



## Morfin for kreftsmerte

De fleste pasienter som dør av kreftsykdom trenger lindring med opioider. Til tross for at morfin ble isolert så tidlig som i 1803, er fremdeles mye uavklart omkring bruk og virkning av morfin.

Vi undersøkte smerte og bivirkninger før, under og etter start av peroral morfinbehandling. Morfin ble titrert etter en protokoll anbefalt av European Association of Palliative Care (EAPC). Resultatene bekrefter at morfintabletter gir god smertelindring og at man raskt (gjennomsnittlig 2,3 dager, spredning 1–6 dager) finner korrekt dose. Intensiteten av andre symptomer (bl.a. kvalme og tretthet) var med unntak av obstipasjon ikke signifikant forskjellig før og etter start av morfinbehandling. Resultatene bryter med tradisjonelle oppfatninger om at start av morfinbehandling hyppig gir bivirkninger. En mulig fortolkning er at symptomer forårsaket av kreftsykdom eller kreftbehandling ofte feilaktig blir oppfattet som morfinbivirkninger. Vi målte også pasientenes helse relaterte livskvalitet (EORTC QLQ-C30) før og etter start av morfinbehandling. Overraskende fant vi at vellykket reduksjon av smerter ikke gav pasientene bedret livskvalitet. Pasienter med alvorlig kreftsykdom opplever mange andre ubehagelige symptomer og er med rette bekymret for sin nære fremtid. Det kan tenkes at behandling av et enkelt symptom ikke gir store endringer av pasientens totale livsopplevelse.

Vi sammenliknet i en dobbeltblindet randomisert studie oppstart av peroral morfinbehandling med langsomtabsorberende (sustained-release) morfin gitt en gang daglig opp mot oppstart etter EAPC-protokollen som anbefaler morfintabletter gitt hver fjerde time. Metodene var likeverdige med hensyn til tid for innstilling av dose, smerte, bivirkninger og pasienttilfredshet. Studien gir holdepunkter for at peroral morfinbehandling kan startes direkte med et morfin depotpreparat. Direkte start med morfin depottabletter kan gjøre start av morfinbehandling enklere for pasienter og leger.

I avhandlingen inngår studier av betydningen av morfinmetabolittene; morfin-6-glucuronid (M6G) og morfin-3-glucuronid (M3G). Målinger av morfin og metabolitter etter start av peroral morfinbehandling til kreftpasienter viste store interindividuelle variasjoner i serumkonsentrasjoner. Pasienter med høye nivåer av M6G relativt til morfin trengte lavere morfinkonsentrasjoner for å oppnå adekvat smertelindring. Dette funnet støtter tidligere studier som viser at M6G bidrar til morfins analgetiske effekt. Hvis serummålinger av morfin, M6G eller M3G

skal brukes til å styre klinisk morfinbehandling, kreves konsistente sammenhenger mellom serumkonsentrasjoner og tegn til under- eller overdosering. Vi fant imidlertid for kreftpasienter ingen signifikante sammenhenger mellom kliniske symptomer og morfin- eller metabolittkonsentrasjoner i serum. Denne observasjonen gir grunn til tvil om nytteverdien av rutinemessige legemiddelanalyser under morfinbehandling. Observasjonen tyder på at forskjeller i reseptorfunksjon (farmakodynamikk) forklarer interindividuelle variasjoner i morfinvirkning.

*Avhandlingens tittel*  
Morphine for cancer pain

*Utgår fra*  
Institutt for miljømedisin  
og  
Institutt for Anestesi og bildediagnostikk

*Disputas* 6.9. 2002  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

*Pål Klepstad*  
*pal.klepstad@medisin.ntnu.no*  
Anestesi og Intensiv Avdelingen  
St. Olavs Hospital  
7006 Trondheim



## Antibiotikaresistens i Norge

En økning av antibiotikaresistens vil kunne føre til at det blir vanskeligere å behandle infeksjoner. Det gjelder ikke bare uvanlige infeksjoner som krever sykehusinnleggelse, men også infeksjoner som det i dag er vanlig å gå til allmennpraktikeren med. I mange land i vårt nærområde har man observert en økning av antibiotikaresistente bakterier. For eventuelt å kunne treffe adekvate tiltak for å begrense en resistensøkning er det ønskelig å vite mer om resistensforholdene i vårt eget land. Avhandlingen belyser sentrale aspekter om antibiotikaresistens i Norge.

Basert på studier av forekomsten av antibiotikaresistens i bakterier fra pasienter med blodforgiftning (sepsis) i forskjellige sykehus i Norge over en tiårsperiode, omhandler avhandlingen den generelle utviklingen og den geografiske fordelingen av antibiotikaresistens i Norge. De fleste bakterier som isoleres fra sepsispasienter i Norge er fortsatt følsomme for de fleste antibiotika. Forekomsten av antibiotikaresistens i Norge er faktisk på samme nivå som på slutten av 1970-tallet. Det var ingen reelle forskjeller mellom de ulike regionene i Norge. Men resultatene viser at antibiotikaresistente bakterier er vanligere i enkelte spesielle sykehus. Ved å studere en underart av salmonellabakterier der man har gode opplysninger om pasienten er blitt smittet i Norge eller i utlandet,

belyser avhandlingen spørsmålet om import av resistente bakterier finner sted og om disse etablerer seg i Norge. Resultatene viser at det var en relativt sterk økning av importen av resistente salmonellabakterier i 1990-årene. Mennesker som er smittet i Norge er blitt smittet med en multiresistent variant av denne salmonellabakterien, noe som tyder på at denne er blitt endemisk i Norge, om enn foreløpig i begrenset omfang.

I avhandlingen drøftes også om antibiotikaresistens er mer vanlig i en pasientgruppe som oftere får antibiotika enn andre pasienter (HIV/AIDS-pasienter), og hva som er risikofaktorer for resistens. Mange av HIV/AIDS-pasientene i undersøkelsen brukte antibiotika på det tidspunktet bakteriene ble isolert, men allikevel ble det funnet få resistente bakterier. Funnet reflekterer mest sannsynlig at disse pasientene ikke var innlagt i sykehus og derfor hadde den typen bakterier som de fleste i den norske befolkningen har. På den annen side kunne undersøkelsen vise at bruk av enkelte antibiotika var en risikofaktor for å være bærere av antibiotikaresistente bakterier.

I internasjonal målestokk er det spesielt at det er så lite antibiotikaresistens. Årsaken er mest sannsynlig at man er forsiktig med bruken av antibiotika i Norge. Men i avhandlingen diskuteres andre mulige faktorer som kan forklare hvorfor vi er i en slik gunstig situasjon.

Det er samarbeidet med de mikrobiologiske laboratoriene ved Molde sjukehus, Radiumhospitalet, St. Olavs Hospital, Haukeland Sykehus, Universitetssykehuset Nord-Norge, Ullevål universitetssykehus og Infeksjonsmedisinsk avdeling ved Ullevål universitetssykehus.

*Avhandlingens tittel*  
Antibiotic resistant bacteria in Norway – susceptibility still prevails at the turn of the millennium

*Utgår fra*  
Avdeling for bakteriologi  
Statens institutt for folkehelse  
(nå Nasjonalt folkehelseinstitutt)

*Disputas* 14.6. 2002  
Universitetet i Oslo

*Truls Leegaard*  
*truls.leegaard@labmed.uio.no*  
Medisinsk avdeling  
Diakonhjemmets sykehus  
0319 Oslo



## Pasienter med kunstig hofteledd

Hvert år får cirka 6 000 personer i Norge satt inn en total hofteprotese. Disse pasientene er i gjennomsnitt 70 år, og 70 % er kvinner. Nasjonalt register for leddproteser, Haukeland Sykehus, registrerer hvert år tilnærmet samtlige

av disse operasjonene i Norge. Registeret inneholder i dag over 85 000 registrerte hofteproteseoperasjoner fra 1987 og frem til i dag.

Levetiden for pasienter med hofteprotese og hvilke faktorer som influerer på levetiden, finnes det få opplysninger om. Med utgangspunkt i data fra Nasjonalt register for leddproteser viste avhandlingen at pasienter med innsett hofteprotese har en lavere dødelighet (lengre levetid) enn personer i befolkningen generelt. For pasienter under 60 år var derimot dødeligheten høyere enn for befolkningen generelt. For tiden like etter en operasjon var det en økt dødelighet. Den økte dødeligheten var nær normalisert etter cirka 20 dager, men vedvarte i bortimot 70 dager.

Avhandlingen omhandler videre hva som er adekvat beregning av såkalt forventet overlevelse basert på tilgjengelige dødelighetsrater fra den norske befolkning. En slik beregning av forventet overlevelse benyttes for sammenlikning med de standardberegninger som gjøres av overlevelse for et pasientmateriale.

I de statistiske analysene av leddproteser ignorerer det vanligvis at en pasient kan ha flere proteser. Således blir to hofteproteser fra samme pasient (på høyre og venstre side) forenklet betraktet som to separate enheter. Siden det er mulig at to proteser i samme pasient påvirker hverandres varighet eller at felles faktorer hos pasienten innvirker på begge protesene, ble ulike statistiske metoder vurdert for å analysere slike data. Så man bort fra at to proteser kom fra samme individ, medførte dette ingen endring for de ordinære statistiske resultatene for totale hofteproteser. For pasienter med to hofteproteser var imidlertid løsnet (reoperert) protese på den ene siden en risikofaktor for at også protesen på motsatt side ville løsne.

Resultatene for tidlig dødelighet og langtidsoverlevelse i denne avhandlingen er unike i verdenssammenheng. Grunnlaget for den gode datakvaliteten og meldingsdeknningen er trofast rapportering av operasjoner fra de ortopediske kirurgene i Norge til Nasjonalt register for leddproteser.

#### *Avhandlingens tittel*

Survival studies of total hip replacements and postoperative mortality

#### *Utgår fra*

Seksjon for Medisinsk Statistikk  
Institutt for Samfunnsmedisinske fag

og  
Institutt for Kirurgiske fag  
Universitetet i Bergen

og  
Nasjonalt register for leddproteser  
Ortopedisk avdeling  
Haukeland Sykehus

*Disputas* 7.6. 2002

Universitetet i Bergen

*Stein Atle Lie*

*stein.lie@smis.uib.no*  
Seksjon for Medisinsk Statistikk  
Universitetet i Bergen  
Haukeland Sykehus  
5021 Bergen