

Det har direktøren fuldstændig ret i, men det er lidt underligt, at han slet ikke nævner EU's cancer plan, og hvordan et dansk initiativ kunne passes ind i det europæiske. En væsentlig grund til at samarbejde med de andre europæiske lande er naturligvis at se på, om man har metoder, der reducerer dødeligheden af cancer og

viser en vej frem til at opnå det. Det kan være særdeles nyttigt at se efter *best practice* andre steder, for hvorfor opfinde noget nyt, som man ikke er sikker på virker, hvis man kan låne ideerne hos andre, der har bevist, at det virker?

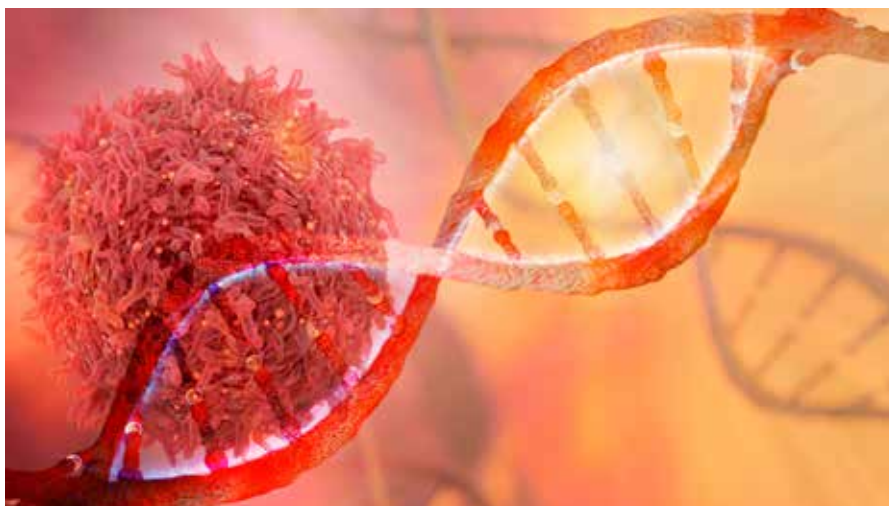
Men hvordan ligger Danmark så i Europa, når det gælder cancer tilfælde i befolkningerne? De allerseneste statistikker viser desværre, at Danmark har næstflest tilfælde af kræft pr. 100.000 indbyggere – kun overgået af Irland. Når det gælder dødeligheden ligger Danmark tæt på EU-gennemsnittet, men det betyder også, at der er mange andre lande, som har en lavere dødelighed, og som måske af den grund var værd at kigge lidt nærmere på.²⁾

Men hvad går EU's cancer plan så ud på?

Ud over at åbne for muligheder for at kunne lære af hinanden, så er det en bærende ide at bruge de nyeste teknologier, forskning og innovation til at skabe en ny tilgang til behandling af kræftsygdomme – og det gælder hele vejen fra forebyggelse til optimering af kræftpatienters liv – under og efter behandlingen. Selve kræftplanen har et budget på €4 milliarder – så tæt på 30 milliarder danske kroner. Og der er fire hovedområder, der skal sættes på:

Forebyggelse – og her kommer man ikke uden om at se på de store risikofaktorer som tobak, spiritusforbrug, forurening af naturen og diverse farlige produkter. Der til kommer lanceringen af en kampagne om fremme af sunde diæter og fysisk aktivitet, og så bliver der gjort forsøg på at så vaccineringen af både piger og drenge mod de cancerformer, hvis vaccination er mulig, bragt i vejret.

Tidlig diagnose. Først og fremmet vil man adressere den store ulighed, der findes i hvem, der får behandling og medicin og sikre at en meget højere andel – målet er 90 % – af befolkningen får adgang til cancer screeninger for f.eks. bryst- og tarmkræft. EU vil lancere et nyt *Cancer Screening Scheme* for at hjælpe med at opnå disse resultater overalt i EU.



Diagnose og behandling. Der vil blive igangsat et projekt om kræftdiagnose og – behandling i gang i løbet af 2021 med henblik på at få meget mere ud af diagnoserne for at kunne angive de bedst mulige behandlinger. Man kan f.eks. kombinere diagnoserne med andre data om patienterne og gennem store datamængder og kunstig intelligens udstikke optimale behandlingsveje for en patient i en specifik patientgruppe. Med andre ord kan man ad den vej gøre behandlingen mere personlig, men også udgå fejlforsøg og i stedet i højere grad direkte gå den optimale vej i behandlingen. Et andet nyt projekt hedder European Initiative to Understand Cancer (UNCAN.eu) og det skal arbejde med at kunne identificere de individer, der er i høj risiko også i almindeligt kendte kræftformer.

Forbedring af livskvaliteten – for kræftpatienterne – både på den lægelige side og på den sociale side, herunder social og arbejdsmæssig integration.

Der vil også blive oprettet et Videnscenter om Cancer på europæisk plan, som skal give mulighed for at koordinere videnskabelige og teknologiske initiativer i de europæiske lande. Det skal også nævnes, at der kommer et særligt initiativ for at fokusere på kræft blandt børn. Og så vil man endelig oprette et *Cancer Inequalities Registry* på EU-plan – og mon ikke fokus på at registrere ulighed i kræftbehandlinger vil skabe nogle kontroverser! Men der er jo ingen tvivl om, at ulighederne findes – og at den er knyttet til såvel økonomiske som sociale og uddannelsesmæssige parametre – så det liver spændene at se, hvad man fender frem til.

I det hele taget bliver det spændende at se, om EU's medlemslande vil gribe muligheden for at kunne arbejde sammen og udvikle nye og bedre behandlinger sammen, eller om man vil fortsætte med kun at kigge indad! Det bliver også spændende at se, hvordan EU selv kommer til at tackle de kontroverser, der måtte blive mellem tobak set fra et cancerperspektiv og fra

et landbrugspolitisk perspektiv. Og sådan bliver der flere kontroverser, specielt når man skal til at se på virkningen af farlige substanser, transporten og andre former for luftforurening osv. Men hvis slutresultatet bliver en lavere dødelighed og mindre negativ påvirkning af europæernes livskvalitet fra cancer, så er målet nået!

Referencer

- 1) Bt.dk/samfund/halvdelen-af-allekræfttilfælde-kunne-vaere-opdatget-tidligere-kanende-fatalt. 24.02.2021.
- 2) OECD/European Union (2020) Health at a Glance: Europe 2020. Side 123.



JA TAK

Jeg vil gerne bestille en blok med ASRS-v1.1¹
Hjælp til udredning ved mistanke om ADHD hos voksne.

Du bestiller og aftaler nærmere ved at sende en mail til neurokontakt@takeda.com.



Udvikling af Insulin

– 100-års jubilæum, dramatiske scener omkring en Nobelpris og starten på Novo Nordisk



AF PROFESSOR, OVERLÆGE,
DR. MED. STEN MADSBAD
ENDOKRINOLOGISK AFDELING,
HVIDOVRE HOSPITAL

I år er det 100 år siden at Banting begyndte forsøgene på at udvikle insulin til behandling af type 1 diabetes. I sig selv en dramatisk historie om en af de største landvindinger i den medicinske historie, men også om hvordan tildeling af en Nobelpris medførte uvenskab og forbitrelse mellem de 4 forskere, der sammen udviklede det første insulin til human brug. Det er også historien omkring et af de største danske industrieventyr med dannelsen af Nordisk insulin laboratorium og NOVO der senere fusionerede til Novo Nordisk, i dag Danmarks mest værdifulde industrivirksomhed med en omsætning på omkring 120 milliarder årligt.

Udvikling af insulin

I oktober 1920 fik Frederik Banting den ide at han ville isolere den "interne" sekretion fra pankreas og overtalte den kendte videnskabsmand John Macleod til at støtte ideen, og sammen udviklede de en forskningsplan. Det lykkedes Banting og hans studentemedhjælper Charles Best at udvikle en effektiv ekstrakt fra pankreas med insulin effekt. Biokemikeren James Collip isolerede insulin fra ekstraktet, så det blev tilstrækkelig rent til at kunne bruges i mennesker. Den 23. januar 1922 fik den 14 årige Leonard Thomsen med type 1 diabetes injiceret insulin, der var præpareret af James Collip med faldende blodglukose til følge. I oktober 1923 modtog Banting og Macleod Nobelprisen i Fysiologi og Medicin for udviklingen af insulin.

Frederik Banting

Banting blev født i Canada i 1891. I 1912 startede han på medicinstudiet og valgte kirurgi som hovedfag. Han afsluttede studierne i 1916 og meldte sig som soldat under 1. verdenskrig og gjorde tjeneste ved Canadian Army Medical Corps. Han var udstationeret ved fronten i Frankrig. I 1918 blev han såret og modtog et Military Cross for sin indsats. I 1919 nedsatte han sig som praktiserende læge, men han havde få patienter og måtte tage et ekstra job som underviser ved Western University Medical School i London, Canada. Den 30. oktober 1920, da han skulle

forberede næste dags forelæsning om pankreas, læste han en artikel af Barron, der udførte eksperimenter på dyr, hvor han ligerede duktus pankreatikus, uden at dyrene fik diabetes. Barrons hypotese var, at de Langerhans'øer secernerede et hormon der regulerede blodglukose. Banting blev så begejstret over artiklen, at han ikke kunne sove om natten. Han blev besat af ideen om at ligere duktus, og troede at det derved blev muligt at isolere øerne, når den eksogene pancreas degenererede.

John MacLeod

MacLeod var på det tidspunkt velkendt for sin forskning inden for glukosemetabolisme. Han var ansat på University of Toronto. MacLeod var født i England og var allerede som student unik. Efter studierne arbejdede han i Leipzig og i London, England, indtil han blev rekrutteret til University of Toronto som professor i fysiologi.

Den 8. november 1920 mødtes Banting og MacLeod i Toronto. MacLeod var skeptisk overfor Bantings hypotese om at behandle diabetes ved at ligere duktus pankreatikus. På det tidspunkt var der udført mere end 400 forsøg med pankreas ekstrakt for at behandle diabetes, uden at det var lykkedes. Konceptet omkring pancreas interne sekretion var ikke ny. Allerede i 1890 viste von Mering og Minkowsky, at dyr, der blev pankreatektomeret, udviklede diabetes. I perioden op til Banting startede sine forsøg havde flere forskere rapporteret, at præparater af pankreas ekstrakt havde nogen effekt på blodglukose. Der var også udført forsøg på mennesker uden at der var effekt på blodglukose, men derimod fik patienterne bylder på injektionsstederne, feber og sepsis. Man var klar over, at urenheder var iblandet ekstrakterne, som ødelagde dem.

MacLeod troede på, at øerne indeholdt insulin, og samtidig med at Banting og Best udførte deres eksperimenter, isolerede Macleod insulin fra pancreas ved at bruge fisken havtaske som model, hvor den interne og eksterne pancreas er adskilte.

Banting, MacLeod og Best

MacLeod tillod Banting at udføre forsøg i sit laboratorium, men Banting var selv i



Figur 1. Banting og Best med en af deres diabetiske hunde, som de lavede forsøg på.



Figur 2. Den 14-årige Leonard Thomsen før og efter insulinbehandling. For 14-årige var livslængden inden insulin få uger efter diagnosen af type 1 diabetes.

tvivl om holdbarheden af sin hypotese, der hverken var original eller ny. Efter flere andre Jobs startede han i maj 1921 i MacLeods laboratorium. Charles Best blev som student tilknyttet projektet. Han var trænet i at kunne måle blodglukose i små mængder blod. MacLeod skrev fosøgs-protokollerne sammen med Banting og beskrev metoderne, der skulle benyttes i forsøgene. Han assisterede selv ved det første forsøg. Efter at 7 af 10 hunde var døde, lykkedes det Banting og Best at isolere noget ekstrakt, der sænkede blodglukose hos hunde med diabetes (figur 1). Preparationen blev kaldt isletin, senere insulin.

I efteråret blev forholdet mellem Banting og Macleod dårligere. Bantings mistænkelige natur medførte, at han syntes MacLeod gav for meget kredit til sig selv og ikke nok til Banting. Andre mener, at Banting ikke anerkendte nok MacLeods indsats ved at lede projektet samt for de økonomiske ressourcer, MacLeod tilførte projektet.

James Collip

James Collip blev inviteret med til at deltage i projektet. Han var en innovativ biokemiker med interesse i hormoner. Han forbedrede ekstraktionsprocessen ved at bruge 90 % alkohol, der medførte, at urenhederne udfældede, mens insulin forblev flydende. Det medførte, at renheden var god nok til, at insulin kunne bruges i mennesker.

Første insulin injektion

Første injektion blev givet den 23. januar 1922 til Leonard Thomsen, der var 14 år. Mindre end 14 dage før havde Banting og Best forsøgt med én præparation, der medførte sterile abscesser i den samme patient (figur 2).

Produktion af insulin

Et partnerskab mellem University of Toronto og E Lilly blev udviklet, og patentet på insulin blev indsendt af Collip og Best den 3. juni 1922. George Walden, der var biokemier hos E Lilly, benyttede isoelektrisk precipitation, hvorved renheden og mængden af insulin, der kunne udvindes blev øget.

Marie og August Krogh

Den danske nobelprisvinder August Krogh, der var på foredragsturne i USA, besøgte med sin hustru Marie Krogh, der var læge og praktiserede i København MacLeods laboratorium i november 1922 (figur 3). August Krogh fik retten til at producere insulin i Danmark og i Norden, og Nordisk Insulinlaboratorium var en kendsgerning. Senere startede Novo med at producere insulin, som nedenfor beskrevet. De første insulin, der blev produceret havde en relativ kort virkningstid og

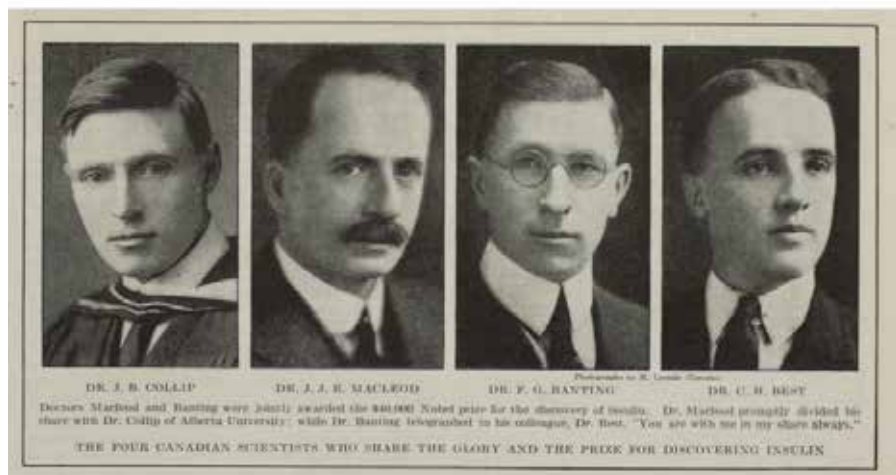


Figur 3. Marie og August Krogh

krævede flere daglige injektioner. Hagedon, der var overlæge på Niels Steensens hospital udviklede sammen med Nordisk insulin laboratorium NPH insulin, der står for Nordisk Protamin Hagedorn insulin, der fortsat benyttes til behandling af diabetes under navnet insulin insulatard, og som har en virkningstid på 18-20 timer.

Nobelprisen

Da August Krogh kom hjem, indstillede



Figur 4. De 4 forskere der udviklede insulin, hvoraf kun Banting og Macleod fik Nobelprisen i oktober 1923.

han Banting og MacLeod til Nobelprisen, som de modtog 25 oktober 1923 for deres udvikling af insulin, der var blevet opdaget året før.

Uvenskabet mellem MacLeod og Banting nåede nye højder, og de var ikke længere på talefod. Banting delte den økonomiske del af sin Nobelpris med Best, og MacLeod delte sin del med Collip. Siden har diskussion fokuseret på, om det var retfærdigt, at kun to fik Nobelprisen i stedet for at alle fire var blevet indstillet. Alle fire har bidraget signifikant til udviklingen af insulin (figur 4).

Afslutningen.

Forskerne der udviklede insulin

Efter at have fået Nobelprisen blev Banting landskabsmaler og døde i et flystyrt februar 21, 1941, mens han deltog i 2. verdenskrig. MacLeod tog tilbage til Aberdeen hvor han blev rektor for Aberdeens universitet samt professor i fysiologi. Han døde i 1935. Collip fortsatte sin begavede forskning indenfor endocrinologi, og isolerede bl.a. parathyreoidea hormonet, TSH,

og FSH blandt flere andre. Han blev rektor for University of Western Ontario, Canada og døde i 1965. Best blev rektor ved University of Toronto og fortsatte sin forskning og undervisning til sin død i 1978.

Bantings initiale hypotese, om, at det var nødvendigt at ligere ductus pankreatikus for at udvikle insulin var forkert. Den viden erkendte han selv og det medførte, at det blev lettere at udvinde insulin fra svine- og kalvepankreas, der blev benyttet i produktionen af insulin til op i 80'erne.

NovoNordisk

Virksomheden blev grundlagt i 1923 som Nordisk Insulinlaboratorium (senere Nordisk Gentofte A/S) af August Krogh, Marie Krogh, Hans Christian Hagedorn og August Kongsted fra Løvens kemiske fabrik. Senere i 1923 blev maskinmester Harald Pedersen ansat i Nordisk. Hans bror, Thorvald Pedersen, blev også ansat. Thorvald Pedersen og Hagedorn blev dog uenige, og i 1924 blev Thorvald fyret. Harald opsagde sin stilling, og de to brødre grundlagde deres egen virksomhed: Novo Terapeutisk Labora-

torium (Senere Novo Industri A/S). Det medførte en mangeårig rivalisering mellem de to firmaer, der hver havde deres diabeteshospital: Niels Steensens Hospital og Hvidøre Hospital i Klampenborg. Novo Industri blev efterhånden større end Nordisk Gentofte, og havde en bedre forskningsafdeling bestående af fremragende proteinkemikere, der bl.a. udviklede humant insulin via brug af gærceller og talrige insulinanaloger.

I 1989 skete det utænkelige, Novo Industri A/S (Novo Terapeutisk Laboratorium) og Nordisk Gentofte A/S (Nordisk Insulinlaboratorium) fusionerede under navnet Novo Nordisk A/S, og blev verdens største insulinproducent. I 2000 blev Novozymes A/S udskilt som et selvstændigt selskab. I overensstemmelse med aftalen indgået i Toronto skulle overskuddet af insulinproduktionen ud over at drive og udvikle kerneforretningen gå til videnskabelige og humanitære formål via den oprettede Novonordisk fond. I dag uddeler fonden meget store beløb til videnskabelige og humanitære formål, og er Danmarks største pengetank.

Besøg

domaine de la Côte d'Or *Ferieboliger i Provence*

Sæson 2021 fra uge 26



www.cotedor.dk

INSULIN

100

En livreddende opdagelse
fylder 100 år



**Et århundrede med
innovation inden for
diabetesbehandling**

Læs om de sidste
100 års banebrydende
fremskridt inden for
diabetesbehandlingen på
diabetesliv.com



Hvad er det næste?

Behandlingen af mennesker med diabetes har udviklet sig kolossalt, siden insulinet blev opfundet i 1921. Men vi er ikke i mål – behandlingen kan stadig blive bedre. Derfor er det helt afgørende, at vi bliver ved med at udvikle vores lægemidler, diabetespenne og øvrige produkter, så de mere end 280.000 danskere med diabetes kan leve et godt liv.

**changing
diabetes®**

Novo Nordisk Denmark A/S · Ørestads Boulevard 108, 6 · 2300 København S
www.novonordisk.dk · Kundeservice tlf.: 80 200 240



At dø, at sove – det er knuden

(Shakespeare, Hamlet)

Søvnvarighed og hjerte-kar-sygdom, belyst ved Mendel'sk randomisering



AF PROFESSOR DR. MED.
GORM BOJE JENSEN,
ØSTERBROUNDERSØGELSEN,
FREDERIKSBERG HOSPITAL

Søvn er et grundvilkår i den menneskelige eksistens. Mange filosoffer, etikere, teologer, forskere og digtere har beskæftiget sig med søvn. Hippokrates anbefalede, at man skulle sove i 8 timer, arbejde i 8 timer og tænke de sidste 8 af døgnets 24 timer. Herved skulle legeme og sjæl komme i en sund balance.

Vidensråd for Forebyggelse har i en stor rapport fra 2015 beskrevet den videnskabelige status for søvn og helbred (1). Hovedkonklusionen vedrørende hjerte-kar-sygdom er: *Mange videnskabelige undersøgelser viser, at kort søvn og dårlig søvnkvalitet er forbundet med en øget risiko for udvikling af hjerte-kar-sygdom. Mekanismerne er ikke fuldt klarlagt, men inkluderer sandsynligvis fedme, forhøjet blodtryk, diabetes og forhøjet kolesterolniveau. Mange videnskabelige undersøgelser finder desuden en højere forekomst af hjerte-kar-sygdom blandt dem, som sover mere end otte timer, men det kan skyldes, at lang søvn er en markør for underliggende sygdom.*

Men rapporten understreger også, at de videnskabelige undersøgelser er mangelfulde, og at der fortsat er usikkerhed om en årsagssammenhæng mellem søvn og sygdom.

Den videnskabelige metode til undersøgelse af sammenhæng mellem søvn og helbred

Den største del af den videnskabelige evidens for en sammenhæng mellem søvnvarighed og sundhed er baseret på observationelle epidemiologiske studier. Metoden er i og for sig enkel: I en passende stor population måles den habituelle søvnvarighed hos hvert enkelt individ, hvilket relateres til den senere forekomst af den sygdom man er interesseret i, in casu hjerte-kar-sygdom. I den statistiske analyse må der samtidig justeres for betydningen af diverse confoundere, for eksempel ernæringstilstand, alkohol- og tobaksforbrug, fysisk aktivitet, socioøko-

nomi med videre. Herved kan der opnås et estimat for effekten af søvnvarigheden på sygdomsforekomsten.

(En confounder er en variabel, der påvirker det udfald som vi er interesseret i, uden at være påvirket af den eksposition vi måler).

Sådanne epidemiologiske undersøgelser er dog usikre, først og fremmest fordi der ikke kan justeres for skjulte confoundere ("residual confounding"), det vil sige faktorer der i sig selv påvirker sygdomsforekomsten uden at være målt eller inkluderet i analysen. Dertil kommer, at eksposition (søvnvarighed) kan være meget varierende over et livsforløb og ikke målbar med tilstrækkelig nøjagtighed med de metoder der er mulige i store befolkningskohorter. Omvendt kan resultaterne bestyrkes gennem en påvisning af biologisk plausibilitet, multiplikation i flere undersøgelser, og tidsmæssige sammenfald, som oprindeligt påpeget af Bradford Hill (2).

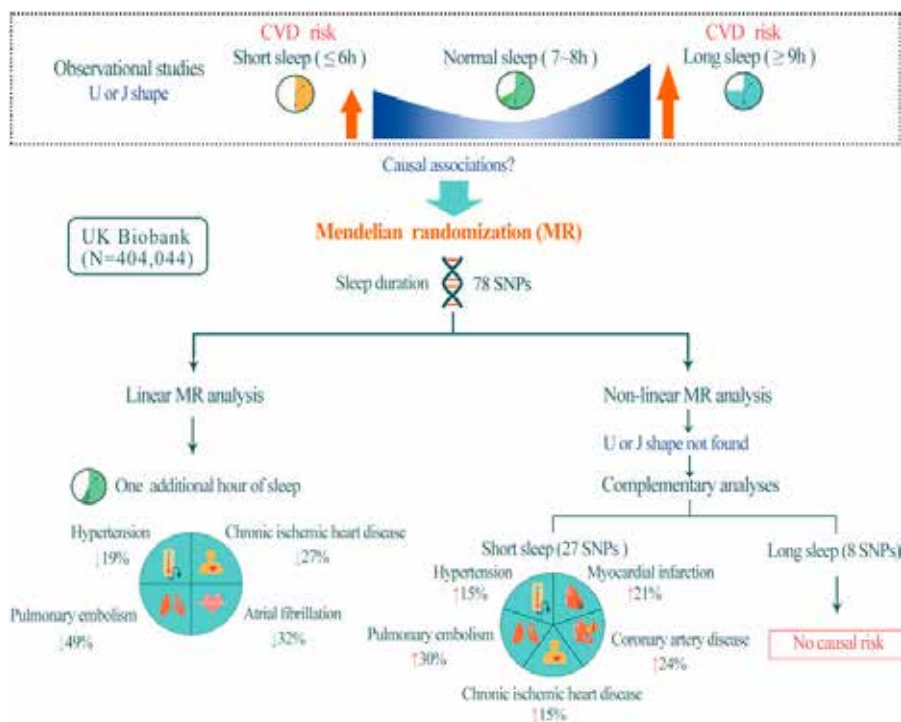
En kausal sammenhæng mellem forskellige faktorer og sundhed kan påvises gennem randomiserede studier, men der er talrige sammenhænge hvor det af forskellige, oftest indlysende, årsager ikke er muligt. Det siger sig selv, at man ikke kan lave randomiserede studier af søvnvarighed. Man kan for eksempel ikke påvirke mennesker til at sove længere, og søvndeprivation er sammenlignelig med tortur.

Hvad gør man så?

Mendel'sk Randomisering

Siden ca. 2010 har en ny teknik til påvisning af kausale sammenhænge, nemlig Mendel'sk randomisering været tilgængende anvendt.

Det er en genetisk-epidemiologisk metode, der udnytter det forhold at den genetiske variation fastlægges ved undfangelsen, og ikke påvirkes af livsstilsfaktorer eller andre forhold livet igennem. Ved at studere kendte genetiske determinanter for den eksposition man studerer, kan man



Den øverste del af figuren viser resultatet af den klassiske epidemiologiske analyse: Både kort og lang søvnvarighed er forbundet med øget risiko for hjerte-kar-sygdom. Den nederste del af figuren viser resultaterne af den lineære og non-lineære Mendel'ske analyse: Kort søvn øger risikoen, lang søvn uden øget risiko.

Kilde: European Heart Journal (2021) 00, 1–10 CLINICAL RESEARCH doi:10.1093/eurheartj/ehab170

som hovedregel undgå confounding og omvendt årsagsammenhæng ("reverse causation"). Metoden er meget fint beskrevet i Nordestgaard et al. (3), hvor man har undersøgt effekten af kaffeindtagelse på hjertesygdom og metabolisk syndrom.

Der er tre trin i en Mendels randomisering. Lad os med ovenstående eksempel antage, at vi studerer sammenhængen mellem en eksposition: Kaffedrikning, og et udfald: Metabolisk syndrom.

- 1) Er der i den observationelle analyse sammenhæng mellem kaffe-indtagelse og metabolisk syndrom? Svaret er: Ja! Personer der drikker meget kaffe har en højere frekvens af metabolisk syndrom.
- 2) Kan vi identificere genetiske variationer, der er associeret med og styrer kaffeindtagelsen? Igen er svaret Ja! Kaffetørst er i et vist omfang genetisk bestemt, og de relevante genetiske faktorer er identificeret.
- 3) Så glemmer vi alt om at tælle kopper kaffe og ser i stedet på sammenhængen mellem de genetiske variationer, som vi har fundet styrer kaffeindtagelsen og forekomsten af metabolisk syndrom. Hvis der er en statistisk signifikant sammenhæng, er denne sammenhæng kausal, altså: Genetisk betinget kaffedrikning er kausalt associeret med metabolisk syndrom. Svaret er, at heldigvis er der ikke sammenhæng. Så man kan drikke kaffe som en jorde-moder uden at det i sig selv medfører metabolisk syndrom. Den påviste sam-

menhæng må derfor være et resultat af confounding.

Metoden kræver at der kan identificeres genetiske variationer, der "styrer" kaffetørsten. Det kan for eksempel gøres i GWAS undersøgelser (Genome-Wide Association Studies) eller andre genetiske metoder.

Metoden er selvfølgelig ikke uden svagheder, for eksempel må den andel af variationen der bestemmes genetisk ikke være for lille, Davies et al. (5). Hvis man vælger eksponering og outcome efter tombola-metoden (tilfældig udvælgelse af både eksponering og effekt), kan man få nogle sære resultater. Som alle epidemiologiske metoder, skal der være en velbegrunderet hypotese bag metodens anvendelse.

UK Biobank

"UK Biobank is a large-scale biomedical database and research resource, containing in-depth genetic and health information from half a million UK participants. The database is regularly augmented with additional data and is globally accessible to approved researchers undertaking vital research into the most common and life-threatening diseases. It is a major contributor to the advancement of modern medicine and treatment has enabled several scientific discoveries that improve human health (6)".

UK Biobank er en åben resurse, til hvilken forskere i og udenfor England kan

opnå adgang. Mange forskere har benyttet sig af UK Biobank's data. Det angives at omkring 20.000 forskere har analyseret på de indsamlede data. Der er undersøgt omkring 500.000 personer med en lang række forskellige undersøgelser: Spørgeskemaer, biokemiske undersøgelser, fuld genomisk screening, EKG, MR-scanninger på en subgruppe, og mange flere, og databasen bliver hele tiden suppleret. Opfølgning foregår på dedikerede opfølgningsskemaer og suppleres med registerdata og kliniske oplysninger fra praktiserende læger og hospitalsvæsenet i England (NHS).

Denne gigantiske og enestående forskningsresurse tillader avancerede analyser, hvor Mendel'sk randomisering har spillet en væsentlig rolle.

Databasen indeholder selvrapporteret oplysning om søvnvarighed, og om en række mulige confoundere.

Søvnvarighed og kardiovaskulær sygdom belyst ved Mendel'sk Randomisering

En gruppe kinesiske forskere har anvendt UK Biobank til en Mendel'sk randomisering af sammenhængen mellem søvnvarighed og hjerte-kar-sygdom. Metoden er som ovenfor skitseret: Først har de lavet en klassisk epidemiologisk analyse af den i spørgeskemaet angivne søvnvarighed og forekomsten af diverse manifestationer af hjerte-kar-sygdom. Dernæst har de med udgangspunkt i UK Biobank's egen GWAS identificeret en række genetiske variationer der er signifikant associerede med

søvnvarighed. De har med anvendelse af 78 SNPs (genetiske afvigelser) konstrueret en genetisk risikoscore for søvnvarighed. Herefter har de associeret den genetisk bestemte søvnvarighed til forekomsten af 12 forskellige manifestationer af hjerte-kar-sygdom. Analysen er foretaget under anvendelse af et veritabelt festfyrværkeri af statistiske metoder, og der er anvendt både lineær og non-lineær Mendel'sk randomisering og justeret for mulige confoundere.

Hovedresultatet er, at kort søvn (<6 timer) er associeret med lungeemboli, hypertension, atrieflimren og i mindre grad med akut og kronisk iskæmisk hjer-

tesygdom, medens lang søvnvarighed (>9 timer) ikke er associeret med hjerte-kar-sygdom. Den non-lineære analyse antyder, at sammenhængen mellem søvnvarighed og hjerte-kar-sygdom er L-formet og ikke U-formet, hvilket skal forstå således at risikoen er størst ved kort søvnvarighed, men ikke stigende ved lang søvnvarighed. Det antydes, at en øgning af søvnvarigheden hos personer med kort søvn kunne være en mulig forebyggelsesstrategi. Forfatterne angiver, at det er en svaghed at den genetisk bestemte andel af søvnvarigheden er ret beskedent ("weak instrumental variable"), og dette er helt i overensstemmelse med Davies et al. (5).

Det er et problem at de sygdomme, der er endepunkter for analysen, er dårligt definerede og overlappende (for eksempel coronar sygdom og kronisk iskæmisk hjertesygdom), men heldigvis ser det ud til at resultaterne går i samme retning.

Når lang søvnvarighed i observationelle studier har været associeret med sygdom, kan det skyldes at lang søvn kan være et symptom på andre sygdomme, som for eksempel depression, alkoholforbrug, medicin og så videre. Undersøgelsen er således godt nyt til familiens teenagere: Det er helbreds mæssigt OK at sove længe!

Referencer

1. Jennum P et al. Søvn og sundhed. En rapport fra Vidensråd for Forebyggelse. København 2015.
2. Hill, A Bradford. The Environment and Disease: Association or Causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1965; 58: 295–300.
3. Nordestgaard AT, Thomsen M, Nordestgaard BG. Coffee intake and risk of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study. International Journal of Epidemiology 2015; 44:551–565.
4. Sizhi A, Jihui Z, Guoan Z, Ningjian W, Guohua L, et al. Causal associations of short and long sleep durations with 12 cardiovascular diseases: linear and nonlinear Mendelian randomization analyses in UK Biobank. European Heart Journal (2021) 00, 1–doi:10.1093/eurheartj/ehab170.
5. Davies NM, Holmes, MV, Davey Smith G. Reading Mendelian randomization studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. BMJ 2018; 362 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k601> 018; 362: k601
6. www.ukbiobank.ac.uk/learn-more-about-uk-biobank (accessed 28.4.2021)

Waterlogic drikkevandskølere

Skræddersyet til hospitaler



Besøg os på www.waterlogic.dk
eller ring på **+45 70 23 80 55**

Waterlogic har 4 kerneteknologier



Aktiv kulfilter

Filtrerer vandet for dårlig smag, lugte, klor og cyster.



Firewall™

Reducerer sygdomsfremkaldende mikroorganismer med 99,9999%.



BioCote®

Sølv ion additiv som beskytter plastoverfladen imod bakterier.



R600a kølemiddel

Naturligt kølemiddel med en GWP værdi på under 5, hvilket er et lovkrav i DK.



ANNONCE

Tirzepatid

– en ny "dual receptor agonist" til behandling af type 2 diabetes



AF PROFESSOR, OVERLÆGE,
DR.MED. STEN MADSBAD
ENDOKRINOLOGISK AFDELING,
HVIDOVRE HOSPITAL

I løbet af 2022/23 vil formentligt tirzepatid fra det amerikanske firma E Lilly blive markedsført i Danmark til behandling af type 2 diabetes.

Firmaets fase 3 program (SURPASS-studierne) vil blive præsenteret til det årlige amerikanske diabetes-møde i juni måned i år.

Tirzepatid er en "dual agonist", hvor molekylet har 2 hormoneffekter, nemlig effekter som en GLP-1 receptor agonist og samtidig også effekter som det andet inkretinhormon vi frisætter, når vi spiser: glucose-dependent insulinotropic-polypeptid (GIP) (figur 1). GIP har flere effekter i kroppen: stimulerer insulinsekretionen, og påvirker bl.a. også fedtstofskifter og knogleomsætningen. GLP-1 effekter er velkendte fra GLP-1 RAs som liraglutid (Victoza®) og semaglutid (Ozempic®), hvor de mest markante er potentiering af insulin sekretion og vægttab via hæmning af appetitten.

Resultaterne fra 3 af SURPASS studierne er aktuelt kun præsenteret som "pressemeddelelser".

For at illustrere effekten af tirzepatid vil SURPASS 2 studiet blive diskuteret nedenfor.

SURPASS 2 studiet

I studiet sammenlignes Tirzepatid med semaglutid (Ozempic®) 1 mg, der aktuelt er den mest potente GLP-1 RA på markedet.

Effekt på HbA1c

Deltagerne i SURPASS 2 havde før randomiseringen et langtidsblodsukker (HbA1c) på 8,31 % (67 mmol/mol). Efter 40 ugers behandling var reduktionen i HbA1c 2.09 % (23 mmol/mol), 2,37 % (26 mmol/mol) og 2.46 % (28 mmol/mol) for tirzepatid 5, 10 og 15 mg mod 1.86 % (21 mmol/mol) i gruppen behandlet med semaglutid 1 mg (figur 2). I alt 85 % til 92 % opnåede med tirzepatid en HbA1c under 7.0 % (53 mmol/mol) mod 81% for semaglutid. Imponerende 29 til 51 % opnåede en HbA1c < 5.7 % (39 mmol/mol) med tirzepatid mod 20 % med semaglutid (figur 3).

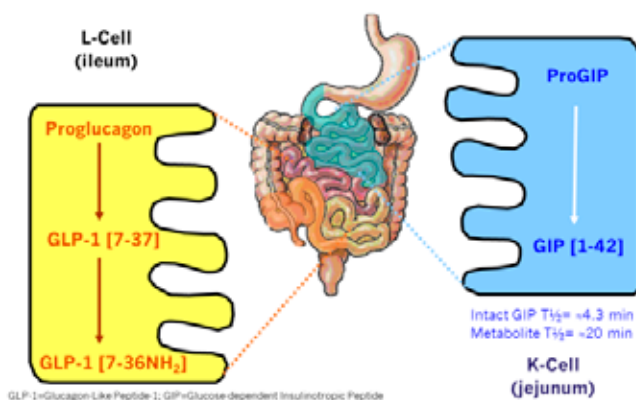
Effekt på vægten

Vægttabet var 7.8, 10.3 og 12.4 kg med 5, 10 og 15 mg tirzepatid mod 6.2 kg med semaglutid. Vægttabet var som forventet med semaglutid 1 mg (figur 4).

Bivirkninger

Bivirkningerne var de forventede, som de kendes fra GLP-1 RAs fra mavetarmkanalen i form af kvalme, opkastninger og ændringer i afføringsvaner. SURPASS-2 viste, at der var 5,1 procent af deltagerne, der stoppede på grund af bivirkninger ved den laveste dosis tirzepatid (5 mg). Ved mellemste dosis (10 mg) var det 7,7 procent og 7,9 procent (15 mg) ved højeste dosis. Ved semaglutid 1 mg var det til gengæld 3,8 procent, der stoppede med be-

GLP-1 and GIP secerneres fra tarmen under et måltid



Figur 1 viser at GLP-1 secerneres fra den distale del af tyndtarmen, mens GIP secerneres fra den proximale del af tyndtarmen.

handlingen på grund af bivirkninger. Der sker altså en fordobling af behandlingsopmærksomhed ved den højeste dosis tirzepatid sammenlignet med semaglutid 1 mg.

Kommentar

Tirzepatid har vist imponerende resultater, der er overraskende gode. Tidligere studier har vist, at GIP ingen større effekt har på insulinsekretionen hos type 2 diabetes patienter, men også at den insulinpotentierende effekt kan genetableres når blodglukose stabiliseres omkring de 7 mmol/l eller derunder. Når man tidligere har forsøgt at give GIP og GLP-1-RA sammen, har effekten været nedslående. I stedet for at understøtte den positive effekt af GLP-1-RA'en, har GIP'en ødelagt den. Blodsukkeret blev dårligere, fedtniveauet i blodet seget.

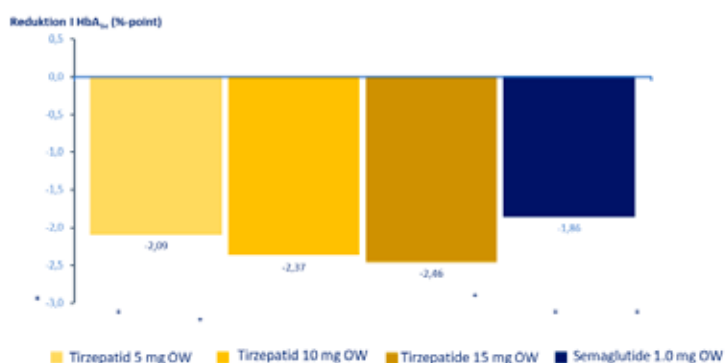
Spørgsmålet er om Lilly har udviklet en "super" GLP-1-1 RA agonist, der forklarer hovedparten af effekten af tirzepatid? En anden mulig forklaring kunne være, at først sænker GLP-1 delen blodglukose til omkring 7.0 mmol/l, hvorefter effekten af GIP også bidrager med yderligere sænkning af blodglukose, der medfører, at 50 % af patienterne på 15 mg kommer under 5.7 % (39 mmol/mol) i HbA_{1c}, altså ned i normalniveauet for et langtidsblodsukker.

Effekten på vægten af tirzepatid er mere forståelig, da f.eks. GLP-1 RA semaglutid 2.4 mg, der er ved at blive udviklet til behandling af overvægt medfører et vægttab på omkring 14-16 kg.

Forhåbentligt bliver vi klogere, når flere data præsenteres i juni måned ved det amerikanske diabetesmøde, og når studierne bliver publiceret i videnskabelige tidsskrifter. Specielt mere fokus på bivirkninger vil være af interesse i relation til hvordan GIP-delen opfører sig f.eks. i relation til lipoproteiner og fedtlever er aktuelt uafklaret.

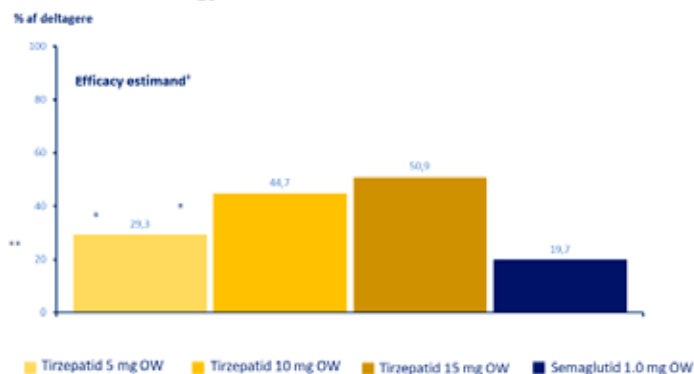
Reduktion i HbA_{1c} from baseline til uge 40

Baseline HbA_{1c} var 8.3 % (67 mmol/mol)



Figur 2 viser reduktion i HbA_{1c} efter 40 ugers behandling med tirzepatid i 3 doser og semaglutid 1 mg.

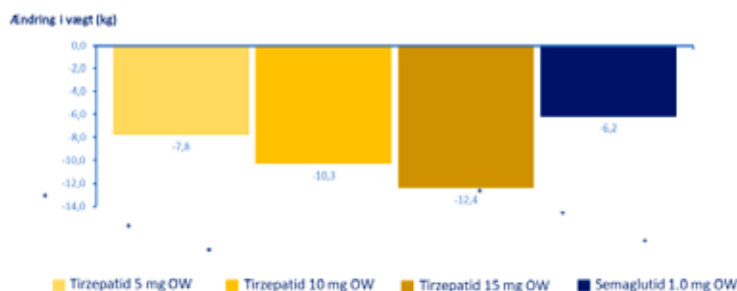
Procentdel med HbA_{1c} <5.7% (39 mmol/mol) efter 40 uger



Figur 3 illustrerer procentdelen af patienten der opnår normal HbA_{1c} < 5.7 % (39 mmol/mol)

Reduktion i kropsvægt efter 40 uger

Baseline vægt 94 kg



Figur 4. Tirzepatid medfører et imponerende vægttab, også sammenlignet med semaglutid 1 mg.

ANNONCE

ANNONCE

Moderne opfattelse og behandling af depression



AF PROFESSOR, OVERLÆGE, DR. MED.
POUL VIDEBECH

Myter og opfattelser

Alle mennesker kender til at være kede af det eller sørge fx i forbindelse med et dødsfald. På baggrund af deres erfaringer med sådanne tristhedsepisoder forestiller mange mennesker sig, at de derfor ved, hvad det vil sige at have en depression.

I befolkningen og i pressen møder man af og til synspunktet, at er man deprimeret, skal man snakke om årsagerne, så vil det altid medføre bedring. Samtidig finder man medicinsk behandling i strid med den nødvendige psykologiske bearbejdning af problemerne. De seneste år har man endog set det synspunkt præsenteret i pressen, at antidepressiva slet ikke virker, har forfærdelige bivirkninger og kan drive den syge til selvmord. Nogle opfatter en sådan behandling som "en nem løsning", og alle véd at nemme løsninger er af det onde. Alene navnet "lykkepiller" bibringer hele problematikken et skær af noget use-riøst, hvorfor dette navn ikke bør bruges. Det antyder, at disse mennesker bare ønsker en nem udvej til at opnå lykken.

Man kunne trække på skuldrene af disse holdninger, hvis ikke de havde flere ubehagelige konsekvenser: Den får mennesker til at afstå fra at gå i behandling eller til at ophøre med den, og den øger den skamfølelse, som depressionsramte ofte føler. Derfor er det vigtigt, at alle læger kender argumenterne for, hvorfor de refererede holdninger er obsolete.

På den anden side er det også vigtigt ikke at gå i den modsatte grøft og forfalde til mekanistiske og reduktionistiske forklaringer. Mange mennesker føler en dyb modvilje og et ubehag, når deres lidelser beskrives som en kemisk ubalance i hjernen, fordi de føler, at det fratager dem muligheden for at forstå tilstanden og lære af den. Sandt er det imidlertid, at depression ikke udtømmende kan beskrives som en serotonin-mangel-sygdom, hvilket ellers længe har været forsøgt ud fra den såkaldte monoaminhypotese om depression. Denne hypotese grundlagdes i 50'erne bl.a. ud fra iagttagelsen af virkningsmekanismerne ved de dengang nyopdagede tricykliske antidepressiva. Det er i dag klart, at denne teori er alt for forenklet til at

forklare de meget komplekse symptomer, som indgår i depressionssyndromet.

Hypotesen kan fx ikke forklare det faktum, at antidepressiv medicin øger koncentrationen af serotonin i synapsespalten i løbet af timer, hvorimod der som bekendt går uger, før den terapeutiske effekt indtræder. Yderligere har målinger af serotonin (og noradrenalin) og deres nedbrydningsprodukter i forskellige vævsvæsker (fx blod, urin og cerebrospinalvæske) hos ubehandlede deprimerede mennesker ikke givet entydige beviser for den oprindelige hypotese. De såkaldte depleteringsstudier, hvor man akut reducerer mængden af serotonin og noradrenalin i hjernen på forsøgspersoner vha. særlig kost, peger i samme retning. Så selvom monoaminhypotesen har været særdeles frugtbar mht. udvikling af nye typer antidepressiv medicin, er der en række betydningsfulde forhold, den ikke kan forklare.

Det er også vigtigt at gøre sig klart, at selvom der utvivlsomt er forstyrrelser i hjernens biokemi ved depression, besvarer dette ikke spørgsmålet om, hvorledes sådanne forstyrrelser er opstået. Mange mennesker – også læger – forveksler således depressionens etiologi med dens patogenese. Som det vil fremgå af det følgende, ved vi en hel masse om depressionens etiologi, men ikke ret meget om patogenesen. Det er vigtigt at forstå, at på trods af årtiers påvisninger af uomtvistelige biologiske forstyrrelser ved depression, vil man aldrig kunne reducere denne sygdom til et rent biologisk fænomen. Selvfølgelig har symptomerne sæde i vores hjerner (hvor skulle de ellers sidde?), men en depression er meget mere end bare hjerneprocesser. Den er fx også en proces mellem mennesker. En depression påvirker pårørende, familie og venner dybt og deres reaktioner over for den syge vil igen påvirke sygdomsudviklingen i god eller dårlig retning. Derfor er psyko-udvikling af den depressionsramte og de pårørende meget vigtigt og kan bruges i kampen mod sygdommen.

Kort sagt er det indlysende, at forholdet mellem den depressionsramte og hendes

Fortsættes side 24

ANNONCE

lavere socioøkonomisk status, jo højere risiko for depression.

Årsagssammenhængen er dog på ingen måde enkel, fordi vanskelige sociale forhold både kan være en prædiktor for depression såvel som en konsekvens af denne. En del af de mennesker, der rammes af depression som unge, opnår således aldrig det uddannelsesniveau, som deres begavelse eller ville berettigede dem til.

Vi ved således rigtigt meget om årsagerne til depression (etiologien), men væsentligt mindre om hvorfor de i samspil med en sårbar hjerne udmøntes i de plagsomme symptomer (dvs. patogenesen). Igen er det enkelte individs tolkning af situationen (attributionsstil) og de copingstrategier, som den pågældende har til rådighed, af betydning for, om en specifik begivenhed eller særlige belastninger fremkalder depression. Der er således ikke tvivl om at andre langvarige psykiske belastninger, fx i forbindelse med stressende arbejdsmiljøpåvirkning, hos visse individer kan udløse depression. Sandsynligvis sker dette gennem langvarig forhøjelse af stresshormonet cortisol (Gold 2015). Hos ca. halvdelen af alle deprimerede patienter ses således forhøjet cortisol, som ikke lader sig undertrykke med fx dexametason, hvilket tyder på en svært forstyrret hypothalamus-hypofyse-binyrebark akse. Det forhøjede cortisol og cortico releasing factor (CRF) fra hypothalamus kan i sig selv forklare visse af depressionens symptomer, hvilket man bl.a. ved fra patienter med Cushing's syndrom, som meget ofte har svære depressioner. Ydermere er et højt niveau af disse hormoner skadeligt for hjernen og kan bl.a. medføre svind af hippocampus og frontallapperne (Rosenberg & Videbech 2018). Der er et meget komplekst samspil mellem HPA-aksen og noradrenalin- og serotoninssystemerne, men dyreeksperimentel forskning tyder på, at langvarig cortisolforhøjelse medfører, at især serotoninssystemet gradvist bliver udtrættet, hvilket formentlig forklarer en del af depressionens symptomer (Gold 2015).

Konklusion vedrørende etiologi og patogenese

Der begynder således at tegne sig et billede af, hvorledes belastende livsomstændigheder, når individet er tiltrækkeligt følsomt og fortolker disse på en belastende måde, kan medføre ændringer i stress-hormonerne og deraf følgende neurokemiske ændringer bl.a. i serotonin og noradrenalin systemet. Nogle mennesker er af genetiske årsager særlig følsomme for disse ændringer og udvikler kliniske symptomer, som i samspil med omgivelserne kan holde sig selv ved lige. Fx er

det nærliggende at forestille sig, at de kognitive symptomer ved depression, som omtales nedenfor, effektivt vil forhindre patienten i afgørende at kunne forbedre sin situation, simpelthen fordi det intellektuelle apparat, som skulle redde hende ud af vanskelighederne, ikke fungerer godt nok (Miskowiak et al 2019). Sådanne forhold er desuden afgørende, når man skal vælge behandling til den enkelte.

Ny forskning tyder på, at der for hver ubehandlet depression man oplever, kan ske permanente forandringer i hjernen, som så at sige baner vejen for nye depressioner, således at der skal mindre og mindre til at udløse nye episoder. På den måde forestiller man sig, at et sygdomsforløb kan starte med typiske psykogene depressioner, som så efterhånden som de gentager sig selv bliver endogene. Dvs. at man i modsætning til første gang ikke mere kan konstatere nogen udløsende faktorer (Corruble et al. 2006).

Forandringer i hjernen ved behandling

Ud fra undersøgelser, som kæder funktionen af HPA-aksen og hippocampus sammen med depression, er det fascinerende, at antidepressiva og ECT i dyreforsøg har vist sig at øge tætheden af cortisolreceptorerne i hjernen. Herved bliver HPA-aksens feedbackmekanisme mere følsom, hvilket tenderer til at hæmme cortisolproduktionen. Den skadelige effekt af cortisol på hjernen, herunder specielt på hippocampus (Rosenberg & Videbech 2018) kan også modvirkes via en anden mekanisme. Det har nemlig vist sig, at behandling kan øge koncentrationen af proteinet Brain derived Neurotrophic factor (BDNF), som er for lav ved depression. Derved fremmes neurogenesen (dannelse af nye neuroner) i hjernen, først og fremmest i hippocampus. Dette er vist for behandling med antidepressiva og ECT (Kishi et al. 2018). Faktisk er ECT den kraftigste stimulus, vi kender, til at få stamcellerne til at dele sig og uddifferentiere sig til neuroner. Indtil for få år siden troede man, at neuronnydannelse var en umulighed i den voksne menneskehjerne. Interessant nok fremmer motion også denne neurogenese via BDNF, og måske er det netop derfor motion har en effekt mod i hvert fald let til moderat depression.

Som det skal omtales nedenfor ved vi, at visse former for psykoterapi er effektive over for depression. Formentlig skyldes en stor del af effekten stressreduktion, idet patienten lærer nye copingstrategier eller gennem kognitiv restrukturering får en mere realistisk opfattelse af egne muligheder. De seneste år er der udført en del forskning i effekten af de forskellige

former for behandling på hjernen. Det er således vist i flere PET-undersøgelser, at psykoterapi ændrer på blodtilstrømningen og glucosetofskiftet i forskellige hjerneafsnit. Det er i virkeligheden ikke underligt, at det er sådan, for sjæl og legeme hænger uløseligt sammen, som to sider af den samme mønt. Forskningen viser, at nogle af forandringerne ved psykoterapi og medicinsk behandling er identiske, men der er tilsyneladende også forskelle. Helt overordnet kan man sige, at psykoterapi tilsyneladende virker ved en top-down mekanisme, altså fra højere cortikale center og til dybe hjernestrukturer, hvorimod antidepressiv medicin virker bottom-up gennem påvirkning af hippocampus, gyrus cinguli anterior og basalganglierne (Rosenberg & Videbech 2018). Området er imidlertid så nyt, at det er svært at slutte noget sikkert om disse interessante spørgsmål endnu.

Diagnostik og behandling

Diagnostik af depressioner

Diagnosen depression stilles ud fra ICD-10 kriterierne, hvor varigheden samt antallet og graden af disse symptomer er afgørende for diagnostik og behandling. Man inddeler således depressionssygdommene i lette, moderate og svære grader. Hovedreglen er, at ved lette depressioner er hverken medikamentel eller psykologisk behandling nødvendig. Derimod anbefaler man såkaldt "watch-full waiting", hvor patienten følges fx i almen praksis. En vigtig undtagelse herfra er depression af lettere grad hos patienter, der tidligere har haft periodisk depression af moderat eller svær grad. I sådanne tilfælde bør antidepressiv behandling altid påbegyndes snarest mulig for at forhindre, at depressionen bliver værre. En anden årsag til, at man står sig ved at vente med behandling og se an ved lette depressioner, er, at disse kan være vanskelige at afgrænse over for normalpsykologiske oplevelser, som sorg, pessimisme og almindelig tristhed, som ikke kræver professionel hjælp. Se Davidson & Videbech (2015).

For at sikre en korrekt vurdering af depressionens sværhedsgrad anbefales det at supplere diagnosen med en kvantitativ ratingskala. Meget anvendt er Hamiltons depressionsskala (HDS), hvor sværhedsgraden af symptomerne vurderes og scores inden for 17 punkter. I almen praksis anvendes derimod i højere grad Major Depression Inventory (MDI). Brugen af sådanne fagligt anerkendte psykometriske skalaer er i øvrigt nyttige til monitorering af behandlingseffekten og sikrer, at man får husket at spørge om alle de vigtigste symptomer.

Kognitive forstyrrelser er vigtige

Kognitive symptomer ved depression er traditionelt relativt upåagtede, men meget vigtige at undersøge for af diagnostiske, behandlingsmæssige og prognostiske grunde.

Når mange deprimerede patienter oplever, at de ikke længere kan fungere i hverdagen hjemme og på deres arbejde, skyldes det således ikke kun det forsænkede stemningsleje og energiløsheden, men kan også være pga. kognitive forstyrrelser, som gør det umuligt for dem at huske og tage beslutninger om selv de mindste ting. De kognitive forstyrrelser ved depressive tilstande rammer hukommelsen, koncentrationsevnen og eksekutivfunktionen (dvs. evnen til at planlægge og initiere handlinger) og er beskrevet nøjere andetsteds (Jamieson et al. 2019, Miskowiak et al 2019). Det lumske er, at deres tilstedeværelse er uafhængig af depressionens sværhedsgrad. Man kan således godt se ganske lette depressioner med meget svære kognitive deficits. Her kan differentialdiagnosen være meget svær – men meget vigtigt – specielt i de ældre aldersgrupper.

De kognitive forstyrrelser er til stor gene for patienterne, fordi de nedsætter funktionsevnen, herunder også evnen til at håndtere sygdommen, og kan derfor forhindre remission, hvis de er tilstrækkeligt udtalte. De er ofte de sidste symptomer, der forsvinder, når depressionen behandles, og de kan fortsætte i måneder efter, at stemningslejet er normaliseret, hvilket har stor socialmedicinsk betydning. Neuropsykologiske deficits under depressionen kan således være en vigtig prædikator for prognosen mht. funktionsniveau efter depressionen.

Når man skal vælge behandling, taler tilstedeværelsen af svære kognitive symptomer for medicinsk behandling, fordi patienten vil have svært ved at profitere af psykologisk behandling, når hun ikke kan huske og koncentrere sig. Desuden skal man huske, at sådanne symptomer også kan gøre det så svært for patienten at klare sig selv, at indlæggelse er indiceret. Hertil kommer, at der er undersøgelser, der tyder på, at dårligere eksekutivfunktion kan øge selvmordsfaren. Dette skyldes formentlig, at der lettere opstår situationer, som den syge ikke kan overskue og derfor føle trang til at flygte fra gennem selvmord.

Angst og depression

Samtidig forekomst af angst og depression er vigtig at være opmærksom på, bl.a. fordi det er meget almindeligt at oversere depressionen, hvis patienten primært klager over angstsymptomer, fordi disse er så markante. Risikoen for selvmord hos ang-

ste deprimerede patienter er imidlertid vist at være væsentligt større end hvis patienten "kun" er deprimeret, hvilket skal tages med i overvejelserne om hvorvidt patienten kan behandles ambulantly. Evt. kan den antidepressive behandling i en periode suppleres med et benzodiazepin, som dagsedativum (Jørgensen et al. 2017). Søvnløshed kan tilsvarende indicere brug af sovemidler som supplement til behandlingen eller valg af sederende antidepressivum. Et andet vigtigt forhold er, at der er undersøgelser, der viser, at deprimerede patienter med angstsymptomer responderer langsommere på antidepressiv medicin end andre deprimerede patienter. Det betyder, at det bliver særligt vigtigt ikke at opgive behandlingen for tidligt.

Behandling og depression

I dag råder vi over en række psykologiske, medicinske og andre behandlingstyper mod depression. En del af dem er evidensbaserede, andre er endnu eksperimentelle og atter andre er ikke undersøgt mht. evt. effekt. Disse forhold er bl.a. omtalt i en artikel af Davidsen & Videbech (2015). Sundhedsstyrelsen har bl.a. udgivet en National Klinisk retningslinje om Non-farmakologisk behandling af unipolar depression (2016) og senest om Vanskeligt behandlelige depressioner (2020). Desuden henvises til Institut for Rationel Farmakoterapi's artikel "Farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne i almen praksis" fra 2019.

Psykologisk behandling

Flere former for psykoterapi af depression er vurderet i klinisk kontrollerede undersøgelser. En del typer behandling er fundet ineffektive eller er ikke ordentligt undersøgt, men to typer psykoterapi skiller sig klart ud: kognitiv terapi og interpersonel psykoterapi.

Kognitiv adfærdsterapi (KAT) eller kognitiv terapi for depression blev udviklet af psykiateren Aaron Beck i sidste halvdel af forrige århundrede. Det er en korttidsterapi, som typiske består af ugentlige samtaler gennem 3-4 måneder. I modsætning til den psykoanalytisk inspirerede terapi er KAT meget struktureret og retter sig primært mod aktuelle forhold i patientens tilværelse. Undervisning (psykoedukation) om depressionens natur og behandling indgår som en meget vigtig og integreret del af terapien, som uden problemer kan kombineres med medicinsk antidepressiv behandling. Tidligere tiders forestilling om en antagonisme mellem de to typer behandling er således forladt i dag. Enkelte metaanalyser viser endda en synergetisk effekt af kombinationsbehandlingen (Cuijpers et al. 2020). Ved behandlingen af lette

til moderate depressioner har de egentlige kognitive metoder, der fokuserer på identifikation og modifikation af urealistiske negative tanker og uhensigtsmæssige basale antagelser, stor betydning. Derimod anvendes især adfærdskorrekturen ved sværere depressioner. Arbejde med hjemmeopgaver indgår som en central del af KAT. I den afsluttende fase af terapien fokuseres på forebyggelse af tilbagefald, bl.a. gennem kortlægning af mulige risikosituationer, hvor det diskuteres, hvordan patienten skal forholde sig til disse.

KAT er overordentligt velundersøgt i klinisk kontrollerede studier og er de fleste andre former for psykoterapi overlegen. Enkelte undersøgelser tyder også på, at der er recidivforebyggende effekt af de ovennævnte psykoterapeutiske teknikker, men denne er mindre sikker end den forebyggende effekt af medicinen, der til gengæld kun virker, mens den tages.

Interpersonel terapi er en anden korttidsterapiform, der er udviklet i 1970'erne af psykiaterne Klerman og Weissman til behandling af depression, og består af et forløb på ca. 12-14 ugentlige samtaler. Oprindeligt udspringer interpersonel terapi af psykodynamisk terapi, dvs. klassisk psykoanalytisk terapi, men i modsætning til denne er terapeuten aktiv og strukturerende.

Undervisning om depressionens natur og behandling indgår ligesom i kognitiv terapi, som en meget vigtig del af terapien. Der fokuseres på patientens aktuelle livsomstændigheder og relationelle vanskeligheder snarere end intrapsykiske problemer. I den indledende fase sættes patientens aktuelle depressive symptomer i forbindelse med 1 af 4 interpersonelle problemområder: sorg, interpersonel konflikt, problemskabende rolleforandring (fx skilsmisse eller arbejdsløshed) eller manglende interpersonelle færdigheder. De terapeutiske interventioner varierer afhængigt af fokus, men et gennemgående mål er at bedre patientens evne til at håndtere det pågældende problemområde og derved reducere de depressive symptomer. I den afsluttende fase arbejdes der med forebyggelse af tilbagefald, bl.a. gennem kortlægning af fremtidige interpersonelle risikosituationer. Denne terapiform kan uden problemer kombineres med medicinsk behandling og er i relativt få randomiserede kontrollerede studier vist at være effektiv.

Hvad skal man vælge: Medicin eller samtalerapi?

Man har i årtier forsøgt at finde symptomer eller symptomkomplekser, som kunne hjælpe én til at afgøre, hvilken behandling der skulle benyttes i hvilke situationer.

familie aldrig vil kunne reduceres til bioke-miske processer. Tilsvarende kan depres-sionens betydning og mening for den en- kelte heller ikke reduceres til kemiske og fysiske processer i hjernen. Man er derfor nødt til at inddrage andre videnskaber, som fx psykolog og sociologi, for at kunne forstå sygdommen fuldt ud.

Depression mere ondartet end som så

De fleste mennesker betragter depres-sion – hvis de da ikke har personlige erfa-ringer med sygdommen – som en relativt godartet og midlertidig tilstand. Men der er imidlertid flere forhold, der forstyrrer dette billede. Nogle få skal nævnes her:

1. Depression er en sygdom, der oftest vender tilbage. Har man haft én depres-sion, er der omkring 60 % risiko for at få en ny depressiv episode. Har man haft 2 depressioner, er risikoen for en ny depressiv episode omkring 80 %. Yder-mere tyder undersøgelser på, at for hver gang depressionen vender tilbage, sker det for mange patienter i værre og værre skikkelse og med kortere og kortere intervaller. Denne udvikling er formentlig særlig sandsynlig, hvis de-pressionerne ikke behandles. Effektiv behandling og forebyggelse af nye episoder er derfor af meget stor betyd-ning.
2. Depression kan medføre kronisk handi-cap. Dette kan dels være i form af ved-varende depressive symptomer og evt. kronisk depression, hvilket ses hos ca. 20 %, dels i form af blivende kognitive forstyrrelser, som hukommelsesbesvær og koncentrationsforstyrrelser.
3. For hver ny depression kan man se for-værring af disse symptomer og ligefrem udvikling af demens i visse tilfælde (Vi-debech & Yttri 2019).

Disse resultater kan tolkes på flere måder, men mere og mere forskning tyder på, at der ved langvarig ubehandlet depression – hos nogle mennesker – kan ske skade på bestemte strukturer i hjernen, specielt i hippocampus. Derudover er de sociale skadevirkninger (mht. parforhold, uddan-nelse, arbejde) af en langvarig depression naturligvis også vigtige.

Årsager og risikofaktorer

Forekomsten af unipolar depression hos 1. gradsslægtninge til mennesker med sygdommen er mere end 3 gange forhø-jet i forhold til baggrundsbefolkningen. Dette kan principielt skyldes både miljø-faktorer samt genetiske forhold, men ud fra klassiske genetiske studier (familie-, tvillinge- og adoptionsstudier) er der solid

dokumentation for, at genetiske forhold spiller en væsentlig rolle for såvel uni- som bipolar depression. Den individuelle syg-domsrisiko bestemmes således af et kom-plekst samspil mellem genetiske og ikke-genetiske risikofaktorer. I en metaanalyse fandt man en heritabilitet på omkring 40%, hvilket er et udtryk for, at omkring 40% af den fænotypiske variation skyldes arv. For recidiverende depression er tallet sand-synligvis højere og for bipolar sygdom helt oppe omkring 80% (Rosenberg & Vide-bech 2018).

De ikke-genetiske risikofaktorer er mangfoldige. Det kan dreje sig om alt lige fra tilfældige fejl under nervesystemets udvikling til forhold i patientens person-lighed, livsstil og omgivelser i øvrigt. Såkaldt low-grade inflammation spiller også en rolle (Fisker et al. 2018). Mht. livs-stilsfaktorer er det vist at tobaksrygning, overvægt og alkoholforbrug kan medføre depression, men i nogle tilfælde er disse faktorer dog også et resultat af depres-sionen. Endelig tyder nyere undersøgelser på, at selv forhold, der traditionelt har været opfattet som værende udelukkende miljørisikofaktorer, er under genetisk ind-flydelse (Kendler et al. 2007). Det gælder fx, hvor ofte man udsættes for betydnings-fulde livsbegivenheder (life events) og stressende omstændigheder og hvordan de opleves. Med andre ord er den måde, vi habituelt tackler vanskeligheder på, den såkaldte attributionsstil, af stor betydning for om vi kan udvikle depression ved psy-kiske belastninger. Denne attributionsstil er noget af det, man kan have glæde af at bearbejde i en psykoterapi og derved må-ske forhindre recidiver.

Stress og depression

Epidemiologiske undersøgelser har fun-det en klart større risiko for depression i voksenlivet, hvis man som barn har været udsat for det, der på engelsk kaldes early lifetime stress, såsom fx incest, anden svær vanrøgt eller tidlig død af en foræl-der. Sådanne forhold er korreleret til per-sonlighedsafvigelse og til depression (Ra-abe et al. 2013). Affektiv sygdom er i det hele taget påvirkelig af sociale forhold og belastninger i bred forstand, både som ud-løsende og som komplicerende faktorer. Det er således meget velundersøgt siden slutningen af 1970'erne, at sociale forhold, som fx arbejdsløshed, skilsmisse osv. samt langvarig oplevelse af stress, som fx døds-fald i familien, alvorlig sygdom og lignende (samlet under betegnelsen life events), er associeret til forekomst af affektiv sygdom (Paykel 2003). Tilsvarende er socioøkon-omiske og uddannelsesmæssige forhold af stor betydning for forekomsten af affektiv sygdom. Generelt gælder således, at jo

Den gamle diskussion om reaktiv vs. endogen depression afspejler dette. Reaktive depressioner skulle behandles med psykoterapi og endogene med medicin, troede man. Imidlertid er der ikke ret god evidens for dette synspunkt. Derimod kan man i nogen grad lade sig vejlede i spørgsmålet om behandlingsmodalitet ud fra sværhedsgraden af depression. Jo sværere depression, jo bedre effekt af medicinsk behandling og omvendt. Desuden vil det naturligvis være sværere for patienten at acceptere bivirkningerne ved medicinen, hvis depressionen ikke er særligt svær. Tilstandens konstans spiller også ind: veksler gode dage med dårlige, er gevindsten ved medicinsk behandling ringere og måske kan patienten i stedet profitere af at lære, hvad der udløser de dårlige dage gennem en psykoterapi.

Begge de omtalte former for psykoterapi er generelt indicerede ved moderat depression og har nogenlunde den samme succesrate indbyrdes og i forhold til medicinsk behandling, nemlig omkring 50-60 %. For den medicinske behandling kan man udtrykke det på en anden måde: En tredjedel oplever et fuldt respons og slipper helt af med deres symptomer. En tredjedel har et såkaldt partielt respons, med mere eller mindre svær påvirkning af deres livskvalitet til følge, og en tredjedel responderer ikke umiddelbart, men kræver skift til anden type behandling eller særlige såkaldte augmenteringsteknikker.

Ved sværere former for depression tyder enkelte undersøgelser på, at de psykoterapeutiske teknikker faktisk også er effektive, men her er det klinisk betydningsfuldt, at effekten af de antidepressive lægemidler almindeligvis indtræder hurtigere end effekten af psykoterapi.

Dette er selvfølgelig særligt vigtigt ved tilstedeværelsen af selvmordstanker. En række andre forhold har også betydning for valg af behandlingsmodalitet. Er patienten motiveret for den ene eller den anden type behandling? Har patienten ressourcer til fx psykoterapeutisk behandling og er en sådan behandlingsform tilgængelig? Symptomerne spiller også en vigtig rolle: Svære kognitive deficits eller psykomotorisk hæmning kan gøre psykoterapi meningsløs. Desuden kan angst og søvnløshed som led i depressionen også indicere medikamentel behandling, fordi disse symptomer er så plagsomme, at de kan gøre det umuligt for patienten at koncentrere sig om terapien. Egentlig panikangst uden depression kan derimod oftest udmærket behandles med kognitiv terapi alene.

Uanset hvilken behandlingsmodalitet man vælger, er det vigtigt, at der indgår et element af psykoedukation. Dvs. interaktiv undervisning, der bl.a. har til formål

at øge patienters og pårørendes viden om sygdommen, bedre samarbejdet om behandlingen og forebygge nye episoder. Den kan foregå individuelt eller i grupper bestående af patienter og evt. pårørende. De emner, som man kommer ind på, kan være: hvordan stilles diagnosen, hvordan er forløbet, risikofaktorer for nye udbud, sociale forholds betydning, samt forebyggelse – og behandlingsmuligheder. Der tages som regel udgangspunkt i patientens egne erfaringer med depressionssygdommen og ofte inddrages elementer af kognitiv terapi med særligt fokus på færdigheder, som er væsentlige for håndtering af sygdommen ikke mindst mht. forebyggelse af recidiv.

Hvad skal man vælge for et præparat?

Sundhedsstyrelsens publikationer, som er nævnt ovenfor, indeholder retningslinjer for, hvilke præparater, man skal vælge og hvad man skal gøre, hvis de ikke virker som forventet. Det anbefales, at man som førstevalg anvender et SSRI-præparat, som ikke har interaktioner med anden medicin. De fleste guidelines anbefaler her sertralin. Hvis patienten tidligere har haft en depression, er det dog vigtigt at lade sig vejlede af, hvordan evt. behandling hjalp den gang.

Opfølgning af institueret antidepressiv behandling

Når man har startet behandling med antidepressiva, er det meget vigtigt, at patienten følges tæt i de første uger. Hvad enten man behandler psykoterapeutisk og/eller medicinsk, er det vigtigt at sikre, at depressionen ikke forværres. I sjældne tilfælde kan man – særligt hos yngre – se opståen af selvmordstanker typisk i starten af behandlingen. Derfor skal patient og pårørende orienteres om denne risiko og om at de øjeblikkeligt skal henvende sig, hvis en sådan forværring skulle indtræde. Muligvis skyldes dette fænomen, at fx SSRI-præparater kan give øget agitation (som er yderst ubehagelig) hos visse individer. Det kan dels være patienter med angst, dels patienter som i virkeligheden har bipolar sygdom.

En del praktiserende læger samarbejder med en psykolog, som står for den psykoterapeutiske indsats, men man skal være sikker på, at evt. forværring i tilstanden bliver erkendt og håndteret korrekt. Gentagne målinger med fx Hamilton depressionsskala eller MDI er således hensigtsmæssigt. Det er vigtigt at være opmærksom på, at den omtalte forværring af tilstanden også er vist ved indledning af psykoterapeutisk behandling (Simon et al 2006) og altså ikke er forbeholdt mennesker, der behandles med medicin. Bivirkningerne ved psykoterapi er for nylig

beskrevet i en norsk bog skrevet af to psykologer (Flor & Kennair 2020).

Behandler man medicinsk, er det også vigtigt at følge patienten mindst en ugentlig samtale i starten. Dette øger compliance, hvilket er vigtigt, fordi patienten behøver støtte til at fastholde behandlingen, indtil de initiale bivirkninger har fortaget sig eller forhåbentligt er faldet til et acceptabelt niveau efter nogle få uger. Begyndende virkning af den medicinske behandling kan først forventes efter 2-4 uger og fuld effekt kan endnu opnås efter 6 uger. Ved valg af sederende antidepressiv medicin (fx tricykliske antidepressiva eller mirtazepin) vil den sedative effekt indtræde med det samme og dermed sikre nattesøvnen.

Hvor længe skal man vente på effekt?

Dette spørgsmål er meget dårligt belyst i kontrollerede undersøgelser, på trods af at alle, der behandler deprimerede mennesker, ofte spørger sig selv om netop dette. Spørgsmålet er vanskeligt og mange forhold skal tages i betragtning: bl.a. sygdommens sværhedsgrad, tidligere behandlingshistorie, forekomsten af bivirkninger, patientens og de pårørendes holdninger og forventninger etc. Undersøgelser tyder dog på, at begyndende effekt (partielt respons) inden for de første 2 ugers behandling er en stærk prædikator for et vellykket behandlingsresultat. En grov tommelfingerregel siger, at en vis effekt af en påbegyndt behandling bør kunne spores inden for 4-6 uger, hvis man behandler psykoterapeutisk med ugentlige samtaler og inden for 2-4 uger for medicinsk behandlings vedkommende. Det er vigtigt for patientens fremtidige liv og for risikoen for tilbagefald, at målet er fuldt respons.

Har patienten omvendt gået 2-4 uger uden nogen som helst effekt af antidepressiv medicin, trods grundig udspørgen, bør man overveje præparatskift til stof fra en anden farmakologisk klasse (dvs. fra SSRI til Dual action til tricyklisk antidepressiva). Kan der derimod spores en effekt, overvejes dosisoptrapning op til maksimal dosis afhængigt af bivirkningerne.

Vanskeligt behandlelige depressioner

En stor del af de patienter, der behandles for en akut depressiv episode, responderer ikke tilfredsstillende på den givne behandling inden for de forventede måneder, så man må ofte regne med at skulle afprøve flere præparater til den enkelte patient. I sådanne tilfælde bør sygehistorien gennemgås på ny med henblik på, om depressionsdiagnosen er korrekt og for at sikre, at der ikke er tale om betydende, men uerkendt legemlig sygdom. Det kan fx dreje sig om myxødem, B12-vitamin-

mangel og en lang række andre medicinske og kirurgiske sygdomme (Rosenberg & Videbech 2018). Desuden skal man overveje og undersøge for skjult misbrug af alkohol eller centralstimulerende stoffer, som man ofte bliver snydt af. Endelig skal man tænke på anden psykisk sygdom, noncompliance, og de relativt sjældne tilfælde af såkaldte rapid metabolizers, hvis lever nedbryder psykofarmaka så hurtigt, at der aldrig opnås en tilstrækkelig plasmakonzentration.

Man bør således sikre sig, at en tilstrækkelig høj dosis af førstevalgspræparater har været givet i tilstrækkelig lang tid (samlet behandlingstid med førstevalgspræparat 4-8 uger) ved hjælp af serumbestemmelse af medikamentet (se nedenfor).

I tilfælde af manglende respons kan man anvende en række farmakologiske strategier, som i klinikken har vist sig effektive. I princippet er der tale om 3 fremgangsmåder:

- Yderligere dosisøgning af igangværende antidepressiv behandling eller skift til andet antidepressivum jf. ovenstående.
- Kombination af to antidepressive lægemidler med forskellig virkningsmekanisme (fx SSRI og et noradrenerg og specifikt serotonergt antidepressivum (NaSSA)).
- "Augmentation", hvor et antidepressivt lægemiddels virkning potentielt øges af et andet lægemiddel, der ikke hører til gruppen af antidepressiva (fx SSRI og antipsykotisk medicin).

Behandlingen af behandlingsresistent depression kan med fordel ske i et samarbejde mellem den alment praktiserende læge og en psykiatrisk speciallæge. I særlig tilfælde bør disse patienter henvises til sygehusindlæggelse, hvor man bedre kan undersøge dem og desuden få en døgnobservation.

Den bedst gennemprøvede og dokumenterede augmentationsbehandling er kombinationen af et antidepressivum og litium. Denne gennemføres ved, at der fortsættes med fuld dosis af det antidepressivum, der ikke har været tilstrækkelig virksom gennem 6-8 uger. Behandlingen suppleres med litium i en dosis, der medfører et serum-litiumniveau på mellem 0,5 og 0,8 mmol/l. Denne kombination fortsættes i 2-3 uger. Såfremt der ikke indtræder effekt inden for dette tidsrum, kan der ikke forventes effekt, og litium seponeres igen.

Rationalet for anvendelsen af litiumaugmentationen er, at litium øger serotonin- og derved formentlig den serotonerge neurotransmission. Risikoen for udvikling af serotonergt syndrom ved

samtidig anvendelse af SSRI og litium er øget, og det er vigtigt, at gennemføre en omhyggelig serummonitorering.

Mange af de antikonvulsiva, som anvendes i behandlingen af bipolar affektiv lidelse, har også været søgt anvendt som augmentering ved behandling af behandlingsrefraktær depression, men effekten er mindre sikkert belyst i videnskabelige undersøgelser sammenlignet med litiumaugmentering.

Det videre forløb

Efter at patientens symptomer er svundet, bør behandlingen fortsætte 6-12 måneder efter indtrædt bedring, hvis det drejer sig om patientens første depressive episode. Ved gentagne episoder tilrådes at fortsætte med behandlingen 6-12 måneder for hver depression, som patienten har haft.

Særlige kliniske forhold hos den enkelte, som fx stor selvmordsfare i forbindelse med depressionerne eller hvis disse har været vanskelige at behandle, kan tale for at udstrække behandlingen i en endnu længere periode. For patienter med debut af depression efter 50-års alderen er recidivhyppigheden særlig stor, hvorfor livslang behandling skal overvejes. I alle tilfælde fortsætter vedligeholdelsesbehandlingen med uændret dosis. Disse forhold er nøjere omtalt i en artikel i Tidsskrift for Almen praksis (Videbech & Davidsen 2016) og for nylig i Ugeskrift for Læger (Lundsgaard & Videbech 2020).

Lægemiddelkoncentrationsbestemmelse af antidepressiva

Plasmamonitorering er mest brugt og mest anvendelig for de tricykliske antidepressiva. Specielt for nortriptylin, imipramin, amitriptylin og clomipramin er der veldefinerede terapeutiske intervaller. For de øvrige og specielt de nyere antidepressive medikamenter er de terapeutiske intervaller dårligere fastlagt, men alligevel kan lægemiddelkoncentrationsbestemmelse (Terapeutisk Drug Monitorering, TDM) være indiceret i nedennævnte tilfælde:

- Utilstrækkeligt klinisk respons på medicinen
- Uventede bivirkninger på trods af anbefalede doser er anvendt
- Mistanke om interaktioner eller brug af kombination af medikamenter med interaktionspotentiale
- Forebyggelse af tilbagefald ved vedligeholdelsesbehandling
- Tilbagefald trods god compliance og tilstrækkelige doser
- Genetiske forhold, der kan påvirke metabolismen af lægemidlet
- Børn og unge samt ældre patienter (over 65)

- Patienter med farmakokinetisk betydende comorbiditet (fx leversygdom)
- Problemer ved skift fra én generisk form til en anden
- Mistanke om compliance problemer
- Gravide og ammende

Det er en forudsætning for pålidelige målinger, at patienten befinder sig i steady-state, dvs. som tommelfingerregel mindst én uge efter sidste dosisjustering. For at kunne fortolke resultatet konsistent skal prøven tages inden morgendosis eller mindst 8 timer efter sidste dosis ved et andet dosisregime.

Seponeringssymptomer ved behandling med antidepressiva

Langt de fleste patienter i antidepressiv behandling seponerer på et tidspunkt denne på egen hånd – ofte mod givet råd. Som regel går det godt, men hos ca. 1/3 af alle patienter, der er behandlet med antidepressiv medicin, vil der ved brat seponering opstå ubehagelige symptomer. Disse er ofte fejlagtigt omtalt som abstinenssymptomer, men eftersom antidepressiva ikke giver anledning til tolerans eller craving, ligesom fx opiater eller alkohol gør det, er dette en misvisende betegnelse. I det følgende vil betegnelsen seponeringssymptomer derfor blive benyttet.

Et af problemerne ved disse symptomer er, at de kan være vanskelige at skelne fra symptomerne på den underliggende sygdom. De starter typisk hurtigt (timer til dage) efter seponering, bl.a. afhængigt af stoffets halveringstid. Seponeringssymptomerne er almindeligvis milde og selvlimiterende, men kan i enkelte tilfælde være alvorlige og stå på i lang tid. Derimod vil recidiv af den oprindelige depression typisk indtræde efter nogle uger. Se Lundsgaard og Videbech (2020).

Tricykliske antidepressive medikamenter (TCA).

Symptomerne vil her være influenzalignende (kulderystelse, muskelsmerter, profus sveden, hovedpine, kvalme), samt søvnløshed eller mareridt. Også bevægelseforstyrrelser, maniske symptomer og hjerterytmeforstyrrelser er beskrevet. *Selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI), Serotonin- og noradrenalinoptagshæmmere (SNRI).*

Man kan se de ovenfor nævnte seponeringssymptomer. Desuden kan ses fornemmelsen af elektriske stød i ekstremiteterne, svimmelhed forværret ved bevægelser, irritabilitet og grådanfald. I meget sjældne tilfælde kan ses bevægelseforstyrrelser og kognitive forstyrrelser.

Monoaminoxidasehæmmere.

Efter seponering kan ses agitation, irriterabilitet, ataksi, bevægeforstyrrelser, søvnløshed, mareridt og kognitive forstyrrelser. Meget sjældent ses konfusionelle psykoser med hallucinationer og vrangforestillinger.

Forebyggelse og behandling af seponerings symptomer

Generelt anbefales aftrapning af antidepressiv medicin over mindst en 1-3 måneder (dette er dog næppe nødvendigt for fluoxetin på grund af den lange halveringstid). Aftrapningen skal tilrettelægges individuelt og er beskrevet af Lundsgaard og Videbech (2020). Sidste del af perioden bør der aftrappes med særligt små ændringer ad gangen. Ved stoffer med kort halveringstid (fx venlafaxin) er dette særligt vigtigt. Når man afslutter patienten, skal hun orienteres om at disse symptomer kan opstå, hvis hun seponerer medicinen brat. Skulle symptomerne opstå i mild form, behøver de ikke at blive behandlet, men orientering af patienten om deres godartede natur kan være tilstrækkeligt. I sværere tilfælde kan man overveje at genoptage det oprindelige antidepressive

medikament i den dosis, som var effektiv i behandlingen, og så gradvist trappe ud. I svære tilfælde eller efter forgæves forsøg på gradvis udtrapning, kan man overveje at skifte til fluoxetin og så efter en uges tid seponere dette stof.

Konklusion

Der er sket store fremskridt i vores opfattelse og forståelse af depressionssygdommen. Forskellige risikofaktorer og årsager er efterhånden velundersøgte, men vores viden om hvorledes disse faktorer ændrer hjernens fysiologi og giver anledning til symptomer, er ufuldstændig. Dette skyldes formentlig at depression udgøres af en række forskellige sygdomme med meget forskellig patogenese (Rosenberg & Videbech 2018). I ca. halvdelen af alle tilfælde er en dysfunktion af HPA-aksen formentlig central. Hjernen er blevet kaldt den mest komplekse struktur i universet og i lyset af dette er det ikke så mærkeligt, at vores viden om dens sygdomme endnu er fragmentarisk.

Vi råder trods alt over særdeles velundersøgte og veldokumenterede behandlinger af både medikamentel og psyko-

terapeutisk art, men en del patienter har trods dette, ikke tilstrækkelig effekt af de kendte behandlinger, så der eksperimenteres intenst med nye behandlingsprincipper og medikamenter.

Det er vigtigt for patienterne i deres kamp mod depressionen, at de opnår mest mulig viden om den sygdom, som har ramt dem. Derved kan de og deres pårørende meget bedre bekæmpe den. Derfor har jeg for nyligt skrevet bogen "Hvad er depression", som udkom i 2020 på FADL's forlag. Bogen er forsynet med omfattende referencer til den videnskabelige litteratur, således at fagprofessionelle forhåbentligt også kan have glæde af at læse den.

Referencer

- Corruble E, Falissard B, Gorwood P. Life events exposure before a treated major depressive episode depends on the number of past episodes. *Eur Psychiatry*. 2006 Sep;21(6):364-6.
- Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, Vinkers CH, Cipriani A, Furukawa TA. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry*. 2020 Feb;19(1):92-107.
- Davidson A & Videbech P. Diagnostik og behandlingsstart ved depression. *Månedsskrift For Almen Praksis*. December 2015.
- Fisker L, Köhler-Forsberg O, Hageman I. Depression og inflammation. *Ugeskr Læger* 2018;180:V09170675.
- Flor J & Kennair L: Skadelige samtaler. Myten om bivirkningsfri terapi. Forlaget tiden 2020.
- Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol Psychiatry*. 2015 Feb;20(1):32-47.
- Jamieson A, Goodwill AM, Termine M et al. Depression related cerebral pathology and its relationship with cognitive functioning: a systematic review. *J Affect Disord* 2019;250:410-8.
- Jørgensen MB, Videbech P, Osler M. Benzodiazepiner har fortsat en plads i moderne psykiatrisk behandling. *Ugeskr Laeger*. 2017 Sep 4;179(36):V04170274.
- Kendler KS, Baker JH. Genetic influences on measures of the environment: a systematic review. *Psychol Med*. 2007 May;37(5):615-26.
- Kishi T, Yoshimura R, Ikuta T et al. Brain-derived neurotrophic factor and major depressive disorder: evidence from meta-analyses. *Front Psychiatry* 2018;8:308.
- Lundsgaard CC, Videbech P. Seponering af antidepressiva givet mod depression. *Ugeskr Laeger*. 2020 Dec 7;182(50):V06200457.
- Miskowiak K, Gjerulf-Hansen C, Jensen M, Nielsen S, Ott C. Udredning og behandling af kognitive vanskeligheder ved affektive lidelser. *Ugeskr Laeger*. 2019 Nov 4;181(45):V04190234.
- Paykel ES. Life events and affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2003;(418):61-6.
- Raabe FJ, Spengler D. Epigenetic Risk Factors in PTSD and Depression. *Front Psychiatry*. 2013 Aug 7;4:80.
- Rosenberg R, Videbech P, red. *Klinisk neuropsykiatri – fra molekyle til sygdom* 3. udg. FADL's Forlag, 2018.
- Simon, G. E., Savarino, J., Operskalski, B. & Wang, P. S. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am. J. Psychiatry* 2006;163,41-47.
- Videbech P & Davidson A. Din patient, der er i antidepressiv behandling. *Månedsskrift For Almen Praksis*. Januar 2016.
- Videbech P, Yttri JE. Effekt af antidepressiv medicin på hjernevolumen. *Ugeskr Laeger*. 2019 Sep 16;181(38):V02190087.

ANNONCE

ANNONCE

Den økonomiske byrde ved KOL i forhold til sygdommens sværhedsgrad



AF SPECIALEANSVARLIG OVERLÆGE
ANDERS LØKKE, MEDICINSK AFDELING,
VEJLE, SYGEHUS LILLEBÆLT

Et nyt danske registerstudie "Economic Burden of COPD by Disease Severity – A Nationwide Cohort Study in Denmark"¹, har set på den økonomiske byrde ved kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) i forhold til sygdommens sværhedsgrad.

KOL er på verdensplan den 3. hyppigste dødsårsag og den 5. hyppigste årsag til sygelighed bedømt ved tabte, kvalitetsjusterede leveår. I Danmark er KOL den sygdom, som bidrager mest til social ulighed i sundhed og er en af de sygdomme, som forårsager flest dårlige og tabte leveår².

Det er velbeskrevet, at der er en betydelig økonomisk byrde forbundet med KOL-sygdommen – både på individ- og på samfundsniveau (figur 1)³.

Traditionelt opdeler man sundhedsudgifter i direkte omkostninger ved behandling og pleje af KOL, som hovedsageligt består af omkostninger til forværringer (exacerbationer), indlæggelser, ambulante opfølgning, besøg hos den praktiserende læge, medicinudgifter, rehabilitering osv.,

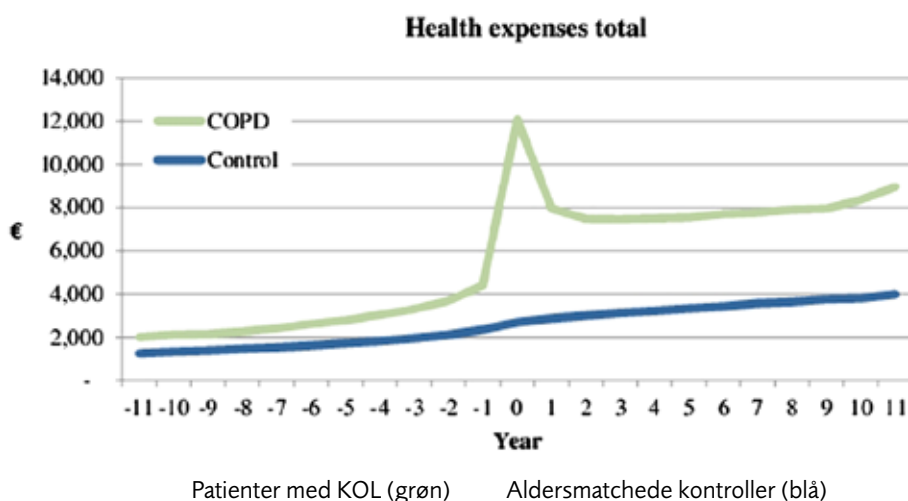
mens indirekte omkostninger hovedsagelig er relateret til tab af produktivitet såsom uarbejdsdygtighed på grund af sygdom, dagpenge og overførselsindkomst.

Derudover har man i det aktuelle studie¹ også set særsomt på omkostningerne forbundet med plejehjem og ældrepleje.

I studiet "Economic Burden of COPD by Disease Severity – A Nationwide Cohort Study in Denmark"¹ har man gennemgået data på en kohorte bestående af 49.826 patienter med KOL – registreret i det danske KOL-register DrKOL fra 2008-2016. Disse data holdes i studiet op i mod en kontrolgruppe på 196.623 danskere, der er matchet på alder og køn. Den eneste restriktion i kontrolgruppen var, at de ikke måtte have en KOL-diagnose.

Patienterne med KOL blev ved baseline opdelt på baggrund af Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)⁴ i fire grupper, henholdsvis A, B, C og D, der ofte oversættes til mild, moderat, svær og meget svær KOL.

Figur 1⁴: De totale direkte udgifter opgjort i euro (€) før og efter år nul, som er det år, hvor patienterne med KOL for første gang optræder i de danske registre med en KOL-diagnose.



Patienter med KOL (grøn)

Aldersmatchede kontroller (blå)

Tabel 1¹: Oversigt over de samlede gennemsnitlige udgifter per person til henholdsvis patienter med KOL (angivet først) og til deres respektive kontroller (angivet sidst). Alle tal er opgjort i euro (€).

	GOLD GRP. A	GOLD GRP. B	GOLD GRP. C	GOLD GRP. D
1	8.766/3.906	13.060/4.386	11.113/4.174	17.749/4.575
2	6.406/4.349	17.325/6.774	11.669/6.155	26.007/8.019
3	15.172/8.255	30.385/11.160	22.782/10.329	43.756/12.594

1 er de samlede direkte udgifter til praktiserende læge, receptpligtig medicin, ambulant besøg og hospitalsindlæggelser

2 er udgifter til hjemmehjælp, udekørende sygeplejersker samt udgifter ift. plejehjem

3 er de samlede udgifter – dvs. en sammenlægning af kolonne 1 og 2

Patienterne blev opdelt på baggrund af symptomer, målt med Medical Research Council Dyspnoea Scale (MRC)⁵, og antallet af moderate og svære exacerbationer i deres KOL i det foregående år.

Få symptomer var defineret ved en MRC-score på maksimalt 2, og mange symptomer var defineret som en MRC-score på 3 eller mere.

En moderat forværring blev defineret på baggrund af en indløst recept på binyrebarkhormon tabletter, typisk Prednison, mens svær forværring var defineret som en hospitalsindlæggelse på grund af KOL.

På denne baggrund blev patienterne opdelt i følgende fire GOLD-grupper:

- A: 13.266 med få symptomer og maksimalt en moderat exacerbation
- B: 16.415 med mange symptomer og maksimalt en moderat exacerbation
- C: 5.790 med få symptomer samt mindst to moderate og/eller en svær exacerbation
- D: 14.355 med mange symptomer samt mindst to moderate og/eller en svær exacerbation

Omkostningerne for en exacerbation blev beregnet over 28 dage fra den dag en recept blev indløst på binyrebarkhormon (moderat exacerbation) eller fra første indlæggelsesdag pga. KOL (svær exacerbation).

Ved baseline var den samlede gennemsnitsalder 69,2 år med den laveste gennemsnitsalder i GOLD-gruppe A (65,9 år) og den højeste i GOLD-gruppe D (71,6 år). I alt var 52% af KOL-kohorten kvinder med den største andel af kvinder i GOLD-gruppe D (55,8%). Procentdelen af KOL-patienter, der var samboere, faldt med KOL-sværhedsgrad (fra GOLD A til GOLD D).

De samlede omkostninger per person, inklusiv direkte omkostninger til KOL og omkostninger til ældrepleje og plejehjem, var højere for patienter med KOL (€ 28.969) sammenlignet med kontrolgruppen (€ 10.693). Dette mønster gik igen i alle GOLD-grupper (A-D).

For patienterne med KOL blev de direkte omkostninger hovedsageligt drevet af hospitalsindlæggelser samt omkostninger til ambulante besøg og receptpligtig medicin.

I gennemsnit var lønindkomsten per person godt en tredjedel (€ 6.773) mindre for patienterne med KOL ved sammenligning med kontrolgruppen (de indirekte omkostninger).

En oversigt over de samlede gennemsnitlige udgifter per person til henholdsvis patienter med KOL og deres respektive kontroller fremgår af tabel 1¹.

I løbet af et år oplevede 9,6% af patienterne i GOLD-gruppe A at få en moderat exacerbation og 7,3% at få en svær exacerbation, mens tallene for GOLD-gruppe D er henholdsvis 31,4% og 57,2%.

Omkostningerne forbundet med exacerbationer i KOL udgjorde en væsentlig del af de direkte omkostninger. De gennemsnitlige omkostninger for en moderat og for en svær exacerbation var henholdsvis 888 € og 7.091 €. Omkostningerne ved en exacerbation (både moderat og svær) afveg ikke væsentligt mellem de fire GOLD-grupper (A-D).

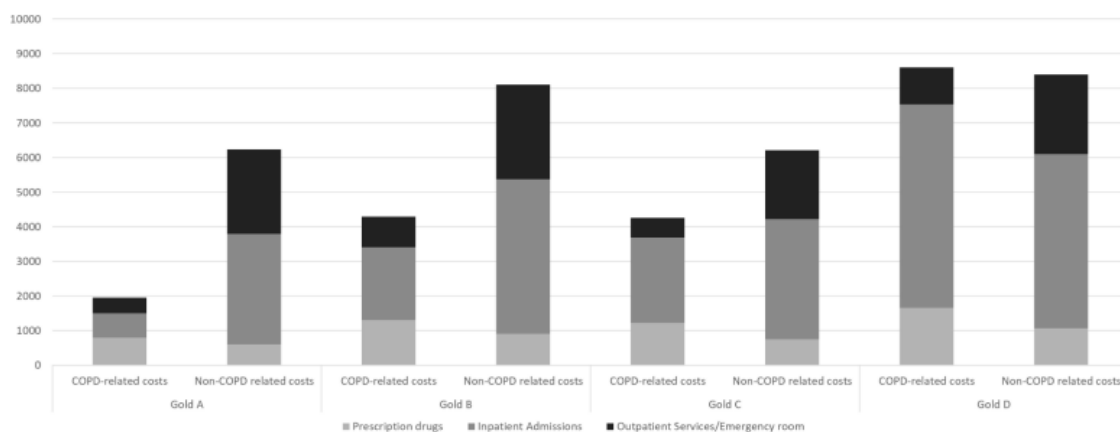
De ikke-KOL-relaterede direkte omkostninger, dvs. omkostninger betinget af andre sygdomme (komorbiditeter), var højere end de KOL-relaterede omkostninger i alle GOLD-grupper undtagen GOLD D (se figur 2). Fordelingen af KOL-relaterede og ikke-KOL-relaterede omkostninger var omtrent den samme i GOLD-gruppe B og C. Den største omkostningsdriver i alle GOLD-grupper var hospitalsindlæggelser – både KOL-relaterede og alle andre årsager (komorbiditeter).

Konklusion

Studiet viste, at de samlede gennemsnitlige direkte- og indirekte omkostninger per person var cirka tre gange større blandt patienter med KOL sammenlignet med en matchet kontrolgruppe.

Fortsættes næste side

Figur 2¹: Direkte gennemsnitsomkostninger per person opgjort i euro (€) for patienter med KOL. Omkostningerne er præsenteret som KOL-relaterede og ikke-KOL-relaterede og stratificeret efter GOLD-grupper.



De direkte omkostninger for patienter med KOL blev stort set udgjort af indlæggelser, ambulante besøg og receptpligtig medicin. Omkostningerne steg med stigende sygdomssværhedsgrad, vurderet ved GOLD A-D-gruppering.

Lidt overraskende var de gennemsnitlige omkostninger for en moderat exacerbation ikke væsentligt forskellige på tværs af GOLD-grupper, og det samme blev set for svære exacerbationer. Dog var forskellen på en moderat contra en svær exacerbation næsten en faktor 10, og således en meget stor omkostning for samfundet.

Litteraturliste

1. [Economic Burden of COPD by Disease Severity – A Nationwide Cohort Study in Denmark](#). Løkke A, Lange P, Lykkegaard J, Ibsen R, Andersson M, de Fine Licht S, Hilberg O. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Mar 10;16:603-613.
2. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/kol/101-dansk-kol-vejledning-2017.html> – besøgt 25.04.21
3. Direct and indirect economic and health consequences of COPD in Denmark: a national register-based study: 1998-2010. Løkke A, Hilberg O, Tønnesen P, Ibsen R, Kjellberg J, Jennum P. BMJ Open. 2014 Jan 6;4(1). <https://goldcopd.org> – besøgt 25.04.21
4. <https://mrc.ukri.org/research/facilities-and-resources-for-researchers/mrc-scales/mrc-dyspnoea-scale-mrc-breathlessness-scale/> - besøgt 25.04.21



Læs tidligere udgivelser på www.laegemagasinet.dk

ITALIEN:

Læger bliver forflyttet eller mister deres løn, hvis de ikke lader sig vaccinere mod corona

Den italienske regering har netop gennemført ny hastelov om vaccine. Den omfatter alle ansatte med patientkontakt i sundhedssektoren. Formanden for Etisk Råd i Danmark udviser forståelse for beslutningen.



AF JOURNALIST MARTIN BJØRCK

Det var en sag på hospitalet San Martino i Genova, der skubbede til beslutningsprocessen om den nye hastelov, der sikrer, at alle læger og sundhedspersonale med patientkontakt er vaccineret.

Tilbage i februar testede 15 sygeplejersker positive for Covid-19, hvilket kastede hospitalet – Europas fjerdestørste iøvrigt – ud i et logistisk mareridt på grund af underbemanding midt i en tredje coronabølge, hvor smittetallet og indlæggelser befandt sig i en opadgående kurve.

Hospitalsdirektør på San Martino skrev i vildrede et brev til den italienske arbejdsskadeanstalt. Hermed startede en debat om, hvorvidt ansatte i sundhedssektoren, der ikke vil lade sig vaccinere, skal være berettiget til løn, hvis de får covid-19.

Kort tid efter døde en ældre mand på hospitalet. Det viser sig, at han blev smittet under sin indlæggelse, og at en af de sygeplejersker, der tilså ham selv var

positiv og havde sagt nej til at lade sig vaccinere.

Hun er dermed meget muligt smittekil-den.

– Det er slet ikke godt, at ikke-vaccinerede sundhedsarbejdere er i kontakt med syge patienter, udtalte ministerpræsident Mario Draghi, da han præsenterede den nye hastelov for få uger siden. Den stiller Italiens læger, sygeplejersker og andre front line-sundhedsarbejdere overfor et valg: Hvis de ikke lader sig vaccinere, skal de bede om midlertidig forflyttelse til en stilling, hvor de ikke har fysisk kontakt med patienterne. Lønnen vil svare til den nye stilling. Det vil sige, hvis f.eks. en læge bliver forflyttet til en administrativ kontorstilling, så vil vedkommende kunne forvente en markant lønnedgang.

Hvis en forflyttelse ikke er mulig, så vil den pågældende blive sendt hjem – uden løn.

Utilfredse læger kan blive straffet

Hasteloven er trådt i kraft foreløbig til og med årets udgang, og er rettet mod forholdsvis få af de italienske sundhedsarbejdere. Det anslås, ifølge den nationale sammenslutning af læger, FNOMCeO, at det er et sted mellem 1 og 2 procent af læger, der vil afvise vaccine.

Men der har været protester mod den nye lov. Blandt andet har en gruppe læger og psykologer for nylig klaget i et brev til

Fortsættes side 40

ANNONCE

Børn med neuropsykiatriske udviklingsforstyrrelser og søvnbesvær



AF SPECIALEANSVARLIG OVERLÆGE,
KLINISK LEKTOR, PH.D., ALLAN HVOLBY,
BØRNE- OG UNGDOMSPSYKIATRI
SYDJYLLAND, BØRNE- OG UNGDOMS-
PSYKIATRISK AMBULATORIUM ESBJERG

ADHD er en af de hyppigst forekommende psykiatriske lidelse hos børn og unge, med en prævalens på 5 % hos børn og unge med fortsatte problemer ind i voksenalderen hos 30-66 % (1,2)

Kernesymptomerne, uopmærksomhed, hyperaktivitet og impulsivitet er ofte ledsaget af karakteristiske adfærdsmæssige problemer og nedsat funktionsniveau.

Autismespektrumforstyrrelser (ASF) er karakteriseret ved kvalitativ forstyrrelse i social interaktion, og kommunikation samt repetitiv og stereotyp adfærd og forekommer ifølge WHO på verdensplan med en hyppighed hos ca. et ud af 160 børn (0,6 %), mens det antages at forekomsten i Danmark er ca. 1 %. ASF er ofte ledsaget af andre psykiatriske diagnoser som OCD, angst, ADHD og adfærdsforstyrrelser.

Søvnforstyrrelser ses ligeledes meget hyppigt i relation til psykiatriske problemstillinger, herunder ofte mere kronisk i relation til de neuropsykiatriske diagnoser som ADHD, adfærdsforstyrrelser og ASF. (3)

Søvnforstyrrelser klassificeres efter International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3), (4) og de kan overordnet inddeles i:

- Insomnier, der dækker over søvnløshed, problemer med at falde i søvn, mange opvågninger og kort søvn.
- Forsinket søvnfasesyndrom (circadian rhythm sleep-wake disorder)
- Parasomnier, der blandt andet kan være mareridt, søvngænger, talen i søvne og søvnrædsel (night terror).
- Dyssomnier – for eksempel søvnapnø og narkolepsi.
- Hypersomnier, hvor søvnbehovet er forøget.

Søvn har en vigtig funktion i barnets udvikling med betydning for blandt andet vækst, kognition, opmærksomhed, hukommelse, fysisk helbred og andet. "Batterierne" lades op, og under søvnen stimuleres produktionen af forskellige hormoner, herunder særligt væksthormon ligesom immunsystemet styrkes.

Søvnvanskeligheder er således associerede med nedsat sundhedsrelateret livskvalitet og kan medvirke til forværring af de neuropsykiatriske kernesymptomer. Ligeledes kan dårlig søvn i sig selv medføre indlæringsvanskeligheder, opmærksomhedsproblemer og i nogle tilfælde adfærdsproblemer – ligesom søvnvanskeligheder hos såvel barnet som familien øger risikoen for udvikling af stress og depression.

Denne gensidige mekanisme mellem søvnvanskeligheder og neuropsykiatriske symptomer er sandsynligvis multicausal og involverer såvel forstyrrelser i den circadiane rytme, neuroanatomiske overlap og genetiske faktorer. (5)

Særligt insomnier og parasomnier er relateret til den neuropsykiatriske diagnoser hos børn og unge.

I et dansk registerstudie fandt man, at den kumulative incidens for diagnosticering af en søvnforstyrrelse senest fem år efter en neuropsykiatrisk diagnose er 25-30 %. (3)

Et systematisk review med en meta-analyse, der inkluderende 13 studier af prevalensen af psykiatriske komorbiditet til ASF, fandt, at stringent diagnosticeret (DSM V, ICD 10) søvnproblematik forekommer hos 13 %, mens det tilsvarende ses hos 25-55 % hos børn med ADHD (6,7) Tilsvarende findes søvnproblemer hos 3,7 % i den generelle befolkning. (8)

I studier, hvor søvnproblemerne er diagnosticeret mindre stringent, findes ofte en højere forekomst, hvor op mod 40-80 % af børn og unge med ASF beskrives at have søvnproblemer – det sammenlignet med 25-40 % i baggrundsbefolkning (latency), senere tidspunkt for søvnens indtræden (Sleep onset), natlige opvågninger, angst i relation til søvnen, parasomnier og modstand mod at gå i seng, der rapporteres.

Hos børn med ASF kan insufficient søvn have betydning for forværring af autismesymptomerne. Således kan ses forværring af den repetitive (eventuelle selvskadende) adfærd, de sociale færdigheder

RESUME

Børn med neuropsykiatriske udviklingsforstyrrelser herunder autismespektrumforstyrrelser (ASF) og ADHD har ofte i tillæg til kernesymptomerne også søvnproblemer og for at bedre barnets daglige funktionsniveau, adfærd samt familiens trivsel generelt, skal der i behandlingen også være fokus på søvnen og søvnvanskelighederne.



og de kommunikative vanskeligheder. Ligeledes ses der hos børn med ADHD og søvnproblemer ofte en forværring af opmærksomhed og ofte også øgede adfærdsp problemer.

Nogle studier peger på, at det generelle udviklingsniveau ikke har betydning, mens andre studier peger på, at ASF med lavt funktionsniveau har øget risiko for udvikling af kroniske døgnrytme forstyrrelser.

Skønt der efterhånden er evidens for, at signifikante søvnproblemer er hyppige hos børn med ASF og ADHD, og at dårlig søvn forværrer det daglige funktionsniveau, er ætiologien bag søvnforstyrrelserne stadig usikre.

Teorier peger på, at søvnproblemerne er et direkte resultat af enten den neuropsykiatriske problematik i sig selv, eller de er associeret med den hyppige komorbiditet.

Udvikling af døgnrytme (circadian rytme) etableres i løbet af de første 12-16 uger efter fødslen. Vigtigste faktor er den eksterne 24 timers lys-mørke rytme, men også ikke lys-relaterede faktorer som timing af måltider og social kontakt kan have en betydning. Ved maludvikling af hjernen, som for eksempel ved ASF, kan disse pathways blive forstyrrede, med manglende eller dårlig udvikling af en naturlig døgnrytme som følge heraf.⁽¹⁰⁾

Derudover har studier vist en dysregulation af melatonin-sekretionen med en forhøjet koncentration i dagtimerne og et mindsket natligt niveau hos børn med ASF.

Komorbiditet mellem ADHD og ASF ses hyppigt. Flere studier har vist, at søvnforstyrrelser hyppigt forekommer hos børn og unge med ADHD, og registerstudiet af Hvolby et al.⁽³⁾ viste, at når der korrigeredes for indbyrdes komorbiditet mellem ASF og ADHD, var ADHD den

væsentligste faktor for udvikling af søvnforstyrrelser.

Dette påpeger vigtigheden og relevansen af at screene for søvnforstyrrelser hos børn og unge med ASF og ligeledes screene for ADHD-symptomer hos børn med ASF og søvnforstyrrelser.

Monitorering af søvnen

Det er væsentligt at monitorere søvnen, inden der tages stilling til eventuel behandling. Børns søvnproblemer bliver ofte beskrevet af forældrene og deres forståelse af søvn/søvnproblemer kan være forskellig fra klinikerens definition af søvnproblemer.

Studier har vist diskrepans mellem forældres rapporterede søvnproblemer og den objektivt målte søvn. Det er derfor væsentligt at få klarlagt, hvorvidt de beskrevne søvnproblemer udgør et reelt problem, eller om det i højere grad skyldes forældrenes oplevelse af et problem. I den sammenhæng er en egentlig søvnudredning relevant og bør som minimum indeholde en god søvnanamnese samt udfyldelse af en søvndagbog gennem 7-14 dage.

En mere objektiv metode kan være anvendelse af Actigraf.

Behandling

Rådgivning om god søvnhygiejne er førstevalg i behandlingen⁽¹¹⁾. Dette indebærer råd om faste sengetider og "stå-op" tider, faste rutiner ved sengetid, ingen "blåt lys" inden for en time (gerne mere) før sengetid – det vil sige undgå mobiltelefon, tablets og computer før sengetid. Hos f.eks. børn med ASF responderer ca. 25 % godt på dette.⁽¹²⁾

Tyngdedyner kan være hjælpsomme for nogle børn, og til andre kan man forsøge med medicinsk behandling, i form af melatonin, hvis søvnhygiejne ikke er tilstrækkeligt.

Melatonin er et endogent produceret hormon, der indgår i regulationen af døgnrytmen. Det har to overordnede funktioner – dels en Hypnagog og dels en cronobiologisk/døgnregulerende effekt. Melatonin bør gives to-tre timer før Dim Light Melatonin Onset (DLMO – den biologiske sekretion af melatonin), når det anvendes til regulation af døgnrytmen og 30 minutter før sengetid, når anvendelsen er søvninduktion.⁽¹³⁾

Der er overordnet 2 former for melatonin til behandling af søvnproblemerne. Dels en immediate-release form på 3 mg (der i DK endnu ikke har indikation til anvendelse til børn) og et nyt prolonged-release (1 og 5 mg) der har indikationen: "behandling af børn og unge med ASF og søvnproblemer".

Konklusion

Søvnvanskeligheder er et hyppigt og reelt problem hos børn med neuropsykiatriske udviklingsforstyrrelser, og behandling deraf synes at være af stor betydning for at bedre det daglige funktionsniveau, barnets adfærd og familiens funktionsniveau generelt. Det er således væsentligt at have fokus på søvnen i kontakten med et barn der har ADHD eller ASF og aktivt forsøge at afhjælpe problemstillingen.

Interessekonflikter: Ingen

Fortsættes næste side

Referencer

1. Polanczyk GV, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-948.
2. Riglin L, Collishaw S, Thapar AK, et al. Association of Genetic Risk Variants With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories in the General Population. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(12):1285-1292.
3. Hvolby A, Christensen J, Gasse C, Dalsgaard S, Dreier JW. Cumulative incidence and relative risk of sleep problems among children and adolescents with newly diagnosed neurodevelopmental disorders: A nationwide register-based study; *J Sleep Res*. 2020 Jun 21;e13122. doi: 10.1111/jsr.13122. Online ahead of print.
4. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. 2014; (Darien, IL American Academy of Sleep Medicine)
5. Hvolby A. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2015 Mar;7(1):1-18.
6. Sung V, Hiscock H, Sciberras E, Efron D (2008) Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:336-342
7. Lai M-C, Kasseh C, Besney R, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnosis in autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 2019
8. Reynolds AM, Malow BA. Sleep and autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2011 Jun;58(3):685-698.
9. Meltzer LJ, Mindell JA. Behavioral sleep disorders in children and adolescents. *Sleep Med Clin*. 2008;3:269-279.
10. Cohen S, Conduit R, Lockley SW, Rajaratnam SM, Cornish KM. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review. *J Neurodev Disord*. 2014;6(1):44.
11. Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2019/9733>
12. Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, Montgomery P, Whitehouse WP, Choonara I, Allport T, Edmond A, Appleton R; MENDS Study Group. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ*. 2012 Nov 5;345:e6664. doi:10.1136/bmj.e6664.
13. Ayyash HF, Preece P, Morton R, Cortese S. Melatonin for sleep disturbance in children with neurodevelopmental disorders: prospective observational naturalistic study. *Expert Rev Neurother* 2015;Jun;15(6):711-717.

ANNONCE



Formand Etisk Råd i Danmark,
Anne-Marie Axø Gerdes

præsident Sergio Matarrella. De mener, at loven indskrænker det frie valg, og at det er et brud på menneskerettighederne at tvinge folk til at vælge.

Men de læger, der udtaler sig negativt om vaccine, risikerer at ende i problemer med deres fagforbund. I Rom blev der sidste år kørt 10 personsager mod læger, der havde ytret deres kontroversielle holdninger på blandt andet facebooksider og i læserbreve. Det udmundede i tjenstelige advarsler og midlertidig suspension.

Etisk Råd forstår beslutningen

Selvom Italien er det første land, der indfører en lov om vaccine til sundhedsarbejdere, så er formand for Etisk Råd i

Danmark – og overlæge på Rigshospitalet – Anne-Marie Axø Gerdes enig i, at det er rimeligt at stille sundhedspersonale, der har direkte patientkontakt, overfor et valg.

– For mig indgår det, som en helt naturlig moralsk og etisk forpligtelse, at jeg bedst muligt skal tage vare på patienterne. Og det gør jeg ved bedst muligt beskytte dem. I tilfældet med corona, som jo er en farlig virus, beskytter jeg bedst mine patienter, hvis jeg selv er vaccineret, siger Anne-Marie Axø Gerdes.

Hun mener samtidig, at hvis der indføres love som den italienske, så kræver det, at medarbejderen træffer sit valg på et oplyst grundlag, er grundigt rådgivet, og kender konsekvenserne af det valg, som han eller hun træffer.

Men i det store hele, er der noget større på spil i denne diskussion, end den enkeltes krav om frihed, mener hun.

– Etisk Råd er imod tvangsvaccination. Men i forhold til vaccination, så debatterer vi individets interesser og velbefindene overfor samfundets interesser. Og her kan man sige, at det clasher. I dette eksempel vil jeg mene, at det er samfundets interesser, der er på spil, siger Anne-Marie Axø Gerdes.

Ferie i Provence

Se vores nye hjemmeside på cotedor.dk



Vi afventer stadig de forskellige nye og gamle præparater, jeg omtalte i sidste nummer af bladet. I mellemtiden forsøger jeg mig som boganmelder sammen med en kollega. I forbindelse med patienternes klager og behandling i forbindelse med fødsler og underlivsundersøgelser omtales et nyt site.



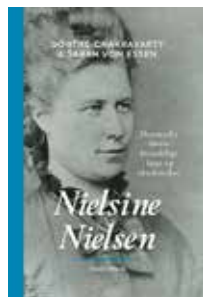
AF GYNÆKOLOG
CHRISTINE FELDING



Dansk flygtningehjælp har sendt et nødråb på facebook:

Den tid på måneden. Har du et bind til en kvinde på flugt? Hun har også menstruation. Man kan via FB donere 25 kr. om måneden. Se flygtning.dk/den-tid

To korte boganmeldelser



Nielsine Nielsen, Danmarks første kvindelige læge og akademiker

Skrevet af Dorthe Chakravarty og Sarah von Essen, FADL's forlag.

Bogen er velskrevet og letlæst og beskriver Nielsine Nielsens kamp mod systemet for at blive læge. Hun blev født i 1850 som skipperdatter i Svendborg, gik i elendig pigeskole, fik ingen støtte af sin far, men trods dette og senere modstand blandt mandlige kollegaer, lykkedes det hende i 1885 at blive læge.

Professor og overkirurg ved Frederiks Hospital, Mathias Hieronymus Saxtorph er den værste af dem alle og sidestiller i en kommentar kvindelige læger med kvindelige prostituerede, der, i hans verden, er et nødvendigt samfundsonde i modsætning til de kvindelige læger, der er et unødvendigt onde!

Et andet koryfæ, Frantz Johannes August Carl Howitz, Professor, overlæge og Nordens første gynækolog, der bl.a. oprettede Frederiksberg Fødeklínik, forhindrede Nielsine i at specialisere sig i gynækologi og i at disputere!

Nielsine Nielsen døde i 1918, 68 år gammel. Hun kæmpede for kvindernes sag til det sidste og nåede heldigvis at opleve at vi fik valgtret 1915.

Hormonkarrusellen, Fakta og myter om klimakteriebehandling



Skrevet af gynækolog Hilde Löfqvist, der er født og opvokset i Østrig, men som nu bor og virker i Stockholm, Hildemarias forlag. Er oversat til dansk.

Min kollega Anette Peen skriver følgende om Hildes bog:

Forord til Hormonkarusellen

Menopausen er en af livets naturlige overgange, men mange kvinder er ikke forberedte på de forandringer, der sker. Det er ikke et tema, der er åbenhed omkring, snarere tværtimod. Vi håndterer ikke menopausen som andre overgange i livet; her tænker jeg på f.eks. graviditet og fødsel, som der tales åbent om på arbejdspladser og i det offentlige rum. Menopausen sker pga. de biologiske forandringer i kroppen, men kan ikke håndteres ved at trykke på en knap eller åbne en ventil. Den har for mange kvinder eksistentielle og sociale konsekvenser.

Den generelle indstilling blandt læger har i snart 20 år været, at risikoen for alvorlige bivirkninger ved en hormonbehandling var større end fordelene, men de seneste års forskning har markant ændret

Har du hørt om århusianeren,
der blev steriliseret otte gange?
Næh.... Hvorfor det?
Det blev han nødt til.
Hans kone blev ved med at
blive gravid...

denne situation. For dem, der vil vide mere herom, er der nu hjælp at hente. Hilde Löfqvist, erfaren svensk gynækolog, har med sin holistiske tilgang skrevet en veldokumenteret, pædagogisk bog til kvinder om kvinder.

Bogen har en historisk gennemgang af hormonbehandling og holdningerne hertil og forklarer, hvorfor denne behandling kom i miskredit efter det amerikanske WHI studie i 2002. De nyeste studier bliver gennemgået, og vi ved nu, at hormonbehandling til de "rigtige kvinder" på det "rigtige tidspunkt" både giver forbedret livskvalitet og positive langtidseffekter på hjertekar- og knogle-siden og med kun en begrænset risiko. Der er gode råd om livsstil, og der er fokus på en kritisk holdning til internettet, hvor der er mange myter, misforståelser og usande oplysninger at hente.

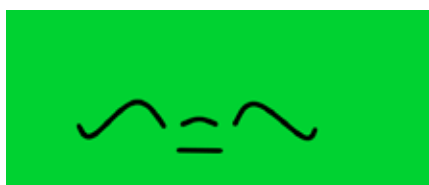
For kvinder, der har behov for og ønske om hormonbehandling, er der en gennemgang af de forskellige muligheder, herunder de bioidentiske hormoner. De konkrete cases er oplysende beskrevet, og der er gode svar på hyppigt stillede spørgsmål.

Bogen giver en samlet fremstilling af et svært område, som angår kvinder. Den bygger på facts og giver den enkelte mulighed for at træffe det for hende rigtige valg. Den er velskrevet, godt illustreret og har en omfattende referenceliste.

Min varmeste anbefaling og en stor ros til Hilde Löfqvist for dette store, krævende og flotte arbejde.

Kontakt Lis Medelbye på Peen.sekr@anettepeen.dk eller ring 86198850. Pris ved afhentning 199 kr. og ved forsendelse 245 kr.

GOD GU



Nyt site om oplevelser i forbindelse med en gynækologisk undersøgelse: [GOD GU \(https://godgu.dk\)](https://godgu.dk) Sitet er lavet af en lektor i sociologi, to jordemødre, en kulturso-ciolog og Josefine Gheorghe er ansvarlig.

Her beskriver foreløbig 166 kvinder deres oplevelser i forbindelse med en GU og det er ikke sjov læsning! Man kommer til at tænke på MeToo; når først en begynder, så vælter det ud. Det er både førstegangs-GU'er blandt helt unge piger og oplevelser i forbindelse med fødsler. Hvad skal man f.eks. mene om en mandlig gynækolog, der siger: "Du ser jo også meget sød ud dernede" eller: Han kommer ind, og går over til scanneren og beder om at få tændt lyset på stuen da han "dårligt kan se, hvilket hul han er ved at stikke scanneren op i". Kvinder, der får taget biopsier fra labiae uden bedøvelse (kan det virkelig passe?). Der er mange skræmmende eksempler.

Opdatering om udgået medicin og medicin i restordre:

Colifoam® fra firmaet Meda. Rektalskum indeholdende 100 mg hydrocortisonacetat/dosis, bruges (af gynækologer) til behandling af Lichen planus. Intet nyt om hvornår præparatet igen kan forventes i taksten.

Duavive® fra firmaet Pfizer. Duavive® er et præparat til behandling af kvinder i overgangsalderen, indeholdende 0,45 mg konjugeret østrogen og 20 mg bazedoxifen. Præparatet foreløbig godkendt til brug af kvinder, der ikke tåler gestagener. Præparatet er p.t. i restordre pga. produktionsproblemer, og kan først forventes i taksten igen til 2022.

Octostim® fra firmaet Ferring. Octostim® næsespray indeholder desmopressin (en vasopressin analog) og bruges bl.a. til behandling af menoragi ved von Willebrands sygdom. Hvert pust indeholder 50 µg desmopressinacetat. Der er problemer med produktionen og præparatet forventes først tilbage i 2022.

Qlaira® fra firmaet Bayer. Qlaira® er p-pillen med østradiol og dienogest. Pga. produktionsvanskeligheder er præparatet i restordre og forventes først tilbage en gang til efteråret.



Læs Lægemagasinet på nettet
www.laegemagasinet.dk

Hvilken model vælger du? – DIVEEN®



Mange kvinder oplever urindryp ved fysisk aktivitet, hosten, grinen og nysen.

- **Diveen®** er et diskret hjælpemiddel mod urinlækage
- **Diveen®** indføres som en tampon, og støtter ind på skedevæggen i området under blærehalsen
- **Diveen®** reducerer risikoen for urinlækage markant

Diveen® kan købes hos Abena's webshop
www.dengodepleje.dk, søg efter varen "DIVEEN"
Telefon 74 31 13 30
Mandag - Torsdag: 8.00 - 16.00
Fredag: 8.00 - 15.30



Oscar, Theo og et lille bitte hul i hjertet



"Hvis man er bange for at blive stukket, så kan man kigge i den og sige: Okay, jeg prøver."

Aston, 8 år



"Den er god på grund af, at man ligesom lærer noget om hospitalet."

Hector, 7 år



"Han tager Theo i hånden og kommer ind i en helt anden verden."

Barbara, 7 år



Som et supplement til krammebamserne Theo og Thea uddeler TrygFonden nu også en bog til børn på hospitalet. Den er skrevet af psykolog Renée Toft Simonsen og handler om krammebamsen Theo og hans ven Oscar, der skal opereres for et lille bitte hul i hjertet. Fortællingen kan gøre det lettere for børn at sætte ord på de svære følelser, der opstår, når de skal på hospitalet. Samtidig hjælper den forældre med at starte samtaler om det forløb barn og familie skal igennem.

Bestil bogen på trygfonden.dk/krammebamser

TrygFonden