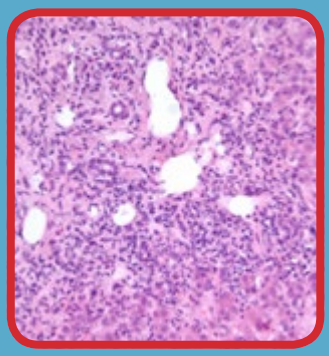
Indremedisineren

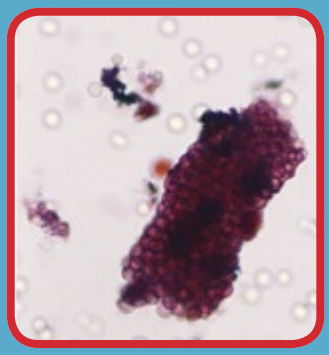
Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 3 • 2016

Tema: Klinisk immunologi

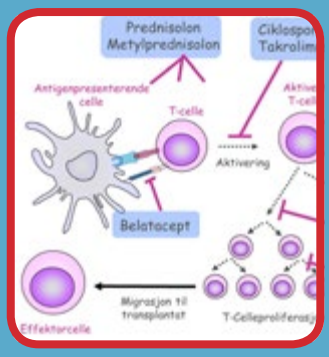
s. 8



Autoimmune lever-sykdommer **s. 18**



Glomerulonefritter **s. 24**



Immunsuppresjon ved organtrans-plantasjon **s. 36**

www.indremedisineren.no

www.legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-indremedisinsk-forening/

ISSN 1891-1617

OLYMPUS
Your Vision, Our Future

OLYMPUS – KVALITET I ALLE LEDD

Komplett leverandør for endoskopisk diagnostikk og behandling.

- NY Endokapsel EC-10. Forbedret bildekvalitet, nytt enkelt antennebelte, lang batteritid og en rekke nye funksjoner.
- Nye CF-HQ 190 kolonskop med dualfokus, eksepsjonell bildekvalitet og manøvreringsevne.
- Nye unike metall gallestenter uten forkortning, X-SUIT NIR®.
- Komplett program for EUS og EBUS. Meget bra B-mode, ch-eus og elastografi.

For mer informasjon, vennligst se **www.olympus.no** eller ta kontakt med vår salgsavdeling.

Ny EndoKapsel-EC-10

Nytt CF-HQ 190 kolonskop

X-SUIT NIR® dekket og udekket gallestent

EUS og EBUS

OLYMPUS NORGE AS
Kjelsåsveien 168, Postboks 119, 0411 Oslo | www.olympus.no

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

Hanne L. Thürmer
Leder
Sykehuset Telemark
hanne.thurmer@live.no
T: 901 51 761

Knut Lundin
OUS Rikshospitalet

Elisabeth K. Vesterbekkmo
St. Olavs Hospital

Vikas Sarna
OUS Rikshospitalet
Styremedlem for NYI

Bjørn Jørgensen
Drammen Sykehus
Spesialistkomiteen i indremedisin

Rune Andre Isene
Gastromedisinsk avdeling - OUS, Ullevål
Høsmøtekomiteen

Stephen Hewitt
Medisinsk klinikk - OUS, Aker
Indremedisineren

Redaksjon:
Stephen Hewitt (redaktør)
Oslo universitetssykehus
stehewi@online.no
T: 913 72 199

Vikas Sarna
Oslo universitetssykehus
v.sarna@hotmail.com
T: 977 37 786

Ole Kristian H. Furulund
Statens Helsetilsyn
Avdeling for spesialisthelsetjenester

Moh Paul Singh Kahlon
Notodden sykehus
moh.kahlon@gmail.com
T: 996 18 679

Indremedisineren er et fagtidsskrift rettet mot norske leger som arbeider innen fagområdet indremedisin, med dets ulike retninger. Indremedisineren sendes ut til alle medlemmer av Norsk indremedisinsk forening (Nif), som for tiden er ca 3 400, samt til andre med interesse for faget.

Indremedisineren vil presentere relevant faglig og fagpolitisk stoff fra norske miljøer, samt noe internasjonalt rettet stoff av allmen interesse. Vi ønsker å legge til rette for at terskel og takhøyde gir rom for en allmen engasjert indremedisiner å ytre seg.

Reproduksjon av materiale fra Indremedisineren må skje etter tillatelse fra redaksjon og forfatter.

Tekniske data
Opplag 3 300 eks
Utfallende trykk 210 x 297 + 5 mm
Bladformat 210 x 297 mm = A4

Utgivelsesplan

	Bestillingsfrist/ Materiellfrist	Levering Posten
Nr. 4 2016	15/11	15/12

Forsidebilde:
www.shutterstock.com

Annonsepriser

Bakside	16.600	1/1 side	13.600
Omslagsside	14.600	1/2 side	9.000

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås 20% rabatt.

Annonseformat
Bredde x Høyde
1/1 side 210 mm x 297 mm + 5 mm
1/2 side liggende 210 mm x 148,5 mm + 5 mm
1/2 side stående 105 mm x 297 mm + 5 mm
Bakside 210 mm x 230 mm + 5 mm

Annonsemateriell
Høyoppløste PDF-filer, der fonter og høyoppløste bilder er inkludert.

Layout, produksjon og annonsesalg
DRD DM, Reklame & Design AS / Pilestredet 75 D, 7 etg.
Pb. 7011 Majorstua, 0306 Oslo / Tlf. 22 59 90 07 / 92 84 84 02
E-post: ragnar.madsen@drd.no / www.drd.no

Faste spalter

Redaktøren 4
Leder 5

Temaartikler

Tema: Klinisk immunologi 8
Biologisk behandling innen gastroenterologi og revmatologi 10
Autoimmune polyglandulære syndromer - er monogene former vanligere enn vi tror? 14
Autoimmune leversykdommer 18
Glomerulonefritter 24
Immunterapi mot myelomatose? 29
Immunsuppresjon ved organtransplantasjon 36
Multippel sklerose - patogenese og behandling 42

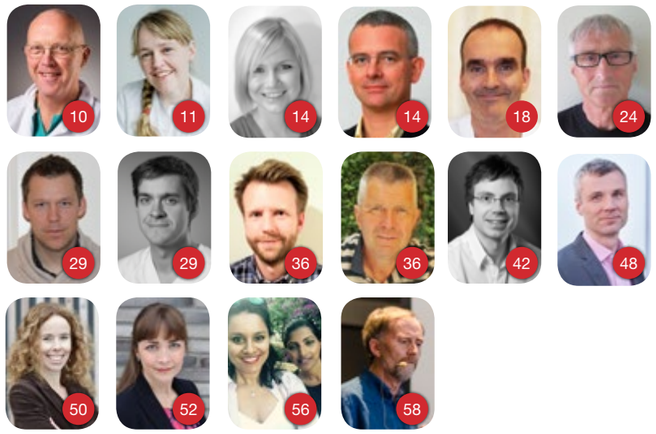
E-helse

Leger må få være med å utforme it-løsningene 48
Nytt elektronisk journalsystem i verdensklasse? 50
Kjernejournal – varsling av informasjon 52
Ny nasjonal standard for registrering av kritisk informasjon 55

Foreningsnytt

Reisebrev fra Sardinia 56
Indremedisin videreføres som egen hovedspesialitet! 58

Vi retter en stor takk til alle bidragsytere i Indremedisineren nr. 3!



Kjære kolleger

Redaksjonen synes det er godt å kunne publisere nok et fyldig nummer av Indremedisineren. ”Klinisk immunologi” er et spennende tema, og vi retter en særlig stor takk til Knut Lundin og Vikas Sarna, som har hjulpet oss med å organisere innleggene. Det skjer mye innenfor området, og det er mye spennende lesning. Under vignetten E-helse får vi presentert nyttig bakgrunnsinformasjon om det nye elektroniske journalsystemet DIPS Arena, som introduseres på mange sykehus; og vi får innblikk i arbeidet med registrering av kritisk informasjon, viktige helseopplysninger som vil gå på tvers av sykehusgrensene. Deltakere på ESIM formidler også inspirerende tanker etter sitt ukesopphold ved sommerskolen på Sardinia. Fremtiden med indremedisin som hovedspesialitet, blir også omtalt av ledere av NIF og spesialitetskomiteen.

Sammen med hundrevis av Akademikere ble undertegnede tatt ut i streik fra dag 1. Med en blandet følelse møtte jeg på streikemøtet denne dagen. Streiken berører mange parter, og er vel ingen hyggelig opplevelse for noen. Det er heller ikke fridager for de som tas ut, med oppmøte gjerne på ulike stands, og adskilt som en er fra sitt daglige faglig-sosiale miljø. Interessant er imidlertid møtene med de andre streikende, som man ikke treffer så lett ellers. Og det har vært gledelig å oppleve hvordan sykehusstreikens ideer har blitt omfavnet av alle landets arbeidstagerorganisasjoner, altså også de som ikke er involverte parter i konflikten. Dette blir verdifullt i mange år fremover. Slik står vi i streiken side om side, alle som er organisert i Akademikerne Helse - leger, psykologer, jurister, økonomer, ingeniører m.fl.

Streiken berører i høyeste grad landets indremedisinere, som bidrar sterkt i å ta arbeidsbelastningen utover det arbeidsmiljøloven tillater. Det må være legitimt å kreve en rett til medbestemmelse, slik arbeidstidsordningene er rundt om på norske sykehus. Fast organisert og dels tilfeldig overtidsarbeid må være basert på en positiv velvilje fra arbeidstakerne. Med 44-50 timers uker, og ofte opptil 60 timer, er det en vesensforskjell om arbeidstakerorganisasjonen er en reell part i avtalene om arbeidstid, eller om hver og en som enkeltindivid må stå skolerett overfor en arbeidsgiver med fritt spillerom. I skrivende stund er det uenighet mellom partene.

Det er heller ingen grunn til å tro at dette blir en mindre aktuell problemstilling for indremedisinere i tiden fremover. Med ny spesialitetsstruktur vil vaktbehovet øke med krav om flere parallelle vaktlag innen hver av de ulike hovedspesialiteter. Det er liten tvil om at den indremedisinske hovedspesialiteten er fremtidsrettet i en slik sammenheng. Men fagets fremtid avhenger av en fornyelse i samarbeid med de andre spesialitetene og sykehusdriften for øvrig. Det blir unektelig spennende å se hvilken plass det vil få.

På vegne av redaksjonen

Stephen Hewitt
Redaktør

Ny spesialitet i indremedisin – endelig!

De siste årene har NIF brukt mye tid og krefter på arbeid med ny spesialiststruktur og ny spesialistutdanning. Vi har deltatt på møter, i arbeidsgrupper, svart på høringer og formulert spørsmål. Det har vært travle tider!

Hanne Thürmer

Det er Helse- og omsorgsdepartementet og Helsedirektoratet som bestemmer; Legeforeningen og de fagmedisinske foreningene er rådgivere. Foreningen er kompetent og myndighetene lytter heldigvis ofte til våre råd!

Vedtak er nå fattet om at generell indremedisin deles opp, slik at lunge, hjerte, fordøyelse, blod, geriatri, infeksjon, endokrinologi og nyre blir åtte egne hovedspesialiteter. Det blir også en ny spesialitet rettet inn mot akuttmottak og observasjonsposter på større sykehus. Den nye mottaksspesialiteten vil inneholde kunnskapsmål i mange fag, og være knyttet til sykehus. Den vil være innrettet mot de første dagene pasienten er på sykehus.

Det som lenge var uavklart, var om indremedisin også skulle bli en ny hovedspesialitet. NIF har argumentert lenge og tydelig for dette. Den nye mottaksspesialiteten vil ikke favne den kroniske og multisyke indremedisinske pasientens behov for oppfølging over tid. De mange praktiserende spesialister utenfor sykehus vil også falle utenfor denne spesialiteten. I Europa og Nord-Amerika finnes indremedisin som hovedspesialitet, det bør Norge også ha.

For få uker siden kom det endelig beskjed fra helsemyndighetene om at indremedisin også skal bli ny hovedspesialitet. Det betyr at NIF må arbeide meget hurtig og formulere læringsmål for denne spesialiteten.

Som den kunnskapsrike i ndremedisiner vet, er spesialistutdanningen lagt i en ny struktur.

- **Del 1** i alle utdanninger likner på turnustjenesten, det er 12 måneder i sykehus og 6 måneder i allmennpraksis.
- **Del 2** er en felles plattform for alle indremedisinske fag. Spesialistkomitéen i indremedisin har lagt ned et betydelig arbeid i samarbeid med alle grenkomitéene slik at målbeskrivelsen for del 2 snart er ferdig. Del 2 skal gjøre indremedisinske LIS vaktkompetente, ingen liten bestilling! Alle de ni nye indremedisinske hovedspesialiteter, og den nye mottaks-spesialiteten, skal ha felles del 2 av sin spesialistutdanning. Vekt legges på akutte tilstander, symptom-basert utredning og innledende diagnostikk. Den nye mottaksspesialiteten skal etter del 2 kunne delta i et indremedisinsk vaktlag sammen med andre medisinske spesialiteter.
- **Del 3** er spesifikk for hver av de nye spesialitetene. Her må NIF raskt bidra til kunnskapsmål for indremedisinsk del 3. Det må være en videre spissing av breddekompetanse og helhetstenkning. Spesialistkomitéen må trå til igjen, og tiden er knapp. Vi vil lene oss på en nylig oppdatert europeisk gjennomgang og beskrivelse av den indremedisinske spesialiteten. Indremedisin er etterspurt i mange land, la oss løfte fram indremedisin som en fortsatt populær spesialitet også i Norge! Innspill fra gode kolleger og engasjerte indremedisinere er alltid velkomne.

Hvorfor bør også Norge ha Indremedisin som egen hovedspesialitet?
Noen må holde bredde og se sammenheng mellom ulike sykdommer og behandlinger. Med økende alder og behandlingsmuligheter blir indremedisin stadig viktigere! Ortopediske og kirurgiske pasienter blir eldre og har flere sykdommer samtidig. Tett samarbeid med indremedisin om pasientens diabetes, nyrefunksjon, delir, infeksjon, KOLS, atrieflimmer og medikamenter er helt nødvendig. Noen sykehus i Europa har nå store indremedisinske sengeposter for pasienter som tilhører andre hovedspesialiteter. Pasientene følges opp av indremedisinere, mens ortopeder, kirurger, kardiologer og gastromedisinere i større grad er fagkonsulenter og gjør sine intervensjoner. Dette kan kanskje være en modell noen steder i Norge?

I et høyspesialisert land som USA har man også lagt vekt på breddekompetente indremedisinere i sykehusene, ofte kalt «hospitalists». Dette er en spesialitet som på mange måter er «pasientens fastlege i sykehus», en spesialitet som holder det hele sammen. American College of Physicians (ACP) holder hvert år en gigantkonferanse for indremedisinere i USA, og det er stor deltakelse fra hele USA. Den anbefales også for norske indremedisinere! Spisskompetanse innen organspesifikke fag og kirurgiske fag er selvsagt helt avgjørende, men økte behandlingsmuligheter og komorbiditeter øker behovet for breddekompetanse. Håpet er at vi sammen får til gode pasientforløp. Forløp vil veksle mellom ulike nivå, ulike fag og ulike sykehus. Indremedisinere i og utenfor sykehus kan bidra til integrasjon og sammenheng.

Dette diskuterer vi også på Høstmøtet, hotell Bristol 13 og 14 oktober!

Hanne Thürmer, leder Nif

Ved behandling av hivpositive over 12 år, velg et

DOLUTEGRAVIR-BASERT REGIME

Dolutegravir: Integrasehemmere anbefales som initial terapi i nasjonale retningslinjer[1]

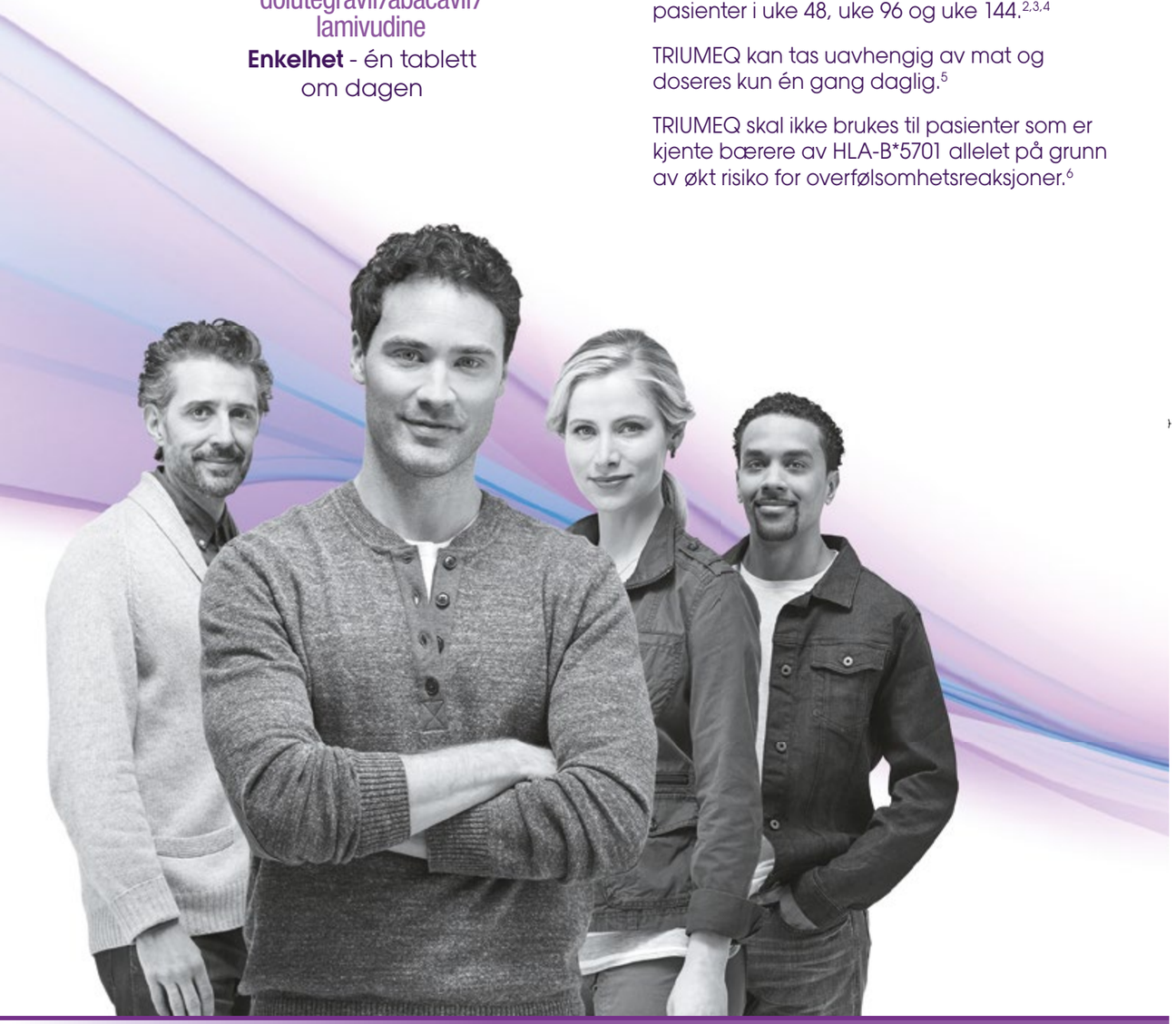
Triumeq®▼
dolutegravir/abacavir/lamivudine

Enkelhet - én tablett om dagen

Komponentene i TRIUMEQ er den første hivbehandlingen som har vist signifikant bedre effekt vs. Atripla hos behandlingsnaive pasienter i uke 48, uke 96 og uke 144.[2,3,4]

TRIUMEQ kan tas uavhengig av mat og doseres kun én gang daglig.[5]

TRIUMEQ skal ikke brukes til pasienter som er kjente bærere av HLA-B*5701 allelet på grunn av økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner.[6]



https://no.dolutegravir.com

1. Faglige retningslinjer for behandling og oppfølging av hiv 2016, Norsk forening for infeksjonsmedisin, february 2016, http://legeforeningen.no/PageFiles/232495/Faglige-retningslinjer-hiv-2016_digital.pdf.: (Accessed 02. Sept 2016) **2.** Triumeq Preparatomtale (28.01.16), kap 5.1. **3.** Walmsley S, Baumgarten A, Berenquer J, *et al.* Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results from the SINGLE Randomized Clinical Trial. J Acquir Immune Defi c Syndr 2015;70:515–519. **4.** Max B, Vibhakar S. Dolutegravir: A New HIV Integrase Inhibitor for the Treatment of HIV Infection. Future Virology. 2014;9(11):967-978. **5.** Triumeq Preparatomtale (28.01.16), kap 4.2. **6.** Triumeq Preparatomtale (28.01.16), kap 4.1.

Date of approval: September 2016
Zinc code: NOR/TRIM/0003/16(1)

▼ **Triumeq «ViiV Healthcare»**
C ***Antiviralt middel***

ATC-nr.: J05A R13

TABLETTER, filmdrasjerte *50/600/300 mg:* *Hver tablett inneh.:* Dolutegravir 50 mg, abakavirsulfat tilsv. abakavir 600 mg, lamivudin 300 mg, mannitol, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandioksid (E 171), sort og rødt jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** Behandling av voksne og ungdom >12 år, som veier minst 40 kg, som er infisert med humant immunsviktvirus (hiv). Alle pasienter, uavhengig av etnisitet, bør screenes for HLA-B*5701-allelet før initiering av behandling med abakavir (se Forsiktighetsregler). Pasienter med ukjent HLA-B*5701-status som tidligere har tolerert abakavir bør også screenes før gjenoppstart av abakavir. Kjente bærere av HLA-B*5701-allelet bør ikke bruke abakavir. **Dosering:** Behandlingen bør initieres av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjon. ***Voksne og ungdom >12 år og ≥40 kg:*** Anbefalt dose er 1 tablett 1 gang daglig. Anbefales ikke til pasienter <40 kg. Separate preparater av dolutegravir, abakavir eller lamivudin bør benyttes dersom seponering eller dosejustering av ett av virkestoffene er indisert. ***Glemt dose:*** Glemt dose bør tas så raskt som mulig, med mindre neste dose skal tas innen 4 timer. Da bør glemt dose ikke tas, og vanlig doseringsplan følges. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Dosereduksjon av abakavir kan være nødvendig ved lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad A). Siden dosereduksjon ikke er mulig med Triumeq, bør separate legemidler med dolutegravir, abakavir og lamivudin brukes i slike tilfeller. Ikke anbefalt ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ikke anbefalt ved Cl_{cr} <50 ml/minutt. *Barn <12 år eller <40 kg:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. *Eldre >65 år:* Begrenset erfaring. Ingenting tilsier at dosen må justeres. ***Administrering:*** Kan tas med eller uten mat. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig administrering av dofetilid. **Forsiktighetsregler:** Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling reduserer risiko for seksuell overføring av hiv-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas iht. nasjonale retningslinjer. *Resistens mot integrasehemmere:* Siden anbefalt dose med dolutegravir er 50 mg 2 ganger daglig, er bruk av Triumeq ikke anbefalt ved resistens overfor integrasehemmere. *Overfølsomhetsreaksjoner:* Abakavir og dolutegravir er forbundet med risiko for overfølsomhetsreaksjoner. Bærere av HLA-B*5701-allelet har økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner for abakavir, men det kan også oppstå hos ikke-bærere. HLA-B*5701-status skal derfor alltid avklares før behandlingsstart. Pasienter med positiv HLA-B*5701-status, eller negativ HLA-B*5701-status som har hatt en mistenkt overfølsomhetsreaksjon under behandling med abakavir, skal ikke bruke Triumeq. Seponeres umiddelbart ved mistanke om overfølsomhetsreaksjon, og behandling med abakavir eller dolutegravir må aldri gjenopptas. Forsinket avbrudd i behandling etter utbruddet av overfølsomhet, kan resultere i en livstruende reaksjon. Klinisk status, inkl. leveraminotransferaser og bilirubin, bør overvåkes. Etter en mistenkt overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, kan gjenopptagelse av abakavirbehandling medføre at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefallet er vanligvis alvorligere enn den innledende reaksjonen, og kan omfatte livstruende hypotensjon og død. Symptomer på overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme når som helst under behandlingen, men er vanligst de første 6 ukene. Nesten alle overfølsomhetsreaksjoner mot abakavir omfatter feber og/eller utslett. Andre symptomer er beskrevet nærmere under Bivirkninger, bl.a. luftveissymptomer og gastrointestinale symptomer, som kan føre til feildiagnostisering av en overfølsomhetsreaksjon som luftveissykdom (lungebetennelse, bronkitt, faryngitt) eller gastroenteritt. I meget sjeldne tilfeller er det sett overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter som gjenopptok abakavirbehandling, og som ikke hadde forutgående symptomer på overfølsomhetsreaksjon. Hvis behandlingen skal gjenopptas hos slike pasienter, må medisinsk assistanse være lett tilgjengelig. *Vekt og metabolske parametre:* Vektøkning og økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig. *Leversykdom:* Sikkerhet og effekt er ikke etablert ved signifikant underliggende leversykdom. Anbefales ikke ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt forekomst av abnormal leverfunksjon ved antiretroviral kombinasjonsbehandling, og må monitoreres. Ved tegn på forverring av leversykdom må opphold eller seponering vurderes. Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med antiretroviral kombinasjonsterapi, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale midler mot hepatitt B eller C, se preparatomtalen for disse. Ved seponering hos pasienter koinfisert med hepatitt B anbefales regelmessig måling av leverfunksjon og markører for HBV-replikasjon, ettersom seponering av lamivudin kan gi akutt forverring av hepatitt. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering med ribavirin hos hiv og HCV koinfiserte pasienter, da lavere responsrate overfor behandling med pegylert interferon/ribavirin kan forekomme. *Myokardinfarkt:* Observasjonsstudier har vist en assosiasjon mellom myokardinfarkt og bruk av abakavir, men årsakssammenheng er ikke bekreftet. Nødvendige forholdsregler bør tas for å redusere alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi). *Immunt reaktiveringssyndrom:* Ved alvorlig immunsvikt ved behandlingsoppstart, kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener. Alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer sees ev. innen de første få ukene eller månedene etter at kombinasjonsbehandling er initiert. Eks. er cytomegalovirus-retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner, og Pneumocystis carinii-pneumoni. Autoimmune sykdommer (f.eks. Graves sykdom) er rapportert i den immune reaktiveringsfasen. Tidspunkt for utbrudd er imidlertid variabelt, og kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart. Overvåkning av leververdiene er anbefalt ved samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller C ved behandlingsstart, da økning i leververdier forenlig med immunt reaktiveringssyndrom er sett. *Opportunistiske infeksjoner:* Pasienten bør informeres om at antiretrovirale midler ikke er en kur, og at de fortsatt kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av hiv-infeksjon. De bør være under klinisk oppfølging av lege med erfaring i behandling av hiv-relaterte sykdommer. *Osteonekrose:* Osteonekrose er rapportert i særlig grad ved fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering for antiretroviral kombinasjonsbehandling. Pasienten bør rådes til å kontakte lege ved leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer. *Mitokondriell dysfunksjon:* Se Graviditet. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne. Se tabellen for kombinasjoner som ikke er anbefalt eller krever dosejustering. *Effekt på dolutegravir, abakavir og lamivudin:* Dolutegravir metaboliseres hovedsakelig via UGT 1A1, og er også et substrat for UGT 1A3, UGT 1A9, CYP3A4, P-gp og BCRP, og legemidler som induserer disse enzymene kan derfor redusere plasmakonsentrasjon og terapeutisk effekt av dolutegravir. Samtidig administrering med legemidler som hemmer disse enzymene kan øke plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Absorpsjonen av dolutegravir reduseres av visse antacida. Abakavir metaboliseres via UGT-enzymer og alkohol dehydrogenase. Samtidig administrering av induktorer eller hemmere av UGT-enzymer eller legemidler som elimineres via alkohol dehydrogenase kan endre eksponeringen av abakavir. Lamivudin utskilles renalt. Aktiv renal sekresjon av lamivudin i urin skjer via OCT2 og MATE1 og MATE-2K. Samtidig administrering av OCT- og MATE-hemmere kan øke lamivudineksponeringen. Abakavir og lamivudin metaboliseres ikke i betydelig grad via CYP450. *Effekt av dolutegravir:* Dolutegravir kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som utskilles vha. OCT2 eller MATE-1 (f.eks. dofetilid, metformin). Pasienten bør følges nøye og dosejustering kan være nødvendig. Hemming av OAT3 er ikke undersøkt, mulig økning i plasmakonsentrasjonen av legemidler som utskilles via OAT3.

Triumeq kombinert med	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Etravirin uten boostret proteasehemmer	Reduserer dolutegravir. Anbefalt dose dolutegravir er 50 mg 2 ganger daglig. Triumeq er derfor ikke anbefalt ved bruk av etravirin uten at det samtidig gis atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir.
Efavirenz, nevirapin	Kombinasjon med Triumeq er ikke anbefalt.
Emtricitabin, didanosin, stavudin, zidovudin	Triumeq anbefales ikke brukt i kombinasjon med emtricitabin, siden både lamivudin og emtricitabin er cytidinanaloger (dvs. en risiko for intracellulære interaksjoner).
Tipranavir + ritonavir	Samtidig bruk ikke anbefalt, fordi anbefalt dose dolutegravir er 50 mg 2 ganger daglig når disse kombineres.
Ribavirin	Forsiktighet bør utvises.
Trimetoprim/sulfametoksazol	Dosejustering nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon.
Dofetilid	Kontraindisert.
Karbamazepin, okskarbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt (prikkperikum)	Anbefalt dose dolutegravir er 50 mg 2 ganger daglig, derfor anbefales ikke Triumeq.
Kladribin	Samtidig bruk er ikke anbefalt.
Metadon	Ny titrering av metadon kan av og til være påkrevet.
Metformin	Dolutegravir øker metforminkonsentrasjonen. Dosejustering av metformin kan være nødvendig, for å opprettholde glykemisk kontroll og ved moderat nedsatt nyrefunksjon, pga. økt risiko for laktacidose grunnet økning i metforminkonsentrasjonen.
Rifampicin	Samtidig bruk er ikke anbefalt, fordi anbefalt dose dolutegravir er 50 mg 2 ganger daglig når disse kombineres.
Magnesium/aluminiumholdig antacida, kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer	Bør tas godt adskilt i tid fra inntak av Triumeq (minimum 2 timer etter eller 6 timer før).

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Som en generell regel ved avgjørelse om bruk av antiretrovirale midler ved behandling av hiv-infeksjon hos gravide, og dermed reduksjon av risikoen for vertikal hiv-overføring til den nyfødte, bør det tas hensyn til både dyredata og klinisk erfaring hos gravide. Det foreligger ingen data på bruk av Triumeq hos gravide. Begrenset mengde data på bruk av dolutegravir hos gravide. Effekt ved graviditet hos mennesker er ukjent. En moderat mengde data på gravide som brukte abakavir og lamivudin i kombinasjon indikerer ingen misdannende toksisitet. Dolutegravir krysser placenta hos dyr. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter mht. reproduksjonstoksisitet. Abakavir og lamivudin kan hemme cellulær DNA-replikasjon, og abakavir er vist karsinogent i dyremodeller. Klinisk relevans av disse funnene er ukjent. Triumeq skal kun brukes under graviditet dersom forventet fordel oppveier mulig risiko for fosteret. Hvis pasienter som er smittet med hepatitt B og samtidig behandles med lamivudin blir gravide, skal det tas hensyn til muligheten for tilbakefall av hepatitt ved seponering av lamivudin. Nukleosid- og nukleotidanaloger har *in vitro* og *in vivo* vist å forårsake mitokondriell skade i ulik grad. Mitokondriell dysfunksjon er sett hos hiv-negative spedbarn eksponert in utero og/eller post-natalt. Alle eksponerte barn bør følges opp klinisk og med laboratorieundersøkelser, og undersøkes grundig for mulig mitokondriell dysfunksjon ved relevante tegn eller symptomer. Disse funnene har ingen innvirkning på nåværende nasjonale anbefalinger for bruk av antiretroviral behandling til gravide for å unngå vertikal overføring av hiv. *Amming:* Ukjent om dolutegravir utskilles i morsmelk. Skilles ut i melk hos dyr, hos rotter i høyere konsentrasjon enn i blod. Lamivudin og abakavir utskilles i morsmelk. Ingen tilgjengelige data angående sikkerhet ved bruk av abakavir og lamivudin hos spedbarn yngre enn 3 måneder. For å unngå hiv-overføring anbefales det at hiv-infiserte mødre ikke under noen omstendighet ammer sine barn. *Fertilitet:* Ingen humane data. Dyrestudier indikerer ingen effekt på fertilitet. **Bivirkninger:** For mange av bivirkningene er det uklart om de skyldes dolutegravir, abakavir, lamivudin, andre legemidler som tas samtidig eller den underliggende sykdommen. *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, diaré. Nevrologiske: Hodepine. Psykiske: Insomni. Øvrige: Utmattelse. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Oppkast, flatulens, smerter i øvre del av mage, magesmerter, abdominal distensjon, mageubehag, gastroøsofageal refluksykdom, dyspepsi. Hud: Utslett, pruritt, alopesi. Immunsystemet: Overfølsomhet. Luftveier: Hoste, nesesymptomer. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, muskelsykdommer. Nevrologiske: Svimmelhet, somnolens, letargi. Psykiske: Unormale drømmer, depresjon, mareritt, søvnforstyrrelser. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi. Undersøkelser: Forhøyet ALAT, ASAT, kreatinfosfokinase. Øvrige: Asteni, feber, utilpasshet. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Nøytropeni, anemi, trombocytopeni. Immunsystemet: Immunt reaktiveringssyndrom. Lever/galle: Hepatitt. Psykiske: Selvmordstanker eller selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter med depresjon eller psykiatriske lidelser i anamnesen). Stoffskifte/ernæring: Hypertriglyseridemi, hyperglykemi. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Gastrointestinale: Pankreatitt. Muskel-skjelettsystemet: Rabdomyolyse. Undersøkelser: Amylaseøkning. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Blod/lymfe: Erytroaplasi (PRCA). Hud: Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse. Nevrologiske: Perifer nevropati, parestesi. Stoffskifte/ernæring: Laktacidose. *Utvalgte bivirkninger:* Vær spesielt oppmerksom på følgende bivirkninger/parametre og se under Forsiktighetsregler hvordan disse skal håndteres: Overfølsomhetsreaksjoner, metabolske parametre, osteonekrose og immunt reaktiveringssyndrom. Økning i serumkreatinin forekom i løpet av 1. behandlingsuke og forble stabil i 96 uker. Ikke ansett å være klinisk relevant siden glomerulær filtrasjonshastighet ikke endres. *Symptomer på overfølsomhet for abakavir:* Nesten alle pasienter utvikler feber og/eller utslett (vanligvis makulopapuløst eller urticarialignende) som en del av syndromet. Andre symptomer omfatter kvalme, oppkast, diaré, abdominal smerte, munnsår, dyspné, hoste, sår hals, «adult respiratory distress syndrome» (ARDS), respirasjonssvikt, feber, letargi, utilpasshet, ødem, lymfadenopati, hypotensjon, konjunktivitt, anafylakse, hodepine, parestesi, lymfopeni, økte leverfunksjonsverdier, hepatitt, leversvikt, myalgi, i sjeldne tilfeller myolyse, artralgi, forhøyet kreatinfosfokinase, forhøyet kreatinin, nyresvikt. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Ingen spesifikke symptomer eller tegn utover kjente bivirkninger. *Behandling:* Det bør gis støttende behandling basert på klinisk tilstand og nødvendig oppfølging. Lamivudin er dialyserbar, og kontinuerlig hemodialyse kan forsøkes, men behandlingen er ikke undersøkt. Se Giftinformasjonens anbefalinger for abakavir J05A F06 side c, lamivudin J05A F05 side c og dolutegravir J05A X12 side c.

Pakninger og priser: 30 stk. (boks) 10140,10.

Sist endret: 04.03.2016

WORKING ON BEHALF OF ViiV HEALTHCARE IN HIV

TRIUMEQ is a registered trademark of the ViiV Healthcare group of companies.
©2016 ViiV Healthcare group of companies All rights reserved.

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

Date of approval: September 2016
Zinc code: NOR/TRIM/0003/16(1)

Tema: Klinisk immunologi

Knut E. A. Lundin, professor, institutt for klinisk medisin, UiO og overlege, seksjon for gastromedisin, OUS - Rikshospitalet.
Vikas K. Sarna, stipendiat, avd. for immunologi og transfusjonsmedisin, OUS - Rikshospitalet.

Knut E. A. Lundin

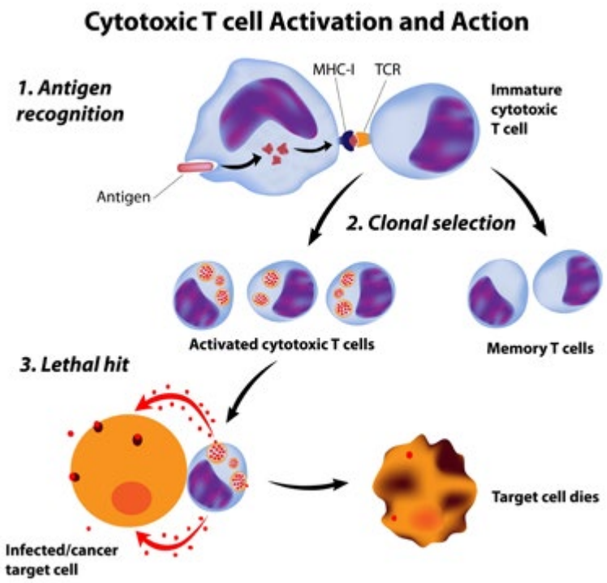
Vikas K. Sarna

Valget av tema i dette nummeret av Indremedisineren er ikke tilfeldig, og vi har rekruttert forfattere som hver for seg har dybdekunnskap innen sine felt. Samtidig kunne man nesten valgt hvilket som helst emne innen moderne medisin der immunologiske prinsipper spiller en rolle. Et godt eksempel på dette siste finner man innen onkologien. Det er ikke mange årene siden vi trodde immunologien påvirket kreftutviklingen kun i spesialtilfeller. Riktignok hadde man observert at immunsupprimerte pasienter, som for eksempel etter organtransplantasjon, hadde økt risiko for å utvikle kreft. Men den rådende oppfatning var da at kreftcellene hadde utviklet mekanismer for å unnslippe immungjenkjennelse, og at immunsystemet derfor ikke kunne manipuleres innen terapi.
Vi ser nå gjentatte eksempler på det motsatte, og immunterapi innen kreftbehandling kunne godt egne seg som et nytt temanummer i Indremedisinen. Vi ser nå eksempelvis også at mange pasienter som får immunterapi, utvikler "nye" immunsykdommer som følge av behandling. Det ser man for eksempel etter behandling med ipilimumab for malignt melanom.
Det monoklonale antistoffet hemmer CTLA-4 – en reseptor som hemmer immunaktivering, hvilket gir økt immunrespons. Immunresponsen virker mot kreften, men gir ofte som bivirkning en tykktarmsbetennelse som minner om ulcerøs kolitt.

Et annet eksempel ser vi innen kardiologien, der immunologi gjennom år har vist seg å være viktig – ikke minst innen koronar hjertesykdom med aterosklerosеutviklingen og innen hjertesvikt. Immunologien er viktig – ikke bare ved de sykdommene vi oppfatter som "immunologiske". Dette kunne også vært egnet for omtale i Indremedisineren. Det er langt mer ved koronar hjertesykdom enn selve avleiringene av kolesterol! Vi viser også til at behandling med anti-TNF monoklonale antistoffer er kontraindisert ved alvorlig hjertsvikt.

Erfaringsmessig synes mange at immunologi er interessant, men vanskelig (figur 1 og 2 illustrerer noen grunnleggende T-cellemekanismer, som kan være nyttig for videre lesing). Det er mange begreper, "adaptiv immunitet" kontra "innate immunitet", T-celler, B-celler, NK-celler, innate lymfoide celler, antigenpresenterende celler, reseptorer, rearrangerte gener etc etc. Ofte er ikke mekanismene entydig enkle, da veldig mange av disse faktorene også påvirker hverandre, gjerne i kompliserte nettverk. Immunologifeltet er gjenstand for en enorm forskningsinteresse, og ofte på aller høyeste nivå. Det er lett å bli forvirret av at det gjerne brukes ulike begreper og analyser innen diagnostikk, mens selve immunpatogenesen ofte kan skyldes andre mekanismer. Det klassiske her er bruk av serologiske tester innen diagnostikk, men ofte anser vi antistoffene som påvises i disse testene å ha høyst usikker patogenetisk betydning.

Videre er det slående å konstatere hvor mye vi ikke vet. Vi har bare så vidt begynt å forstå immunologiske forskjeller mellom friske individer. Hvorfor blir noen personer "alltid" syke av trivielle virusinfeksjoner, mens slike ikke "biter på" andre? Og hva er det som skjer når en person går fra å være frisk til å utvikle en immunologisk sykdom? Observasjoner tilsier at mange har korte tilløp til immunologisk sykdom, men blir friske igjen. Hos andre igjen begynner ballen å rulle – og sykdommen forsterkes. Som oftest går det måneder og år før sykdommen blir manifest og diagnosen kan stilles. Vi forventer at kommende år vil gi mye ny innsikt i ulike aspekter av immunsykdommer.



Figur 1. Skjematisk beskrivelse av hvordan cytotoksiske T-celler utøver sin funksjon. Intracellulære proteiner fra for eksempel virus eller kreftceller (såkalte antigener), brytes ned og presenteres på vevstypemolekyler på alle kroppens celler (MHC-1). T-celler med sine unike reseptorer for kroppsfremmede og "farlige" antigener vil dermed kunne gjenkjenne disse og aktiveres. Det forekommer så en klonekspansjon der noen celler differensieres til hukommelsesceller og andre blir utøvende effektorceller. Aktiverte cytotoksiske effektorceller vil nå ha evnen til å drepe infiserte celler/kreftceller som presenterer antigener de cytotoksiste cellene er spesifikke mot.

Omtale av fagartiklene

Noen av våre sykdommer er velkjente med sin immunpatogenese, mens den immunologiske rollen i andre er helt ny eller i sterk utvikling. I de følgende temaartiklene gis noen smakebiter på betydningen av immunologien i klinisk medisin.

Glomerulonefritt er ikke én sykdom, men en sykdomsgruppe som kan ha varierende presentasjon og omfang, og for den jevne kliniker kan det være vanskelig å få oversikt over denne sykdomsgruppen. Norsk nefrologiregister viser at glomerulonefritter var årsaken til 16 % av de nye tilfellene som trengte nyreerstattende behandling i 2014. Knut Aasarød legger frem primære glomerulonefritter på en glimrende måte, og han trekker frem tre primære glomerulonefritter; IgA nefropati, minimal change nefropati og membranøs nefropati. Dette er tilstander som man bør ha i bakhodet når man møter en pasient med protein og/eller blod i urinen.

John Willy Haukeland redegjør for de autoimmune hepatittene. De tre hovedtypene er autoimmun hepatitt, primær biliær cirrhose (PBC) og primær skleroserende cholangitt (PSC). Disse tilstandene er sjeldne, men likevel er sistnevnte (PSC) vanligste årsak til levertransplantasjon i Norge. Tilstandene sannsynliggjøres ved å utelukke de vanligste årsakene til leverskade og leversvikt, og den diagnostiske sikkerheten økes betydelig ved taking av de relativt spesifikke autoantistoffene.

I følge "Stiftelsen organdonasjon" ble det i fjor utført 435 organtransplantasjoner ved Rikshospitalet, og det totale antallet siden 1969 har nå passert 11.000. For at kroppen vår skal akseptere et fremmed organ, må immunsystemet til enhver tid holdes under sjakk med adekvat immunsuppresjon. Nils T. Vethe og Stein Bergan beskriver kalsinevrinhemmere, proliferasjonshemmere og mTor-hemmere, i tillegg til de velkjente kortikosteroidene. Medikamentene beskrives både på et overordnet nivå og mer inngående.

Vi vil alle møte transplanterte pasienter, enten i vaktsammenheng eller på poliklinikken, og da er det viktig å vite betydningen av hvordan behandlingen monitoreres, og hva de vanligste interaksjonene er. Optimal dosering er viktig for å unngå avstøtning, men også viktig for å redusere risiko for infeksjoner og maligniteter.

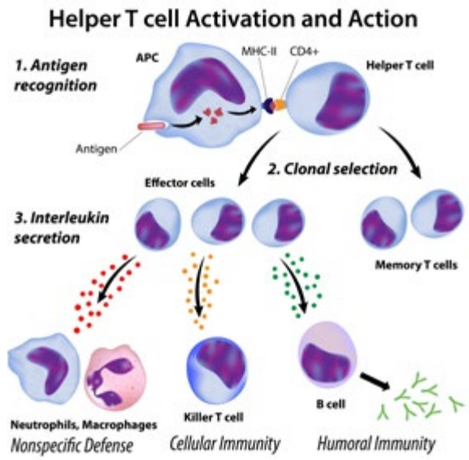
Under sin siste tale om rikets tilstand sammenliknet USAs president, Barack Obama, initiativet for kampen mot kreft med Kennedys månelandingprosjekt. Noe av det som har fyrt opp under den fornyede optimismen innen kreftbehandling er de lovende resultatene vi har fått innen immunterapi. Fredrik Schjesvold og Anders Tveita gir oss et innblikk i denne spennende utviklingen med sin beskrivelse av behandlingen mot myelomatose. Her kan vi lese om CARs, BiTEs, checkpointinhibitorer og andre lovende antistoffbehandlinger, men også om de mer tradisjonelle, som stamcellebehandling og Thalidomid.

Andreas Lossius gir en lettfattelig fremstilling av patogenese og behandling ved multippel sklerose (MS). MS er den vanligste autoimmune sykdommen som rammer sentralnervesystemet og føyer seg inn i rekken av uhelbredelige nevrologiske sykdommer som ofte rammer de unge. Imidlertid er det grunn til å forvente at fremskrittene vi har sett innenfor andre arenaer for behandling av autoimmune sykdommer, med stadig større kunnskap om utløsende mekanismer, også skal forbedre behandlingen ved MS.

Eksempler på noen av de store gjennombruddene innen behandlingen av autoimmune sykdommer kommer fra gastroenterologi og revmatologi. Knut Lundin og Guro Goll gir oss en tverrfaglig fremstilling av fellestrekk og ulikheter mellom behandlingen av inflammatorisk tarmsykdom og autoimmune leddsykdommer. Et viktig prinsipp her er såkalt biologisk behandling, der man bruker monoklonale antistoffer mot inflammatoriske cytokiner og overflatereseptorer på immunsystemets celler. Vi får også et innblikk i spennende fremtidige behandlingsalternativer.

Beskrivelse av autoimmune polyglandulære syndromer gis av Bergithe E. Oftedal og Eystein S. Husebye. Temaet illustrerer godt indremedisinerens søken etter sammenhenger i mylderet av symptomer og tegn, samt arvelige og miljømessige faktorer. Forfatterne beskriver her hvordan mutasjon i ett gen (AIRE) kan være årsak til et kompleks av autoimmune manifestasjoner, men gi forskjellig utslag fra pasient til pasient.

Vi håper med dette at disse innleggene samlet sett gjør at våre lesere får en variert og dypere forståelse av immunologiske mekanismer, og et innblikk i hvordan man kan dra nytte av disse mekanismene i pasientbehandling. Vi retter en stor takk til alle forfatterne og ønsker alle god lesning.



Figur 2. Skjematisk beskrivelse av hvordan T hjelperceller utøver sin funksjon. Her presenteres ekstracellulære proteiner på vevstypemolekyler (MHC-II) på profesjonelle antigenpresenterende celler (APC). Disse proteinene kan for eksempel være bakterieantigener som gjenkjennes av T hjelper celler som deretter gjennomgår klonekspansjon og differensierer seg til hukommelsesceller og effektorceller. Effektorcellene gir "hjelp" via utskillelse av interleukiner og andre cytokiner, og instruerer i så måte celler i det medfødte immunsystemet (neutrofile celler og makrofager), cytotoksiske T-celler og B-celler (via utskillelse av spesifikke antistoffer) til å igangsette en større immunrespons.

Biologisk behandling innen gastroenterologi og revmatologi

Såkalt biologisk behandling baserer seg oftest på monoklonale antistoffer som målrettet kan blokkere uhensiktsmessig immunaktivering. Denne type behandling har fått en viktig plass innen gastroenterologi og revmatologi men også flere andre kliniske spesialiteter. Vi diskuterer her nåværende og kommende typer behandling.

Knut E. A. Lundin. Overlege, professor dr. med. Seksjon for Gastromedisin, Avdeling for Transplantasjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet. Institutt for Klinisk medisin, Det Medisinske Fakultet, Universitetet i Oslo
Guro Løvik Goll. Overlege, dr.med. Revmatologisk avdeling, Diakonhjemmet sykehus

Knut E. A. Lundin

Guro Løvik Goll

Introduksjon

Felles for mange sykdommer innen feltene gastroenterologi og revmatologi er at betennelsesprosesser står sentralt. Dette gjelder spesielt viktige sykdommer som **ulcerøs kolitt** og **Crohn's sykdom** samt **Revmatoid artritt**. Disse tilstandene er vanlige, ofte alvorlige, og har de siste årene opplevd nærmest en revolusjon innen spesifikk behandling. Vi kan i dag, med aktiv medisinering, i mange tilfeller oppnå både symptomfrihet og full tilheling av det syke organet. Denne utviklingen har vært mulig med medikamenter som spesifikt retter seg mot enkelte aspekter av betennelsesprosessen. Noen av medikamentene virker både mot gastroenterologiske og revmatologiske sykdommer, andre kun innen et av områdene.

Biologisk behandling

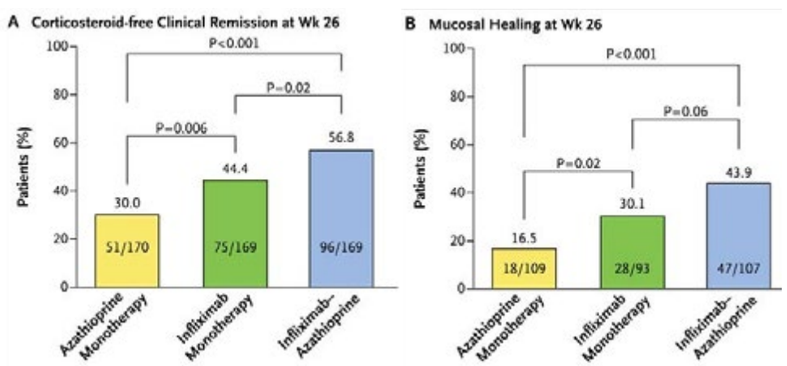
Köhler og Milstein beskrev i 1975 hvordan man kunne fusjonere en myelomcellelinje med antistoffproduserende celler fra en immunisert mus [1]. Dette la grunnlaget for muligheten til å produsere såkalte monoklonale antistoffer og ble belønnet med Nobelprisen i medisin i 1984. En rivende teknisk utvikling har siden gitt muligheten for å produsere monoklonale antistoffer til terapeutisk bruk innen humanmedisin for store markeder. Felles for de fleste er at de opprinnelige aminosyre-sekvensene fra musene som ble brukt, er erstattet av humane sekvenser [2]. Det finnes også monoklonale antistoffer som er basert på humane sekvenser funnet i B-celle biblioteker. Det er videre produsert reseptor-fusjonsproteiner.

Medikamentene er som forventet dyre, og to av de mest brukte medikamentene, anti-Tumor Nekrose Faktor antistoffene infliximab (solgt som Remicade®) og adalimumab (solgt som Humira®), har i en årrekke omsatt for ca 10 milliarder USD. De siste to årene har vi sett en betydelig prisnedgang etter at de såkalte "biotilsvarende" medikamentene har kommet på markedet. Dette er ikke "kopipreparater" slik vi kjenner for generiske små molekyler, men de er så like at de sannsynligvis er terapeutisk ekvivalente. Dette er blitt studert i en nylig avsluttet, men ikke publisert, studie fra Norge (NOR-SWITCH) [3].

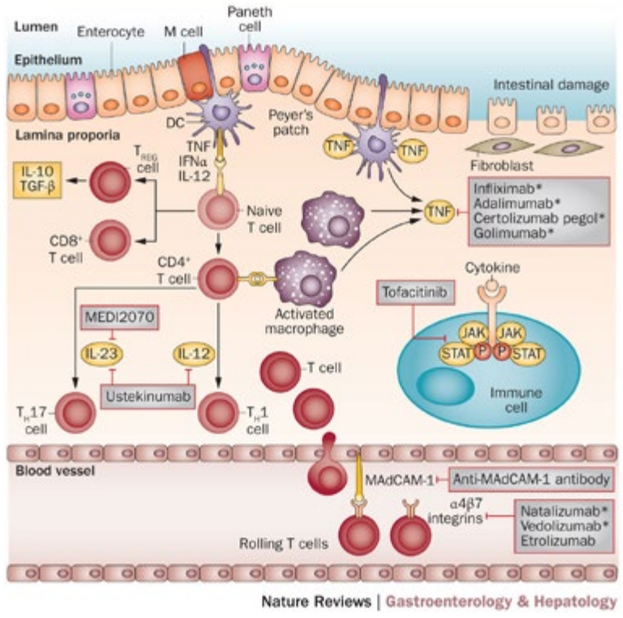
Gastroenterologi

Ulcerøs kolitt og Crohn's sykdom betegnes ofte felles inflammatorisk tarmsykdom (engelsk: inflammatory bowel disease (IBD)). Årsaken til sykdommene er ukjent, men sentralt i prosessen finner man en uhensiktsmessig immunreaksjon mot tarmens egne bakterier. Sykdommene er ikke akkurat arvelige, men har en betydelig genetisk komponent. Det er funnet nesten 200 gener som er involvert, de fleste av dem styrer immunsystemet [4]. Det betyr imidlertid også at hvert enkelt gen har liten innvirkning. Hos den enkelte pasient finner man alt fra helt lette og forbigående tilfeller på den ene side, til svært aggressive sykdomsbilder på den annen side [5].

Behandlingen retter seg mot betennelsen. 5-ASA preparater som



Figur 1. Respons på henholdsvis azathioprin, infliximab og kombinasjonen av disse hos pasienter med Crohns sykdom, og som ikke tidligere hatt fått disse medikamentene. (Gjengitt fra Columbel et al, NEJM, (ref. 6) med tillatelse.)



Figur 2. Illustrasjon av immunpatogenese ved IBD og aktuelle angrepspunkter for målrettet, biolgoisk behandling. (*Figur fra referanse 8, trykkes med tillatelse.*)

Asacol®, Pentasa® og en rekke andre danner basis for behandlingen (gjerne lokalt med stikkpiller eller klyster) av ulcerøs kolitt, men er mindre aktuelle ved Crohn's sykdom. Prednisolon er ofte effektivt men bør unngås som langtidsbehandling på grunn av bivirkninger, ikke minst osteoporose. Lokalt virkende steroider som budesonid (Entocort® eller Cortiment®) omgår langt på vei dette.

Hos IBD-pasienter som er "steroid-avhengige" eller har dårlig respons, eller som i utgangspunktet har alvorlig sykdom, er det naturlig å gå rett på såkalt sykdomsmodifiserende medikamenter som immunmodulatorer som azathioprin (Imurel®) eller methotrexat, eller til biologisk behandling med anti-TNF antistoffer [6]. Dette ble belyst i den såkalte SONIC studien (Figur 1). Det er som oftest riktig å kombinere disse medikamentene på grunn av immunogenisitetsproblemer, dette omtales nedenfor.

Vi har tre **anti-TNF antistoffer** som er godkjent for IBD. Infliximab og adalimumab er godkjent for begge sykdommene, mens golimumab (Simponi®) kun er godkjent for ulcerøs kolitt. Infliximab gis intravenøst hver 8. uke, de andre to hyppigere subcutant. Det finnes knapt sammenlignende data på effekt, men i klinisk praksis gis som oftest infliximab i solide doser ved kraftig, akutt sykdom. Effekten av medisinene er god til svært god – avhengig av sykdomsaktivitet og sykdomsmekanisme. Men vi kjenner lite til hvilke personspesifikke faktorer som gjør at den enkelte pasient responderer eller ikke responderer på anti-TNF behandling. Effekt bedømmes klinisk, endoskopisk, biokjemisk og med avføringstester på betennelsesmarkøren calprotektin. Ved god effekt vil de fleste klinikere gi kontinuerlig behandling, i hvert fall ved Crohn's sykdom, hvis man stopper med medisinene er det betydelig sjanse for tilbakefall. Vi ser lite bivirkninger av medikamentene så lenge pasientene screenes adekvat for tuberkulosesmitte før behandling. Anti-TNF er kontraindisert ved malign sykdom og grad IV hjertesvikt.

Hos pasienter som ikke har respons på anti-TNF eller der slike ikke kan brukes, utvikles det en rekke nye

> De siste to årene har vi sett en betydelig prisnedgang etter at de såkalte "biotilsvarende" medikamentene har kommet på markedet

alternativer (figur 2)[7, 8]. Et nytt medikament er vedolizumab (Entyvio®), et monoklonalt antistoff mot en overflatemarkør på T-lymfocytter. Denne markøren har betegnelsen α4β7, denne binder seg til Madcam-1 og gjør at sirkulerende T-lymfocytter kan finne frem fra blodbanen til tarmen. Dermed hemmes rekruttering av nye T-lymfocytter til det inflammerte området, og betennelsen reduseres. Både dokumentasjon for stoffet og den kliniske erfaring tilsier at effekten av vedolizumab er langsommere enn av anti-TNF hemmerne. Et lignende stoff (natalizumab, Tysabri®) brukes for øvrig innen behandling av multipel sklerose, men da med spesifisitet for integrinet α4, det hemmer trafikk av T-lymfocytter både til sentralnervesystemet og gastrointestinaltraktus.

Det er flere andre som sannsynlig kommer på markedet [7]. Et monoklonalt antistoff mot Interleukin-12/23 (ustekinumab, selges som Stelara®) er godkjent for bruk mot psoriasis, men har også effekt ved IBD. Noen dato for eventuell godkjenning er ikke kjent. Et annet medikament, et antistoff mot Interleukin-17 (secukinumab, selges som Cosentyx®) har frapperende effekt mot psoriasis, men virker ikke mot Crohn's. Dette betyr at hvert enkelt medikament må testes ut for hver sykdom. Det er for øvrig flere andre biologiske preparater som på papiret og i laboratorier så ut til å være aktuelle, men som sviktet i kliniske forsøk.

Det er opplagte ulemper med biologiske medikamenter. De må tas som injeksjon eller infusjon. Utvikling av intoleranse er et betydelig problem med de aller fleste. Utvikling av nye, effektive medikamenter bygget av

små molekyler er derfor velkomment. Et eksempel er mongersen, et anti-sense genfragment som effektivt blokkerer Smad7 [9]. Dette er et protein som blokkerer TGFβ, et cytokin med sterkt antiinflammatorisk effekt. I tarmen hos IBD-pasienter er det mye TGFβ, men det er ikke aktivt før Smad7, som også er oppregulert, blir tatt ned. Andre eksempler er hemmere av Janus kinaser (JAK), som for eksempel tofacinitib som er aktivt ved revmatoid artritt, men som også er aktivt ved IBD [10].

Revmatologi

Som ved IBD har det revmatologiske fagfeltet blitt totalt forandret de siste 20 årene, med langt bedre behandlings-resultater for mange pasienter med inflammatoriske revmatiske sykdommer. Dette gjelder spesielt leddsykdommene og skyldes bl.a. at nye medikamenter er tatt i bruk. De vanligst forekommende inflammatoriske revmatiske sykdommene er revmatoid artritt (RA), spondyloartritt og psoriasis-artritt. Ankyloserende spondylitt ble tidligere ofte kalt Morbus Bekterev og inngår som en viktig undergruppe av spondyloartrittene. Også enteroassosiert artrittsykdom, slik vi ser hos noen IBD-pasienter, regnes blant spondyloartrittene.

Tabell 1. Biologiske legemidler i klinisk bruk i Norge innen gastroenterologi og revmatologi.

GENERISK NAVN	SALGSNAVN	MEKANISME
Infliximab	Remicade, Remsima, Inflectra	TNFα hemmer
Adalimumab	Humira	TNFα hemmer
Golimumab	Simponi	TNFα hemmer
Certolizumab pegol	Cimzia	TNFα hemmer
Etanercept	Enbrel, Benepali	TNFα hemmer
Abatacept	Orencia	Hemmer T-celle kostimulering
Rituximab	MabThera	Depresjon av B-celler
Belimumab	Benlysta	Deplesjon av B-celler
Tocilizumab	RoActemra	IL-6 inhibisjon
Vedolizumab	Entyvio	Inhiberer T-celle migrasjon
Ustekinumab	Stelara	Inhiberer IL-12 og IL-23
Secukinumab	Cosentyx	Il-17 inhibisjon
Anakinra	Kineret	IL-1 inhibisjon
Canakinumab	Ilaris	IL-1 inhibisjon

Av disse er infliximab, adalimumab, golimumab og vedolizumab p.t. godkjent innen gastroenterologi.

Revmatoid artritt

Av disse revmatiske sykdommene er årsaksforholdene ved RA best studert, men noen klar forståelse av sykdommens opprinnelse og utvikling har vi fortsatt ikke. Det skilles mellom seropositiv og seronegativ RA. Ved seropositiv RA påvises det enten revmafaktor eller anti-citrullin antistoffer (anti-CCP) hos pasienten. Revmafaktor er relativt uspesifikk for RA, dette er anti-IgG antistoffer. Anti-citrullin antistoffer er mer RA-spesifikke og rettet mot citrullinerte proteiner. Citrullinering er et eksempel på såkalt post-translasjonell modifisering av egne proteiner. Når kroppsegne proteiner endres på en slik måte, kan det hos noen gjøre at immun-systemet oppfatter det endrede proteinet som fremmed og farlig. Det vil igjen utløse en immunrespons mot proteinet. Vi vet at en bestemt gruppe gener – HLA-gener kalt Shared Epitope – disponerer for å utvikle seropositiv RA. Vi vet også at sigarett-røyking er en vesentlig risikofaktor for å danne anti-citrullin antistoffer og for å utvikle seropositiv RA, særlig hvis røykeren er Shared Epitope positiv [11]. Slik ser vi nå en sammenheng mellom miljøfaktorer, gener og immunologiske prosesser som var ukjente før. Det har også vært stor interesse for de prosessene som kan føre til citrullinering av kroppens egne proteiner, f eks visse tannkjøttsykdommer. Det er tenkelig at en lokal immunrespons rettet mot slike citrullinerte proteiner er starten på en immunaktivering som etter hvert utvikler seg til RA [12].

Alle de legemidlene vi benytter for å behandle leddbetennelsene ved RA har som mål å dempe immun-aktivering – enten det er syntetiske legemidler som methotrexat (fortsatt førstevalget for behandling) eller biologiske legemidler. Et hovedmål ved behandlingen er å forhindre varig leddskade hos pasienten. Medikamenter som evner å hindre slik leddskade kalles DMARDs (Disease-modifying anti-rheumatic drugs) og deles i de konvensjonelle, syntetiske DMARDs og de biologiske DMARDs.

Mange RA-pasienter oppnår gode behandlingsresultater med methorexat-behandling alene. Noen har allikevel en sykdom som ikke lar seg behandle godt nok ved konvensjonelle DMARDs. Ved RA har vi da en lang rekke biologiske midler tilgjengelig. Disse benyttes som regel i kombinasjon med enten methotrexat eller andre syntetiske DMARDs som salazopyrin. Dette er dels for å oppnå bedre effekt, dels for å forhindre immunogenisitet og tap av effekt.

TNF-hemmerne nevnt under gastro-enterologiske indikasjoner brukes også ved RA. I tillegg benyttes den løselige TNF-reseptoren Etanercept (selges som Enbrel® og som biotilsvarende Benepali®) og det PEGylerte Fab-fragmentet certolizumab Pegol (Cimzia®).

Foruten disse TNF-hemmerne har også IL-6 hemmeren Tocilizumab (RoActemra®) indikasjon RA. Likeledes benyttes T-celle hemmeren abatacept (Orencia®). Rituximab (mabThera®) er kjent for noen fra onkologien, og er et antistoff rettet mot CD20 på B-celler. Ved MabThera-infusjon vil B-cellene depleteres fra pasientens sirku-lasjon og pasientens RA bedres.

Spondyloartritt og psoriasisartritt

Selv om de immunologiske mekanismene ved spondyloartritt og psoriasisartritt er mindre godt karakterisert, vil mange pasienter med disse sykdommene respondere på biologisk behandling. Også her er TNF-hemmerne relativt ofte benyttet. Vi har helt nylig fått tilgang til IL-17 hemmeren cosentyx som har indikasjon ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt.

Ved spondyloartritter skiller vi mellom aksial affeksjon, hvor ryggsøylen er inflammert, og perifer affeksjon, hvor ledd utenom ryggsøylen er angrepet. Ved aksial affeksjon er ikke-medikamentelle tiltak som fysioterapi og egentrening meget viktig. NSAIDs har også en sentral plass i behandlingen for pasientene i denne gruppen, forutsatt at de tåler slike medikamenter. Ved aksial affek-sjon har methotrexat ingen effekt.

Hjerte- og karsykdom

De siste årene har det vært sterkt økende oppmerksomhet rundt utvikling av hjerte- og karsykdom hos revmatikere. Denne pasientgruppen synes å ha en betydelig øket risiko for kardiovaskulær sykdom [13]. Igjen er RA-gruppen best studert. Risikoen for slike sykdommer synes å være knyttet til sykdomsaktivitet. Også i denne sammenheng har betydningen av røykekutt for revmatikere fått et sterkt fokus.

Tidlig diagnose og behandling

Mer enn noen gang før er det revma-tologiske fagmiljøet fokusert på å stille diagnose tidlig og å starte opp med sykdomsmodifiserende behand-ling tidlig, for å hindre leddskade og komorbiditeter. De pasientene som i særlig grad er aktuelle for aggressiv behandling inkludert biologiske legemidler, er de som tidlig utvikler leddskade, har høye nivåer av anti-CCP i blodet og får sykdommen i ung alder. Ikke bare er medikamentvalg viktig: målstyrt behandling hvor medisinering endres og forsterkes til man når et predefinert behandlingsmål har bidratt sterkt til bedre behandlings-resultater for revmatikere.

Medikamentanalyser

Som nevnt er biologiske legemidler proteiner som alltid vil kunne opp-leves som fremmede av den pasienten som blir behandlet med dem. Dette kan gi immunogenisitets-problemer. Immunogenisitet reflekterer egentlig en naturlig, sunn immunreaksjon mot fremmede proteiner som trenger inn i kroppen. Pasientens immunsystem vil - hos noen - gjenkjenne det proteinet som gis sc eller iv som en fremmed, farlig inntrenger og lage en antistoff-respons mot det. Slike antistoffer kalles anti-drug antibodies (ADAb). Vi vet svært lite om hvorfor noen mennesker raskt får en slik immun-respons mot biologiske legemidler, mens andre aldri gjør det. Trolig er det gunstig med adekvate doser av biologisk medisin samt jevnlig dosering fremfor dosering bare av og til. Komedikasjon med andre immun-dempende medisiner ser også ut til å hemme utviklingen av ADAb [14].

> Men vi kjenner lite til hvilke personspesifikke faktorer som gjør at den enkelte pasient responderer eller ikke responderer på anti-TNF behandling.

En pasient som utvikler ADAb, vil få dårligere effekt av medikamentet. De sirkulerende antistoffene som er rettet mot det biologiske lege-middelet (i mange tilfelle selv et antistoff-molekyl) vil binde lege-middelet. Dels vil dette medføre at legemiddelet inngår i et kompleks som raskt brytes ned; dels vil det medføre at det biologiske legemid-delet aldri får interagert med sitt målmolekyl og dermed aldri heller får noen terapeutisk effekt. Nivået av fritt, sirkulerende biologisk medi-kament vil falle. Det er generelt bred enighet om at pasienter som utvikler ADAb, som gruppe betraktet, har vesentlig dårligere effekt av det aktuelle legemiddelet enn pasienter som ikke utvikler ADAb. Antistoffer mot et biologisk legemiddel er spe-sifikke, dvs at de ikke kryss-reagerer med andre biologiske legemidler.

Analyse på serumspeil av biologiske legemidler, og ADAb, gjøres av flere laboratorier i Norge, desidert størst er miljøet på OUS Radiumhospitalet. De får tilsendt prøver fra klinikere i hele Norge.

Konklusjon

Behandling med nye, potente legemidler har langt på vei revolusjo-nert behandlingen av pasienter med inflammatoriske sykdommer som IBD og RA. De muliggjør målrettet inter-vensjon, og at klinikerne kan stoppe sykdomsprogresjonen før uoppret-telig vevsskade har skjedd. Mange av våre pasienter vil neppe trenge slike medisiner, men mange har også fått et nytt liv og unngått operasjon med fjerning av tarm eller ortopediske inngrep. Kostnadene er raskt på vei ned for de etablerte medikamentene der såkalte biotilsvarende medisiner gjør sitt inntog. Dette tillater at vi tar i bruk nye medikamenter hos de pasientene som ikke har oppnådd god nok effekt av eksisterende midler, eller som har mistet slik effekt. Bivir-kningsraten er egentlig overraskende lav. Man forventer at det blir mer vanlig med bruk av flere preparater samtidig hos den enkelte pasient.

Referanser

1. Kohler, G. and C. Milstein, Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature, 1975. 256(5517): p. 495-7.
2. Baumgart, D.C. and S.R. Carding, Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. Lancet, 2007. 369(9573): p. 1627-40.
3. Faccin, F., et al., The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars. Expert Opin Biol Ther, 2016: p. 1-9.
4. Cleynen, I. and S. Vermeire, The genetic architecture of inflammatory bowel disease: past, present and future. Curr Opin Gastroenterol, 2015. 31(6): p. 456-63.
5. Solberg, I.C., et al., Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. 5(12): p. 1430-8.
6. Colombel, J.F., et al., Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med, 2010. 362(15): p. 1383-95.
7. Dulai, P.S. and W.J. Sandborn, Next-Generation Therapeutics for Inflammatory Bowel Disease. Curr Gastroenterol Rep, 2016. 18(9): p. 51.
8. Danese, S., L. Vuitton, and L. Peyrin-Biroulet, Biologic agents for IBD: practical insights. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015. 12(9): p. 537-45.
9. Monteleone, G., et al., Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. N Engl J Med, 2015. 372(12): p. 1104-13.
10. Danese, S., et al., JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2016. 310(3): p. G155-62.
11. Padyukov, L., et al., A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 2004. 50(10): p. 3085-92.
12. Quirke, A.M., et al., Heightened immune response to autocitrullinated Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2014. 73(1): p. 263-9.
13. Semb, A.G., et al., Cardiovascular disease assessment in rheumatoid arthritis: a guide to translating knowledge of cardiovascular risk into clinical practice. Ann Rheum Dis, 2014. 73(7): p. 1284-8.
14. Garces, S., J. Demengeot, and E. Benito-Garcia, The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. Ann Rheum Dis, 2013. 72(12): p. 1947-55.

Autoimmune polyglandulære syndromer - er monogene former vanligere enn vi tror?

Organspesifikke autoimmune sykdommer er svært vanlige og en viktig årsak til redusert livskvalitet og død. De rammer ofte i ung alder og kan ha sterk familiær opphopning. En og samme person kan affiseres av flere sykdommer, noe som kalles et autoimmunt polyendokrint eller polyglandulært syndrom (APS). Tradisjonelt har en antatt at risiko for utvikling av disse sykdommene er knyttet til varianter i en rekke immungener i interaksjon med miljøfaktorer. Nye funn tyder på at monogene former forekommer hyppigere enn vi tidligere har antatt. Nå kan ny diagnostikk hjelpe oss å stille diagnosen.

Bergithe Eikeland Oftedal, PhD, Universitet i Bergen
Eystein S. Husebye, professor, overlege, Haukeland universitetssykehus og Universitetet i Bergen

Bergithe Eikeland Oftedal

Eystein S. Husebye

Organ spesifikke autoimmune sykdommer rammer ofte endokrine organer og innbefatter sykdommer som autoimmune tyreoideasykdommer både med hypotyreose og hypertyreose som resultat (blant annet Graves sykdom), type 1 diabetes, binyrebarksvikt, ovariesvikt, hypofysesvikt og hypoparatyreoidisme i fallende frekvens. Assosiert er også sykdommer i en rekke ikke-endokrine organer som hud (vitiligo), hår (alopesi), og gastrointestinaltraktus (autoimmun gastritt og cøliaki) [1]. Som gruppe rammer disse sykdommene i ung alder, kvinner oftere enn menn, og de fører ofte til redusert livskvalitet og økt dødelighet. Et autoimmunt polyendokrint syndrom (APS) foreligger når en person har flere av disse sykdommene.

APS

Ved **APS type-3** (APS-3) har pasienten autoimmun thyreoideasykdom kombinert med type 1 diabetes eller andre organ-spesifikke sykdommer som autoimmun gastritt, vitiligo eller alopesi. Ved **APS type 2** (APS-2) er den definerende komponenten autoimmun binyrebarksvikt (Addisons sykdom) kombinert med autoimmun thyreoideasykdom og/eller type-1 diabetes. APS-2 og APS-3 er assosiert med de samme immungenene, hvor først og fremst HLA («human leukocyte antigen») varianter i interaksjon med eksterne miljøfaktorer ligger bak. Hvorfor en person får type 1 diabetes og en annen Addisons sykdom og en tredje begge, kan bero på ulike miljøfaktorer eller rett og slett tilfeldigheter. Det har derfor vært foreslått å samle APS-2 og -3 til en gruppe og kalle dem APS-2 [2].

> APS-1 er et av noen få eksempler på at et enkelt gen kan gi et autoimmunt polyglandulært syndrom.

APS type 1 (APS-1) skiller seg fra de øvrige formene ved å være monogent arvelig og svært sjelden (1:80 000). APS-1 er et av noen få eksempler på at et enkelt gen kan gi et autoimmunt polyglandulært syndrom [3]. Studier av APS-1 og andre monogene sykdommer i immunsystemet har vært ekstremt nyttig, ikke bare for å forstå sykdomsmekanismene, men også for å forstå normal fysiologi og for å utvikle ny terapi [4].

Hva er APS-1?

Klinisk defineres APS-1 med funn av to av de tre hovedkomponentene hypoparatyreoidisme, primær binyrebarksvikt (Addisons sykdom) og kroniske ikke-invasive kandidainfeksjoner på slimhinner, hud og negler. En av de tre hovedkomponentene er tilstrekkelig for diagnose dersom et søsken allerede er diagnostisert, eller dersom mutasjoner er funnet på begge allelene i AIRE [5] (beskrives nærmere lenger ned i teksten). APS-1 bør mistenkes hvis en av de tre hovedkomponentene presenteres før pasienten er 20 år eller om det foreligger uvanlige organ-spesifikke manifestasjoner som emaljehypoplasi, keratitt eller ovariesvikt i ung alder [6]. Majoriteten av kvinnelige APS-1 pasienter går i menopause før 30 års alder. En rekke gastrointestinale komponenter er også vanlig. Rundt en tredjedel rammes av autoimmun enteritt med malabsorpsjon, kronisk diare, av og til avløst av perioder med hardnakket obstipasjon. Autoimmun hepatitt rammer i ung alder og kan være dødelig. Autoimmun gastritt med pernisiøs anemi er også vanlig. I tillegg utvikler mange såkalte ektodermale komponenter. Emaljehypoplasi av blivende tenner ses hos om lag 80 prosent av pasientene [6]. Mange utvikler vitiligo og alopesi. Keratitt kan lede til blindhet og sialoadenitter til tørre øyne og nedsatt spyttsekresjon (Figur 1).

Prevalens av APS-1

I Norge er prevalensen rapportert til 1:80 000 [7], et tall som regnes som representativt for de fleste andre land og som ganske sikkert er en underestimering. I noen befolkninger er betydelig høyere prevalenssifre rapportert som i Finland (1:25000), på Sardinia (1:14000) og blant Persiske jøder (1:9000). Diagnosen vanskeliggjøres ved stor variasjon i sykdomsbildet, også innen samme familie.

Sykdommen presenterer seg typisk tidlig i barnealder, men nye autoimmune manifestasjoner kan tilkomme gjennom hele livet [6]. Det kan gå lang tid mellom utviklingen av nye komponenter og sykdommen kan også starte i ungdomsår eller tidlig voksen alder. Det kan derfor i starten være vanskelig å vite om pasienten har den «vanlige» formen for organ-spesifikk autoimmun sykdom eller om APS-1 foreligger.

Klinisk bilde ved APS-1

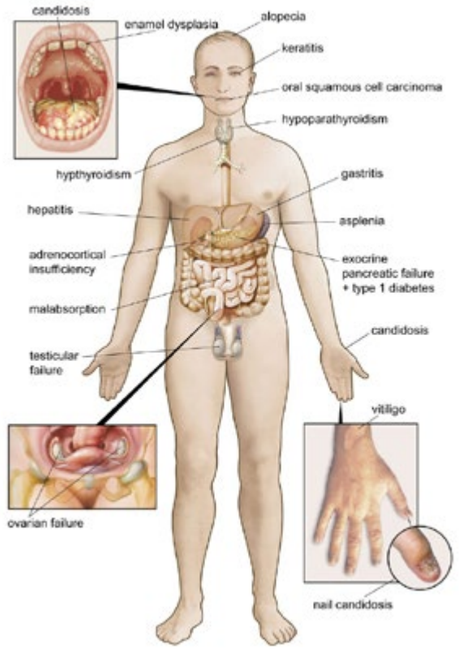
Kroniske soppinfeksjoner er ofte det første tegnet på APS-1 og opptrer typisk i det første leveåret med infeksjoner med *Candida Albicans* på negler, hud og i slimhinner i munnen, spiserøret og vagina. Hos finske pasienter ble en av seks diagnostisert med kronisk soppinfeksjon før ett års alder, og dette tallet økte til 98 % ved 30 års alder [8]. Vi finner liknende sifre blant de norske pasientene [6]. Infeksjonene varierer i alvorlighetsgrad, men kommer ofte tilbake og kan være vanskelig å behandle. Vedvarende infeksjoner disponerer for plateepitelkarsinom i munnhule og stenoser i spiserøret. Det er derfor viktig med god soppbehandling og å unngå røyking [5].

Hypoparatyreoidisme er den nest vanligste manifestasjonen i APS-1 og opptrer hos 85 % av pasientene ved fylte 30 år [8]. Ved ikke-medfødt hypoparatyreoidisme skal APS-1-diagnosen aktivt utelukkes (se nedenfor). Dette er vanligvis den første endokrine manifestasjonen, og den opptrer noe hyppigere hos kvinner enn hos menn. Hypoparatyreoidisme skyldes autoimmun ødeleggelse av paratyroidiavevet, noe som resulterer i redusert plasma-kalsium med parestesier og kramper. Typiske laboratoriefunn er lav parathyreoideahormon, lav kalsium og høy fosfat uten nyresvikt.

Autoimmun Addisons sykdom opptrer gjerne etter kroniske soppinfeksjoner og hypoparatyreoidisme. Blant finske pasienter opptrer binyrebarksvikt i 78 % av tilfellene innen 30 års alder [8], i Norge hos 63 % uansett alder [6]. Addisons sykdom karakteriseres av trøtthet, salthunger, vekttap og økt pigmentering av hud og slimhinner. Diagnosen stilles ved å påvise lav serum kortisol i en morgenprøve kombinert med forhøyet ACTH eller manglende stigning i kortisol etter tilførsel av synachten (ACTH-analog). Substitusjonsbehandling med hydrokortison/kortisonacetat og fludrokortison vil i stor grad normalisere mortalitetsratene. Om Addisons sykdom opptrer i ung alder (under 20 år) skal en tenke på om APS-1 kan foreligge.

Autoantistoffer ved APS-1

Siden pasienter med APS-1 ikke etablerer immuntoleranse mot selv-antigenene, vil B-celler og plasma-celler fra pasienter typisk produsere flere ulike autoantistoffer mot intracellulære enzymer i affiserte organer og mot enkeltkomponenter i immunforsvaret, blant annet cytokiner og interlevkiner (Tabell 1). Man deler derfor gjerne autoantistoffene i organ-spesifikke og cytokin-autoantistoffer, men felles for begge gruppene er at de ofte opptrer før kliniske symptomer og kan brukes i diagnostikk av pasienter med APS-1. Noen av autoantistoffene er relativt spesifikke for APS-1, mens andre finnes ved de vanlige sykdomskomponentene som inngår i APS-2 og APS-3 [1]. De organ-spesifikke autoantistoffene gjenkjenner typisk intracellulære enzymer som er spesifikke for organet de utrykkes i.



Figur 1. Illustrasjonen av de ulike sykdomskomponentene ved APS-1. Gjengitt fra ref 5, med tillatelse.

Tabell 1: Karakteristiske kjennetegn ved APS-type 1-3.

	APS-1	APS-2 OG -3
Hovedkomponenter	Kronisk kandidose Addisons sykdom hypo-parathyreoidisme	Autoimmun thyreoideasykdom Type 1 diabetes Addisons sykdom
Debut	Barne- og ungdomsår	Alle aldre, typisk voksne
Genetikk and arv	*AIRE*, autosomal recessiv og dominant arvegang	Polygen arv (HLA og andre immungener)
Patogenese	Autoreaktive T celler som unnslipper negativ seleksjon	Ukjent
Autoantistoffer	Interferoner og interleukiner intracellulære enzymer	Antigener i affiserte organer (TPO, GAD, IA-2, 21-OH)
Andre komponenter	Ovariesvikt autoimmun gastritt malabsorpsjon hepatitt asplenisme emaljehypoplasi alopesi vitiligo keratitt	Autoimmun gastritt cøliaki vitiligo alopesi

TPO, tyroperoksidase; GAD; Glutaminsyre dekarboksylase; IA-2, «islet antigen-2»; 21-OH, 21-Hydroksylase; HLA, »human leukocyte antigen».

Autoantistoffer mot enzymet 21-hydroksylase (21-OH) som uttrykkes i binyrebarken, er en spesifikk markør for autoimmun Addisons sykdom, mens autoantistoffer mot «side-chain cleavage» enzymet (SCC) er markør for både Addisons sykdom og ovariesvikt; dette enzymet uttrykkes i både binyrebarken og ovarier. Autoantistoffer mot 21-OH er tilstede fra måneder til år før andre biokjemiske og kliniske tegn på binyrebarksvikten inntrer [9]. I og med at binyrebarksvikt er så hyppig ved APS-1 er det klinisk indisert å følge autoantistoffer hos pasientene og regelmessig teste binyrefunksjonen når autoantistoffer foreligger. Tilsvarende er autoantistoffer mot NACHT leucine-rich-repeat protein 5 (NALP5), et protein med ukjent funksjon og en markør som for hypoparatyreoidisme, uttrykt nesten utelukkende i paratyreoideakjertlene [10].

Autoantistoffer mot aromatisk L-aminosyre dekarboksylase (AADC) er vanlig ved autoimmun hepatitt og vitiligo [11], mens tryptofanhydroksylase, et enzym i serotoninbiosyntesen som det finnes mye av i tarm, er et autoantigen assosiert med autoimmun enteropati [12].

Autoantistoffer mot cytokiner og interleukiner er mer spesifikke for APS-1, og spesielt anti-interferon omega antistoffer detekteres hos nesten alle pasientene (> 99 %) (Figur 2) [13]. Denne analysen kan derfor brukes som en screeningmarkør for diagnosen APS-1 som siden kan bekreftes ved sekvensering av *autoimmune regulator* (AIRE). Autoantistoffer mot interleukin 17 og 22 er beskrevet, med en mulig link til de kroniske soppinfeksjonene man ser hos disse pasientene [14]. Også anti-interferon omega opptrer før kliniske symptomer, og er funnet så tidlig som ved 7 måneders alder. Opphavet og rollen til disse autoantistoffene er fortsatt uklar, og er også beskrevet hos pasienter med myasthenia gravis med tymom og milde former for immundefekter på bakgrunn av mutasjoner i rekombinasjonsgenene RAG1 og RAG2. Felles for disse tilstandene er en defekt funksjon/uttrykk av AIRE i thymus og thymomer.

Tabell 2: Autoantistoffer ved APS

AUTOANTIGEN	VEVSUTTRYKK	SYMPTOM	PREVALENSER (%)*
Organ spesifikke autoantistoff			
21-OH	Binyrebark	Addisons sykdom	66
SCC	Binyrebark, gonader	Addisons sykdom, hypogonadisme	52
17-OH	Binyrebark, gonader	Addisons sykdom, hypogonadisme	44
GAD65	Pankreas	Enteropati med diare og obstipasjon	37
CYP1A2	Lever	Autoimmun hepatitt	8
AADC	Pankreas, lever	Hepatitt, vitiligo	51
TPH	Duodenum	Enteropati med diare og obstipasjon	45
TH	Kornea	Alopesi	40
NALP5	Parathyreoidea	Hypoparathyreoidisme	41
Autoantistoffer mot cytokiner			
IFN-omega	Innat immunforsvar	APS-1	99**
IL-22	Th22 celler	APS-1/Kronisk sopp	76***
IL17F	Th17 celler	Kronisk sopp	32***

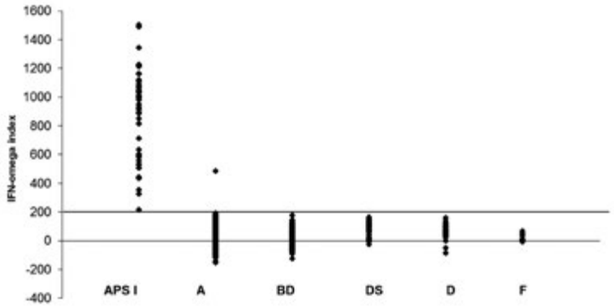
21-OH; 21-Hydroksylase, SCC; "Side-chain cleavage enzyme", 17-OH; 17-α-Hydroksylase, GAD; Glutaminsyre dekarboksylase, CYP1A2; Cytokrom P450 1A2, AADC; Aromatisk L-aminosyre dekarboksylase, TPH; Tryptofan hydroksylase, TH; Tyrosine hydroksylase, NALP5; "NACHT leucin-rich repeat protein 5"
*Prevalens er basert på funn fra finske, svenske og norske APS-1 pasienter
**Prevalens er basert på funn fra italienske, norske, svenske og finske pasienter
***Prevalens er basert på funn fra norske pasienter

AIRE

AIRE-genet ble identifisert som den underliggende årsaken til APS-1 i 1997. Genet ligger på kromosom 21 og har 14 eksoner som koder for et 545 aminosyre langt protein, som er aktivt som en dimer eller multimer. Det er per i dag rapportert 115 mutasjoner i AIRE, og mutasjoner er funnet i 95 % av de kliniske tilfellene [15]. AIRE utrykkes i thymus, i celler kalt thymiske medullære epiteliale celler. AIRE spiller en viktig rolle i negativ seleksjon av selv-reaktive T-celler og utviklingen av T-regulatoriske celler. AIRE er ikke en tradisjonell transkripsjonsfaktor, men en transkripsjonsregulator som stimulerer uttrykket av organ-spesifikke proteiner som insulin og amelogenin, proteiner som vanligvis ikke uttrykkes i thymus. Slik er AIRE essensiell for å eksponere T-celler under modning for peptider fra et stort repertoar av kroppens proteiner slik at autoreaktive T-celler kan fjernes fra det immunologiske repertoaret. Fungerer ikke AIRE, vil autoreaktive T-celler slippe ut i periferien der de senere kan bidra til autoimmun sykdom [1].

Kan AIRE-varianter forklare vanlig autoimmunitet?

En rekke studier har undersøkt om varianter og mutasjoner i AIRE er assosiert med vanlige autoimmune sykdommer som type 1 diabetes, autoimmun thyreoideasykdom, alopesi og reumatoid artritt uten å komme fram til klare sammenhenger [16]. De fleste studiene har vært små og basert på «single nucleotid polymorphism» (SNP) analyser, ikke på sekvensering av genet. Nylig har vi beskrevet familier med et mildere APS-1 -liknende sykdomsbilde assosiert med bare en mutasjon i *AIRE*, som alle grupperer seg til et avgrenset område av genet, det såkalte PHD1- (plant homeo-domain 1) [17]. Mutasjoner her ser ut til å ha en dominant negativ effekt på det friske allelet og dermed inhibere AIRE sin funksjon. Familier med slike mutasjoner har en klinisk fenotype som varierer fra klassisk APS-1 til isolert organ-spesifikk autoimmunitet, med overvekt av vitiligo og pernisiøs anemi. Når en mutasjon er tilstrekkelig til å utvikle sykdom er arvegangen dominant med nedarving fra en generasjon til en annen. Tilgjengelige databaser viser at de dominante mutasjonene i PHD1 har en frekvens på minst en av tusen [17]. Det kan derfor se ut som at familiær opphopning av autoimmunitet i noen tilfeller skyldes mutasjoner i *AIRE*.



Figur 2. Interferon omega er en spesifikk markør for å detektere pasienter med APS-1. Her er det testet norske pasienter med APS-1, isolert autoimmun Addisons sykdom (A), blodgivere fra blodbaken på Haukeland Universitetssykehus (BD), pasienter med Down's sydrom (DS) (de har en ekstra kopi av kromosomet AIRE ligger på, og har også mye autoimmune sykdommer), pasienter med type 1 diabetes (D) og familiemedlemmer av pasienter med APS-1 (F). Verdi for positivitet er en interferion-index på over 180. Modifisert fra ref 18, med tillatelse.

Norsk register for organ-spesifikke autoimmune sykdommer

I 1996 ble det norske registeret for organspesifikke autoimmune sykdommer (ROAS) etablert ved Haukeland universitetssykehus og Universitetet i Bergen (*www.haukeland.no/roas*). Registeret som er et nasjonalt medisinsk kvalitetsregister samler informasjon fra pasienter med endokrine autoimmune sykdommer, spesielt pasienter med APS-1, Addisons sykdom og hypoparatyreoidisme. ROAS inneholder informasjon vedrørende sykdomskomponenter, pågående behandling, autoantistoffprofiler og genvarianter for flere gener relevant for autoimmune sykdommer. Biobanken inkluderer blod, sera, DNA, mononukleære celler fra blod, tårer og spytt, regelmessig samlet inn fra pasientene. Både karakteriseringen og samlingen av biologisk materiale er et pågående arbeid som inkluderer et nettverk av endokrinologer ved sykehus i alle helseregioner i Norge.

Konklusjoner

APS-1 er en uvanlig, men underdiagnostisert sykdom, karakterisert av organ-spesifikk autoimmunitet mot en lang rekke organer. Diagnosen stilles klinisk ved påvisning av to av de tre hovedkomponentene binyrebarksvikt, hypoparatyreoidisme og kroniske soppinfeksjoner eller påvisning av mutasjoner i *AIRE* og en sykdomskomponent. Autoantistoffer mot interferon omega er en god screeningmarkør ved klinisk mistanke. Dominant ikke-klassisk APS-1 kan forklare tilfeller av familiær opphopning og er karakterisert ved dominant arvegang og høy frekvens av vitiligo og pernisiøs anemi. Det er viktig å informere om sykdomsbildet til leger og tannleger med ulike spesialiteter slik at pasientene kan diagnostiseres tidlig før livstruende komplikasjoner oppstår.

Forfatterne har ingen interessekonflikter å rapportere

> Man deler derfor gjerne autoantistoffene i organ-spesifikke og cytokin-autoantistoffer, men felles for begge gruppene er at de ofte opptrer før kliniske symptomer og kan brukes i diagnostikk av pasienter med APS-1.

Referanser

1. Abramson, J. and E.S. Husebye, Autoimmune regulator and self-tolerance - molecular and clinical aspects. Immunol Rev, 2016. 271(1): p. 127-40.
2. Eisenbarth, G.S. and P.A. Gottlieb, Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med, 2004. 350(20): p. 2068-79.
3. Husebye, E.S. and M.S. Anderson, Autoimmune polyendocrine syndromes: clues to type 1 diabetes pathogenesis. Immunity, 2010. 32(4): p. 479-87.
4. Cheng, M.H. and M.S. Anderson, Monogenic autoimmunity. Annu Rev Immunol, 2012. 30: p. 393-427.
5. Husebye, E.S., et al., Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Intern Med, 2009. 265(5): p. 514-29.
6. Bruserud, O., et al., A longitudinal follow-up of Autoimmune polyendocrine syndrome type 1. J Clin Endocrinol Metab, 2016: p. jc20161821.
7. Myhre, A.G., et al., Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS I) in Norway. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. 54(2): p. 211-7.
8. Perheentupa, J., Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(8): p. 2843-50.
9. Betterle, C., et al., II. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in children with organ-specific autoimmune diseases: markers of high progression to clinical Addison's disease. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(3): p. 939-42.
10. Alimohammadi, M., et al., Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. N Engl J Med, 2008. 358(10): p. 1018-28.
11. Rorsman, F., et al., Aromatic-L-amino-acid decarboxylase, a pyridoxal phosphate-dependent enzyme, is a beta-cell autoantigen. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. 92(19): p. 8626-9.
12. Ekwall, O., et al., Identification of tryptophan hydroxylase as an intestinal autoantigen. Lancet, 1998. 352(9124): p. 279-83.
13. Meloni, A., et al., Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(11): p. 4389-97.
14. Kisand, K., et al., Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. J Exp Med, 2010. 207(2): p. 299-308.
15. Bruserud, O., et al., A Longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101(8): p. 2975-83.
16. Bruserud, O., et al., AIRE-mutations and autoimmune disease. Curr Opin Immunol, 2016. 43: p. 8-15.
17. Oftedal, B.E., et al., Dominant Mutations in the Autoimmune Regulator AIRE Are Associated with Common Organ-Specific Autoimmune Diseases. Immunity, 2015. 42(6): p. 1185-96.
18. Oftedal, B.E., et al., Radioimmunoassay for autoantibodies against interferon omega; its use in the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type I. Clinical immunology, 2008. 129(1): p. 163-9.

Autoimmune leversykdommer

Det kliniske bildet ved kroniske autoimmune leversykdommer er heterogent, og beror i stor grad på om sykdomsprosessen rammer leverparenchymet eller galleveiene, og om det utvikler seg levercirrhose, portal hypertensjon og malignitet. Autoimmune leversykdommer medfører ofte betydelig sykelighet, og er en viktig årsak til levertransplantasjon.

John Willy Haukeland, PhD, spesialist i generell indremedisin og fordøyelsessykdommer, overlege, Gastromedisinsk avdeling, OUS Ullevål

John Willy Haukeland

Innledning

Autoimmun sykdom kan inntreffe når balansen mellom immuntoleranse og immunreaktivitet forrykkes mot immunreaktivitet. Leveren regnes som et relativt immuntolerant organ, noe som gjenspeiles i at behovet for immunsuppresjon etter levertransplantasjon ofte er mindre enn ved andre organtransplantasjoner. En viss grad av immuntoleranse er antagelig viktig for at leveren skal kunne rense portveneblodet uten at immunforsvaret blir «uhensiktsmessig aktivert». Men eksponeringen for antigene stimuli er kontinuerlig til stede, og autoimmun sykdom kan derfor også ramme leveren (1).

Autoimmun hepatitt (AIH), primær biliær cirrhose (PBC) og primær scleroserende cholangitt (PSC) er kroniske leversykdommer som oppfattes som autoimmune. Argumenter for dette er gjengitt i tabell 1.

Årsaken til disse sykdommene er ikke kjent, men genetisk disposisjon i kombinasjon med utløsende miljøfaktorer spiller antagelig en avgjørende rolle. Forekomsten er relativt lav (Tabell 2) (2).

Nedenfor presenteres disse tre sykdommene separat, men i praksis er det kliniske bildet ikke alltid like tydelig. Noen ganger ses overlapp mellom AIH og PBC eller AIH og PSC. I denne artikkelen omtales ikke IgG4-relatert sykdom, en «ny» steroidresponsiv sykdomsentitet som bl.a. kan ramme pancreas, galleveier og lever. Hepatisk sarkoidose og hepatisk affeksjon ved andre revmatologiske sykdommer omtales heller ikke.

Tabell 1. Karakteristika ved AIH, PBC og PSC som støtter oppfatningen av disse som autoimmune sykdommer er vist med fet skrift på grå bakgrunn.

	AIH	PBC	PSC
Autoantistoffer	Ikke spesifikke	**Spesifikke**	Ikke spesifikke
Autoreaktive T-lymfocytter	**Ja**	**Ja**	**Ja**
Autoimmun komorbiditet	**20%**	**30-50%**	**25%**
Genetisk predisposisjon	**Ja**	**Ja**	**Ja**
Kjønn (Kvinner : Menn)	**3:1**	**9:1**	1:2
Effekt av immunsuppresjon	**Ja**	Nei	Nei

Når skal man mistenke autoimmun leversykdom?

Ved mistanke om kronisk leversykdom er autoimmun leversykdom alltid en av flere aktuelle differensialdiagnoser. Hvis det samtidig foreligger andre funn som passer med disse sykdommene, vil mistanken skjerpes; f.eks er AIH assosiert med leddsmerter og generell sykdomsfølelse, PBC med asteni og kløe mens PSC er assosiert med inflammatorisk tarmsykdom. Andre leversykdommer er dog vanligere, og utredningen må som et minimum alltid avklare om det foreligger alkoholisk leversykdom, nonalkoholisk fettlever (NAFLD), kronisk viral hepatitt eller hemokromatose.

Kroniske leversykdommer er ofte asymptomatiske inntil det foreligger cirrhose. Derfor bør også pasienter uten symptomer utredes når kliniske funn, blodprøver eller billeddiagnostikk gir mistanke om leversykdom.

Man må skille mellom «skademarkører» (ASAT, ALAT, ALP, GT) og «funksjonsmarkører» (INR, albumin, bilirubin). Funksjonsmarkørene blir som regel ikke patologiske før det foreligger avansert sykdom. Skademarkørene derimot, vil som regel være patologiske allerede tidlig i sykdomsprosessen, men ikke nødvendigvis veldig uttalt, og i perioder vil de også kunne være innenfor normalområdet. Ved AIH stiger primært ASAT og ALAT som uttrykk for hepatocyttskade. Ved PBC og PSC stiger primært ALP og GT som uttrykk for skade i galleveiene. Ved langtkommen sykdom vil skademarkørene kunne normaliseres som følge av tap av gjenværende leverparenchym eller fordi sykdomsprosessen brenner ut.

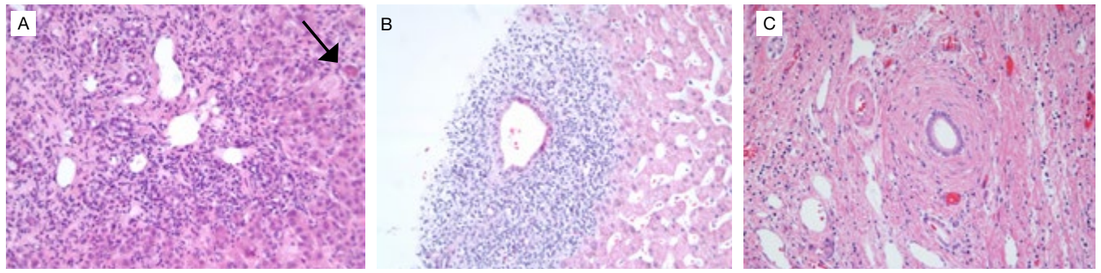
Autoimmun hepatitt (AIH)

Klinisk presentasjon

Det kliniske bildet ved AIH er mangfoldig. Hos et mindretall manifesterer sykdommen seg som en akutt hepatitt med ikterus, kvalme, anorexi og nedsatt almentilstand. De fleste blir imidlertid diagnostisert i asymptomatisk fase eller med uspesifikke symptomer som f.eks artralgier, noe som er relativt vanlig. Ettersom sykdommen ofte utvikler seg uten spesielle symptomer, har hele 30% rukket å utvikle cirrhose på diagnosetidspunktet.

Hvordan settes diagnosen?

AIH skyldes en cellemediert immunrespons rettet mot levervevet. Leverbiopsi er nødvendig for diagnosen. Typisk ses inflammatorisk aktivitet i portalområdene som sprer seg innover i leverlobuli (Figur 1A), ofte ses økt mengde plasmaceller. Det histologiske bildet vil kunne støtte diagnosen, men er ikke patognomonisk.



Figur 1. Leverbiopsier ved autoimmune leversykdommer. A) Autoimmun hepatitt; betennelsesinfiltrat i portalområdet som strekker seg innover i leverlobuli (interfaseaktivitet) og nekrotisk hepatocytt (pil), B) Primær biliær cirrhose; betennelsesinfiltrat i og omkring en gallegang, C) Primær scleroserende cholangitt; konsentrisk fibrose omkring en gallegang. Bildene er stilt til rådighet av Dr. Løberg (A,B) og Dr. Reims (C), Oslo universitetssykehus.

Diagnosen baserer seg også på funn av moderat eller høyt titer av visse autoantistoffer slik som glatt muskel antistoffer (SMA), kjerneantistioffer (ANA) og/eller høye IgG verdier. Andre autoantistoffer som er assosiert med AIH er anti-LKM-1 (liver kidney-microsome) og anti-SLA (soluble liver antigen). Positiv SMA og ANA i lavt titer er vanlig ved kroniske leversykdommer, ikke minst ved NAFLD (3), og skal ikke tillegges vesentlig vekt. I tilfeller der diagnosen er usikker, vil en klar biokjemisk respons etter et behandlingsforsøk med steroider kunne styrke diagnosen. Ved samtidig kronisk viral hepatitt vil det i praksis være vanskelig å si om det også foreligger AIH. I slike tilfeller må det først gis antiviral behandling, før man eventuelt kan konkludere med AIH.

Behandling

Ubehandlet er AIH en potensielt alvorlig sykdom med økt risiko for levercirrhose og død. Immundempende behandling bedrer prognosen, de fleste vil derfor ha normale leveutsikter når behandling innsettes tidlig. Men ved behandlingssvikt, og når diagnosen stilles sent i forløpet, vil det kunne inntreffe betydelig sykelighet og livstruende komplikasjoner.

Behandling ved AIH er godt beskrevet i europeiske retningslinjer (4). Målet med behandlingen er å indusere komplett remisjon og dermed forhindre videre sykdomsprogresjon. Indikasjon for behandling er klart til stede når det foreligger histologisk bekreftet inflammasjon utover det helt minimale og alltid i tilfeller med avansert fibrose. Selv ved etablert cirrhose er det riktig å tilby behandling da tilstanden kan stabiliseres, men ved dekompensert cirrhose må man avstå fra immunsuppresjon da risikoen for komplikasjoner blir større enn den potensielle gevinsten.

I tilfeller der transaminasene kun er lett forhøyet (< 2 x øvre normalverdi) samtidig som det bare foreligger minimal histologisk sykdomsaktivitet, kan en avventende holdning forsvares. Man må da tilby langtidsoppfølging med blodprøver 2-4 ganger pr år for å fange opp en eventuell økt sykdomsaktivitet som krever behandling.

Standard induksjonsbehandling er prednisolon 0,5-1 mg/kg. De aller fleste oppnår med dette klinisk og biokjemisk respons med tydelig fall av transaminaser i løpet av dager/uker. Fall i IgG, som korrelerer godt med sykdomsaktivitet, kommer noe senere. Det anbefales å legge til azatioprin (1-2 mg/kg) etter noen uker samtidig som prednisolondosen reduseres. Dosering av begge medikamenetene individualiseres og styres etter responsen. Noen trenger langtidsbehandling med både prednisolon og azatioprin, men mange kan klare seg med kun et av disse medikamentene. Hvilket medikament som velges må avgjøres sammen med pasienten, og man må ta hensyn til bl.a. alder, komorbide tilstander, risiko for medikament-bivirkninger m.m. Budesonid, et kortikosteroid med mindre systemiske effekter, er et godt alternativ til prednisolon hos dem som ikke har utviklet cirrhose. Hvis man ikke oppnår full remisjon med ovenstående medikamenter, er annen immunsupresjon aktuelt, f.eks mycofenolat mofetil eller tacrolimus.

Seponering av behandling

AIH er en kronisk sykdom der 80-90% får tilbakefall ved seponering av immunsupresjon, som regel innen et år. Det kan likevel være viktig å gjøre seponeringsforsøk hos enkelte, spesielt der det ikke foreligger avansert leversykdom. Seponeringsforsøk anbefales tidligst etter tre år, og kun hvis ny leverbiopsi bekrefter histologisk remisjon og hvis det har vært biokjemisk normalisering i minst to år. Ved eventuell seponering må pasienten følges tett for å fange opp tilbakefall.

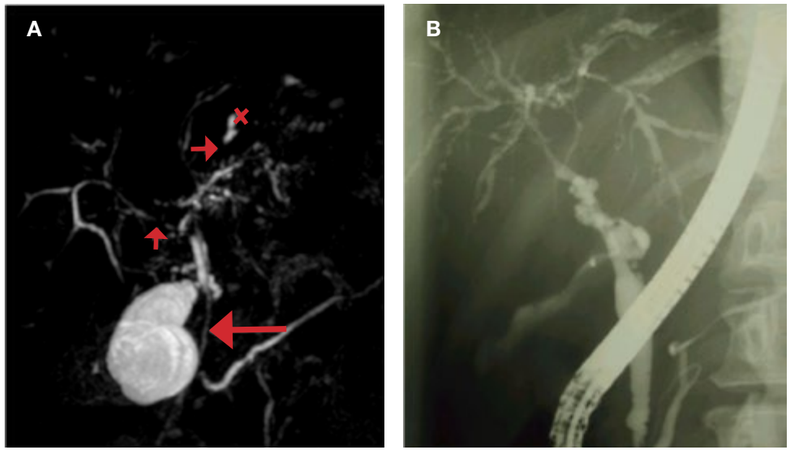
Primær biliær cirrhose (PBC)

Klinisk presentasjon

PBC skyldes en inflammatorisk prosess rettet mot de små, intrahepatiske galleganger. Sykdommen rammer i all hovedsak kvinner. PBC er sjelden før 30 års alder, men kan ramme alle aldersgrupper etter det. Kardinalsymptomene er asteni og kløe, men symptomene er ofte vage, og mange diagnostiseres uten å ha disse plagene eller andre symptomer på leversykdom. Diagnosen settes ofte før det har utviklet seg cirrhose.

Tabell 2. Insidens og prevalens av autoimmune leversykdommer i en norsk studie fra perioden 1986 – 1995 (2).

	AIH	PBC	PSC
Nye tilfeller pr. år (pr 100 000)	1,9	1,6	1,3
Punktprevalens i 1995 (pr 100 000)	16,9	14,6	8,5



Figur 2. Cholangiogram ved primær scleroserende cholangitt fremstilt ved MRC (A) og ved ERC (B) (to forskjellige pasienter). På MRC-bildet ses bortfall av galleganger (korte piler), stent i en stenotisk choledochus (lang pil) og prestenotisk dilatasjon (X). På ERC-bildet ses klassisk «kaliberveksling» av intrahepatiske galleganger. Bildene er stilt til rådighet av Dr. Hanekamp (A) og Dr. Aabakken (B), Oslo universitetssykehus.

Betegnelsen primær biliær *cirrhose* er derfor inadekvat og i dag anvendes betegnelsen *primær biliær cholangitt* i økende grad. Mellom 30 og 50% av pasientene har andre autoimmune sykdommer, de vanligste er Sjøgrens syndrom og Hashimotos thyroiditt (5).

PBC er en cholestatisk sykdom der kolesterol- og gallesyremetabolismen er påvirket. Det ses ofte hyperkolesterolemi, men uten at den kardiovaskulære risiko nødvendigvis er økt. Ved avansert sykdom kan man se mangel på fettløselige vitaminer, deriblant vitamin D, noe som er med på å forklare økt forekomst av osteoporose ved PBC, men her spiller også andre faktorer en rolle.

Hvordan stilles diagnosen?
Autoantistoffer rettet mot mitokondrier (AMA) er en svært sensitiv markør for PBC idet om lag 95% er positive. Samtidig er AMA relativt spesifikk. Ved forhøyet ALP uten annen forklaring (f.eks. beinsykdom eller ekstrahepatisk obstruksjon av galleveiene) er påvisning av AMA i titer ≥1/40 diagnostisk for PBC. Mange har også høy IgM, og noen har påvisbare kjerneantistoffer (ANA). Positiv AMA kan også ses hos pasienter uten PBC, men kan da betraktes som en risikomarkør for fremtidig PBC (20% innen 5 år) (6). Biopsi anses ikke nødvendig for diagnosen, men er nyttig for å kartlegge grad av fibrose, og for å se om det foreligger overlapp mot AIH eller andre leversykdommer som f.eks. steatohepatitt. Ved PBC ses inflammatorisk infiltrat rundt galleveiene (Figur 1B), av og til med granulomer.

Behandling
Langtidsbehandling med gallesyren ursodeoksykolsyre, 13-15 mg/kg/dg, forsinker sykdomsprogresjonen og øker transplantasjonsfri overlevelse (7). Med mindre det foreligger avansert sykdom, vil pasienter som responderer på behandlingen ha leveutsikter lik alders- og kjønnsmatchete kontroller. Ursodeoksykolsyre er relativt vannløselig, noe som medfører at «gallen flyter lettere». I tillegg har denne gallesyren antiinflammatoriske egenskaper. Nord-amerikanske svartbjørn har høye nivåer av ursodeoksykolsyre, spesielt i vinterhalvåret, og dette er sannsynligvis en viktig fysiologisk adapatasjon som muliggjør bjørnens lange vinterdvale (8).

40 % er imidlertid non-respondere på ursodeoksykolsyre, og for disse har vi per i dag ingen effektiv behandling. Immunsupresjon har ingen effekt ved PBC. I en fersk studie med obetikolsyre så man biokjemisk respons hos om lag halvparten av non-respondere (9), men det er foreløpig uavklart hvilken plass obetikolsyre skal ha i behandlingen ved PBC ettersom langtidsstudier mangler. Virkningsmekanismen ved obetikolsyre beror på dens agonistiske effekt på farnesoid-X reseptor noe som resulterer i økt gallesekresjon og nedregulering av proinflammatoriske og profibrotiske signalveier.

Kløe er vanlig ved PBC og kan noen ganger utgjøre et betydelig problem. Ursodeoksykolsyre hjelper ikke. Gallesyrebinderen cholestyramin og antibiotikumet rifampicin kan ha gunstig effekt, men disse behandlingene har flere problematiske bivirkninger. Antihistaminer brukes mye, men effekten er dårlig dokumentert. Lysbehandling kan være nyttig.

Ulike grader av asteni er vanlig ved PBC og er i liten grad relatert til sykdomsstadiet. Hos noen medfører dette en betydelig funksjonsnedsettelse. Hverken ursodeoksykolsyre eller annen medikamentell terapi har vist effekt i forhold til dette.

Primær scleroserende cholangitt (PSC)
Leverenheten ved OUS Rikshospitalet og senere Norsk senter for PSC har i en årrekke gjennomført omfattende forskningsaktivitet som har bidratt til økt kunnskap om PSC (10, 11).

Klinisk presentasjon
Pasienter med PSC er ofte unge (mellom 20 og 40 år). Sykdommen rammer menn oftere enn kvinner (2:1). 85 % av pasientene har inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Motsatt, blant pasienter med IBD, ses PSC hos 5-10%.

Ved PSC pågår en inflammatorisk/fibrøs prosess omkring ekstra- og intrahepatiske galleveier. Dette resulterer i strikturer i galletreet som disponerer for episoder med icterus og ascenderende cholangitter. Mange plages med kløe. Alvorlighetsgraden er ulik fra pasient til pasient, og sykdomsbildet karakteriseres av stor variasjon og uforutsigbarhet.

Den inflammatoriske prosessen forårsaker etter hvert økende leverfibrose. Noen utvikler levercirrhose. Det at fibrosedannelsen har sitt utspring i portalområdene, og ikke i parenchymet, medfører at portal hypertensjon kan inntreffe før det foreligger biokjemiske tegn til nedsatt leverfunksjon og i noen tilfeller før det foreligger levercirrhose.

> Ved mistanke om kronisk leversykdom er autoimmun leversykdom alltid en av flere aktuelle differensialdiagnoser.

Cholangiocarcinom er en fryktet komplikasjon av PSC. Livstidsrisikoen for dette er så høy som 10-20%. Mange er dessverre inoperable når diagnosen stilles, og prognosen er da dårlig med meget lav 5-årsoverlevelse.

Hvordan stilles diagnosen?
Diagnosen baseres på kombinasjonen kronisk forhøyede staseparametre (ALP, GT) og kalibeveksling av galletreet enten fremstilt ved magnetisk resonans cholangiografi (MRC) (Figur 2A) eller ved endoskopisk retrograd cholangiografi (ERC) (Figur 2B). Positivt funn ved MRC er vanligvis tilstrekkelig for diagnosen, og ERC benyttes primært når det er behov for børstecytologi eller terapeutiske prosedyrer som f.eks. blokking og stenting av strikturer. Klinisk bakgrunnsinformasjon er viktig for å utelukke aktuelle differensialdiagnoser som f.eks. *sekundær* scleroserende cholangitt som følge av langvarig steinsykdom.

Autoantistoffer kan være positive ved PSC, men spesifisiteten er lav. Leverbiopsi er ikke nødvendig for diagnosen, men kan være nyttig for å estimere grad av leverfibrose, og ved mistanke om overlapp mot AIH. Et klassisk biopsifunn ved PSC er såkalt «løkring-fibrose» omkring intrahepatiske galleveier (Figur 1C).

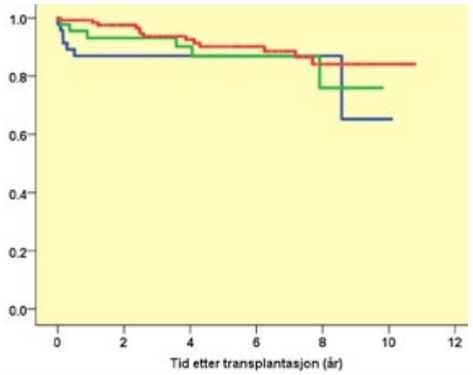
Hos pasienter med kjent IBD ses noen ganger bioptiske funn forenlig med PSC uten at det foreligger kaliberveksling i galleveiene. Dette defineres som «small duct PSC», en tilstand som har bedre prognose enn PSC generelt.

Oppfølging
Tidligere trodde man at ursodeoksykolsyre kunne bremse sykdomsprosessen, men nyere forskning har trukket dette i tvil, og preparatet brukes ikke lenger rutinemessig. Per i dag finnes ingen medisinsk behandling som demper sykdomsprosessen ved PSC. Det forventes at nye terapeutiske prinsipper (endre gallesyresammensetningen, manipulering av tarmflora, farnesoid X reseptor antagonisme, selektiv immunmodulering m.m.) kan komme til anvendelse i årene som kommer(12).

I fravær av effektiv medikamentell terapi må man i oppfølgingen av PSC-pasienter fokusere på forebygging og håndtering av komplikasjoner. Endokopisk behandling av gallegangsstrikturer kombinert med antibiotika når det er mistanke om ascenderende infeksjon står helt sentralt. Mange pasienter har stor nytte av kortvarig stentbehandling av galleveisstrikturer.

Overvåking i forhold til cholangiocarcinom er meget utfordrende. Den maligne utvikling kan komme snikende, og i tidlig stadium foreligger ofte ingen spesielle symptomer. Tumormarkøren CA 19-9 brukes, men hverken sensitivitet eller spesifisitet er tilfredsstillende. Man skal alltid tenke på cholangiocarcinom når det kliniske bildet forverres. Ved nytilkomne dominante gallegangstrikturer tas børstecytologi av det affiserte området, men sensitiviteten i forhold til cholangiocarcinom er relativt dårlig. Fortolkning av prøvematerialet er vanskelig og krever en erfaren cytopatolog. Diagnostikken må ofte suppleres med CT eller MR undersøkelse.

Prognose
I dag stilles PSC- diagnosen ofte på et relativt tidlig stadium, og sannsynligvis identifiseres flere pasienter med et mildere sykdomsforløp. Tidligere ble median transplantasjonsfri overlevelse angitt til ni år. En populasjonsbasert studie fra Nederland har vist median transplantasjonsfri overlevelse på 21 år (13). For mange er PSC likevel en svært alvorlig sykdom som etterhvert gir livstruende komplikasjoner. Levertransplantasjon er den eneste kurative behandling, og PSC er en av de vanligste årsaker til transplantasjon i Norge. Selv om sykdommen residiverer hos 20-30%, er resultatene gode med median 5-årsoverlevelse nær 90% (Figur 3).



Figur 3. Overlevelse etter levertransplantasjon ved autoimmun hepatitt (blå linje), primær biliær cirrhose (grønn linje) og primær scleroserende cholangitt (rød linje) basert på data fra Nordisk levertransplantasjonsregister (*www.scandiatransplant.org*).

Oppsummering
De autoimmune leversykdommene er heterogene, og det er et stort spekter fra de mildeste tilfeller til de med avansert organsykdom og livstruende komplikasjoner. Tidlig diagnose er viktig da medikamentell og endoskopisk terapi bedrer sykdomsforløpet hos mange. Alle tre autoimmune leversykdommer kan resultere i cirrhose. Optimal håndtering av cirrhose komplikasjoner er derfor avgjørende. En del av de sykeste pasientene gjennomgår levertransplantasjon med gode resultater.

Referanser

1. Grant CR, Liberal R. Liver immunology: How to reconcile tolerance with autoimmunity. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016.
2. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. Scand.J.Gastroenterol. 1998;33:99-103.
3. Haukeland JW, Konopski Z, Linnestad P, Azimy S, Marit Loberg E, Haaland T, Birkeland K, et al. Abnormal glucose tolerance is a predictor of steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Scand J Gastroenterol. 2005;40:1469-1477.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015;63:971-1004.
5. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. Lancet 2015;386:1565-1575.
6. Dahlqvist G GF, Carrat F. Characterization and outcome of antimitochondrial type 2-positive patients without a diagnosis of primary biliary cirrhosis: a French nationwide prospective study. J Hepatol 2014;60:S188.
7. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1997;113:884-890.
8. Sola S, Garshelis DL, Amaral JD, Noyce KV, Coy PL, Steer CJ, Iaizzo PA, et al. Plasma levels of ursodeoxycholic acid in black bears, Ursus americanus: seasonal changes. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 2006;143:204-208.
9. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, Drenth JP, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med 2016;375:631-643.
10. Karlsen TH, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2013;59:571-582.
11. Schrumpf E, Boberg KM, Karlsen TH. Primary sclerosing cholangitis - the Norwegian experience. Scand J Gastroenterol 2015;50:781-796.
12. Williamson KD, Chapman RW. New Therapeutic Strategies for Primary Sclerosing Cholangitis. Semin Liver Dis 2016;36:5-14.
13. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, van Nieuwkerk KM, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2013;58:2045-2055.

NY INDIKASJON

Atozet er indisert til reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med koronar hjertesykdom (CHD) og som tidligere har hatt akutt koronar- syndrom (ACS), som fra tidligere er behandlet med et statin eller ikke.[1]

FOR PASIENTER MED HYPERKOLESTEROLEMI SOM IKKE ER KONTROLLERTE MED ET STATIN ALENE[1]

ATOZET® (ezetimib/atorvastatin, MSD)

KAN BIDRA TIL Å TA LDL-KOLESTEROLET TIL ET LAVERE NIVÅ[1]

Før forskrivning av ATOZET, se preparatomtalen (SPC).

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

MSD (Norge) AS
er sertifisert miljøfyrtårnbedrift

Referanse:
1. ATOZET preparatomtale (SPC) mai 2016, seksjon 4.1, 5.1.

Copyright © 2016 MSD International GmbH, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. All rights reserved.

CARD-118262 9-0007 08/16

Atozet®
(ezetimib/atorvastatin, MSD)

Utvalgt sikkerhetsinformasjon for Atozet (ezetimib og atorvastatin, MSD)

INDIKASJON: Forebygging av kardiovaskulære hendelser: Atozet er indisert til reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser (se pkt. 5.1) hos pasienter med koronar hjertesykdom (CHD) og som tidligere har hatt akutt koronarsyndrom (ACS), som fra tidligere er behandlet med et statin eller ikke. Hyperkolesterolemi: Atozet er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos voksne med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi der bruk av et kombinasjonspreparat anses hensiktsmessig: pasienter som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene og pasienter som allerede behandles med et statin og ezetimib. Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH): Atozet er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos voksne med HoFH. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (f.eks. low-density lipoprotein [LDL]-aferese).

KONTRAINDIKASJONER: Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Behandling med Atozet er kontraindisert ved graviditet og amming, og hos fertile kvinner som ikke bruker hensiktsmessig prevensjon (se pkt. 4.6). Atozet er kontraindisert hos pasienter med aktiv leversykdom eller uforklarlig vedvarende økning av serumtransaminaser som overskrider 3 ganger øvre normalgrense (ULN).

FORSIKTIGHET UTVISES VED: Atozet medfører risiko for myopati og rabdomyolyse. Kreatinkinasenivåer (CK) bør måles før oppstart av behandling ved predisponerende tilstander (eldre, muskelsykdommer, nyresykdommer, leversykdommer, tyreoidealidelser etc.). Ved signifikant forhøyet CK før behandlingsstart (>5 x ULN), bør behandlingen ikke startes. Ved mistanke om myopati under behandling bør CK måles, og behandling avbrytes umiddelbart. Måling av leverfunksjonsprøver anbefales ved oppstart, og ellers ved klinisk indikasjon. Dersom økning i transaminaseniváene til mer enn 3 x ULN vedvarer, anbefales dosereduksjon eller seponering av Atozet. Atozet bør brukes med forsiktighet hos pasienter som inntar store mengder alkohol og/eller som har leversykdom i anamnesen. Sjeldne tilfeller av interstitiell lungesykdom er rapportert med statiner. Nytte/risiko balansen for atorvastatin 80 mg er ikke fastslått for pasienter med hjerneblødning eller lakunært infarkt i anamnesen. Det er funnet indikasjoner på at statiner som klasse øker blodsukkeret. Risikoen oppveies imidlertid av reduksjonen i vaskulær risiko som statiner gir. Interaksjoner er rapportert for bl.a. fibrater, kolestipol, fusidinsyre, ciklosporin, danazol, amiodarone, verapamil, nikotinsyre, kolkisin, boceprevir og grapefruktjuice. Samtidig administrasjon av legemidler som hemmer CYP3A4 eller transportproteiner, f.eks. lever-opptak-transportøren OATP1B1, kan føre til økt plasmakonsentrasjon av atorvastatin og høyere risiko for myopati. Risikoen for myopati kan øke ved samtidig bruk av gemfibrozil og andre fibrinsyrederivater, boceprevir, erytromycin, niacin, telaprevir eller kombinasjonen av tipranavir/ritonavir. Hvis mulig, bør annen (ikke-interagerende) behandling vurderes i stedet for disse legemidlene (se pkt. 4.8). Samtidig bruk av indusere av cytokrom P450 3A4 (f.eks. efavirenz, rifampicin, johannesurt) kan føre til variable reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av atorvastatin. Samtidig bruk av digoksin medfører lett forhøyet konsentrasjon av digoksin. Ved samtidig bruk av warfarin, andre blodfortynnende legemidler av typen kumarin eller fluindion bør INR monitoreres hensiktsmessig. Samtidig bruk av Atozet og fusidinsyre anbefales ikke. Midlertidig seponering av behandlingen med Atozet bør derfor vurderes under behandling med fusidinsyre.

VIKTIGE BIVIRKNINGER: Vanlige rapporterte bivirkninger i studier er diaré, myalgi og økning i transaminaser og CK. For fullstendig liste over rapporterte bivirkninger, se preparatomtalen.

Før forskrivning av Atozet se preparatomtalen.

c **Atozet «MSD»** *Lipidmodifiserende middel.* ATC-nr.: C10B A05

TABLETTER, filmdrasjerte ***10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Ezetimib 10 mg, atorvastatin 10 mg, resp. 20 mg, 40 mg og 80 mg, laktose 153 mg, resp. 179 mg, 230 mg og 334 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** *Forebygging av kardiovaskulære hendelser:* Reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med koronar hjertesykdom (CHD), som tidligere har hatt akutt koronarsyndrom (ACS) og som fra tidligere er eller ikke er behandlet med et statin. *Hyperkolesterolemi:* Tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos voksne med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi der bruk av et kombinasjonspreparat anses hensiktsmessig: Pasienter som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene, pasienter som allerede behandles med et statin og ezetimib. *Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH):* Tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos voksne med HoFH. Pasienten kan også få annen tilleggsbehandling (f.eks. LDL-aferese). **Dosering:** ***Hyperkolesterolemi og/eller CHD (med tidligere ACS):*** Pasienten bør stå på et tilpasset lipidsenkende kosthold og bør fortsette med dette under behandlingen. Doseringsområde 10 mg/10 mg til 10 mg/80 mg daglig. Vanligste dose er 10 mg/10 mg daglig. LDL-kolesterolnivå, risiko for hjerte- og karsykdommer og respons på pågående kolesterolsenkende behandling må vurderes før behandlingsoppstart eller ved dosejustering. Doseringen er individuell og bør baseres på kjent effekt av de forskjellige styrkene og respons på pågående kolesterolsenkende behandling. Dosejusteringer bør gjøres i intervaller på ≥4 uker. ***Homozygot familiær hyperkolesterolemi:*** Dosering 10 mg/10 mg til 10 mg/80 mg daglig. Kan gis som tillegg til annen lipidsenkende behandling (f.eks. LDL-aferese) eller hvis slik behandling ikke er tilgjengelig. ***Samtidig administrering med midler som øker utskillelsen av gallesyre:*** Bør gis ≥2 timer før eller ≥4 timer etter midler som øker utskillelsen av gallesyre. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Bør brukes med forsiktighet. Kontraindisert ved aktiv leversykdom. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering kreves. *Barn:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen tilgjengelige data. *Eldre:* Ingen dosejustering kreves. ***Administrering:*** Kan gis som enkeltdose når som helst på dagen. Kan tas med eller uten mat. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Graviditet og amming, og fertile kvinner som ikke bruker hensiktsmessig prevensjon. Aktiv leversykdom eller uforklarlig vedvarende økning av serumtransaminaser som overskrider 3 × ULN. **Forsiktighetsregler:** *Myopati/rabdomyolyse:* Myopati og rabdomyolyse er rapportert ved bruk av ezetimib. De fleste som utviklet rabdomyolyse tok et statin samtidig med ezetimib. Rabdomyolyse er rapportert svært sjelden når ezetimib er tatt alene og når ezetimib er tatt i tillegg til andre midler som er forbundet med økt risiko for rabdomyolyse. Atorvastatin kan i sjeldne tilfeller påvirke skjelettmuskulaturen og forårsake myalgi, myositt og myopati som kan utvikle seg til rabdomyolyse, en potensielt livstruende tilstand med markant forhøyede CK-nivåer (>10 × ULN), myoglobinemi og myoglobinuri, som kan gi nyresvikt. *Før behandlingsstart:* Bør forskrives med forsiktighet til pasienter predisponert for rabdomyolyse. For å etablere et referansenivå bør CK måles før behandlingsstart ved nedsatt nyrefunksjon, hypotyreose, tidligere erkjent muskelsykdom eller familiær muskelsykdom, tidligere muskelpåvirkning med statin eller fibrat, tidligere leversykdom og/eller ved høyt alkoholinntak, hos eldre >70 år (nødvendigheten av en slik måling bør vurderes i sammenheng med andre predisponerende faktorer for rabdomyolyse), og situasjoner der økning i plasmanivå kan forekomme (som interaksjoner og spesielle populasjoner, inkl. genetiske subpopulasjoner). Behandlingsrisiko skal vurderes i forhold til mulige fordeler, og klinisk overvåkning anbefales. Ved signifikant forhøyet CK før behandlingsstart (>5 × ULN), bør behandlingen ikke startes. CK bør ikke måles etter kraftige fysiske anstrengelser eller i nærvær av annen plausibel alternativ årsak til forhøyet CK, da dette vanskeliggjør tolkningen av resultatene. Hvis CK er signifikant forhøyet i utgangspunktet (>5 × ULN), bør det foretas nye målinger innen 5-7 dager for å bekrefte resultatene. *Under behandling:* Pasienten skal oppfordres til straks å rapportere om muskelsmerter, -kramper eller -svakhet, særlig i kombinasjon med sykdomsfølelse eller feber. Ved slike symptomer skal CK-nivåene måles. Dersom nivåene er signifikant forhøyet (>5 × ULN), skal behandlingen avbrytes. Dersom muskelsymptomene er alvorlige og medfører daglig ubehag, selv om CK-nivåene er ≤5 × ULN, skal seponering vurderes. Dersom symptomene blir borte og CK-nivåene normaliseres, kan gjenoppstart eller ny behandling med et annet statinholdig preparat overveies, med laveste dose og tett oppfølging. Atozet må seponeres ved klinisk signifikant forhøyet CK-nivå (>10 × ULN), eller dersom rabdomyolyse diagnostiseres eller mistenkes. Immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under eller etter behandling med atorvastatin, er rapportert svært sjelden. IMNM karakteriseres klinisk ved proksimal muskelsvakhet og forhøyet kreatinkinase i serum, som vedvarer til tross for seponering av statinbehandling. Atorvastatinkomponenten øker risikoen for rabdomyolyse ved samtidig bruk av visse legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av atorvastatin, slik som potente hemmere av CYP3A4 eller transportproteiner (f.eks. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol og hiv-proteasehemmere, inkl. ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir osv.). Risikoen for myopati kan også øke ved samtidig bruk av gemfibrozil og andre fibrinsyrederivater, boceprevir, erytromycin, niacin, telaprevir eller kombinasjonen tipranavir/ritonavir. Hvis mulig, bør annen (ikke-interagerende) behandling vurderes i stedet for disse legemidlene. Nytte/risiko ved samtidig behandling bør vurderes nøye. Når pasienten får legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av atorvastatin, anbefales lavere maksimaldose av Atozet. I tillegg bør lavere startdose vurderes ved samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere og egnet klinisk monitorering anbefales. Atorvastatin må ikke gis samtidig med systemiske formuleringer av fusidinsyre eller innen 7 dager etter slik avsluttet behandling. Hvis bruk av systemisk fusidinsyre anses som nødvendig, bør statinbehandlingen opphøre under hele behandlingstiden med fusidinsyre. Pasienter bør tilrådes å søke medisinsk veiledning umiddelbart dersom de opplever symptomer på muskelsvakhet, smerte eller ømhet. I særskilte tilfeller med behov for forlenget behandling med systemisk fusidinsyre, f.eks. ved behandling av alvorlige infeksjoner, skal samtidig administrering av Atozet og fusidinsyre bare vurderes i hvert enkelt tilfelle og brukes under tett medisinsk tilsyn. *Leverenzymer:* Leverfunksjonsprøver bør tas før behandlingsstart og deretter regelmessig. Pasienter som utvikler tegn eller symptomer på leverskade bør få utført leverfunksjonstester. Ved økte transaminaseniváer skal pasienten monitoreres til abnormiteten(e) er borte. Dosereduksjon eller seponering anbefales dersom økning i transaminaseniváene til >3 × ULN vedvarer. *Alkohol:* Bør brukes med forsiktighet hos pasienter som inntar store mengder alkohol og/eller som har leversykdom i anamnesen. *Nedsatt leverfunksjon:* Effekten av økt eksponering for ezetimib ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er ukjent. Atozet anbefales ikke til disse pasientene. *Fibrater:* Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt samtidig med fibrater er ikke fastslått. Samtidig administrering av fibrater anbefales derfor ikke. *Forebygging av slag ved aggressiv reduksjon i kolesterolnivået (SPARCL):* Nytte-/risikobalansen for atorvastatin 80 mg er ikke fastslått for pasienter med hemoragisk slag eller lakunært infarkt i anamnesen. Potensiell risiko for hemoragisk slag skal vurderes nøye før behandlingsstart. *Interstitiell lungesykdom:* Enkeltstående tilfeller av interstitiell lungesykdom er rapportert med noen statiner, spesielt ved langtidsbehandling. Kjennetegn kan være dyspné, ikke-produktiv hoste og redusert generell helse (fatigue, vekttap og feber). Ved mistanke om interstitiell lungesykdom, skal behandlingen avsluttes. *Diabetes mellitus:* Det er funnet indikasjoner på at statiner øker blodsukkeret, og pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes, kan utvikle behandlingskrevende hyperglykemi. Risikoen oppveies av reduksjonen i vaskulær risiko, og gir ikke grunnlag for å stanse behandlingen. Pasienter i risikosonen (fastende blodglukose 5,6-6,9 mmol/liter, BMI >30 kg/m^2, forhøyede triglyserider og hypertensjon) bør følges opp klinisk og biokjemisk iht. nasjonale retningslinjer. *Hjelpestoffer:* Inneholder laktose. Skal ikke brukes ved sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se C10B A05. Atorvastatin metaboliseres via CYP3A4 og er substrat til transportproteiner, f.eks. OATP1B1. Samtidig bruk av legemidler som hemmer CYP3A4 eller transportproteiner kan føre til økt plasmakonsentrasjon av atorvastatin og økt risiko for myopati. Risikoen kan også økes ved samtidig bruk av andre legemidler som kan indusere myopati, slik som fibrinsyrederivater og ezetimib. ***Virkning av samtidig administrerte legemidler på ezetimib:*** Samtidig bruk med *ciklosporin* kan føre til økt eksponering for ezetimib og ciklosporin. Ciklosporinkonsentrasjonene bør monitoreres ved samtidig bruk. *Kolestyramin* reduserer gjennomsnittlig AUC av total ezetimib med ca. 55%. Økt reduksjon av LDL-kolesterol pga. tillegg av Atozet til kolestyramin kan derfor reduseres. ***Virkning av samtidig administrerte legemidler på atorvastatin:*** *Potente CYP3A4-hemmere* fører til markant økning i atorvastatinkonsentrasjonen. Samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol og hiv-proteasehemmere, inkl. ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir osv.) bør om mulig unngås. Der samtidig bruk ikke kan unngås, bør en lavere startdose og maksimaldose vurderes, og egnet klinisk monitorering anbefales. *Moderate CYP3A4-hemmere* (f.eks. erytromycin, diltiazem, verapamil og flukonazol) kan øke plasmakonsentrasjon av atorvastatin. Økt risiko for myopati er sett ved bruk av erytromycin i kombinasjon med statiner. Interaksjonsstudier som evaluerer effekten av amiodaron eller verapamil på atorvastatin er ikke utført. Både amiodaron og verapamil er kjent for å hemme CYP3A4-aktivitet, og samtidig bruk kan føre til økt eksponering for atorvastatin. Lavere maksimaldose av Atozet bør vurderes, og egnet klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk. Egnet klinisk monitorering er anbefalt etter oppstart eller ved dosejustering av hemmeren. Samtidig bruk av *CYP3A4-induktorer* (f. eks. efavirenz, rifampicin, johannesurt (prikkperikum)) kan føre til variabel reduksjon i atorvastatinplasmakonsentrasjon. Pga. rifampicins doble interaksjonsmekanisme (CYP3A4-induksjon og hemming av OATP1B1), anbefales det at Atozet og rifampicin tas til samme tid, da en forsinket administrering av atorvastatin etter administrering av rifampicin er assosiert med signifikant reduksjon i atorvastatinplasmakonsentrasjon. Effekten av rifampicin på atorvastatinkonsentrasjon i hepatocytter er likevel ukjent, og hvis samtidig bruk ikke kan unngås, bør pasienten følges opp nøye med tanke på effekt. *Transportproteinhemmere* (f.eks. ciklosporin) kan øke systemisk atorvastatineksponering. Effekten av hemming av lever-opptak-transportører på atorvastatinkonsentrasjon i hepatocytter er ukjent. Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, anbefales dosereduksjon av Atozet og klinisk monitorering av effekt. *Gemfibrozil/fibrinsyrederivater:* Bruk av fibrater alene assosieres av og til med muskelrelaterte hendelser, inkl. rabdomyolyse. Risikoen kan øke ved samtidig bruk av fibrinsyrederivater og atorvastatin. *Ezetimib:* Monoterapi med ezetimib er assosiert med muskelrelaterte hendelser, inkl. rabdomyolyse. Risikoen kan være økt ved samtidig bruk av atorvastatin. Hensiktsmessig klinisk vurdering anbefales. *Kolestipol:* Plasmakonsentrasjon av atorvastatin og aktive metabolitter er lavere (ca. 25%) når kolestipol administreres samtidig, men lipideffekten er større. *Fusidinsyre:* Risikoen for myopati, inkl. rabdomyolyse, kan være økt ved samtidig bruk av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen er ukjent. Det er rapportert om rabdomyolyse (inkl. noen dødsfall) hos pasienter som fikk denne kombinasjonen. Dersom behandling med systemisk fusidinsyre anses nødvendig, bør behandlingen med atorvastatin opphøre under hele behandlingstiden med fusidinsyre. *Kolkisin:* Myopati er rapportert ved samtidig bruk av atorvastatin og kolkisin, og forsiktighet bør utvises. *Boceprevir:* Eksponering for atorvastatin øker ved samtidig bruk med boceprevir. Når samtidig bruk er nødvendig, bør det vurderes lavest mulig dose Atozet med titrering opp til ønsket effekt, mens det utføres sikkerhetsmonitorering, uten å overskride daglig dose på 10 mg/20 mg. ***Virkning av ezetimib på andre samtidig administrerte legemidler:*** Ezetimib induserer ikke cytokrom P-450 legemiddelmetaboliserende enzymer. Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom ezetimib og legemidler som metaboliseres via CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4 eller N-acetyltransferase. *Antikoagulantia:* Det er rapportert økt INR hos pasienter som fikk ezetimib i tillegg til warfarin eller fluindion. Ved samtidig bruk av warfarin eller andre blodfortynnende legemidler av typen kumarin eller fluindion, bør INR monitoreres. ***Virkning av atorvastatin på andre samtidig administrerte legemidler:*** *Digoksin:* Når gjentatte doser av digoksin og 10 mg atorvastatin gis samtidig, er steady state-konsentrasjonen av digoksin lett forhøyet. Pasienter som tar digoksin bør monitoreres. *Orale antikonsepsjonsmidler:* Samtidig administrering av atorvastatin og orale antikonsepsjonsmidler har vist økt plasmakonsentrasjon av noretisteron og etinyløstradiol. *Warfarin:* Hos pasienter som bruker kumarinantikoagulantia bør protrombintiden bestemmes før behandlingsoppstart, og ofte nok i begynnelsen av behandlingen til at ingen signifikante endringer i protrombintiden oppstår. Så snart en stabil protrombintid er fastslått, kan protrombintiden monitoreres ved de vanlige anbefalte intervallene for pasienter på kumarinantikoagulantia. Hvis dosen av Atozet endres eller behandlingen avsluttes, bør samme prosedyre gjentas. **Graviditet, amming og fertilitet:** Se Kontraindikasjoner. Vanligvis vil seponering av lipidsenkende legemidler under graviditeten ha liten betydning for langtidsrisikoen knyttet til primær hyperkolesterolemi. *Graviditet:* Sikkerhet ved bruk hos gravide er ikke fastlagt. Skal ikke brukes under graviditet. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Skal ikke brukes under amming. *Fertilitet:* Ukjent. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Diaré. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Abdominalt ubehag, abdominal distensjon, abdominal smerte, smerter i nedre abdomen, smerter i øvre abdomen, forstoppelse, dyspepsi, flatulens, løs avføring, gastritt, kvalme, ubehag i magen. Hjerte/kar: Sinusbradykardi, hetetokt. Hud: Akne, urticaria. Infeksiøse: Influensa. Luftveier: Dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, smerter i ryggen, muskeltretthet, muskelspasmer, muskelsvakhet, smerter i ekstremitetene. Nevrologiske: Svimmelhet, dysgeusi, hodepine, parestesi. Psykiske: Depresjon, insomni, søvnforstyrrelser. Undersøkelser: Økning i ALAT og/eller ASAT, økt alkalisk fosfatase, økt kreatinkinase (CK) i blod, økt GGT, økt leverenzym, unormal leverfunksjonstest, vektøkning. Øvrige: Asteni, fatigue, utilpasshet, ødem. *Ukjent frekvens:* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Pankreatitt, gastroøsofageal reflukssykdom, eruktasjon, oppkast, munntørrhet. Hjerte/kar: Hypertensjon. Hud: Alopesi, utslett, kløe, erythema multiforme, angionevrotisk ødem, bulløs dermatitt, inkl. erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Immunsystemet: Hypersensitivitet, inkl. anafylaksi, angioødem, utslett og urticaria. Infeksiøse: Nasofaryngitt. Kjønnsorganer/bryst: Gynekomasti. Lever/galle: Hepatitt, gallesten, betennelse i gallebærren, kolestase, dødelig og ikke-dødelig leversvikt. Luftveier: Hoste, faryngolaryngealsmerte, epistaksis. Muskel-skjelettsystemet: Myopati/rabdomyolyse, nakkesmerte, hevelse i ledd, myositt, immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM). Nevrologiske: Hypoestesi, amnesi, perifer nevropati. Psykiske: Mareritt. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt, anoreksi, hyperglykemi, hypoglykemi. Undersøkelser: Positiv test på hvite blodceller i urinen. Øre: Tinnitus, hørselstap. Øye: Uklart syn, synsforstyrrelser. Øvrige: Brystsmerter, smerter, perifert ødem, pyreksi, tendonopati, noen ganger komplisert med ruptur. Seksuell dysfunksjon, uvanlige tilfeller av interstitiell lungesykdom (særlig ved langtidsbehandling), diabetes mellitus (frekvens avhenger av tilstedeværelse eller fravær av risikofaktorer (fastende blodsukker ≥5,6 mmol/liter, BMI >30 kg/m^2, forhøyede triglyserider, hypertensjon i anamnesen)) er rapportert ved bruk av noen statiner. **Overdosering/Forgiftning:** Ezetimib: Generelt godt tolerert. Rapporterte bivirkninger har ikke vært alvorlige. Atorvastatin: Grunnet stor proteinbindingsgrad antas hemodialyse ikke å ha effekt. *Behandling:* Symptomatisk og støttende tiltak. Leverfunksjonstester bør utføres og kreatinkinaseniváer i serum monitoreres. Se Giftinformasjonens anbefalinger for ezetimib C10A X09 og atorvastatin C10A A05. **Egenskaper:** *Klassifisering:* HMG-CoA-reduktasehemmer (atorvastatin) i kombinasjon med lipidmodifiserende middel (ezetimib). *Virkningsmekanisme:* Hemmer selektivt absorpsjonen av kolesterol og beslektede plantesteroler i tynntarmen og hemmer endogen kolesterolsyntese. To lipidsenkende stoffer med komplementær virkningsmekanisme. Reduserer forhøyet totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B, triglyserider og non-HDL-kolesterol, og øker HDL-kolesterol via dobbel hemming av kolesterolabsorpsjon og kolesterolsyntese. Ezetimib: Lokaliseres på tynntarmens børstesøm og utfyller effekten av statiner. Reduserer forhøyet totalkolesterol, LDL, apolipoprotein B og triglyserider, øker HDL, uten å påvirke plasmakonsentrasjoner av fettløselige vitaminer (A, D). Atorvastatin: Selektiv konkurrerende hemmer av HMG-CoA-reduktase som er det hastighetsbegrensende enzym i kolesterolsyntesen. Reduserer totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B og triglyserider. I varierende grad øker HDL-kolesterol samt apolipoprotein A1. Endringene er sammenfallende hos pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, ikke-familiære former av hyperkolesterolemi og kombinert hyperlipidemi, inkl. pasienter med ikke-insulinavhengig diabetes mellitus. *Absorpsjon:* Bioekvivalent til tabletter med korresponderende doser av ezetimib og atorvastatin. Ezetimib: Raskt. Konjugeres i stor grad til farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). C_{max} innen 1-2 timer for ezetimibglukuronid og 4-12 timer for ezetimib. Atorvastatin: Raskt. C_{max} innen 1-2 timer. Absorpsjonsgraden øker proporsjonalt med atorvastatindosen. Absolutt biotilgjengelighet ca. 12%, og systemisk tilgjengelighet av HMG-CoA-reduktasehemmeraktivitet er ca. 30%. Lav systemisk tilgjengelighet skyldes presystemisk clearance i gastrointestinal mucosa og/eller hepatisk førstepassasje-metabolisme. *Proteinbinding:* Ezetimib og ezetimibglukuronid hhv. 99,7% og 88-92%. Atorvastatin >98%. *Fordeling:* Atorvastatin: Vd ca. 381 liter. *Halveringstid:* For ezetimib og ezetimibglukuronid, ca. 22 timer. For atorvastatin 14 timer. For HMG-CoA reduktasehemming ca. 20-30 timer. *Metabolisme:* Ezetimib: Primært i tynntarm og lever via glukuronidkonjugering (fase II-reaksjon) med påfølgende utskillelse i galle. Minimal oksidativ metabolisme (fase I-reaksjon). Ezetimib og ezetimibglukuronid utgjør hhv. ca. 10-20% og 80-90% av totalt legemiddel i plasma. Atorvastatin: Via CYP3A4. Ca. 70% av sirkulerende HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet kan tilskrives aktive metabolitter. *Utskillelse:* Ezetimib: Hovedsakelig via feces og urin. Atorvastatin: Primært via gallen. **Pakninger, priser:** ***10 mg/10 mg:*** 30 stk. (blister) kr 449,40. 90 stk. (blister) kr 1185,60. ***10 mg/20 mg:*** 30 stk. (blister) kr 457,00. 90 stk. (blister) kr 1208,50. ***10 mg/40 mg:*** 30 stk. (blister) kr 459,90. 90 stk. (blister) kr 1217,60. ***10 mg/80 mg:*** 30 stk. (blister) kr 476,70. 90 stk. (blister) kr 1267,80. (Priser pr. 28.06.2016). **Sist endret:** 09.06.2016

Refusjonsberettiget bruk: Hyperkolesterolemi: Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med primær hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi som ikke er hensiktsmessig kontrollert med statin alene. Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH): Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer. **Refusjonskode:** *ICPC:* -26 Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon) (212), -27 Betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon). *ICD:* -26 Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon) (212), -27 Betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon). **Vilkår:** 212 Refusjon ytes kun til pasienter med etablert hjertekarsykdom når ezetimib brukes som tillegg til statiner hos pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig kolesterolreduksjon ved behandling med statiner i maksimalt tolererbare doser.

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

Glomerulonefritter

Glomerulonefritter kan føre til endestadium nyresvikt hos mange av pasientene. Også i de tilfellene der glomerulonefritt gir moderat kronisk nedsatt nyrefunksjon, innebærer sykdommen risiko for økt morbiditet og mortalitet hos dem som rammes. Som ved andre autoimmune sykdommer, vil den spesifikke behandlingen med bruk av immunmodulerende terapi også kunne gi alvorlige bivirkninger med risiko for betydelig morbiditet.

Knut Aasarød, overlege og professor. Avdeling for nyresykdommer, St Olavs Hospital og Det medisinske fakultet NTNU

Knut Aasarød

I denne oversikten vil jeg først skrive generelt om glomerulære sykdommer, og så særlig omtale tre primære glomerulonefritter som jeg mener generelle indremedisinere bør ha økt kunnskap om. De sekundære glomerulonefrittene er viktige, og nevnes innledningsvis, men en større omtale av dem får ligge i denne omgangen.

Glomerulonefrittene kan deles inn i to grupper: de *primære*, der kun nyrene er affisert (f.eks. de fleste tilfeller av IgA nefropati, minimal change nefropati, primær membranøs nefropati), og de *sekundære* glomerulonefrittene, der nyrene er inndratt som ledd i en systemsykdom (f.eks. LUPUS, ANCA-assosierte vaskulitter, Henoch Schönlein purpura).

Tabell 1: Nefrotisk eller nefrittisk manifestasjon av glomerulonefritter

HISTOPATOLOGI	NEFROTISK BILDE	NEFRITTISK BILDE
Minimal change nefropati	++++	–
Membranøs nefropati	++++	+
Fokal segmental glomerulosklerose	+++	++
Fibrillær glomerulonefritt	+++	++
Mesangioproliferative nefropati (IgA)	++	++
Membranoproliferativ glomerulonefritt	++	+++
Proliferativ glomerulonefritt (f.eks LUPUS)	++	+++
Akutt diffus proliferativ glomerulonefritt (post infeksiøs)	+	++++
Halvmåne glomerulonefritt (ANCA, AntiGBM)	+	++++

Selv om en slik inndeling er et godt utgangspunkt når man diagnostiserer en nyresykdom, vil ikke nyrebiopsien alene avgjøre om nyresykdommen er primær etter sekundær. Man må derfor lete etter holdepunkt for sykdom i andre organ (hud, ledd, lunger, allmennsymptomer), gjøre utvidet blodprøvescreening, blant annet med infeksjonsimmunologi, og ta blodprøver med tanke på inflammatoriske sykdommer. Generelt kan man si at når nyrene inndras i en systemsykdom, vil sykdommen gå inn i en mer alvorlig fase.

I litteraturen vil man se at begrepene glomerulopati, eller nefropati, og glomerulonefritt ofte brukes om hverandre. Stort sett brukes imidlertid glomerulonefritt om tilstander der betennelses-elementet i glomeruli, ved lysmikroskopi, er dominerende (membranoproliferativ glomerulonefritt, post streptokokk glomerulonefritt, ANCA-assosiert glomerulonefritt), mens glomerulopati/nefropati brukes når betennelsesforandringene ikke er framtredende (IgA nefropati, minimal change nefropati, membranøs nefropati).

Forekomst

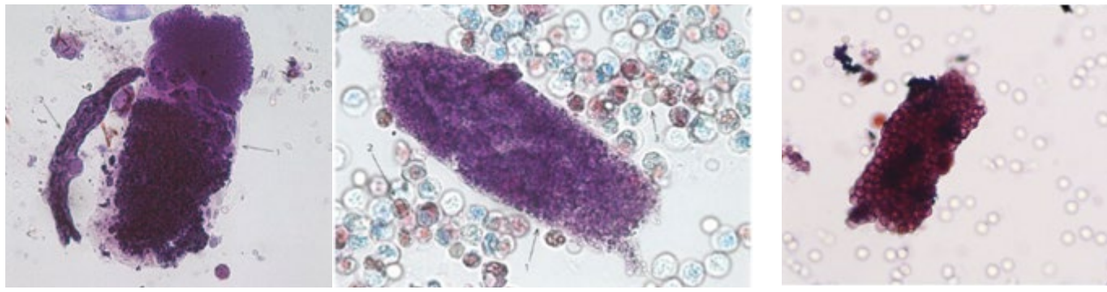
Det er vanskelig å si noe sikkert om forekomsten av glomerulære sykdommer, siden diagnosen er avhengig av at det blir utført nyrebiopsi. Asymptomatiske pasienter blir som regel ikke diagnostisert. Videre varierer bruken av nyrebiopsi land imellom, og også mellom regioner i et enkelt land. Ved Norsk nyrebiopsiregister i Bergen er glomerulonefritter de siste år blitt påvist i ca. 27 % av alle biopsier. I følge Norsk nefrologiregister er primære og sekundære glomerulonefritter årsaken hos hhv 16 % og 3 % av pasientene som utvikler endestadium nyresvikt.

Klinisk presentasjon

Tegn på aktiv glomerulonefritt er hematuri og/eller proteinuri. Er ingen av disse funnene tilstede, vil aktiv glomerulonefritt være lite sannsynlig. Ved urin mikroskopi kan man påvise granulære sylindre, og ved hissig inflammasjon i glomeruli kan man også se erytrocytt-sylindre (figur 1). Nyrefunksjonen, målt som glomerulær filtrasjonshastighet (GFR), kan være normal eller nedsatt Ved **nefrotisk syndrom** er proteinurien betydelig (> 3,5 g/dg) og det er uttalt ødem. Blodtrykket er i tidlig fase ofte normalt og GFR kan være normal. Ved **nefrittisk syndrom** er proteinurien mindre uttalt, det er alltid hematuri, GFR vil være nedsatt og blodtrykket forhøyet (tabell 1). I noen tilfeller blir glomerulær sykdom tilfeldig påvist som mikrohematuri eller lavgradig albuminuri uten at GFR eller blodtrykket er avvikende. Først ved nyrebiopsi vil man kunne påvise den glomerulære sykdommen. Dette sees ofte tidlig i forløpet ved IgA nefropati.

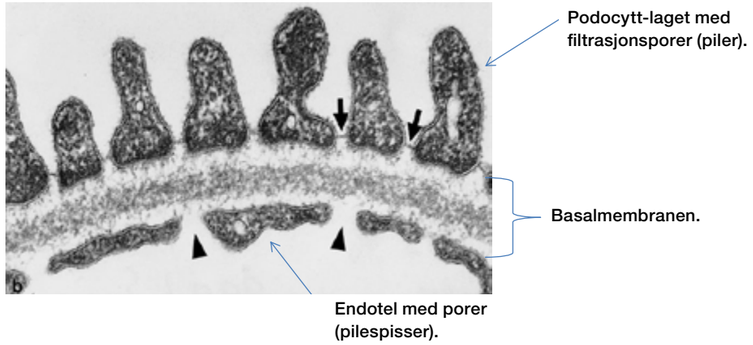
Hematuri, som regel mikroskopisk, og proteinuri skyldes skade på filtrasjonsbarriæren i glomeruli. Ved nefrotisk proteinuri vil det som regel være skade på podocyttene, og ved dominerende hematuri er endotellaget i de glomerulære kapillærene inndratt i en inflammatorisk prosess (figur 2).

Proteinuri er både et tegn på glomerulær sykdom og en risikofaktor for progresjon av nyre-



Figur 1. Urinfunn ved glomerulonefritt. Kornede sylindre (bildene til venstre), og erytrocyttsylinder (høyre). (Bildene av kornede sylindre er hentet fra «Urine Microscopy App» av Heidi Andersen, Diakonhjemmet sykehus, Oslo).

Figur 2. Elektronmikroskopi av filtrasjonsbarriæren i de glomerulære kapillærene. Ved glomerulonefritt vil de tre lagene være skadet i ulik grad. Ved nefrittisk syndrom vil endotellaget være inndratt i en inflammatorisk prosess, og ved nefrotisk syndrom vil det i hovedsak være skade på podocyttene



sykdommen. Filtrasjonsbarriæren i glomeruli vil normalt slippe noe av proteinene over, og det meste blir reabsorbert av cellene i proksimale tubuli og via en lysosomal prosess degradert og omdannet til aminosyrer som på nytt kan gå inn i proteinsyntesen. Denne prosessen har begrenset kapasitet, og stor proteinuri og derav økt reabsorbsjon, vil føre til inflammasjon som i sin konsekvens kan gi fibrotisk omdannelse av tubulusceller og interstitium (1). Uansett hvilken terapi men velger ved de ulike glomerulonefrittene, vil derfor reduksjon av proteinurien være en viktig del av behandlingen. Det gjøres i hovedsak ved å benytte ACE-hemmere eller angiotensin-II reseptor blokkere, men også aldosteron-antagonister har i noen studier vist å kunne redusere proteinuri. Hos pasienter med nedsatt GFR vil det være et element av salt-retensjon som årsak til hypertensjon, og behandling med diuretika er ofte indisert.

IgA nefropati

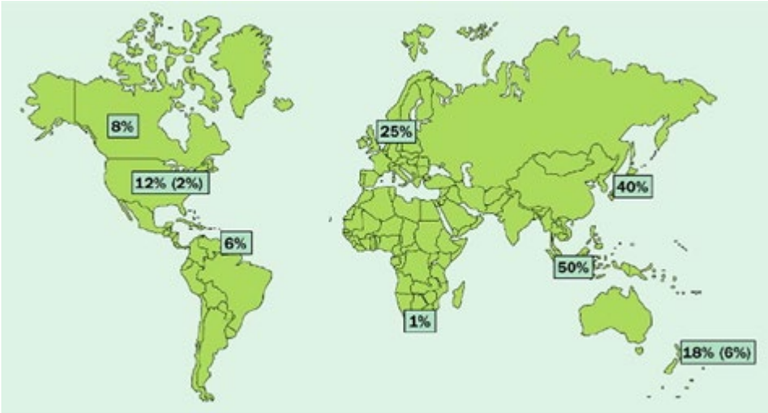
Dette er en undergruppe av mesangio-proliferative glomerulonefritter, og er den hyppigste av alle diagnostiserte glomerulonefritter (figur 3). I Norge blir sykdommen påvist i ca. 14 % av alle nyrebiopsier. I mange tilfeller presenterer den seg som mikroskopisk hematuri, med normal GFR, normalt blodtrykk og minimal albuminuri, men noen ganger er nyrefunksjonen nedsatt, og det er proteinuri og hypertensjon (nefrittisk bilde). Mange pasienter med IgA nefropati kan dessuten fortelle om episoder med mørk urin (makrohematuri) ved interkurrente, virale øvre luftveissymptomer.

Hos pasienter med IgA nefropati har man kunnet påvise defekt glykosylering av en fraksjon av IgA-molekylene. Det dannes immunkomplekser av normale IgA- og IgG molekyler som reagerer med de defekte IgA-molekylene. Immunkompleksene felles ut i mesangieområdet i glomeruli og fører til inflammasjon, bl.a. med komplementaktivering, proliferasjon av mesangieceller og økt mesangial matrix. Defekt glykosylering er imidlertid ikke tilstrekkelig for å få sykdommen, for også hos friske slektninger kan man påvise denne glykosyleringsdefekten uten at det gir sykdomsutvikling, så en «second hit» må åpenbart være tilstede. Diagnosen stilles ved indirekte immunfluoresens i nyrebiopsi der man påviser nedslag av IgA og C3 i mesangie-området .

Hos 20 – 40 % av pasientene vil sykdommen føre til en gradvis forverring av nyrefunksjonen med utvikling av endestadium nyresvikt i løpet av 20 til 25 år. De viktigste risikofaktorene for dette er redusert GFR ved presentasjon, økende proteinuri og høyt blodtrykk. Man har også kunnet påvise at visse histologiske mønstre er risikofaktorer for progresjon av sykdommen (2).

Behandling

Basis for behandling av IgA-nefropati er å redusere proteinurien ved bruk av ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptor blokkere (ATII blokkere). Man doserer til maksimal tolerert dose uavhengig av blodtrykk. Hos pasienter med hypertensjon er reduksjon av blodtrykk til < 130/85mmHg anbefalt (3). Man



Figur 3. Geografisk variasjon av forekomsten av IgA-nefritt. Tallene angir prosent IgA nefritt av alle biopserte med glomerulær sykdom Tallene i parentes indikerer forekomsten hos urbefolkningen i de respektive områder.

må ofte kombinere ACE-hemmere eller ATII blokkere med diuretika eller andre antihypertensiva for å nå behandlingsmålet. Dersom proteinurien fremdeles er over 1g/døgn, og GFR er relativt bevart – GFR > 30 ml/min, vil en 6 mnd. kur med høydose kortikosteroider være den foretrukne behandlingen (4). Denne terapien har vist å redusere proteinurien, men etter en stor europeisk multisenterundersøkelse, er det reist tvil om behandlingen også reduserer progresjonen av nyresvikten (5). Kliniske studier med azatioprin, cyklofosfamid, mykofenolat-mofetil eller rituximab har ikke vist gunstig effekt ved IgA nefropati.

Når man følger pasienter som bare har mikroskopisk hematuri, eller minimal proteinuri, så er det viktig at man kvantiterer protein i urinen, måler blodtrykk og GFR en til to ganger i året i 10 år eller mer. Hypertensjon eller økende proteinuri kan komme seint og innvarsle en mer alvorlig utvikling av sykdommen. Som alle primære glomerulonefritter kan også IgA nefropati residivere etter transplantasjon, men det fører ikke nødvendigvis til tap av transplantatet, og i de tilfeller der graftet tapes, skjer det gjerne seint, etter 10 – 15 år (6)

Minimal change nefropati.
Dette er den vanligste årsaken til nefrotisk syndrom hos barn. Den er en så hyppig årsak i barnealder at man starter prednisolonbehandling uten forutgående nyrebiopsi, og biopserer kun ved residiv eller manglende behandlingseffekt. Hos barn utvikler det nefrotiske syndromet seg relativt raskt, proteinurien er betydelig, ødemene ofte store, og det er hypoalbuminemi og hyperkolesterolemi. Blodtrykk og GFR er normalt.

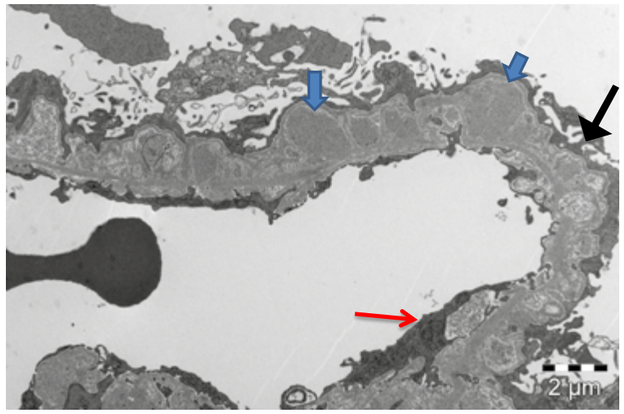
Ved lysmikroskopisk undersøkelse finner man få forandringer i glomeruli, derav navnet. Ved elektronmikroskopi påvises diffus avflating av fotprosessene. Årsaken til sykdommen er ikke klarlagt fullstendig, men er mest sannsynlig en følge av unormal regulering av en undergruppe av T-lymfocytter. Disse T-lymfocytter synes å produsere en permeabilitetsfaktor, sannsynligvis et lymfokin, som skader podocyttene og fører til økt permeabilitet for protein. En støtte for betydningen av T-celler er at kortikosteroider og alkylerende stoffer induserer remisjon svært effektivt. Det er vist at om man transplanterer nyre fra en pasient med minimal change nefropati til en som ikke har sykdommen, så forsvinner proteinurien raskt (7). Dette støtter antakelsen om at det er en permeabilitesfaktor produsert i sirkulasjon hos pasienten som skaper den glomerulære sykdommen. Flere tilstander er assosiert med minimal change nefropati, bl.a. virusinfeksjoner, allergiske reaksjoner, maligne sykdommer (Hodgins sykdom), og bruk av noen medikamenter (bl.a. NSAID, Litium).

Også hos voksne er minimal change nefropati en vanlig årsak til nefrotisk syndrom, men ikke den hyppigste. Sykdommen gir nesten alltid nefrotisk syndrom, svært sjelden isolert lavgradig proteinuri. Hos voksne kan sykdommen en sjelden gang debutere med hypertensjon og nedsatt nyrefunksjon. Årsaken til dette er omdiskutert, men både endret intrarenal hemodynamikk og obstruksjon i tubuli på grunn av proteinutfellinger er foreslåtte mekanismer. Tilstanden er reversibel og minimal change nefropati utvikler seg bare unntaksvis til endestadium nyresvikt.

Behandling
Ved nefrotisk syndrom behandles ødemene med diuretika, vanligvis slyngediuretika og saltrestriksjon. På grunn av endret farmakokinetikk må diuretikadosene ofte økes og noen ganger gis intravenøst. Det er viktig å dosere slyngediuretika 2 – 3 ganger daglig for å motvirke diuretikaresistens (8). Pasienter med nefrotisk syndrom har sekundær hyperkolesterolemi og økt tendens til tromboembolisk sykdom. Dette synes å være mest uttalt ved betydelig hypoalbuminemi, og risikoen øker ved sengeleie og ved intens avvanning. Profylaktisk antikoagulasjon bør i slike situasjoner vurderes. Dersom det nefrotiske syndrom ikke går i remisjon og hyperkolesterolemien vedvarer, anbefales statinbehandling.

Den primære spesifikke behandlingen av minimal change nefropati hos voksne er høydose kortikosteroider (som prednisolon 1 mg/kg/dg) gitt i inntil 16 uker. Dersom proteinurien avtar under behandlingen, reduseres dosen gradvis, men det er vist at for kort varighet av steroidbehandlingen etter sykdomsdebut øker sjansen for residiv. I en studie av 89 voksne som fikk behandling med prednisolon, gikk sykdommen i remisjon hos 60 % etter 8 uker, i 76 % etter 16 uker, og 81 % i løpet av hele studien. Hos de 58 pasientene som responderte på behandlingen hadde 24 % ingen residiv, 56 % hadde ett eller få residiv, mens 21 % hadde hyppige residiv. (9).

Pasienter med hyppige residiv eller som må ha vedlikehold med kortikosteroider, trenger alternativ terapi.



Figur 4. Elektronmikroskopi av kapillærslynge hos pasient med membranøs nefropati og nefrotisk syndrom. Immunkompleksnedslag subepitelialt i basalmembranen(brede blå piler). Endotelcelle (rød pil). Podocytt med avflatete fotprosesser (svart pil). Erytrocytt i lumen. Avdeling for patologi St Olavs Hospital.

> Stor proteinuri og derav økt reabsorbsjon, vil føre til inflammasjon som kan gi fibrotisk omdannelse av tubulusceller og interstitium. Uansett hvilken terapi men velger ved de ulike glomerulonefrittene, vil derfor reduksjon av proteinurien være en viktig del av behandlingen.

Cyklofosfamid, gitt per os (2 mg/kg/dg) i inntil 12 uker har i noen studier vist å gi varig remisjon. Behandlingen startes da gjerne med steroider, som trappes ned mens cyklofosfamid introduseres. Calsineurin-hemmere (cyklosporin, tacrolimus) har i ukontrollerte studier vist å kunne indusere remisjon, men residiv etter seponering er svært vanlig. En strategi kan da være å behandle i 6 mnd. etter remisjon med full dose (Cyklosporin 5 mg/kg/dg), for så å la pasienten stå lenge på en lavere dose. Ulempen med langvarig behandling med calsineurin-hemmere er blant annet fare for utvikling av nyreskade. Denne risikoen synes å være doseavhengig.

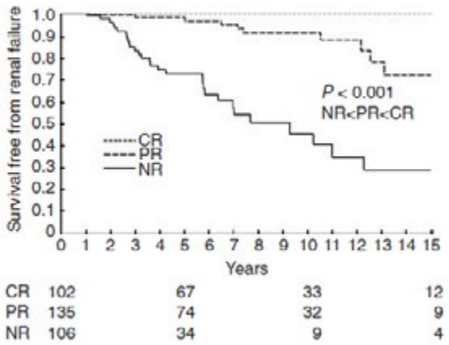
Pasienter som ikke svarer på den initiale behandlingen med kortikosteroider (steroid-resistente), vil også ofte være resistente for andre medikamenter. Det er imidlertid i ukontrollerte studier vist positiv effekt av cyklosporin etterfulgt av mykofenolat mofetil og månedlig pulset cyklofosfamid (10). Det publiseres også stadig små studier og enkeltkasuistikker om vellykket behandling med B-lymfocytt reduserende behandling (rituximab) hos pasienter med steroidavhengig eller steroidresistent minimal change nefropati.

Hos pasienter som er steroidresistente, er det viktig å gjøre rebiopsi. Dette fordi det kan dreie seg om udiagnostisert fokal segmental glomerulosklerose, en glomerulonefritt som krever en noe annerledes behandling.

Membranøs nefropati.
Membranøs nefropati er den hyppigste årsaken til nefrotisk syndrom hos voksne, og forekommer i ca 25 % av tilfellene. Det er imidlertid vist at 10 – 20 % kan ha proteinuri < 2 g/dg, noe som tyder på at forekomsten er underdiagnostisert, siden asymptomatiske pasienter i liten grad blir nyrebiopsert (11). Membranøs nefropati opptrer i sin primære form som følge av antistoff mot visse antigener på podocyttdelen av filtrasjonsmembranen i glomeruli. Det viktigste av disse antistoffene er rettet mot fosfolipase A2 reseptor (PLA2R) (12). Påvisning av antistoffet i nyrebiopsi har sannsynligvis større sensitivitet enn påvisning i serum. Ved lysmikroskopi kan man se fortykket basalmembran, og ved immunfluoresens er det granulære nedslag langs karslyngene, særlig av IgG, svakere av IgA, IgM og C3. Diagnosen stilles sikrest ved elektronmikroskopi der man ser immunkompleksnedslag subepitelialt i glomeruli (figur 4).

Membranøs nefropati kan også forekomme sekundært til en rekke ikke-renale sykdommer, bl.a. SLE, hepatitt B, hepatitt C, medikamenter, kreftsykdommer. Hos eldre med membranøs nefropati er det derfor særlig viktig å gjøre malignitetsutredning før man slår seg til ro med at det dreier seg om primær nyresykdom.

Selv om det i hovedsak er pasienter med primær membranøs nefropati som har antistoff mot PLA2R, vil påvisning av antistoffet som eneste faktor for å skille primær fra sekundær sykdom ikke være tilstrekkelig. Så mange som 64 % av pasienter med membranøs nefropati og hepatitt C eller B, og 25 % av pasienter med kreft og membranøs nefropati er antistoff positive (13). Har man imidlertid påvist primær membranøs nefropati med positivt anti-PLA2R, vil antistoffet kunne brukes i oppfølging av pasienten. Antistoffet synes å bli borte før klinisk remisjon inntreffer, og kan være en indikator på at behandlingen virker. Videre vil påvisning av anti-PLA2R hos en pasient som er i remisjon, og som har vært anti PLA2R negativ, indikere at residiv kan være nært forestående. De fleste pasientene med membranøs nefropati og nefrotisk syndrom har hypoalbuminemi, hyperkolesterolemi og økt forekomst av tromboembolisk sykdom. Flertallet har normal eller lett nedsatt nyrefunksjon, og hypertensjon forekommer i 15 % – 50 % av tilfellene (14). I en meta-analyse av 1189 pasienter med membranøs nefropati, var sannsynligheten for nyreoverlevelse (dvs nyrefunksjon uten behov for dialyse eller trans-



Figur 5. Betydningen av komplett og partiell remisjon for nyreoverlevelse ved membranøs nefropati. Fem av 348 pasienter hadde glomerulær filtrasjonsrate (GFR) under 15 ml/min og ble ekskludert fra studien. CR: komplett remisjon. PR: partiell remisjon. NR: non respondere. Ref 18. Trykkes med tillatelse.

plantasjon), 86 % ved 5 år, 65 % ved 10 år og 59 % etter 15 år (15). Ubehandlet vil ca. 35 % utvikle endestadium nyresvikt etter 10 år, men så mange som 25 % vil gå i komplett remisjon innen 5 år (16). I en italiensk studie av 100 ubehandlede pasienter med membranøs nefropati utviklet 30 % progressive nyresvikt over 8 år. Av de 62 % som debuterte med nefrotisk syndrom, gikk 50 % i spontan remisjon etter 5 år (17).

Behandling

Det at en så stor andel av pasientene går i spontan remisjon, gjør det vanskelig å tolke resultatene av retrospektive behandlingsstudier uten kontrollgrupper, og det gjør det også vanskelig for den enkelte kliniker å vite hvilke av pasientene som vil ha behov for spesifikk immundempende behandling. Et annet vesentlig poeng når man skal tolke resultatene fra studier er at man sannsynligvis må følge pasientene i mange år (10 +) for å kunne si om en behandling er virksom eller ikke. Behandlingsmålet vil være å redusere/eliminere proteinurien og stabilisere GFR. Skulle man ikke oppnå komplett remisjon er det viktig å huske at også partiell remisjon (proteinuri < 3,5 g/døgn) gir god nyreoverlevelse (18) (figur 5)

Graden av proteinuri ved debut av sykdommen synes ikke å være av betydning for langtids nyre-overlevelse, men vedvarende proteinuri > 8 g/dg i minst 6 måneder øker sjansen for å utvikle progressiv nyresvikt betydelig, det samme gjør nedsatt GFR ved debut (15,19). Det anbefales at pasienter med membranøs nefropati observeres med konservativ behandling (ACE-hemmer eller ATII blokker) i 6 mnd. før man starter spesifikk immunmodulerende behandling.

Den til nå best dokumenterte behandlingen ved membranøs nefropati er en seks måneders kur med cyklofosfamid eller klorambucil i kombinasjon med kortikosteroider. Denne behandlingen har vist gunstig effekt på nyreoverlevelse også ved langstidsoppfølging (20). Behandlingsalternativer vil være calsineurin-hemmere og rituximab. Det foregår nå kontrollerte prospektive studer som sammenligner rituximab med tradisjonell behandling, siden rituximab har vist lovende resultater i ukontrollerte studier.

Tendensen til trombo-emboli synes å være større ved membranøs nefropati enn ved andre årsaker til nefrotisk syndrom, og en relativt stor andel av pasientene kan få nyrevenetrombose i forløpet, noe man må tenke på ved rask og uforklarlig forverring av nyrefunksjonen. Når man skal gi antikoagulasjon som primærprofylakse, er omdiskutert. Risikoen synes å være korrelert til serum albumin, mer enn til graden av proteinuri. Det finnes ikke kontrollerte studier, men en retrospektiv studie med lavdose heparin til pasienter med serum albumin < 20 g/l og acetylsalisylsyre 75 mg/dag ved albumin 20 – 30 g/l, syntes å være effektiv og å gi lite komplikasjoner(21).

Oppsummering

Glomerulonefritter er autoimmune sykdommer, der den presise patogenesen ennå ikke er klarlagt. Siden vi ikke vet årsakene til disse sykdommene, vil diagnose og behandling være avhengig av at vi kombinerer resultatet av kliniske undersøkelser, blodprøver og urinprøver, og ikke minst av det nyrebiopien viser. Nyrebiopsi, undersøkt ved lysmikroskopi, immunfluoresens og elektronmikroskopi, er derfor indisert i de fleste tilfeller der man mistenker glomerulonefritt. Basisbehandlingen vil nesten alltid være intensiv blodtrykksbehandling og proteinreduserende behandling. Ut fra klinisk presentasjon og resultatet av nyrebiopsien, vil man så avgjøre valget av immunmodulerende terapi. Det foregår nå en rekke prospektive, kontrollerte studier som forhåpentligvis vil gi oss bedre svar på hvordan vi skal behandle pasienter med glomerulonefritt i framtida.

Referanser

1. Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. N Engl J Med 1998; 339:1448-1456
2. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int 2009;76:534-545
3. KDIGO clinical guidelines for glomerulonephritis. Chapter 10: Immunglobulin A nephropathy. Kidney Int Suppl 2. 2012.:S209-S217
4. Pozzi C, Andrulli S, Del VL, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol 2004;15:157-163
5. Rauen T, Eitner F, Fitzner C et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy N Engl J Med 2015;373:2225-36
6. Moroni G1, Longhi S, Quaglini S, et al. The long-term outcome of renal transplantation of IgA nephropathy and the impact of recurrence on graft survival. Transplant 2013; 28:1305-14
7. C Pru, CM Kjellstrand, RA Cohn, et al. Late recurrence of minimal lesion nephrotic syndrome. Ann Intern Med 1984; 100:69-72
8. Heramb L, Hallan S, Aasarød K. Bruk av diuretika ved nyresykdom. Tidsskr Nor Laegeforen. 2014;134:840-4
9. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. Kidney Int 1986; 29:1215-1223
10. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Madda J. Combination of immunosuppressive agents in treatment of steroid-resistant minimal change disease and primary focal segmental glomerulosclerosis. Ren Fail 2005;27:523-530
11. Mallick NP, Short CD, Manos J. Clinical membranous nephropathy. Nephron 1983; 34:209-219
12. Beck LH Jr, Bonegio, RG Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med. 2009; 361:11-21
13. Larsen CP, Messias NC, Silva FG et al. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. Mod Pathol 2013; 25: 709 – 15.
14. Honkanen E, Tornroth T, Gronhagen R. Natural history, clinical course and morphological evolution of membranous nepphropathy. Nephrol Dial Transplant 1992 (Suppl 1); 7:35 -41.
15. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, et al. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. Am J Kidney Dis 1995; 25:862-875
16. Davison AM, Cameron JS, Kerr DN, et al. The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. Clin Nephrol 1984; 22:61-67
17. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1993; 329:85-89
18. Troyanov S, Wall CA, Miller JA et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of partial remission. Kidney Int 2004;66:1199-1205
19. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. Kidney Int 1992;42:960-966
20. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al.: Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. N Engl J Med 1992; 327:599-603
21. Medjeral-Thomas N, Ziaj S, Condon M, et al. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9:478-483.

Immunterapi mot myelomatose?

I løpet av få år har immunterapi gått fra å være teoretiske spekulasjoner til å revolusjonere behandlingen av enkelte kreftformer. Innen myelomatose har man prøvd forskjellige former for manipulasjon av immunforsvaret, men uten den store suksessen. Nylig er imidlertid dette endret, og man begynner nå å se potensialet for immunterapi også ved denne sykdommen.

Fredrik Schjesvold, PhD, overlege/forsker ved Avdeling for blodsykdommer, OUS, Rikshospitalet og overlege, Bærum sykehus.
Anders Tveita, post.doc., Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, OUS, Rikshospitalet

Man har de siste årene i økende grad blitt oppmerksom på at immunsystemet spiller en viktig rolle i beskyttelse mot kreft. Immunsystemet motvirker utvikling av kreft gjennom en kontinuerlig deteksjon og eliminasjon av malignt transformerte celler; såkalt immunovervåkning. Dette betyr at kreftcellene må motvirke effekten av tumorreaktive immunceller i en grad som tillater fortsatt vekst. Dette skjer bl.a. gjennom endringer i overflatestruktur, samt produksjon av overflatebundne og utskilte immunmodulerende faktorer. Denne typen immunsupprimerende signaler utgjør angrepspunktene for mange av de immunterapeutiske agens som er utviklet de siste årene (f.eks. ipilimumab og nivolumab). Den maligne cellen ved myelomatose er en plasmacelle. Plasmaceller er ende-differensierte B-lymfocytter hvis viktigste jobb er å produsere antistoffer. Gjennom sin sentrale rolle i det adaptive immunsystemet er B-celler spesielt utrustet for aktiv immunmodulering. Ikke overraskende finner man derfor at myelomceller produserer en rekke immunsupprimerende faktorer, deriblant interleukin-10 (IL-10), IL-6 og TGF-beta, samt inhibitoriske overflatemolekyler som PD-L1. Den hyppige forekomsten av anemi og infeksjoner hos pasienter med myelomatose illustrerer myelomcellenes betydelige effekter på hematopoiese, det medfødte, og det adaptive immunsystemet. Dysregulering av immunologiske responser bidrar til økt morbiditet i form av økt risiko for bakterielle og virale infeksjoner, men utgjør sannsynligvis også et vesentlig hinder for effektiv behandling av sykdommen.

Blokkering av PD1/PD-L1-signalering og andre immunsuppressive signalveier ved bruk av antistoffer (såkalte "checkpoint inhibitors") har gitt slående effekter ved enkelte krefttyper(1), og man har håpet at slik behandling ville kunne være virksom også mot B-cellemaligniteter. Vi vil i denne artikkelen gjennomgå noen hovedtrekk i den pågående utviklingen av immunterapi mot myelomatose.

Vaksiner, virus og T-celler

En velprøvd strategi for å fremme immunologiske responser mot myelomatose er *vaksinasjon*. Myelomceller utskiller monoklonalt immunoglobulin (M-komponent) og/eller frie lette kjeder. Disse antistoffene, som også befinner seg på overflaten til myelomcellene, inneholder unike antigenbindende determinanter (idiotoper) som dannes i forløpet av B-celleutviklingen, og utgjør dermed et attraktivt tumorspesifikt angrepspunkt for immunresponser. Vaksiner som inneholder slikt monoklonalt immunglobulin har vært utprøvd i flere formater. Tross en rekke kliniske studier, har resultatene av slik behandling vært skuffende, med begrensede tegn til immunologiske responser og liten effekt på sykdomsforløp (2).

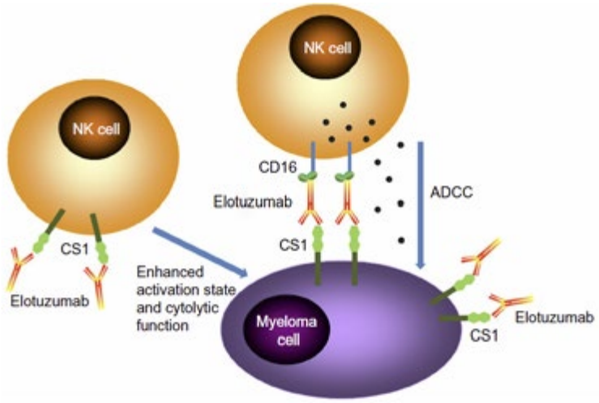
Andre forskningsgrupper har forsøkt bruk av hele tumorceller som substrat for vaksinasjon. En studie fra 2013 benyttet tumorceller høstet i forbindelse med høydosebehandling med autolog stamcelletransplantasjon (HMAS, hvor pasientene etter transplantasjon fikk injisert tumorceller som var fusjonerte med pasientens egne antigenpresenterende celler (3). Pasientene viste økte tegn til immunreaktivitet mot tumorceller etter vaksinasjonen, og man observerte en signifikant reduksjon i restsykdom.

En nyere tilnærming til vaksinasjon, er bruk av såkalte *onkolytiske virus*. Slik behandling innebærer injeksjon av virus som spesifikt infiserer og destruerer tumorceller. Virusmediert drap av tumorceller utløser kraftige immunresponser lokalt i tumorvevet, og vil dermed kunne fungere som en "endogen vaksine". Spesifikk infeksjon av kreftcellene kan oppnås ved uttrykk av tumorbindende antistofffragmenter på viruspartiklene, eller ved andre modifikasjoner som sikrer spesifikt opptak/replikasjon i kreftceller. Denne typen behandling har vist effekt mot en rekke solide tumores, og et HSV-1-virus ble godkjent i USA for behandling av inoperabelt melanom i 2015. Onkolytiske virus har vært rapportert brukt hos enkeltpasienter med behandlingsrefraktær myelomatose med lovende effekter (4). En fase I-studie med bruk av reovirus viste effektiv målstyring av virus til myelomceller, men begrenset lytisk aktivitet og virusreplikasjon (5). Valg av virusstamme og kombinasjon med annen behandling synes å være vesentlig for resultatet av denne typen behandling. Det pågår for tiden tre fase 1- og 2-studier hvor man ser på effekt av ulike meslingvirusstammer som tillegg til konvensjonell behandling mot behandlingsrefraktær myelomatose.

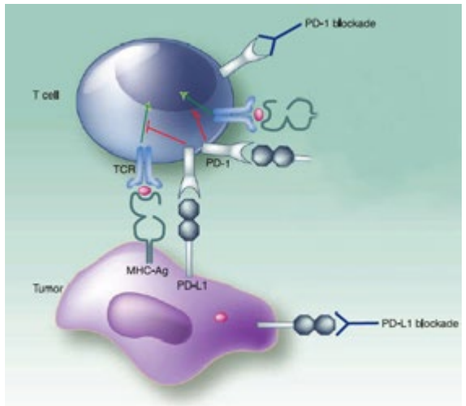
Fredrik Schjesvold

Anders Tveita

> Immunsystemet motvirker utvikling av kreft gjennom en kontinuerlig deteksjon og eliminasjon av malignt transformerte celler; såkalt immunovervåkning.



Figur 1. Elotuzumab binder seg til SLAMF7/CS1 som finnes på NK-celler og myelomceller. Virkningsmekanismen er ikke fullt ut forstått. Modifisert fra Liu et al. Blood and lymphatic cancer: Targets and therapy, 2014.



Figur 2. Mange myelomceller uttrykker PDL1, og kan således hemme T-cellenes aktivitet. Denne interaksjonen hemmes av PD-1/PD-L1-antistoffer.
Fra *www.cancerresearch.org* (modifisert).

Autolog stamcelletransplantasjon
HMAS har i dag en ubestridt plass som del av førstelinjebehandlingen til alle som forventes å tåle det, i praksis de fleste under 70 år. De yngste og sprekeste vil også få en HMAS nr. 2 hvis effekten av den første har en varighet på minst 1-2 år. Kort forklart gjennomføres myelomrettet behandling med en kombinasjon av medikamenter over 3 - 4 måneder, før man gjør et forsøk på stamcellehøsting. Ved vellykket høsting vil det omtrent en måned senere gis en myeloablativ (høy-)dose cellegift, med påfølgende infusjon av stamcellene, som så gjenbygger blodets og benmargens bestanddeler. Høsting av stamceller til HMAS skjer i dag i hovedsak ved oppsamling av perifert blod etter G-CSF-mediert mobilisering av stamceller til blodbanen. Produktet som tilbakeføres vil derfor inneholde et varierende antall T-celler. Enkelte studier har funnet en korrelasjon mellom andelen av T-lymfocytter i transplantatet og behandlingsresultat etter HMAS. På bakgrunn av dette har det vært spekulert i at autolog stamcellebehandling kan innbefatte et element av T-celleterapi. Den myeloablative kjemoterapien som gis før tilbakeføring av stamceller resulterer i en lymfopeni som vedvarer inntil transplantatet har reetablert seg. Når T-celler administreres til pasienter med lymfopeni, ser man en økt overlevelse og ekspansjon av de overførte cellene (6). Ved de fleste former for T-celleterapi forbehandler (prekondisjonerer) man derfor pasienten gjennom subletal bestråling eller lymfodepleterende kjemoterapi (f.eks. HMAS) for å potensere effekten. I proof-of-principle-studier har man foretatt pneumokokkvaksinasjon av myelomatosepasienter planlagt for HMAS-behandling, og samlet T-celler i forbindelse med stamcellehøsting. Ved tilbakeføring etter HMAS ser man en rask og sterk oppvekst av pneumokokk-spesifikke T-celler i pasientene (7). Autolog stamcelleterapi ser derfor ut til å være godt forenlig med introduksjon av T-celleterapi. Dersom man kan identifisere og samle tumorspesifikke T-celler før HMAS-behandling, er det derfor tenkelig at reintroduksjon av disse, sammen med stamcellene, kan gi en kraftig anti-tumorrespons mot gjenværende myelomatoseceller. Likeledes kan HMAS-behandling være et gunstig tidspunkt for behandling med CAR T-celler (se avsnitt under). Prekliniske studier antyder at affisert beinmarg fra myelomatosepasienter inneholder tumorspesifikke T-celler som kan ekspanderes i laboratoriet (8), og nylige resultater fra en pågående klinisk studie viser at behandling med beinmargsinfiltrerende T-celler 3 dager etter HMAS-behandling synes å kunne ha en signifikant effekt på progresjonsfri overlevelse (9). Disse resultatene aktualiserer spørsmålet om hvorvidt konvensjonell HMAS-terapi har et immunterapeutisk aspekt, og viser potensialet for en forsterkning av effekten av slik behandling.

Allogen stamcelletransplantasjon
Allogen stamcelletransplantasjon (allo-tx), en terapi der stamceller overføres fra en person til en annen, ble utviklet mellom 1950 og 1980 av E. Donnall Thomas ved Fred Hutchinson Cancer Research Center, og ble den første etablerte immunterapien. Thomas fikk senere Nobelprisen for dette, og per i dag gjøres det i overkant av 100 slike behandlinger i Norge hvert år. Metodens langvarige effekt antas å basere seg på at immunceller fra donor gjenkjenner kreftcellene som fremmede, og klarer å eliminere (ev. kontrollere) disse på ubestemt tid. I motsetning til deres etablerte rolle i behandling av andre hematologiske sykdommer, både maligne og ikke-maligne, er indikasjonen for allogen transplantasjon ved behandling av myelomatose frem til nå ikke avklart. Studier har vist uakseptabel høy mortalitet (10) og forekomst av tilbakefall (11), men samtidig vist langvarige responser hos enkelte pasienter. For å redusere morbiditeten har man forsøkt å redusere intensiteten av cellegiftbehandlingen i forkant av transplantasjonen (non-myeloablativ transplantasjon), samt å kombinere behandlingen med autolog transplantasjon (med stamceller fra pasienten selv). Flere randomiserte studier har blitt gjort, men med sprikende resultater (12-14). Introduksjonen av et kroppsfremmed immunforsvar ved allo-tx innebærer også varierende grad av immunresponser mot normalt vev, og "graft versus host disease" (GVHD) er en viktig årsak til behandlingsmortalitet og skaper problematiske komplikasjoner. Vedlikeholdsbehandling etter allo-tx har vært forsøkt for å forhindre tilbakefall av myelomatosen, både med bortezomib og lenalidomide (15). Bortezomib later til å ha en viss begrensende effekt på GVHD. Lenalidomide kan forverre GVHD, samtidig som det øker den immunologiske responsen mot myelomcellene.

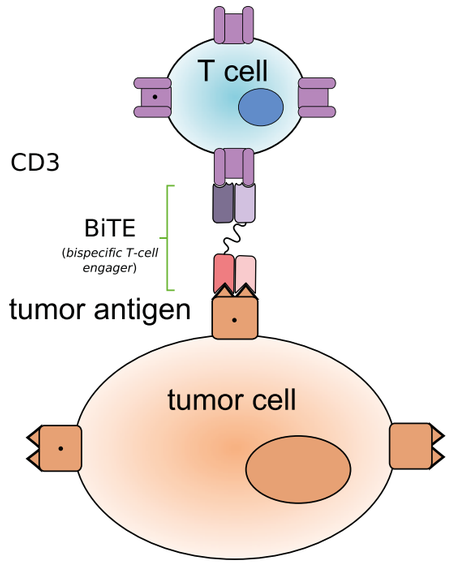
Behandling med allo-tx ved diagnosetidspunktet er lite vanlig, men kan vurderes tidlig hos unge pasienter med ekstremt aggressiv sykdom eller plasmacelleleukemi hvor sykdommen responderer godt på initial behandling. Den vanligste indikasjonen finnes hos unge pasienter som har hatt et raskt tilbakefall etter HMAS, og hvor man etter å ha fått god respons på sykdommen trenger en potensielt varig konsoliderende behandling (16). Etter gjentatte tilbakefall er allo-tx ikke et aktuelt behandlingsalternativ (17).

IMiDs
Thalidomid og derivater av dette omtales med fellesbetegnelsen IMiDs (Immunomodulatory drugs). Per i dag omfatter gruppen, i tillegg til thalidomid, de to preparatene lenalidomid og pomalidomid. Lenalidomid brukes i Norge hos mer eller mindre alle pasienter enten i førstelinjebehandling eller ved første tilbakefall. Pomalidomid er det eneste medikamentet mot myelomatose som har vist signifikant effekt på overlevelse ved tilbakefall etter behandling med bortezomib (en proteasomhemmer) og lenalidomid.

Man har nylig funnet at IMiDs virker gjennom binding til proteinet cereblon, og at dette leder til nedregulering av transkripsjonsfaktorer (Ikaros og Aiolos), som er sentrale for vekst av plasmaceller, og derved hemmet vekst av myelomcellene. I tillegg har IMiDs tydelige direkte effekter på immunsystemet. De fremmer dannelse av interferon-produserende T-celler (Th1 celler), hemmer regulatoriske T celler, og gir redusert uttrykk av den immundempende faktoren PD-1 på T-cellenes overflate (18). En del av basisen for dette synes å være at Ikaros undertrykker produksjon av IL-2, som er en viktig vekstfremmende faktor for T-celler. IMiD-mediert nedregulering av Ikaros gir derfor økt proliferasjon av flere typer lymfocytter (NK, NKT, Th-celler) som kan hemme tumorceller (19). Hvor viktig denne immunaktiveringen er for IMiDenes kliniske effekt er uavklart; et interessant poeng i denne sammenheng er at kombinasjonsbehandling med lenalidomid og antistoffet elotuzumab (som aktiverer NK-celler) viser seg å kunne ha effekt hos pasienter som ikke har effekt av monoterapi med elotuzumab eller lenalidomid (se neste avsnitt). Det samme gjelder for kombinasjoner av lenalidomid og PD-1-hemmere (se neste avsnitt).

Antistoffer
I mange år har myelomatoselegene misunt lymfomlegene deres rituximab, et monoklonalt antistoff med potent effekt på kreftsykdommen samt beskjedne bivirkninger. Tiden virker nå å ha kommet for lignende behandlingsalternativer for myelomatose. To antistoffer er nylig godkjent av det Europeiske «legemiddelverket» (European Medicines Agency – EMA); elotuzumab og daratumumab.

Elotuzumab (Figur 1) er rettet mot SLAMF7 (tidligere CS1), som tilhører en familie av lymfocytt-aktiverende overflatereseptorer som er tilstede på blant andre plasmaceller, NK-celler, samt aktiverte monocytter(20). Antistoffet tar ikke livet av myelomceller direkte (og er ikke effektivt som monoterapi), men virker via NK-mediert aktivering av ADCC (antibody-dependent-cell-mediated-cytotoxicity), samt gjennom blokkering av interaksjonen mellom myelomatoseceller og mikromiljøet i benmargen. Eloquent-2 var en klinisk studie som sammenlignet lenalidomid(Revlimid)-dexametason (Rd) med og uten elotuzumab. Studien viste en betydelig økning av progresjonsfri overlevelse, og foreløpige tall viser signifikant økning i totaloverlevelse (21). På denne bakgrunn er nå elotuzumab godkjent i Europa og USA for behandling av tilbakefall av myelomatose, og får markedsføringstillatelse i Norge i løpet av året. Medikamentet gir veldig liten tilleggstoksisitet.

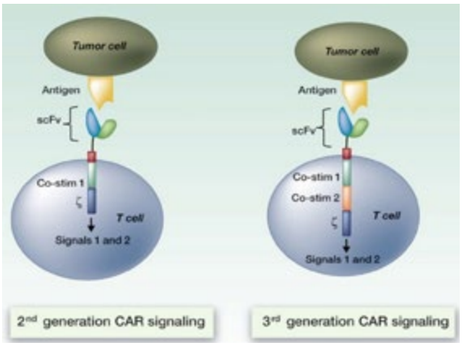


Figur 3. Et syntetisk produkt av to antistoffenheter binder sammen T-celler og målcellen og aktiverer T-celledrap.
Fra *en.wikipedia.org*.

Daratumumab er det andre antistoffet som er godkjent i Europa/USA for behandling av myelomatose, og er på mange måter mer likt rituximab. Den gjenkjenner CD38, som er en relativt selektiv markør for plasmaceller. Binding induserer celledød på ulike måter, bl.a. via komplementaktivering (Complement-dependent cytotoxicity – CDC), uavhengig av andre celletyper (22), men også ADCC via mange typer effektorceller. I motsetning til elotuzumab har daratumumab god effekt i monoterapi hos behandlingsrefraktære pasienter (23). Dette ligger til grunn for godkjenningen som foreligger i Europa per i dag, og som

snart kommer i Norge, sannsynligvis tidlig høst 2016. Også i likhet med rituximab gir daratumumab primært infusjonsrelaterte bivirkninger, og mange pasienter må innlegges i forbindelse med første administrasjon. Bortsett fra dette er det så langt observert beskjedne bivirkninger av behandlingen. I tillegg til den nåværende godkjenningen, ble det på to kongresser i juni (16) presentert data fra to store studier der man sammenlignet tilbakefallsbehandling med bortezomib-dexametason (Vd) med og uten daratumumab (Palumbo et al., EHA 2016, abstrakt LB2236), og Rd med og uten daratumumab (Dimopoulos et al., EHA 2016, abstrakt LB2238). Begge studier viste data som antyder at daratumumab om ikke alt for lenge (2017-18?) kan forventes å få en sentral plass også ved behandling i tidligere faser av behandlingsforløpet.

PD-1/PD-L1-hemmere (Figur 2). Blokkerende antistoffer mot den immunosuppressive overflatereseptoren PD-1 eller dens bindingspartner PD-L1 har gitt lovende resultater i prekliniske studier, og er gjenstand for klinisk utprøvning ved mange krefttyper, også myelomatose (se under introduksjonen i denne artikkelen). De første studiene av PD-1-hemmere i myelomatose benyttet nivolumab i monoterapi, og dette ga liten eller ingen effekt på sykdomsprogresjon hos pasienter med tilbakefall (24). Kombinert med lenalidomid, som også har effekter på immunsystemet (se over), har man imidlertid sett tegn til synergistisk effekt ved bruk av en annen PD-1-hemmer (pembrolizumab) hos pasienter som i utgangspunktet var refraktære mot lenalidomid. Disse dataene ble publisert på en kongress i 2015 (San Miguel et al., ASH 2015, abstrakt 505), og har dannet grunnlaget for pågående fase-III-studier for pembrolizumab i kombinasjon med IMIDs (NCT02576977, NCT02579863, NCT02289222). Både nivolumab og durvalumab (PD-L1-hemmer) inngår også i kliniske studier på myelomatose i ulike kombinasjoner.



Figur 4. T-cellereseptoren er bundet til en ekstracellulær antistoffenhet, som gjør at T-celler kan aktiveres av ekstracellulære antigen. "Generasjonene" defineres av graden av intracellulær aktivering denne gjenkjennelsen skaper. Fra *www.cancer.org*.

Moderne T-celle-behandlinger

Som et alternativ til konvensjonell antistoffbehandling er det utviklet en rekke agens hvor antistoffenes spesifisitet utnyttes på nye måter, ofte gjennom overstyring av normale immunresponser. Blant annet kan man ved å føye sammen den antigenbindende delen av to eller flere ulike antistoffer danne relativt små molekyler som binder kombinasjoner av målstrukturer. Et eksempel på dette er såkalte BiTEs («Bi-specific T-cell engager») (Figur 3). Her er et tumorspesifikt antistoffragment bundet til et antistoffragment som binder og aktiverer T-celler. BiTEs danner dermed en kunstig bro mellom tumorceller og T-celler, og kan på denne måten gi en lokal T-celleaktivering uavhengig av normale regulatoriske mekanismer og antigen-presentasjon. BiTEs spesi-fikke for CD19 har vist lovende effekter i behandling av non-Hodgkins lymfom og akutt lymfatisk leukemi. Tilsvarende strategier for behandling av myelomatose har vist gode effekter i prekliniske studier (25).

T-celler genetisk modifisert til å *uttrykke* kimære antigen-reseptorer (CAR T-celler) representerer et av de største gjennombruddene innen immunterapi de siste årene (Figur 4), og har vært vist å kunne indusere komplett remisjon av behandlingsrefraktær sykdom hos selekterte pasienter med akutt leukemi og en del andre maligniteter. Grunnprinsippet i slik behandling er konstruksjon av en kunstig overflatereseptor som inneholder den antigen-bindende delen av et tumorspesifikt antistoff og det intracellulære signaleringsapparatet til en T-cellereseptor (oppsummert i (26)). Ved å sette inn slike molekyler i T-celler fra pasienten overstyres normal regulering av T-celleaktivering, og man oppnår potente immunresponser mot kreftcellene. Fordi en slik reseptor ikke er begrenset av HLA-klasse vil en og samme kimære reseptoren kunne benyttes hos alle pasienter. En hovedutfordring i utvikling av CAR T-celler er å identifisere overflatemolekyler som er uttrykt i tilstrekkelig omfang på tumorcellene til at man oppnår en effektiv eliminasjon av disse, samtidig som de ikke uttrykkes på andre typer celler i en grad som gir omfattende vevsskade.

En rekke myelomspesifikke CAR T-celler (CARs) er under utprøving, med spesifisitet for bl.a. CD38, SLAMF7 og BCMA. Særlig BCMA-spesifikke CARs har fått oppmerksomhet, og preliminære data fra en fase I-studie på tilbakefallspasienter antyder en doseavhengig anti-tumoreffekt, med en tilsvarende økning i bivirkninger med økende dose (Ali et al., ASH 2015, abstrakt LBA-1). Det er også igangsatt en fase I-studie hvor man benytter CARs hvor antigengjenkjennelsen skjer via en reseptor som vanligvis benyttes av NK-celler (NKG2D), og som gjenkjenner en klasse av molekyler som uttrykkes ved cellulært stress (Nikiforow et al., ASCO 2016, abstrakt TPS3102). Resultatene fra disse studiene vil være av stor verdi i å etablere gjennomførbarhet og praktisk implementering av T-celleterapi i behandling av myelomatose. Det synes nærliggende å forvente at den betydelige interessen for utvikling av antistoffmediert behandling mot myelomatose (se forrige avsnitt) også vil kunne bidra til nye CAR T-cellevarianter med økt effektivitet og spesifisitet.

Studier i Norge – preklinisk

Immunologimiljøet ved Rikshospitalet har gjennom flere år arbeidet med dyremodeller hvor man studerer ulike aspekter av T-cellemediert immunterapi mot myelomatose, inkludert kombinasjonsbehandling med checkpointhemmere samt konvensjonelle cytostatika. I tett samarbeid med hematologiavdelingen samles det inn beinmargsprøver fra myelomatosepasienter for å undersøke muligheter for human ekstensjon av resultatene fra slike studier. Ved å studere det naturlige samspillet mellom myelomceller og immunceller lokalt i beinmargsmiljøet forsøker vi å forstå hvilke immunmodulerende faktorer som er aktive og som dermed er til hinder for immunmediert drap av kreftcellene. Et fokus i dette arbeidet er strategier for ekspansjon av tumorspesifikke T-celler fra beinmarg for bruk i immunterapeutiske intervensjoner. Ved NTNU foregår en omfattende biobanking av klinisk prøvemateriale fra myelomatosepasienter.

> Introduksjonen av nye prinsipper som checkpointhemmere, CAR T-celler og andre metoder for manipulasjon av immunsystemet gir grunn til entusiasme og optimisme knyttet til behandlingen av myelomatose.

Studier i Norge – klinisk

Per i dag har vi to studier med checkpointhemmere gående i Norge. Begge studier randomiserer mellom pembrolizumab (en PD1-hemmer) sammen med standardbehandling og bare standardbehandling. Til pasienten som ikke har fått behandling før, og som ikke er aktuelle for HMAS gir vi lenalidomide-dexamethason (Rd) som standardbehandling, og til pasienter som har fått minst to tidligere linjer gir vi pomalidomide-dexametason (Pd). I den første studien er vi det største studiesenteret i Europa, og gir for første gang denne typen behandling til myelomatosepasienter i Norge. Høsten 2016 startet vi en ny studie der nivolumab (også en PD1-hemmer), vil bli testet ut i en lignende studie, men der en undergruppe av pasientene også vil få elotuzumab (se under antistoffer ovenfor).

Oppsummering

Ut fra de resultater som foreligger per i dag har ikke immunterapi gitt samme suksess ved behandling av myelomatose som man har sett for en del solide tumores, men gjennom gryende kunnskap om kombinasjoner med andre medikamenter kan man likevel skimte kimen til en kommende revolusjon innen dette feltet. Gradvis har man kommet til erkjennelsen av at allerede etablert behandling delvis virker via immunforsvaret, slik tilfellet er for IMiD'er. Vi har det siste året også sett at «passiv» immunterapi med antistoffer er godkjent av FDA og EMA. Ettersom immunterapi i stor grad retter seg mot immunceller snarere enn kreftcellene i seg selv, er potensialet for bred applikasjon på tvers av ulike grupper av maligniteter adskillig større enn for konvensjonell kreftterapi. Introduksjonen av nye prinsipper som checkpointhemmere, CAR T-celler og andre metoder for manipulasjon av immunsystemet gir grunn til entusiasme og optimisme knyttet til behandlingen av myelomatose. På Rikshospitalet har vi et voksende studiesenter som er på immunterapi både preklinisk og i kliniske studier. Sannsynligvis står vi foran store endringer i både behandling av og prognose for denne pasientgruppen.

Referanser

1. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39.
2. Rasmussen T, Hansson L, Osterborg A, Johnsen HE, Mellstedt H. Idiotype vaccination in multiple myeloma induced a reduction of circulating clonal tumor B cells. Blood. 2003;101(11):4607-10.
3. Rosenblatt J, Avivi I, Vasir B, Uhl L, Munshi NC, Katz T, et al. Vaccination with dendritic cell/tumor fusions following autologous stem cell transplant induces immunologic and clinical responses in multiple myeloma patients. Clin Cancer Res. 2013;19(13):3640-8.
4. Russell SJ, Federspiel MJ, Peng KW, Tong C, Dingli D, Morice WG, et al. Remission of disseminated cancer after systemic oncolytic virotherapy. Mayo Clin Proc. 2014;89(7):926-33.
5. Sborov DW, Nuovo GJ, Stiff A, Mace T, Lesinski GB, Benson DM, Jr., et al. A phase I trial of single-agent reolysin in patients with relapsed multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2014;20(23):5946-55.
6. Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, Micallef IN, Johnston PB, Gastineau DA, et al. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma: a prospective study. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(7):807-16.
7. Rapoport AP, Stadtmauer EA, Aqui N, Badros A, Cotte J, Chrisley L, et al. Restoration of immunity in lymphopenic individuals with cancer by vaccination and adoptive T-cell transfer. Nat Med. 2005;11(11):1230-7.
8. Dhodapkar MV, Krasovsky J, Olson K. T cells from the tumor microenvironment of patients with progressive myeloma can generate strong, tumor-specific cytolytic responses to autologous, tumor-loaded dendritic cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(20):13009-13.
9. Noonan KA, Huff CA, Davis J, Lemas MV, Fiorino S, Bitzan J, et al. Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable antitumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. Sci Transl Med. 2015;7(288):288ra78.
10. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. J Clin Oncol. 2006;24(6):929-36.
11. Kumar S, Zhang MJ, Li P, Dispenzieri A, Milone GA, Lonial S, et al. Trends in allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: a CIBMTR analysis. Blood. 2011;118(7):1979-88.
12. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E, 3rd, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. Lancet Oncol. 2011;12(13):1195-203.
13. Giaccone L, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, Allione B, et al. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. Blood. 2011;117(24):6721-7.
14. Gahrton G, Iacobelli S, Bjorkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. Blood. 2013;121(25):5055-63.
15. Alsina M, Becker PS, Zhong X, Adams A, Hari P, Rowley S, et al. Lenalidomide maintenance for high-risk multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(8):1183-9.
16. Kroger N, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Sayer HG, Renges H, Zabelina T, et al. Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. Blood. 2002;100(3):755-60.
17. Freytes CO, Vesole DH, LeRademacher J, Zhong X, Gale RP, Kyle RA, et al. Second transplants for multiple myeloma relapsing after a previous autotransplant-reduced-intensity allogeneic vs autologous transplantation. Bone Marrow Transplant. 2014;49(3):416-21.
18. Luptakova K, Rosenblatt J, Glotzbecker B, Mills H, Stroopinsky D, Kufe T, et al. Lenalidomide enhances anti-myeloma cellular immunity. Cancer Immunol Immunother. 2013;62(1):39-49.
19. Acebes-Huerta A, Huergo-Zapico L, Gonzalez-Rodriguez AP, Fernandez-Guizan A, Payer AR, Lopez-Soto A, et al. Lenalidomide induces immunomodulation in chronic lymphocytic leukemia and enhances antitumor immune responses mediated by NK and CD4 T cells. Biomed Res Int. 2014;2014:265840.
20. Collins SM, Bakan CE, Swartzel GD, Hofmeister CC, Efebera YA, Kwon H, et al. Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC. Cancer Immunol Immunother. 2013;62(12):1841-9.
21. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015;373(7):621-31.
22. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. J Immunol. 2011;186(3):1840-8.
23. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10027):1551-60.
24. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. J Clin Oncol. 2016.
25. Ramadoss NS, Schulman AD, Choi SH, Rodgers DT, Kazane SA, Kim CH, et al. An anti-B cell maturation antigen bispecific antibody for multiple myeloma. J Am Chem Soc. 2015;137(16):5288-91.
26. Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(6):370-83.

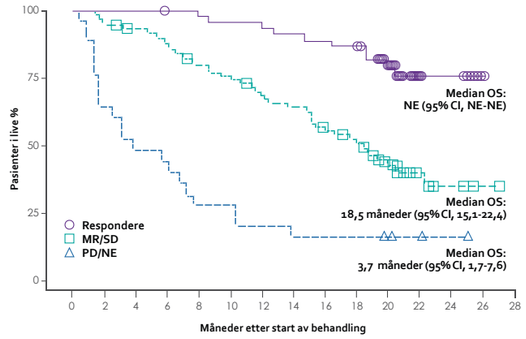
NYHET

DARZALEX®▼
daratumumab
konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Nå godkjent for behandling av myelomatose[1]

En kombinert analyse av pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose viste følgende[2]:

(N=148, median oppfølgingstid 20,7 måneder, median 5 tidligere behandlinger, 86,5 % dobbeltrefraktære overfor PI og IMiD)



OS: totaloverlevelse, CI: konfidensintervall, MR: minimal respons, SD: stabil sykdom, PD: progressiv sydom, NE: ikke evaluerbar

- **20,1 måneder** median totaloverlevelse (OS)
- **31,1 %** total responsrate (ORR)
- **52 %** minimal respons (MR) eller stabil sykdom (SD)
- **7,6 måneder** median responsvarighet (DoR)

Indikasjon: DARZALEX som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon: *Kontraindikasjoner:* overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene. *Bivirkninger:* de hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 20 %) er infusjonserlaterte reaksjoner (IRR), fatigue , pyreksi , hoste, kvalme, ryggsmerter , øvre luftveisinfeksjon, anemi, nøytropeni og trombocytopeni. *Dosering og administrasjonsmåte:* gis som intravenøs infusjon og skal administreres av helsepersonell med tilgjengelige ressurser for resuscitering. Anbefalt dose er 16 mg/kg kroppsvekt. *Infusjonsrelaterte reaksjoner:* det bør gis pre- og post-infusjonsmedisinering for å redusere risikoen for IRR, som ble rapportert hos ca. halvparten av pasientene. Infusjonen skal avbrytes ved enhver IRR, uavhengig av alvorlighetsgrad. *Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test):* DARZALEX kan medføre positiv indirekte Coombs test. Pasienter bør typebestemmes og screenes før oppstart. Ved planlagt transfusjon skal blodtransfusjonssenteret gjøres oppmerksom på denne interferensen med indirekte antiglobulintester. Ved akutt transfusjon kan det gis ikke-kryssmatchede ABO/RhD-kompatible erytrocytter i henhold til lokal blodbankpraksis. *Interferens med bestemmelse av komplett respons:* DARZALEX kan interferere med måling av endogent M-protein og bestemmelse av komplett respons og sykdomsprogresjon hos enkelte pasienter med IgG-kappa myelomprotein.

Les fullstendig preparatomtale før forskrivning av DARZALEX.

1. Darzalex preparatomtale (SPC), kap. 4.1. Oppdatert 05/2016.
2. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood First Edition Paper, prepublished online May 23, 2016; DOI 10.1182/blood-2016-03-705210.

Janssen-Cilag AS Postboks 144, NO-1325 Lysaker, Norway
Tel +47 24 12 65 00, Fax +47 24 12 65 10, www.janssen.com/norway

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

PHNOR/DAR/0916/0008 JC-160436-1

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.

Darzalex «Janssen
C Antineoplastisk middel, monoklonalt antistoff. ATC-nr.: L01X C24
KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning *20 mg/ml:* *Hvert hetteglass inneh.:* Daratumumab 100 mg, resp. 400 mg, eddiksyre, mannitol, polysorbat 20, natriumacetattrihydrat, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker til 5 ml, resp. 20 ml. **Indikasjoner:** Som monoterapi til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling. **Dosering:** Skal administreres av helsepersonell, i et miljø med tilgjengelige ressurser for gjenopplivning. Det bør gis pre- og post-infusjons-medisinering for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR). ***Voksne inkl. eldre:*** Anbefalt dose er 16 mg/kg kroppsvekt gitt som i.v. infusjon iht. følgende doseringsplan:

Tabell 1:

Plan	Uke
Hver uke	Uke 1-8
Hver 2. uke	Uke 9-24
Hver 4. uke	Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon

Etter fortynning skal daratumumabinfusjonen gis i.v. med passende innledende infusjonshastighet, se tabell 2 nedenfor. Gradvis økning av infusjonshastighet bør overveies kun dersom forrige infusjon med daratumumab ble godt tolerert som definert i tabell 2.

Tabell 2:

	Fortyn-ningsvolum	Innledende infusjonshastighet (1. time)	Gradvis økning av infusjonshastighet	Maks. infusjonshastighet
1. infusjon	1000 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
2. infusjon[1]	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Påfølgende infusjoner[2]	500 ml	100 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time

1 Modifisert hastighet bør kun brukes hvis 1. infusjon ble godt tolerert, definert som fravær av grad ≥1 IRR de første 3 timene.
2 Modifisert hastighet bør kun brukes hvis første 2 infusjoner ble godt tolerert, definert som fravær av grad ≥1 IRR ved endelig infusjonshastighet ≥100 ml/time.

Håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner: Pre-infusjonsmedisinering bør gis for å redusere risikoen for IRR. Ved enhver IRR, uavhengig av grad, skal daratumumabinfusjonen avbrytes umiddelbart og symptomer håndteres. Håndtering av IRR kan også kreve reduksjon av infusjonshastighet eller seponering som beskrevet nedenfor: Grad 1-2 (mild til moderat): Straks pasienten er stabil bør infusjonen gjenopptas med maks. halvparten av hastigheten hvor IRR oppsto. Hvis pasienten ikke får flere IRR-symptomer, kan økning av infusjonshastigheten gjenopptas med passende økninger og intervaller (se tabell 2). Grad 3 (alvorlig): Dersom intensiteten av IRR faller til grad ≤2 kan det overveies å starte infusjonen igjen med maks. halvparten av hastigheten hvor reaksjonen oppsto. Hvis pasienten ikke får flere symptomer, kan økning av infusjonshastigheten gjenopptas med passende økninger og intervaller (se tabell 2). Prosedyren over bør gjentas ved ev. tilbakefall av grad 3-symptomer. Daratumumab skal seponeres permanent ved infusjonsrelatert symptom grad ≥3 ved påfølgende infusjon. Grad 4 (livstruende): Behandling skal seponeres permanent. *Anbefalte samtidige legemidler:* Pre-infusjonsmedisinering for å redusere risikoen for IRR bør gis til alle pasienter ca. 1 time før hver daratumumabinfusjon som følger: I.v. kortikosteroid (100 mg metylprednisolon, eller en likeverdig dose av et kortikosteroid med middels eller lang virketid), og oralt antipyretikum (650-1000 mg paracetamol), og oralt eller i.v. antihistamin (25-50 mg difenhydramin eller likeverdig). Etter den 2. infusjonen kan dosen av i.v. kortikosteroid reduseres (60 mg metyl-prednisolon) basert på legens vurdering. *Post-infusjonsmedisinering:* Til forebygging av forsinket IRR bør et oralt kortikosteroid (20 mg metylprednisolon eller likeverdig dose av et kortikosteroid i samsvar med lokal standardbehandling) gis på hver av de 2 dagene etter alle infusjoner (med oppstart dagen etter infusjonen). I tillegg bør det ved anamnese med obstruktiv lungesykdom overveies å bruke post-infusjonsmedisinering som omfatter bronkodilatatorer med kort og lang virketid og inhalasjonssteroider. Dersom pasienten ikke får vesentlige IRR etter de første 4 infusjonene, kan legen velge å seponere inhalert post-infusjonsmedisinering. *Profylakse mot herpes zoster-virusreaktivering:* Antiviral profylakse bør overveies. ***Glemt dose:*** Dersom en planlagt dose ikke gis, skal dosen gis så snart som mulig og doseringsplanen justeres deretter, slik at behandlingsintervallet opprettholdes. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ikke undersøkt. Dosejustering ikke nødvendig ved lett nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin [TB] 1-1,5 × øvre normalgrense [ULN] eller ASAT >ULN). Ingen doseringsanbefalinger kan gis ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (TB > 1,5 × ULN og enhver ASAT). *Nedsatt nyrefunksjon:* Ikke undersøkt. Dosejustering ikke nødvendig. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen data. ***Tilberedning/Håndtering:*** For instruksjoner vedrørende fortynning, se SPC. ***Administrering:*** Til i.v. infusjon etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** IRR oppstår hos ca. 50%. Slike pasienter skal overvåkes i hele infusjons- og postinfusjonsperioden. De fleste (95%) IRR oppsto ved 1. infusjon. Symptomer er primært (≥5%) nesetetthet, frysninger, hoste, allergisk rhinitt, halsirritasjon, dyspné og kvalme, og er av mild til moderat alvorlighetsgrad. Alvorlig IRR (3%) som omfattet bronkospasme (1,3%), hypertensjon (0,6%) og hypoksi (0,6%) er også rapportert. Pasienten bør premedisineres med antihistaminer, antipyretika og kortikosteroider for å redusere risikoen for IRR. Daratumumabinfusjon skal avbrytes ved enhver IRR, uavhengig av alvorlighetsgrad. Medisinsk håndtering/symptomatisk behandling av IRR bør iverksettes etter behov. Infusjonshastigheten skal reduseres når infusjonen startes opp igjen. Til forebygging av forsinket IRR bør orale kortikosteroider gis til alle pasienter 1. og 2. dag etter alle infusjoner. I tillegg bør det hos pasienter med anamnese med obstruktiv lungesykdom overveies å bruke post-infusjonsmedisinering (f.eks. inhalasjonssteroider, bronkodilatatorer med kort og lang virketid) for å håndtere ev. luftveiskomplikasjoner. Daratumumabbehandling skal seponeres permanent ved livstruende IRR. *Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test):* Daratumumab bindes til CD38 som finnes i lave nivåer på erytrocytter, noe som kan medføre positiv indirekte Coombs test. Daratumumabmediert positiv indirekte Coombs test kan foreligge i inntil 6 måneder etter siste daratumumabinfusjon. Man bør være oppmerksom på at daratumumab bundet til erytrocytter kan maskere påvisning av antistoffer mot svake antigener i pasientens serum. Bestemmelse av pasientens ABO- og Rh-blodtype påvirkes ikke. Pasienten bør typebestemmes og screenes før oppstart av daratumumab-behandling. Fenotyping kan vurderes før oppstart av daratumumabbehandling, avhengig av lokal praksis. Genotyping av røde blodceller påvirkes ikke av daratumumab og kan foretas når som helst. Ved en planlagt transfusjon skal blodtransfusjonssenteret gjøres oppmerksom på denne interferensen med indirekte antiglobulintester. Ved behov for en akutt transfusjon kan det gis ikke-kryssmatchede ABO/RhD-kompatible erytrocytter iht. lokal blodbankpraksis. *Interferens med bestemmelse av komplett respons:* Daratumumab er et humant IgG kappa monoklonalt antistoff som kan påvises ved både serumproteinelektroforese (SPE) og immunfikserings (IFE)-analyse som brukes ved klinisk overvåkning av endogent M-protein. Denne interferensen kan påvirke bestemmelse av komplett respons og sykdomsprogresjon hos enkelte pasienter med IgG kappa myelomprotein. *Hjelpestoffer:* Hvert hetteglass med 5 ml og 20 ml inneholder hhv. 0,4 mmol og 1,6 mmol (9,3 mg og 37,3 mg) natrium, og dette skal vurderes ved kontrollert natriumdiett. *Bilkjøring og betjening av maskiner:* Ingen eller ubety-delig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue er imidlertid rapportert, og bør tas hensyn til. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Ingen interaksjonsstudier er utført. Det er lite sannsynlig at nyreutskillelse og leverenzymmediert metabolisme av intakt daratumumab er vesentlige eliminasjonsveier. Varianter av legemiddelmetaboliserende enzymer forventes derfor ikke å påvirke eliminasjonen av daratumumab. Daratumumab forventes ikke å påvirke legemiddelmetaboliserende enzymer. **Graviditet, amming og fertilitet:** Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og i 3 måneder etter seponering av daratumumabbehandling. *Graviditet:* Data mangler. IgG_1 monoklonale antistoffer passerer placenta etter 1. trimester av graviditeten. Skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis ikke fordelen for moren anses å oppveie mulig risiko for fosteret. Dersom pasienten blir gravid under bruk, skal hun informeres om mulig risiko for fosteret. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Maternalt IgG skilles ut i morsmelk, men går ikke over i sirkulasjonen hos nyfødte og spedbarn i betydelige mengder, da de brytes ned i mage-tarmkanalen og ikke absorberes. Effekten av daratumumab på nyfødte/spedbarn er ukjent. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. *Fertilitet:* Ingen data. **Bivirkninger:** Hyppigst rapportert er IRR (48%). *Svært vanlige (≥1/10):* Blod/lymfe: Anemi, nøytropeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Kvalme, diaré, forstoppelse, oppkast. Hjerte/kar: Hypertensjon. Infeksiøse: Pneumoni (inkl. streptokokkpneumoni og lobal pneumoni), øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt. Luftveier: Hoste, nesetetthet, dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerter, artralgi, smerter i ekstremiteter, smerter i muskler og skjelett. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt. Øvrige: IRR, fatigue, pyreksi, frysninger. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Lymfopeni. **Overdosering/Forgiftning:** Ingen erfaring. Doser opptil 24 mg/kg er gitt. *Behandling:* Pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling bør iverksettes umiddelbart. **Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Daratumumab er et $IgG_{1\kappa}$ humant monoklonalt antistoff (mAb) som bindes til CD38-proteinet som uttrykkes i høyt nivå på overflaten av myelomatosetumorceller, samt andre celletyper og vev i ulike nivåer. Daratumumab hemmer vekst av tumorceller som uttrykker CD38. Induserer tumorcellelyse via komplementavhengig cytotoksisitet, antistoffavhengig cellemediert cytotoksisitet og antistoffavhengig cellulær fagocytose. En undergruppe av myeloide suppressorceller (CD38+MDSCs), regulatoriske T-celler (CD38+T_{regs}) og B-celler (CD38+B_{regs}) er følsomme for daratumumabmediert cellelyse. Daratumumab induserte apoptose in vitro etter Fc-mediert kryssbinding. I tillegg modulerte daratumumab CD38-relatert enzymatisk aktivitet, noe som hemmet cyklaseenzymaktivitet og stimulerte hydrolaseaktivitet. Betydningen av disse in vitro-effektene ved klinisk bruk og implikasjonene for tumorvekst er ikke godt kjent. T-celler (CD3+, CD4+ og CD8+) uttrykker CD38 avhengig av utviklingsstadium og aktiveringsnivå. Signifikant økning i absolutt CD4+ og CD8+ T-celletall og prosentandel av lymfocytter er observert i perifert fullblod og benmarg ved daratumumabbehandling. I tillegg øker T-celleklonalitet, noe som indikerer immunmodulerende effekt som kan bidra til klinisk respons. *Halveringstid:* Øker ved økende dose og ved gjentatt dosering. Gjennomsnittlig terminal t1/2 etter 1. dose på 16 mg/kg var 9 (±4,3) dager. Anslått terminal t1/2 etter siste dose på 16 mg/kg var økt, men dataene er utilstrekkelige. Gjennomsnittlig t1/2 er ca. 18 (±9) dager ved full metning av målmediert clearance og gjentatt dosering. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se SPC. **Andre opplysninger:** *Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test):* Daratumumab bindes til CD38 på erytrocytter og interfererer med kompatibilitetstesting, inkl. antistoff-screening og kryssmatching. Metoder for å redusere daratumumabinterferens omfatter behandling av erytrocyttreagens med ditiotreitol (DTT) for å bryte daratumumabs binding til CD38 eller anvende andre lokalt validerte metoder. Da Kells blodgruppesystem også er følsomt for DTT-behandling, bør Kell negative enheter brukes etter at alloantistoffer er utelukket eller identifisert vha. DTT-behandlede erytrocytter. Alternativt kan genotyping også vurderes. *Interferens med serumproteinelektroforese og immunfikseringstester:* Daratumumab kan påvises ved serumproteinelektroforese (SPE) og immunfikserings (IFE)-analyse som brukes ved overvåkning av monoklonale immunglobuliner (M-proteinnivået). Interferensen forårsaket av daratumumab kan medføre falskt positiv SPE- og IFE-analyseresultater for pasienter med IgG kappa myelomprotein, og påvirke vurdering av komplett respons etter IMWG-kriteriene (International Myeloma Working Group). Hos pasienter med vedvarende svært god partiell respons, bør andre metoder for evaluering av responsdybde vurderes. **Pakninger og priser:** 5 ml (hettegl.) 6103,70. 20 ml (hettegl.) 24287,30. **Sist endret:** 04.07.2016, basert på SPC oppdatert 05.16.

Immunsuppresjon ved organtransplantasjon

Dagens immunsuppressive behandling har redusert forekomsten av rejeksjonsepisoder etter organtransplantasjoner til et lavt nivå. Problemet med livslang immunsuppresjon er bivirkninger og langtidskomplikasjoner som økt kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. Interaksjoner med annen legemiddelbehandling og betydelig individuell variasjon gir behov for tett overvåking.

Nils Tore Vethe, Seksjonsleder og forsker; Stein Bergan, Professor; Seksjon Klinisk farmakologi RH, Avdeling for farmakologi, Oslo Universitetssykehus

Nils Tore Vethe

Stein Bergan

Immunsuppresjon er balansegang

Ved transplantasjon av et organ er det nødvendig med livslang immunsuppressiv behandling. Man baserer seg på en kombinasjon av legemidler der effekt på flere virkningsmekanismer utnyttes, samtidig som kombinasjonen tillater lavere doser og dermed redusert forekomst av legemiddelspesifikke, alvorlige bivirkninger. Ønsket effekt av behandlingen er å redusere forekomst og alvorlighetsgrad av rejeksjonsepisoder, og de langsiktige målene er graft- og pasientoverlevelse. Med dagens behandling er forekomsten av rejeksjonsepisoder etter nyretransplantasjon og andre organtransplantasjoner nede på et lavt nivå (1), og selve transplantasjonen vil for de aller fleste bety en stor forbedring i livskvalitet. Samtidig ser man at økt risiko for infeksjoner, malignitet, kardiovaskulære hendelser og diabetes bidrar til å gi transplanterte relativt dårligere livskvalitet og leveutsikter enn befolkningen ellers. En vesentlig del av dette er konsekvens av den immunsuppressive behandlingen.

Individualisering og farmakologisk monitorering (TDM)

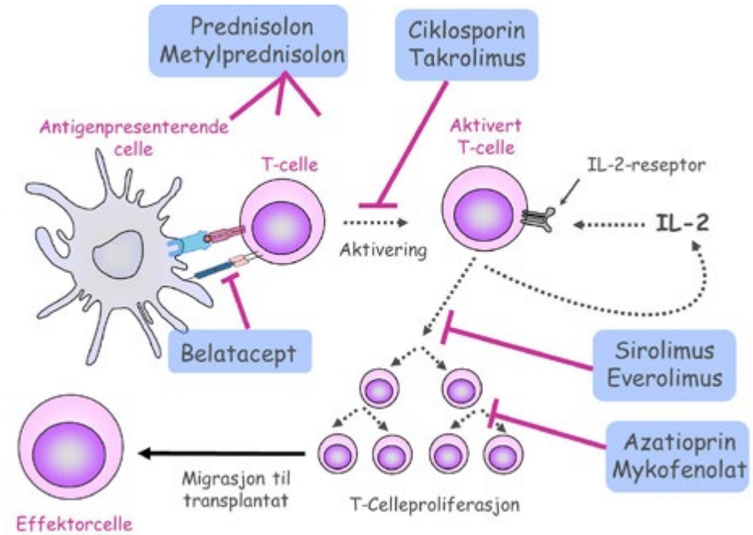
Fravær av rejeksjonsepisoder er en effektparameter som man ikke kan styre behandlingen etter hos den enkelte pasient, fordi behovet for dosejustering først blir synlig når rejeksjonsepisoden starter –for eksempel ved kreatininøkning hos en nyretransplantert. Derfor er det utarbeidet behandlingsprotokoller basert på kliniske studier som gir grunnlag for preparatvalg og doseringsnivå. Dette innebærer en viss individualisering av behandlingen siden man kan tilpasse preparatvalg og intensitet etter den enkeltes risikonivå, samt at man kan styre doseringen etter måling av legemiddelkonsentrasjon, det vil si farmakologisk monitorering eller "therapeutic drug monitoring" (TDM). Man følger i stor grad protokoller for immunsuppresjon som angir noe høyere konsentrasjonsområde umiddelbart etter transplantasjon når risiko for avstøtning er størst, og deretter nedtrapping til lavere nivåer utover i forløpet. Nyere kunnskap om virkningsmekanismer og genetiske faktorer som har betydning for respons og bivirkninger hos den enkelte, gjør at man ser muligheter for bedre individuell tilpasning av doseringen og dermed en reduksjon i bivirkninger og langsiktige komplikasjoner.

Kombinasjonsbehandling

Til tross for betydelige framskritt i form av vesentlig færre rejeksjonsepisoder, er det fortsatt et betydelig rom for forbedring; de senere år har det ikke kommet mange nye medikamenter som har nådd fram til rutinemessig bruk på dette området. Den mest brukte kombinasjonen består av en kalsinevrinhemmer, som i økende grad betyr takrolimus framfor det tidligere mest brukte ciklosporin, samt mykofenolat, og i tillegg prednisolon som etter hvert trappes ned til lavest mulige dose, eventuelt seponering. Denne behandlingen er gjerne supplert med en eller flere doser av antistoff mot interleukin 2 eller et mer eller mindre spesifikt antistoff mot T celler. Eventuelle rejeksjonsepisoder vil man stort sett først forsøke å reversere med økning av glukokortikoid (metylprednisolon intravenøst), og dersom dette ikke er tilstrekkelig vil et lymfocyttutslettende antistoff bli gitt. Det mest aktuelle alternativet til den skisserte behandlingsprotokollen, er at man i en del tilfeller vil bytte ut kalsinevrinhemmer med en mTOR-hemmer som everolimus eller sirolimus.

Kalsinevrinhemmere: takrolimus og ciklosporin

Etter at ciklosporin ble introdusert på slutten av 1970-tallet, var dette lenge det viktigste og mest brukte immunsuppressiv. Etter hvert har imidlertid takrolimus overtatt den posisjonen. Begge virker ved å hemme en intracellulær fosfatase, kalsinevrin, som normalt bidrar til defosforylering av NFAT (nuclear factor of activated T-cells) i lymfocyttene. Dette er et viktig trinn fordi NFAT kan translokeres til cellekjernen og mediere transkripsjon av interleukin-2 og andre cytokiner som stimulerer T celleproliferasjonen som ledd i aktivering av T-cellene (Figur 1). Ved å hemme NFAT får man altså en T-celle –spesifikk immunsuppresjon (2). En forskjell på de to medikamentene er at de danner kompleks med hver sine intracellulære proteiner samt noen nyanser i øvrige virkningsmekanismer. Et viktig trekk ved kalsinevrinhemmerne er at de er substrater for transportproteiner som P-glykoprotein og at de omdannes via CYP-enzymer (CYP=cytokrom P-450) til et stort antall metabolitter som for det meste er inaktive. Både takrolimus og ciklosporin omsettes av CYP3A4 og CYP3A5, men det ser ut til at CYP3A5 har noe større betydning for takrolimus. Betydelig variabilitet i enzymaktiviteten kan dels tilskrives varianter av genotyper og dels miljøfaktorer. Aktiviteten av CYP-enzymer blir også påvirket av andre legemidler, og disse forhold gjør at kalsinevrinhemmerne er utsatt for legemiddelinteraksjoner (se Tabell 1). Et forhold som er viktig å være klar over når pasienter har diaré, er at takrolimuskonsentrasjonen i blodet nærmest konsekvent viser økning opp mot det tredobbelte - i motsetning til hva man kanskje ville forvente. Dette skyldes antagelig en redusert aktivitet av P-glykoprotein i tarmen ved diaré, og dette proteinet begrenser normalt biotilgjengeligheten ved å pumpe takrolimus ut i tarmlumen (3). Siden blodkonsentrasjonen øker blir det nødvendig å redusere dosen, og da er det spesielt viktig å være oppmerksom på at dosen må økes igjen når diaréen er over, så man unngår en periode med for svak immunsuppresjon.



Figur 1. Immunsuppressivas angrepspunkter for hemming av aktivering av T-cellerespons ved antigenpresentasjon.

Ulempen med kalsinevrinhemmerne er bivirkninger i form av fallende GFR, utvikling av diabetes, hypertensjon og effekt på blodlipider som gir økt kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. I tillegg kommer infeksjoner og maligniteter som følge av immunsuppresjon generelt. De senere år er det gjennomført studier som har gitt grunnlag for lavere dosering av immunsuppressiva, men ved en enda bedre individuell tilpasning av doseringen er det håp om at man kan ytterligere redusere bivirkningene.

Proliferasjonshemmere: Mykofenolat og azatioprin

Mykofenolat er egentlig et gammelt medikament som fikk en renessanse ved at man utredet den immunhemmende effekten og fikk formuleringer med tilfredsstillende biotilgjengelighet. Dette legemidlet hemmer proliferasjon, det virker både på B- og T-celler og har vist seg å være gunstig i kombinasjon med kalsinevrinhemmer. Det er også en fordel at bivirkningsprofilene og legemiddelinteraksjonene ikke er sammenfallende; de som er aktuelle er vist i Tabell 2.

Problemene med mykofenolat er knyttet til benmargshemming samt diaré, og i klinikken kan det være vanskelig å avgjøre om årsaken er mykofenolat, CMV-infeksjon eller behandlingen av CMV. I slike situasjoner vil det imidlertid ofte være nødvendig å redusere dosen eller seponere, noe som naturligvis er en svakhet ved mykofenolat. Produsentens doseanbefalinger har angitt fast dose som ikke en gang kompenserer for kroppsvekt hos voksne. For å optimalisere behandlingen forsøker man seg her også med konsentrasjonsmålinger. Det har imidlertid vist seg vanskelig å finne sterk korrelasjon mellom målt konsentrasjon og kliniske effekter. Som alternativ til den typiske ett-punktsmålingen i en prøve tatt umiddelbart før dose, har man kommet fram til såkalt "forkortet AUC" som går ut på at man tar tre prøver på definerte tidspunkter (eks før dose samt 30 min og 2 timer etter) og så bruker man en kalkulator som estimerer AUC. For denne typen måling har man kunnet definere et terapeutisk område både for nyretransplanterte og ved andre indikasjoner (mer om dette på vår webside (4)).

Selv om mykofenolat har en mindre komplisert kjemi enn kalsinevrinhemmerne, er ikke farmakokinetikken helt enkel. Medikamentet er over 97 % proteinbundet og omsetningsveien er primært glukuronidering via UGT-enzymene. Glukuronidforbindelsen (MPAG) utskilles via galle og kan deretter undergå enterohepatisk resirkulering. Da kan man få en ekstra topp i plasmakonsentrasjonen som kan komme ganske sent i doseintervallet. Det er ytterligere kompliserende at ciklosporin (men ikke takrolimus) påvirker utskillelsen til galle. Antagelig er det variasjonen i den forsinkede plasmatoppen som også bidrar til å gjøre konsentrasjonen foran neste dose mindre forutsigbar. Tilslutt skal det nevnes at forløpet av plasmakonsentrasjon er forskjellig for de ulike preparatene idet preparater med mykofenolsyre/salt generelt har en flatere kurve enn mykofenolatmofetil.

Azatioprin virker proliferasjonshemmende ved at tiopurinskjelettet bygges inn i DNA og RNA i stedet for guanin. Medikamentet var sterkt bidragende til starten av transplantasjonsæraen. På 90-tallet ble det imidlertid i stor grad erstattet av mykofenolat, og i dag brukes azatioprin som alternativ til mykofenolat hos transplanterte kvinner som planlegger graviditet og i andre situasjoner hvor mykofenolat ikke er ønskelig. Azatioprin har forøvrig fått en renessanse i behandling av immunsykdommer som inflammatorisk tarmsykdom og revmatoid artritt - også som supplement til de nye biologiske legemidlene. I dag har man også god mulighet for å styre azatioprin-behandlingen ved måling av nivået av de aktive metabolittene tioguaninnukleotider (6-TGN).

> Et forhold som er viktig å være klar over når pasienter har diaré, er at takrolimuskonsentrasjonen i blodet nærmest konsekvent viser økning opp mot det tredobbelte.

Glukokortikoider: Prednisolon og metylprednisolon

I forbindelse med transplantasjon gis det en eller flere injeksjoner av metylprednisolon, og glukokortikoidbehandlingen fortsettes med peroral prednisolon i nedtrappende doser. Dette er altså tredje komponent i den vanligste vedlikeholdsbehandlingen. Bivirkningene av glukokortikoidene er velkjente, og det er gjort mye for å minimalisere eller eliminere bruken i transplantasjonssammenheng. Når slike forsøk ofte har negativt utfall, har det antagelig sammenheng med den sammensatte virkningen av glukokortikoider på immunreaksjonen. Prednisolon har genomiske effekter både via glukokortikoidreseptor og etter transkripsjon, dessuten non-genomiske mekanismer (5).

I en studie på levertransplanterte har vi også vist at det er betydelig variasjon i forholdet mellom aktivt prednisolon og inaktivt prednison, selv om det er prednisolon som blir gitt (6). På Figur 1 er prednisolon plassert med piler i forskjellige retninger for å representere mangfoldet i virkningsmekanismen fra antigenpresentasjon til cellekjernens regulering av cytokinekspresjon.

I den gjeldende protokollen for nyretransplanterte er bruken av glukokortikoid i starten noe redusert fra tidligere praksis, og det anbefales at man skal være nede på prednisolon 2,5-5 mg daglig etter et halvt år og forsøke seponering etter ett år hos utvalgte pasienter. Internasjonalt er bruken av glukokortikoid omdiskutert, noen sentra unngår dette fra start men bruker da polyklonalt antitymocyttglobulin som induksjonsbehandling. Oppslagsverket UpToDate har en balansert oppsummering av bruken av prednisolon ved nyretransplantasjon (7).

Hemmere av mTOR: Everolimus og sirolimus

Disse medikamentene har ikke den negative virkning på nyrefunksjonen som karakteriserer kalsinevrinhemmerne, og er derfor lansert som alternativer til disse. Sirolimus og everolimus har felles virkningsmekanisme, men en forskjell er at halveringstiden er betydelig lengre for sirolimus (2-3 døgn, mot ca 1 døgn for everolimus). Intracellulært bindes disse medikamentene til det samme bindingsprotein som takrolimus, FKBP12. De påvirker imidlertid ikke kalsinevrin, men hemmer et kompleks (mTORC1) som blant annet består av en kinase som har fått navnet justert til "mechanistic target of rapamycin" (mTOR). Komplekset destabiliseres og dermed hemmes fosforyleringen av proteiner som igjen medfører nedsatt celleproliferasjon, og dette rammer aktiveringen av både T-celler og B-celler (2). Virusinfeksjoner og PTLD (post transplantation lymphoproliferative disease) forekommer tydeligvis sjeldnere ved bruk av mTOR-hemmere. Eksempelvis vil immunsupprimerte være utsatt for reaktivering og infeksjon av BK-virus, et polyomavirus som kan gi alvorlig nyreaffeksjon (8). En fersk studie antyder at mTOR-hemmere virker direkte hemmende på BK-virus, mens takrolimus faktisk stimulerer og dermed øker forekomsten av BK-nefropati (9). Den antiproliferative effekten gjør for øvrig at disse og andre mTOR-hemmere nå også får en plass i kreftbehandling.

Selv om man med mTOR-hemmerne unngår de typiske nyrekomplikasjonene ved kalsinevrinhemmere, har de også sine bivirkninger. Den viktigste begrensningen er at de i kraft av sin virkningsmekanisme også kan virke hemmende på sårtilheling. Dermed har man vært tilbakeholden med å satse på disse fra transplantasjonstidspunktet, så utprøvningene dreier seg om å erstatte kalsinevrinhemmerne helt eller delvis først etter noen uker eller måneder. Så langt har ikke disse legemidlene overtatt som førstevalg, men benyttes i økende grad der man spesielt vil unngå kalsinevrinhemmer.

Så langt ser det ut til at begge disse mTOR-hemmerne er substrat for de samme CYP-enzymer (CYP3A4 og CYP3A5) og legemiddeltransportører (P-glykoprotein) som kalsinevrinhemmerne og dermed er utsatt for de samme legemiddelinteraksjonene (se Tabell 1). Spesielt har vi sett eksempler på at samtidig bruk av systemiske soppmidler som vorikonazol kan gjøre at dosering av everolimus og sirolimus må reduseres til en brøkdel (10). Siden halveringstiden er relativt lang, er det viktig å kontrollere for endringer i blodkonsentrasjonen ved oppstart av medikamenter som kan medføre slike interaksjoner med mTOR-hemmere, og enda mer ved seponering av det interagerende medikamentet siden man da risikerer at konsentrasjonen av mTOR-hemmer blir så lav at det er fare for avstøtning hvis ikke dosen justeres opp igjen.

TABELL 1. LEGEMIDDELINTERAKSJONER SOM ER KLINISK RELEVANTE FOR KALSINEVRINHEMMERE, MTOR-HEMMERE OG GLUKOKORTIKOIDER

HEMMERE AV CYP3A OG/ELLER P-GP GIR ØKT KONSENTRASJON ↑ AV CIKLOSPORIN, TAKROLIMUS, SIROLIMUS, EVEROLIMUS, METYLPREDNISOLON	INDUKTORER AV CYP3A OG/ELLER P-GP GIR NEDSATT KONSENTRASJON ↓ AV CIKLOSPORIN, TAKROLIMUS, SIROLIMUS, EVEROLIMUS, METYLPREDNISOLON, PREDNISOLON
Flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	Fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
Erytromycin, klaritromycin	Rifampicin
Diltiazem, verapamil	Johannesurt[2]
Indinavir, ritonavir Ombitasvir+paritaprevir+ritonavir (Simeprevir vs ciklosporin, rel kontraindisert)	
Grapefrukt juice[1]	
Ciklosporin => økt systemisk nivå av sirolimus og everolimus	
Sirolimus, everolimus => økt lokalt nivå av ciklosporin og takrolimus i nyrevev; kan gi økt nefrotoksisitet	

[1]Næringsmiddel. [2]Naturlegemiddel

Belatacept

Det nyeste av immunsuppressiva som er godkjent for bruk ved organtransplantasjon her i landet, er belatacept. Dette er et fusjonsprotein som består av modifisert Fc-fragment av humant IgG koblet til det ekstracellulære domenet av humant T-lymfocyttantigen (CTLA-4), og det demper aktiveringen av T-celler ved å binde seg til molekyler på den antigenpresenterende cellens overflate (CD80 og CD86) og derved hemme det kostimulerende signalet som er nødvendig for full aktivering av T-cellen. Kliniske forsøk har vist betydelig bedre nyrefunksjon hos nyretransplanterte som er behandlet med belatacept i stedet for ciklosporin. Belatacept må gis parenteralt med ukers mellomrom, noe man kan se på som upraktisk, men også en fordel med tanke på etterlevelse. Innvendingen mot mer utbredt bruk av belatacept så langt, er at man ser flere og til dels alvorlige rejeksjonsepisoder hos noen pasienter. Det er håp om at man ved immunologiske og farmakologiske undersøkelser skal kunne identifisere pasienter hvor denne form for hemming av kostimulerende signal ikke vil være tilstrekkelig, og benytte andre alternativ til disse pasientene (11).

Basiliksimab, antitymocyttglobulin og nyere antistoffer

Basiliksimab er et antistoff mot interleukin-2 reseptor og gis i forbindelse med transplantasjon, oftest med tillegg av en enkelt senere dose. Såkalt induksjonsbehandling med antitymocytt immunglobulin (polyklonalt antistoff som utsletter lymfocyttene) brukes mest ved nord-amerikanske sentra, mens det i Europa brukes hovedsakelig for behandling av steroidresistent rejeksjon. For øvrig kommer det en rekke monoklonale antistoffer med ulike angrepspunkter som markører på celleoverflaten av subpopulasjoner av immunceller, mediatorer i signaltransduksjon, faktorer i komplementsystemet med mer. Noen av disse som for eksempel rituximab og alemtuzumab brukes i noen grad på spesielle indikasjoner også innenfor organtransplantasjon, men blir ikke nærmere omtalt her.

Farmakogenomikk – interaksjoner – populasjonsmodeller – beslutningsstøtte

Farmakogenomikk beskriver hvordan genetisk variasjon (genotyper og genuttrykk) påvirker den individuelle respons på legemidler (12). Immunsuppressiva er en legemiddelgruppe med mange eksempler på betydningen av farmakogenomikk som årsak til betydelig inter- og intraindividuell variasjon. Varianter i genotyper og effekt på aktivitet av metabolisérende enzymer (CYP, UGT mfl) og transportproteiner (P-glykoprotein, MDR2 mfl) har utvilsomt betydning, men på grunn av kompleksiteten er det også krevende å dokumentere betydningen av hver enkelt faktor. Eksempler på faktorer som har tydelig effekt på takrolimus er genotypen av CYP3A5 samt aktiviteten av P-glykoprotein i tarm slik den endres under diaré. Slike faktorer gir også rom for et ganske bredt spekter av klinisk betydningsfulle interaksjoner med andre medikamenter.

Etter hvert som betydningen av mange slike faktorer blir kartlagt og kvantifisert, oppstår problemet med å tolke nettoeffekten; hvilken betydning har det for doseringen til den enkelte pasient? Dette forsøker man å imøtekomme ved utvikling av såkalte populasjonsmodeller, en form for avanserte algoritmer hvor alle kjente kofaktorer kan integreres med observerte konsentrasjonsforløp hos sammenlignbare individer. Slike modeller er kommet et stykke på vei (13), men den neste utfordringen er å få disse modellene integrert i beslutningssystemer som er koblet til pasientens elektroniske journal, såkalte "dashboard systems" (14). Dette er vel så krevende, men vil sannsynligvis medføre forbedring og forhåpentlig bli mulig ved videreutvikling av journalsystem som er mer modulære.

Referanser

1. Størset E, Åsberg A, Hartmann A, Reisæter AV, Holdaas H, Skauby M, et al. Low-target tacrolimus in de novo standard risk renal transplant recipients: A single-centre experience. Nephrology (Carlton, Vic). 2016;21(10):821-7.
2. Wiseman AC. Immunosuppressive Medications. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(2):332-43.
3. Lemahieu W, Maes B, Verbeke K, Rutgeerts P, Geboes K and Vanrenterghem Y. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein activity and assimilation of tacrolimus in transplant patients with persistent diarrhea. Am J Transplant. 2005;5(6):1383-91.
4. Bergan S. Mykofenolat-AUC [web site]. Available at: http://anx.no/kalkulatorer/mpa-auc/. Accessed Sept 23 2016.
5. Czock D, Keller F, Rasche FM and Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005;44(1):61-98.
6. Sæves I, Line P-D and Bergan S. The Pharmacokinetics of Prednisolone and Prednisone in Adult Liver Transplant Recipients Early After Transplantation. Ther Drug Monit. 2012;34(4):452-59.
7. Miller BW and Brennan DC. Withdrawal or avoidance of glucocorticoids after renal transplantation [web site] 21.6.2016. Available at: http://www.uptodate.com/contents/withdrawal-or-avoidance-of-glucocorticoids-after-renal-transplantation. Accessed Sept 23 2016.
8. Midtvedt K. [Infections in immuno suppressed children]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(13):1884.
9. Hirsch HH, Yakhontova K, Lu M and Manzetti J. BK Polyomavirus Replication in Renal Tubular Epithelial Cells Is Inhibited by Sirolimus, but Activated by Tacrolimus Through a Pathway Involving FKBP-12. Am J Transplant. 2016;16(3):821-32.
10. Saad AH, DePestel DD and Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. Pharmacotherapy. 2006;26(12):1730-44.
11. de Graav GN, Bergan S, Baan CC, Weimar W, van Gelder T and Hesselink DA. Therapeutic Drug Monitoring of Belatacept in Kidney Transplantation. Ther Drug Monit. 2015;37(5):560-7.
12. Evans WE and McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med. 2003;348(6):538-49.
13. Størset E, Åsberg A, Skauby M, Neely M, Bergan S, Bremer S, et al. Improved Tacrolimus Target Concentration Achievement Using Computerized Dosing in Renal Transplant Recipients-A Prospective, Randomized Study. Transplantation. 2015;99(10):2158-66.
14. Hicks JK, Crews KR, Hoffman JM, Kornegay NM, Wilkinson MR, Lorier R, et al. A clinician-driven automated system for integration of pharmacogenetic interpretations into an electronic medical record. Clin Pharmacol Ther. 2012;92(5):563-66.

TABELL 2. LEGEMIDDELINTERAKSJONER SOM ER KLINISK RELEVANTE FOR MYKOFENOLAT

INTERAGERENDE LEGEMIDDEL	MEKANISME	EFFEKT PÅ MYKOFENOLAT
Ciklosporin	Redusert EHC	AUC ↓ 30-40 % C0 ↓ ca. 60 %"
Lansoprazol, pantoprazol	Sannsynligvis redusert absorpsjon	AUC ↓ 30-40 % (Cmax ↓ 30-80 %)
Rifampicin	Sannsynligivs økt metabolisme	AUC ↓ ca. 70 % (kasus, n = 1)
Valproinsyre	Mulig økt metabolisme	AUC ↓ 30-60 % (kasus, n = 3)
Kolestyramin	Redusert EHC	AUC ↓ 10-60 %
Sevelamer	Assosiert med redusert absorpsjon	AUC ↓ 25 % (Cmax ↓ 30 %)
Ciprofloksacin, metronidazol, tobramycin, cefuroksim	Redusert EHC	AUC ↓ 10-60 %

EHC: Enterohepatisk sirkulasjon , AUC: arealet under konsentrasjon-tidskurven , C0: konsentrasjon like før neste dose, Cmax: maksimumskonsentrasjon.

I ARISTOTLE studien med >18.000 NVAF pasienter viste Eliquis sammenlignet med warfarin

Hos voksne pasienter med ikke-valvulær AF (NVAF) med èn eller flere risikofaktorer.

Se fullstendig ordlyd i SPC[1]

FÆRRE SLAG/ SYSTEMISK EMBOLI vs. warfarin[1,2]

HR = 0,79 (95% CI: 0,66-0,95), p=0,01

AR = 1,27% vs 1,60%

Eliquis® apixaban

FÆRRE ALVORLIGE BLØDNINGER vs. warfarin[1,2]

HR=0,69 (95% CI: 0,60-0,80), p<0,001

AR= 2,13% vs 3,09%

Referanser:
1. Eliquis preparatomtale 23.03.16, pkt, 4.1, 4.4, 4.8, 5.1, www.legemiddelverket.no
2. Granger CM, Alexander JH, McMurray et.al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:981-92.

PP-ELI-NOR-0356. 432NO16PR11902-01. AD 22.09.16

ELIQUIS®: faktor Xa-hemmer som har vist **færre slag/systemisk emboli** med **færre alvorlige blødninger** vs. warfarin.[1,2]

Viktig sikkerhetsinformasjon ved bruk av Eliquis
- Før oppstart av Eliquis bør nyre- og leverfunksjonen bestemmes.
- Skal brukes med forsiktighet av pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon og er ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal Eliquis brukes med forsiktighet ved behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE. Eliquis anbefales ikke til pasienter med kreatininclearance < 15 ml/min eller til pasienter på dialyse.
- Eliquis er kontraindisert ved aktiv, klinisk signifikant blødning eller ved tilstand som gir økt risiko for alvorlige blødninger.
- Samtidig bruk av Eliquis og platehemmere øker risikoen for blødning. Eliquis skal ikke brukes sammen med andre antikoagulantia, unntak er omtalt i preparatomtalen. Eliquis er ikke anbefalt hos pasienter med mekaniske hjerteklaffer.

Vanlige bivirkninger er neseblødning, kontusjon, gastrointestinale blødninger, andre blødninger, hematom og hematuri.[1]

Se også "Informasjon om warfarin og de direktevirkende perorale antikoagulasjonsmidlene" utgitt av Helsedirektoratet for nyttig bruks og sikkerhetsinformasjon. https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban

HR: hazard ratio, AR: absolutt risiko[1]

Bristol-Myers Squibb Pfizer

www.eliquis.no

Eliquis «Bristol-Myers Squibb, Pfizer» **Antitrombotisk middel.** **ATC-nr.: B01A F02**

C **TABLETTER, filmdrasjerte** ***2,5 mg og 5 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Apiksaban 2,5 mg, resp. 5 mg, laktose 51,43 mg, resp. 102,86 mg. Fargestoff: 2,5 mg: Gult jernoksid (E 172), t itandioksid (E 171). 5 mg: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner**: Tabletter 2,5 mg og 5 mg: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder ≥75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse ≥II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av residiverende DVT og LE (VTEt) hos voksne (se forsiktighetsregler for hemodynamisk ustabile LE-pasienter). Tabletter 2,5 mg: Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. **Dosering**: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF): Normaldosering: 5 mg 2 ganger daglig. Behandlingen bør fortsettes over en lang periode. Behandling av DVT og LE: Normaldosering: 10 mg tatt oralt 2 ganger daglig i de første 7 dagene, etterfulgt av 5 mg tatt oralt 2 ganger daglig. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør være basert på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig gjennomgått kirurgi, traumer, immobilisering). Forebygging av residiverende DVT og LE (VTEt): Normaldosering: 2,5 mg 2 ganger daglig. Når forebygging av residiverende DVT og LE er indisert, bør dosen på 2,5 mg 2 ganger daglig initieres etter fullført 6 måneders behandling med apiksaban 5 mg 2 ganger daglig eller med en annen antikoagulant (se SPC for mer informasjon). Samlet behandlingsvarighet bør tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordel med behandling mot risiko for blødning. Forebygging av VTE hos voksne ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi: Normaldosering: 2,5 mg 2 ganger daglig. 1. dose 12-24 timer etter kirurgisk inngrep. Tidspunkt må bestemmes ut fra vurdering av potensiell fordel av tidlig antikoagulasjon som VTE-profylakse og risiko for post-kirurgisk blødning. Etter elektiv hofteprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 32-38 dager. Etter kneprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 10-14 dager. Overgang fra/til andre preparater: Endring fra parenterale antikoagulantia til Eliquis (og omvendt) kan gjøres ved neste planlagte dose; disse legemidlene bør ikke administreres samtidig. Ved endring av behand-ling fra vitamin K-antagonist (VKA) til Eliquis bør warfarin eller annen VKA-behandling seponeres og Eliquis igangsettes når internasjonal normalisert ratio (INR) er <2. Ved endring fra Eliquis til VKA-behandling bør administrering av Eliquis fortsettes i minst 2 dager etter start av VKA-behandling. Etter 2 dagers samtidig administrering bør en INR-prøve tas før neste planlagte dose av Eliquis. Samtidig administrering bør fortsettes inntil INR er ≥2. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Ingen dosejustering nødvendig. Brukes med forsiktighet ved forhøyede leverenzymer eller forhøyet totalbilirubin. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering nødvendig ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR15-29 ml/minutt) gjelder følgende anbefalinger: Ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF): Laveste dose, 2,5 mg 2 ganger daglig. For behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av residiverende DVT og LE (VTEt) eller ved forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp): Apiksaban brukes med forsiktighet. Pasienter med serumkreatinin ≥133 µmol/liter forbundet med alder ≥80 år eller kroppsvekt ≤60 kg bør også bruke laveste dose av apiksaban, 2,5 mg 2 ganger daglig. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med CICR <15 ml/minutt, eller hos pasienter på dialyse, og apiksaban er derfor ikke anbefalt. Barn og ungdom <18 år: Ingen data tilgjengelig. Eldre: NVAF: Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier). VTEt og VTE: Ingen dosejustering nødvendig. Konvertering (NVAF): Pasienter kan fortsette behandling med apiksaban i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. Dosereduksjon ved spesielle kriterier: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med NVAF: Til pasienter med minst to av følgende karakteristika; alder ≥80 år, kroppsvekt ≤60 kg, eller serumkreatinin ≥133 µmol/liter, anbefales 2,5 mg 2 ganger daglig. Administrering: Svelges med et glass vann. Kan tas med eller uten mat. Kan knuses eller oppløses i vann, 5% dekstrose i vann (D5W) eller eplejuice, eller blandes med eplemos og gis umiddelbart. Kan knuses og oppløses i 60 ml vann eller D5W og gis umiddelbart gjennom nasogastrisk sonde. Knuste tabletter er stabile i vann, D5W, eplejuice og eplemos i opptil 4 timer. **Kontraindikasjoner**: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Aktiv, klinisk signifikant blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Lesjoner eller tilstand som vurderes som signifikant risikofaktor for alvorlige blødninger. Dette kan inkludere gjeldende eller nylig gastrointestinal blødning, tilstedeværelse av ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig hjerne-, spinal- eller øyekirurgi, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller store intracerebrale vaskulære misdannelser. Samtidig behandling med noen andre antikoagulantia f.eks. ufraksjonert heparin (UHF), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, dabigatran etc.) unntatt under spesifikke forhold rundt bytte av antikoagulantbehandling, eller når UHF er gitt ved doser som gjør det nødvendig å opprettholde et åpent sentralvenøst eller arterielt kateter. **Forsiktighetsregler**: Blødningsrisiko: Pasienter overvåkes nøye for tegn til blødning. Brukes med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødninger. Behandling må avbrytes ved alvorlige blødninger. Kombinasjon med acetylsalisylsyre må anvendes med forsiktighet pga. potensielt høyere blødningsrisiko. Selv om behandling med apiksaban ikke krever rutinemessig monitorering av eksponering, kan en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-analyse være nyttig ved spesielle tilfeller hvor informasjon om apiksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. overdose og akuttkirurgi. Mekaniske hjerteklaffer: Bruk av Eliquis er ikke anbefalt. Kirurgi og invasive prosedyrer: Eliquis bør seponeres minst 48 timer før elektiv kirurgi eller elektive prosedyrer ved moderat eller høy risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor sannsynligheten for klinisk signifikant blødning ikke kan ekskluderes eller hvor risikoen for blødning er uakseptabel. Eliquis bør seponeres minst 24 timer før elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer ved lav risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor enhver blødning som oppstår er forventet å være minimal, på et ukritisk område og som kan enkelt håndteres. Dersom kirurgi eller invasive prosedyrer ikke kan utsettes, bør forsiktighet utvises mht. økt blødningsrisiko. Denne blødningsrisikoen bør veies opp mot behovet for operasjonen. Eliquis bør igangsettes på nytt så fort som mulig etter invasive prosedyrer eller kirurgisk operasjon forutsatt at den kliniske situasjonen tillater det og tilstrekkelig homeostase er etablert. Midlertidig seponering: Seponering av apiksaban pga. aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer øker risikoen for trombose. Avbrytelse av behandling bør unngås, og dersom apiksaban må seponeres midlertidig for noen grunn, bør behandlingen gjenopptas så raskt som mulig. Spinal/epiduralanestesi eller punksjon: Når nevroaksial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunksjon utføres, er pasienter som behandles med antitrombotiske midler for forebygging av tromboemboliske komplikasjoner i faresonen for å utvikle epiduralt- eller spinalt hematom, som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av innlagt epidural kateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Innlagt epidural eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av apiksaban. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunk-sjon. Pasienter må jevnlig overvåkes for tegn og symptomer på nevrologisk svekkelse (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, dysfunksjon i tarm eller blære). Dersom nevrologiske utfall blir registrert, er umiddelbar diagnose og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen vurdere mulig nytte mot risiko hos antikoagulerte pasienter eller hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av apiksaban samtidig med innlagt epidural eller intratekalkateter. I tilfeller hvor det er et slikt behov, og basert på generelle PK-data, skal det være et tidsintervall på 20-30 timer (dvs. 2 × halveringstiden) mellom siste dose av apiksaban og fjerning av kateter, og minst én dose bør utelates før fjerning av kateter. Neste dose med apiksaban kan gis minst 5 timer etter at kateteret er fjernet. Erfaring med nevroaksial blokade er begrenset, og ekstra forsiktighet anbefales ved bruk ved nevroaksial blokade. Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi: Ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller pulmonal embolektomi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått under disse kliniske forholdene. Pasienter med aktiv kreft: Effekt og sikkerhet ved behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av residiverende DVT og LE (VTEt) ved aktiv kreft er ikke fastslått. Nedsatt nyrefunksjon: Se Dosering. Eldre: Økende alder kan øke blødningsrisikoen. Forsiktighet utvises ved samtidig administrering av acetylsalisylsyre hos eldre, pga. potensielt høyere blødningsrisiko. Kroppsvekt: Lav kroppsvekt (<60 kg) kan øke blødningsrisikoen. Nedsatt leverfunksjon: Apiksaban er ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Bør brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Pasienter med forhøyede leverenzymer ALAT/ASAT >2 × ULN eller total bilirubin ≥1,5 × ULN var ekskludert i kliniske studier. Brukes med forsiktighet i denne populasjonen. Før behandlingsstart bør det utføres en le-verfunksjonstest. Hoftebruddskirurgi: Ingen data foreligger, og bruk er ikke anbefalt. Laboratorieparametre: Små og varierende forandringer i koagulasjonstester ved forventet terapeutisk dose. Hjelpestoffer: Inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner**: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Hemmere av CYP3A4 og P-gp: Samtidig behandling med preparater som er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, som azolantimykotika (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) og hiv-proteasehemmer (f.eks. ritonavir) anbefales ikke, da det kan føre til en fordobling i AUC og 1,6 ganger økning i Cmax for apiksaban. Aktive substanser som ikke anses som sterke hemmere (f.eks diltiazem, naproksen, amiodaron, verapamil, kinidin) av CYP3A4 og P-gp forventes å øke plasmakonsentrasjonen av apiksaban i mindre grad. Ingen dosejustering er nødvendig ved administrering samtidig med mindre potente hemmere av CYP3A4 og/eller P-gp. Induktorer av CYP3A4 og P-gp: Samtidig administrering med sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer (rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av apiksaban. Hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp, bør imidlertid apiksaban brukes med forsiktighet for forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, for forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF, og for forebygging av residiverende DVT og LE. Apiksaban er ikke anbefalt for behandling av DVT og LE hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp, da effekten kan bli påvirket. Antikoagulantia, plateaggregasjonshemmere og NSAID: Pga. økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert. Samtidig bruk av platehemmere øker risikoen for blødning. Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling med NSAID, inkl. acetylsalisylsyre. Etter operasjoner er andre midler som hemmer blodplateaggregering eller andre antitrombotiske midler ikke anbefalt ved samtidig bruk av apiksaban. Hos pasienter med atrieflimmer og tilstander som krever mono- eller dobbelterapi med platehemmer, bør en nøye vurdering av potensiell fordel mot potensiell risiko utføres før denne behandlingen kombineres med apiksaban. Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apiksaban. Legemidler for-bundet med alvorlige blødninger som ikke er anbefalt samtidig med apiksaban, er f.eks. trombolytiske agens, GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tienopyridin, dipyridamol, dekstran, sulfinpyrazon, vitamin K-antagonister og andre orale antikoagulantia. Aktivt kull: Administrering av aktivt kull reduserer apiksabaneksponering. **Graviditet, amming og fertilitet**: Graviditet: Ingen data på bruk hos gravide. Anbefales ikke under graviditet. Amming: Utskilles i melk hos dyr. Det er ukjent om apiksaban eller metabolitter utskilles i human morsmelk. Risiko for nyfødte og spedbarn kan ikke utelukkes. En beslutning må tas om ammingen skal opphøre eller behandlingen med apiksaban skal avsluttes. Fertilitet: Studier på dyr viste ingen effekt på fertilitet. **Bivirkninger**: Forebygging av VTE hos voksne som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp): Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Kvalme. Hjerte/kar: Blødning, hematom. Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Gastrointestinale blødning, hematochezi. Hjerte/kar: Hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Immunsystemet: Pruritus. Lever/galle: Økte transaminaser, økt ASAT, økt γ-GT, unormal leverfunksjonstest, økt alkalin fosfatase i blod, økt bilirubin i blod. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Blødninger etter operasjon (inkl. hematom etter operasjon, sårblødning, hematom på punksjonssted og blød-ning på innstikksted for kateter), sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkl. hematom på snittstedet), operasjonsblødninger. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Rektalblødning, tannkjøttblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, allergisk ødem og anafylaksi. Luftveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Øye: Blødning i øyet. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med NVAF: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, rektalblødning, tannkjøttblødning. Hjerte/kar: Blødninger, hematom. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øye: Blødning i øyet (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Hemoroideblødninger, blødning i munn, hematochezi. Hjerte/kar: Intraabdominal blødning. Hud: Hudutslett. Immunsystemet: Hypersensitivitet, allergisk ødem, anafylaksi, pruritus. Kjønnsorganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Hjerneblødning. Undersøkelser: Okkult blod. Øvrige: Blødning på administreringsstedet, traumatisk blødning, postoperativ blødning, blødning på snittstedet. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Retroperitoneal blødning. Luftveier: Blødning i luftveiene. Behandling av DVT og LE, og forebygging av residiverende DVT og LE (VTEt): Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, rektalblødning, tannkjøttblødning. Hjerte/kar: Blødninger, hematom. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Hematochezi. Immunsystemet: Pruritus. Kjønnsorganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning. Luftveier: Hemoptyse. Undersøkelser: Okkult blod. Øye: Blødning i øyet (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Traumatisk blødning, postoperativ blødning, blødning på snittstedet. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Luftveier: Blødning i luftveiene. Nevrologiske: Hjerneblødning. **Overdosering/Forgiftning**: Overdose kan føre til økt blødningsrisiko. Ved blødningskomplikasjoner må behandling avsluttes og årsaken utredes. Passende behandling, f.eks. kirurgisk hemostase eller transfusjon av friskt, frossent plasma bør vurderes. Hvis livstruende blødning ikke kan kontrolleres ved disse metodene, kan administrering av protrombinkomplekskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa vurderes. Ved alvorlige blødninger bør det vurderes å konsultere en koagulasjonsspesialist, avhengig av lokal tilgjengelighet. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A F02 på www.felleskatalogen.no. **Pakninger og priser**: 2,5 mg: 10 stk.1 (blister) kr 153,40. 20 stk.1 (blister) kr 275,60. 60. 60 stk.1 (endose) kr 721,00. 168 stk.1 (blister) kr 1942,30. 5 mg: 14 stk.2 (blister) kr 204,80. 28 . 28 stk.2 (blister) kr 374,90. 56 stk.2 (blister) kr 675,80. 100 stk.2 (endose) kr 1173,30. 168 stk.2 (blister) kr 1942,30. 168 stk. blisterpakning (2,5 mg) har sol/måne-symbol på brettene, 100 stk. blisterpakning er en institusjonspakning. **Refusjon:** ***[1]B01A F02_1 Apiksaban - 2,5 mg.*** *Refusjonsberettiget bruk*: Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått hofte- eller kneprotesekirurgi. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofakfaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder f.o.m. 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (f.o.m. NYHA klasse II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter.

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr
-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136
K78	Atrieflimmer/flutter	-
K93	Lungeemboli	-
K94	Dyp venetrombose	-

ICD		Vilkår nr
-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136
I26	Lungeemboli	-
I48	Atrieflimmer og atrieflutter	-
I80	Flebitt og tromboflebitt	-
I82	Annen emboli og trombose i vener	-

Vilkår: (136) Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

[2]B01A F02_2 Apiksaban - 5 mg. *Refusjonsberettiget bruk*: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder f.o.m. 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (f.o.m. NYHA klasse II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter.

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr
K78	Atrieflimmer/flutter	-
K93	Lungeemboli	-
K94	Dyp venetrombose	-

ICD		Vilkår nr
I26	Lungeemboli	-
I48	Atrieflimmer og atrieflutter	-
I80	Flebitt og tromboflebitt	-
I82	Annen emboli og trombose i vener	-

Vilkår: Ingen spesifisert.

Sist endret: 23.03.2016

Multippel sklerose - patogenese og behandling

Multippel sklerose er en kronisk betennelsessykdom i sentralnervesystemet som rammer unge voksne. Den utløsende årsaken er ikke kjent, men flere genetiske og miljømessige risikofaktorer til sykdommen har blitt funnet. Behandling som retter seg mot den adaptive komponenten av immunsystemet ser ut til å være svært effektiv, og det siste tiåret har en rekke nye medikamenter blitt godkjent.

Av Andreas Lossius, Lege og postdoktor, Nevrologisk avdeling Ahus og OUS, og Immunologisk avdeling, OUS Rikshospitalet.

Andreas Lossius

Genetiske risikofaktorer

Arvbarheten ved multippel sklerose (MS) er anslått til å ligge et sted mellom 25% og 76% (1). Dette forteller oss at vi trenger studier av både gener og miljø for å forstå hvorfor noen utvikler sykdommen. Den sterkeste genetiske assosiasjonen til MS ble funnet allerede på begynnelsen av 70-tallet og er knyttet til bestemte HLA-molekyler (2). Senere ble det funnet at dette mest sannsynlig er knyttet til allelet for HLA DRB1*15:01, som øker sykdomsrisikoen to til tre ganger (3). Funksjonen til HLA-molekyler er å fasilitere presentasjon av antigener for T-celler, som er en type lymfocytter i det adaptive immunsystemet. En HLA-assosiasjon indikerer derfor at den adaptive immunresponsen i alle fall hos en andel av MS-pasientene kan være rettet mot et ennå ukjent antigen – et autoantigen eller et infeksiøst agens. I nyere tid har det blitt gjort store genetiske studier, såkalte genomvide assosiasjonsstudier, som har identifisert over 100 nye gener som kan være assosiert med MS (4). Blant disse genene er det en overhyppighet av gener som er viktige for immunsystemet, noe som ytterligere støtter hypotesen om at immunsystemet er involvert i årsaken til sykdommen.

Miljøets betydning

Biologiske søsken til individer med MS har en sykdomsrisiko på tre til fire prosent, mens adopterte søsken har en risiko på rundt 0,1 prosent, som er den samme som resten av befolkningen (5). Dette viser at den økte sykdomsrisikoen hos biologiske søsken er genetisk betinget, og miljøfaktorene ved MS må derfor være utbredt i befolkningen og ikke begrenset til enkelte familier. Såkalte migrasjonsstudier, der man har studert sykdomsrisikoen hos individer som har flyttet fra områder med høy til lav forekomst, viser at risikoen for MS reduseres hvis man flytter i barneår eller tidlig ungdomsår (6). De miljøfaktorene som mest konsistent er vist å være assosiert med MS er infeksjon med Epstein-Barr virus (EBV), røyking og lave nivåer av vitamin D i blodet (7).

For EBV er det vist at så godt som alle pasienter med MS har hatt infeksjonen (8). Dette må imidlertid sees opp mot at 90 til 95% av alle friske voksne også er seropositive for viruset, noe som viser at smitte med EBV ikke er en tilstrekkelig årsaksfaktor for å utvikle sykdommen. Hvis man ikke blir smittet med EBV i tidlige barneår, men møter viruset først noe senere i livet, utvikler mer enn halvparten av de smittede infeksiøs mononukleose. Det å utvikle infeksiøs mononukleose øker i seg selv risikoen for å få MS omtrent to ganger (8).

Det er også flere epidemiologiske studier som tyder på at røyking øker sykdomsrisikoen nesten like mye (9). En studie viste også at det kan være en dose-respons-sammenheng for kumulativ røykedose (10).

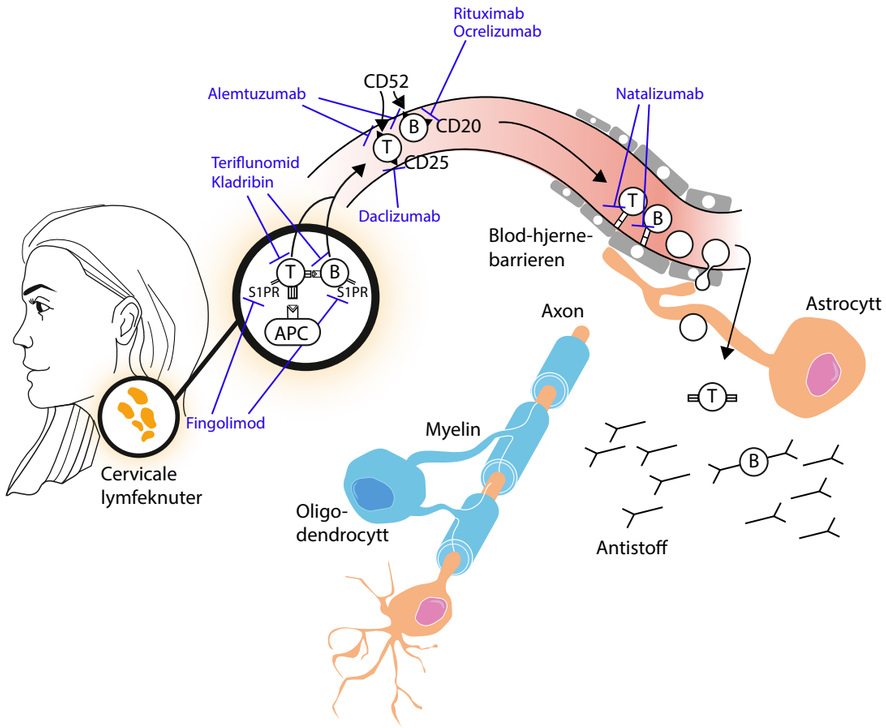
Hvis man ser på utbredelsen av MS på verdensbasis, er det en tendens til at MS er hyppigere i områder som ligger lengre bort fra ekvator, der også sollysets intensitet er mindre (11). En hypotese som kan forklare dette er en mulig sammenheng mellom lave nivåer av vitamin D og risiko for å utvikle MS (12). Selv om en rekke studier støtter en slik sammenheng (13, 14), er det fortsatt ikke slått fast hvorvidt lave nivåer av vitamin D har en kausal rolle ved MS (15).

Skade både i grå og hvit substans

Ved MS finnes det avgrensede lesjoner i både hvit og grå substans i hjernen og ryggmargen (16). Tidligere trodde man at MS nesten utelukkende affiserte hvit substans, men det har etter hvert blitt klart at patologien i grå substans kan være like uttalt (17), og at den også kanskje korrelerer bedre med funksjonssvikten over tid (18). Lesjoner i hvit substans består typisk av perivaskulære infiltrater av aktiverte mikroglia, makrofager og lymfocytter (16). I disse lesjonene skjer det en demyelinisering, men det er også en uttalt grad av skade på selve aksonene (19). Ved langtkommen MS har man funnet ansamlinger av en type lymfocytter kalt B-celler i hjernehinnene (20). Noen studier har også vist at slike ansamlinger av B-celler er assosiert med lesjoner i den underliggende grå substansen (21).

Starter sykdomsprosessen i immunsystemet eller sentralnervesystemet?

Vi vet ikke sikkert om sykdomsprosessen ved MS starter i sentralnervesystemet, og at infiltrasjonen



Hos pasienter med MS aktiveres T- og B-celler i sekundære lymfoide organer som i cervicale lymfeknuter. De aktiverte lymfocyttene fraktes med blodbanen og binder seg til endotelet i blod-hjerne-barrieren og krysser denne. I hjernen reaktiveres de og gjøre skade på myelin, oligodendrocytter og aksoner.

Fingolimod er en sfingosin-1-fosfat-reseptor-antagonist som hindrer lymfocyttene i å forlate lymfeknutene. Natalizumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til α4β1-integrinet på lymfocytter, blokkerer molekylære interaksjoner med endotelceller og dermed hindrer cellene i å passere over blod-hjerne-barrieren. Rituximab og ocrelizumab er monoklonale antistoff mot CD20-antigenet på overflaten av B-celler. Alemtuzumab er spesifikt for CF52-antigenet som finnes på overflaten av både T- og B-celler. Teriflunomid og kladribin hemmer DNA-syntesen i prolifererende lymfocytter, mens daclizumab er et monoklonalt antistoff spesifikt for CD25-molekylet som uttrykkes av aktiverte T-celler. Virkningsmekanismene til interferoner, glatirameracetat og dimetylfumarat er ikke fullstendig klarlagt, og disse er ikke med i figuren.

av immunceller skjer som en konsekvens av dette, eller om immuncellene trigges andre steder i kroppen, for deretter å søke til hjernen og ryggmargen der de gjør skade. Den siste hypotesen er den som ansees som mest sannsynlig per i dag, og dette synet støttes av at behandling som er rettet mot immunsystemet ser ut til å være svært effektiv. Hvis sykdomsprosessen ved MS primært drives av immunsystemet, vil vi kunne forvente at pasienter som får adekvat behandling utvikler mindre grad av funksjonssvikt på lang sikt. Det finnes imidlertid ennå ikke nok data til at vi kan konkludere sikkert om dette.

Immunmodulerende behandling ved MS

Både T-celler og B-celler aktiveres i sekundære lymfoide organer, som lymfeknuter eller milt. Hjernens lymfesystem dreneres til dype cervicale lymfeknuter (22, 23), og det er vist at B-cellene i hjernen til MS-pasienter er beslektet med B-cellene som finnes i cervicale lymfeknuter (24). For å komme inn i hjernen må T-cellene og B-cellene forlate lymfeknutene, vandre med blodbanen og krysse blod-hjerne-barrieren. Immunmodulerende behandling ved MS i dag har ulike angrepspunkt for T- og B-celler på deres vandring til sentralnervesystemet. En illustrasjon av dette er gitt i figuren over.

Behandlingsprinsippet ved MS følger gjerne en trappetrinnmodell der en skiller mellom første-, annen- og tredjelinjebehandling. Selv om dette prinsippet for medikamentvalg kan være en nyttig rettesnor, vil det likevel være nødvendig å tilpasse behandlin-

> Behandlingsprinsippet ved MS følger gjerne en trappetrinnmodell der en skiller mellom første-, annen- og tredjelinjebehandling.

gen til pasientenes individuelle behov og ønsker, og det kan enkelte ganger være riktig å velge annen- eller tredjelinjepreparater med en gang.

Førstelinjepreparater ansees som relativt sikre, men vil være effektive hos bare en andel av pasientene. Interferoner, glatirameracetat, teriflunomid og dimetylfumarat regnes til denne gruppen, og de to siste er perorale behandlingsalternativ ved MS. Hos pasienter som viser tegn til sykdomsaktivitet til tross for denne behandlingen, gir man i stedet et annenlinjepreparat som natalizumab eller fingolimod. Natalizumab administreres intravenøst og fingolimod peroralt. En fryktet bivirkning ved langvarig bruk av natalizumab er progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som skyldes en reaktivering av polyomaviruset JC (JC-virus) i hjernen og rammer 4 av 1000 pasienter som er seropositive for dette viruset. Hvis pasienten er seropositiv for JC-virus, velges derfor gjerne fingolimod eller et annet preparat. Rituximab, et monoklonalt antistoff mot CD20-antigenet på B-celler, brukes også mye som et annenlinjepreparat i Sverige, til tross for at dette preparatet ikke er godkjent til bruk mot MS. En annen, mer humanisert utgave av anti-CD20-antistoffet, ocrelizumab, har nylig vist god effekt i fase 3-studier ved MS og vil sannsynligvis bli sluppet på markedet om ikke lenge. Andre medikamentelle alternativer som vil kunne bli tilgjengelige i løpet av få år er kladribin, en syntetisk purinanalog, og daclizumab, et monoklonalt antistoff mot CD25 på aktiverte T-celler.

Som tredjelinjebehandling regnes ofte alemtuzumab, et monoklonalt antistoff mot antigenet CD52, som finnes på overflaten av både T- og B-celler. Fordelen med dette medikamentet er at det gis som induksjonsbehandling, det vil si at behandlingen gis over en uke, og deretter på nytt først ett år etter første behandlingssyklus. Ulempen er at om lag en tredjedel av pasientene utvikler sekundære autoimmune sykdommer. Selv om det oftest dreier seg om autoimmun tyroidealidelse, er det også beskrevet tilfeller med immunologisk trombocytopeni og Goodpasture syndrom. Autolog hematopoetisk stamcelletransplantasjon har vist svært lovende resultater i fase 2-studier, men mange etterlyser randomiserte kontrollerte studier der denne behandlingen sammenliknes med noen av de mest effektive medikamentene (25).

Mulige fremtidige behandlingsmuligheter for progressiv MS

Immunmodulerende behandling er effektivt ved attakkpreget MS, kjent som ”relapsing-remitting MS”, men ser ut til å ha dårlig effekt ved primær og sekundær progressiv MS. Nylig har imidlertid to fase 3-studier vist lovende resultater for biotin (26) og ocrelizumab (27). For ocrelizumab spekuleres det på om effekten ved primær progressiv MS gjelder en undergruppe av pasientene som har påvisbar betennelse i sentralnervesystemet.

Referanser

1. Hawkes, C. H., and A. J. Macgregor. 2009. Twin studies and the heritability of MS: a conclusion. Mult Scler 15: 661-667.
2. Naito, S., N. Namerow, M. R. Mickey, et al. 1972. Multiple sclerosis: association with HL-A3. Tissue Antigens 2: 1-4.
3. Sawcer, S., G. Hellenthal, M. Pirinen, et al. 2011. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature 476: 214-219.
4. Beecham, A. H., N. A. Patsopoulos, D. K. Xifara, et al. 2013. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. Nat Genet 45: 1353-1360.
5. Ebers, G. C., A. D. Sadovnick, and N. J. Risch. 1995. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. Nature 377: 150-151.
6. Gale, C. R., and C. N. Martyn. 1995. Migrant studies in multiple sclerosis. Prog Neurobiol 47: 425-448.
7. Loken-Amsrud, K. I., A. Lossius, O. Torkildsen, et al. 2015. Impact of the environment on multiple sclerosis. Tidsskr Nor Laegeforen 135: 856-860.
8. Lossius, A., J. N. Johansen, O. Torkildsen, et al. 2012. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis-association and causation. Viruses 4: 3701-3730.
9. Handel, A. E., A. J. Williamson, G. Disanto, et al. 2011. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. PLoS One 6: e16149.
10. Hedstrom, A. K., J. Hillert, T. Olsson, et al. 2013. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. Eur J Epidemiol 28: 867-874.
11. Simpson, S., Jr., L. Blizzard, P. Otahal, et al. 2011. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 82: 1132-1141.
12. Goldberg, P., M. C. Fleming, and E. H. Picard. 1986. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. Med Hypotheses 21: 193-200.
13. Munger, K. L., L. I. Levin, B. W. Hollis, et al. 2006. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA 296: 2832-2838.
14. Salzer, J., G. Hallmans, M. Nystrom, et al. 2012. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. Neurology 79: 2140-2145.
15. Belbasis, L., V. Bellou, E. Evangelou, et al. 2015. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Lancet Neurol 14: 263-273.
16. Nylander, A., and D. A. Hafler. 2012. Multiple sclerosis. J Clin Invest 122: 1180-1188.
17. Bo, L. 2009. The histopathology of grey matter demyelination in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand Suppl: 51-57.
18. Calabrese, M., C. Romualdi, V. Poretto, et al. 2013. The changing clinical course of multiple sclerosis: a matter of gray matter. Ann Neurol 74: 76-83.
19. Trapp, B. D., J. Peterson, R. M. Ransohoff, et al. 1998. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med 338: 278-285.
20. Serafini, B., B. Rosicarelli, R. Magliozzi, et al. 2004. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. Brain Pathol 14: 164-174.
21. Howell, O. W., C. A. Reeves, R. Nicholas, et al. 2011. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. Brain 134: 2755-2771.
22. Louveau, A., I. Smirnov, T. J. Keyes, et al. 2015. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. Nature 523: 337-341.
23. Aspelund, A., S. Antila, S. T. Proulx, et al. 2015. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. J Exp Med 212: 991-999.
24. Stern, J. N., G. Yaari, J. A. Vander Heiden, et al. 2014. B cells populating the multiple sclerosis brain mature in the draining cervical lymph nodes. Sci Transl Med 6: 248ra107.
25. Giske, L., V. Laurrak, A. Stoinska-Schneider, et al. 2015. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose. N. k. f. helsetjenesten, ed.
26. Birnbaum, G., J. Stulc, and T. Snyder. 2016. High Dose Biotin as Treatment for Progressive Multiple Sclerosis. Neurology 86; 16; Supplement P3.039.
27. Comi, G., D. Arnold, A. Bar-Or, et al. 2016. Effect of Ocrelizumab on Disability Progression in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: Analysis of the Phase III, Double-Blind, Double-Dummy, Interferon Beta-1a-Controlled OPERA I and OPERA II Studies. Neurology 86 no. 16 Supplement S49.008.

Til minne
Professor, dr.med. Fredrik Kiil

Aud-E. Stenehjem, Harald Chr. Langberg, Ivar Eide, Ingrid Os, Nyremedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Professor, dr.med. Fredrik Kiil døde 94 år gammel den 25. desember 2015. Han er regnet blant de virkelige store i nyrefaget også internasjonalt.

For dem som fikk reise med ham på kongresser og møter, var det en opplevelse å se hvordan de fremste nyreleger og forskere fra hele verden flokket seg om ham. Dette skyldes først og fremst hans dialysemaskin for pasienter med livstruende nyresvikt – og dette reddet mange liv, i og utenfor Norge. Sammen med instrumentmaker Bjørn Amundsen bygde han ”Kiil-nyren”, og gjennomførte de første dialysene rundt 1960 ved Ullevål sykehus for pasienter med akutt nyresvikt.

Utviklingen av membraner han brukte i Kiil-nyren medførte mulighet for regelmessig dialysebehandling hos pasienter med kronisk nyresvikt i påvente av nyretransplantasjon. Hans dialyseteknikk, som ga de aller beste resultater ved langtidsdialyse, omtales og brukes fortsatt. Det var et eventyr, og selve Kiil-nyren ble brukt i store deler av verden helt opp til 90-tallet. I utviklingen av dialyse ble Kiil-nyren regnet som et kvantesprang fra tidligere modeller. Han tok aldri patent på Kiil-nyren.

Fredrik Kiil fikk en rekke store hedersbevisninger, og i 1982 ble han hedret med National Kidney Foundation Dialysis Pioneering Award i USA. Men alle priser og hederstegn berørte ham lite. Han ønsket heller å vie sin store kraft til innovativ forskning, for å frembringe ny viten; og til å støtte hver enkelt stipendiat. Som tegn på kvaliteten tellet man ved begynnelsen av 80- tallet mer en 90 medisinske doktorgrader fra hans institutt og under hans ledelse. For ham var kun det beste godt nok. Han ble ridder 1. klasse av St. Olavs orden i 1990.

Hans store innovasjon, Kiil-nyren, satte norsk nyremedisin på verdenskartet, og fikk stor betydning for pasienter med alvorlig nyresvikt verden over. Fredrik Kiils var en sjelden storhet og kraft i norsk medisin.

Innlegget er tidligere trykket i Nefrologisk Forum Nr. 1 2016.

European School of Internal medicine
6 - 10. februar 2017 i Riga

- 2 deltagere får dekket kurs, reise og opphold.
- Kurset er tellende for spesialiteten generell indremedisin.
- Svært gode tilbakemeldinger fra tidligere kursdeltagere.

- For å søke må man være medlem i Norsk Indremedisinsk Forening og yngre enn 36 år.
  Søknad med CV og motivasjonsbrev sendes til Vikas Sarna:
  - o E-post: v.sarna@hotmail.com
  - o Frist: 20. november 2016

- Besøk hjemmesiden for arrangementet for mer informasjon: *http://esim2017.mozello.lv*

Utvalgt sikkerhetsinformasjon for JANUVIA (sitagliptin, MSD)

INDIKASJON:
Behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne for å bedre glykemisk kontroll. Som monoterapi hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med diett og fysisk aktivitet alene og metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. Som oral kombinasjonsbehandling: Med metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Med sulfonylurea når diett og fysisk aktivitet sammen med høyeste tolererte dose av sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. Med PPARγ-agonist (f.eks. tiazolidindion) når bruk av PPARγ-agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med en PPARγ-agonist alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Som oral trippelbehandling: I kombinasjon med sulfonylurea og metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. I kombinasjon med PPARγ-agonist og metformin når bruk av PPARγ-agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Januvia er også indisert i tillegg til insulin (med eller uten metformin) når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

KONTRAINDIKASJONER:
Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

FORSIKTIGHET UTVISES VED:
Januvia bør ikke gis til pasienter med type 1-diabetes eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Pasienter må bli informert om symptomer på akutt pankreatitt. Mistenkes denne, må behandlingen med Januvia og andre potensielle mistenkte legemidler avsluttes. Behandlingen må ikke startes igjen dersom akutt pankreatitt er bekreftet. Når Januvia ble gitt i tillegg til et sulfonylureapreparat eller insulin, økte forekomsten av hypoglykemi. Lavere dose er anbefalt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresvikt som krever dialyse. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert og inkluderer anafylaksi, angioødem, grov avskalling av huden, inklusiv Stevens-Johnsons syndrom. Januvia bør ikke brukes under graviditet.

VIKTIGE INTERAKSJONER:
Risiko for klinisk relevante interaksjoner er lav ved samtidig bruk av andre legemidler. Metabolisme av Januvia, blant annet via CYP3A4, kan spille en signifikant rolle ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (ESRD). Effekten av potente CYP3A4-hemmere ved nedsatt nyrefunksjon er ikke vurdert i kliniske studier. Sitagliptin hadde en liten effekt på plasmakonsentrasjonen av digoksin. Ingen dosejusteringer av digoksin anbefales. Pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør likevel monitoreres når sitagliptin og digoksin gis samtidig.

VIKTIGE BIVIRKNINGER:
Alvorlige bivirkninger, inkludert pankreatitt og overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert. Hypoglykemi har vært rapportert når brukt i kombinasjon med sulfonylurea og insulin. Infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt, hodepine, osteoartritt og smerter i ekstremitetene har blitt rapportert som bivirkninger uavhengig av årsakssammenheng til legemiddel. Andre bivirkninger inkluderer artropati, bulløs pemfigoid og kløe.

Før forskrivning av JANUVIA, se preparatomtalen.

Januvia MSD

Antidiabetikum. ATC-nr.: A10B H01

TABLETTER, filmdrasjerte ***25 mg, 50 mg og 100 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Sitagliptinfosfatmonohydrat 25 mg, resp. 50 mg og 100 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult og rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne for å bedre glykemisk kontroll. *Som monoterapi* hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med diett og fysisk aktivitet alene og metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. *Som oral kombinasjonsbehandling:* Med metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Med sulfonylurea når diett og fysisk aktivitet sammen med høyeste tolererte dose av sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. Med PPARγ-agonist (f.eks. tiazolidindion) når bruk av PPARγ-agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med en PPARγ-agonist alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. *Som oral trippelbehandling:* I kombinasjon med sulfonylurea og metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. I kombinasjon med PPARγ-agonist og metformin når bruk av PPARγ-agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Januvia er også indisert i tillegg til insulin (med eller uten metformin) når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll. **Dosering:** ***Voksne:*** 100 mg 1 gang daglig. Når Januvia brukes i kombinasjon med metformin og/eller en PPARγ-agonist, bør dosen av metformin og/eller PPARγ-agonist opprettholdes, og Januvia bør tas samtidig. I kombinasjon med sulfonylurea eller med insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering er påkrevd ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Sitagliptin er ikke undersøkt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Overveies bruk av sitagliptin i kombinasjon med andre antidiabetika bør betingelsene hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon undersøkes. Ingen dosejustering er påkrevd ved lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (Cl_{CR}) ≥50 ml/minutt). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} ≥30-<50 ml/minutt) er sitagliptindosen 50 mg 1 gang daglig. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} <30 ml/minutt) eller ved terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, er sitagliptindosen 25 mg 1 gang daglig. Kan gis uten hensyn til tidspunkt for dialyse. Vurdering av nyrefunksjonen er anbefalt før sitagliptinbehandling initieres og deretter periodisk, da dosejustering er basert på nyrefunksjonen. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke klarlagt. Ingen tilgjengelige data. *Eldre:* Ingen dosejustering er påkrevd. ***Administrering:*** Kan tas med eller uten mat og drikke. Bør ikke knuses eller deles. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller ved behandling av diabetisk ketoacidose. Bruk av DPP-4-hemmere er satt i sammenheng med risiko for utvikling av akutt pankreatitt. Pasienten må informeres om karakteristiske symptomer på akutt pankreatitt: Vedvarende alvorlige abdominalsmerter. Etter avsluttet behandling med sitagliptin (med eller uten støttebehandling) er det observert at pankreatitt går over, men veldig sjeldne tilfeller av nekrotiserende eller blødende pankreatitt og/eller død er rapportert. Mistenkes pankreatitt må behandling med sitagliptin og andre potensielt mistenkte legemidler avsluttes. Hvis akutt pankreatitt bekreftes, skal sitagliptinbehandling ikke gjenopptas. Forsiktighet bør utvises ved pankreatitt i anamnesen. Da hypoglykemi er sett ved bruk av sitagliptin sammen med insulin eller et sulfonylureapreparat, bør en lavere dose av sulfonylureapreparatet eller insulin overveies for å redusere risikoen for hypoglykemi. Lavere dose er anbefalt ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon og ved ESRD som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, se Dosering. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert, inkl. anafylaksi, angioødem og grov avskalling av huden inkl. Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaksjonene har inntruffet i løpet av de 3 første månedene etter behandlingsstart og i noen tilfeller etter første dose. Ved mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, avsluttes behandlingen, andre potensielle årsaker for hendelsen vurderes og alternativ behandling initieres. Pasienter som opplever svimmelhet eller søvnighet, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. Informer om risiko for hypoglykemi ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea eller med insulin. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se A10B H01. Effekt av andre legemidler på sitagliptin: Liten risiko for klinisk relevante interaksjoner. Klinisk relevante interaksjoner med p-glykoproteinhemmere forventes ikke. Risiko for klinisk relevante interaksjoner med OAT3-hemmere anses å være liten in vitro. Det er mulig at potente CYP3A4-hemmere kan endre farmakokinetikken til sitagliptin ved alvorlig redusert nyrefunksjon eller ESRD. Effekt av sitagliptin på andre legemidler: Gir ikke relevante endringer i farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller perorale antikonseptiva, noe som viser liten tilbøyelighet til å forårsake interaksjoner med substrater av CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Gir en liten økning i plasmakonsentrasjonen for digoksin. Ingen dosejustering av digoksin anbefales, men pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør monitorers ved samtidig bruk. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ikke tilstrekkelige data ved bruk hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Ukjent. Går over i morsmelk hos dyr. Bør ikke brukes av ammende. *Fertilitet:* Dyredata tyder ikke på effekt av behandling med sitagliptin på mannlig og kvinnelig fruktbarhet. Data fra mennesker mangler. **Bivirkninger:** ***Sitagliptin monoterapi:*** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Infeksiøse: Infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt. Muskel-skjelettsystemet: Osteoartritt, smerter i ekstremitetene. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Forstoppelse. Nevrologiske: Svimmelhet. *Ukjent frekvens:* Gastrointestinale: Oppkast, akutt pankreatitt, dødelig og ikke-dødelig blødende og nekrotiserende pankreatitt. Hud: Pruritus, angioødem, utslett, urticaria, kutan vaskulitt, eksfoliative hudsykdommer inkl. Stevens-Johnsons syndrom, bulløs pemfigoid. Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner inkl. anafylaktiske reaksjoner. Luftveier: Interstitiell lungesykdom. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi, ryggsmerter, artropati. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt. ***Bivirkninger sett hyppigere ved kombinasjon med andre antidiabetika:*** *I kombinasjon med metformin: Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, flatulens, oppkast. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Diaré. Nevrologiske: Somnolens. *I kombinasjon med metformin og sulfonylurea: Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Forstoppelse. *I kombinasjon med pioglitazon: Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Flatulens. Øvrige: Perifert ødem. *I kombinasjon med metformin og pioglitazon: Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Perifert ødem. *I kombinasjon med insulin (med eller uten metformin): Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Infeksiøse: Influensa. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Tørr munn. **Overdosering/Forgiftning:** Ingen erfaring med doser >800 mg. Ved doser opptil 600 mg pr. dag i perioder opptil 10 dager og 400 mg pr. dag i perioder opptil 28 dager, er ingen doserelaterte bivirkninger observert. *Behandling:* Vanlige støttetiltak, f.eks. fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk monitorering (inkl. elektrokardiogram) og ev. iverksetting av støttebehandling hvis nødvendig. Dialyseres bare i liten grad. Forlenget hemodialyse kan vurderes hvis dette anses klinisk egnet. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B H01. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Antihyperglykemisk middel i klassen dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere. *Virkningsmekanisme:* Hindrer hydrolysering av inkretinhormoner via enzymet DPP-4 og øker derved plasmakonsentrasjonene av de aktive formene av inkretinhormonene, glukagonlignende peptid-1 (GLP 1) og glukoseavhengig insulinotropt peptid (GIP). Inkretinhormoner frigjøres fra tarmen og øker som respons på et måltid. Ved normale og forhøyede blodsukkernivåer øker GLP 1 og GIP-biosyntesen, og frigjøringen av insulin. I tillegg senker GLP 1 glukagonsekresjonen. Normal glukagonrespons på hypoglykemi svekkes ikke. Hos type 2-diabetikere med hyperglykemi gir dette lavere HbA_{1C} og lavere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner. *Absorpsjon:* Raskt. Maks. plasmakonsentrasjon etter 1-4 timer. Absorpsjonen påvirkes ikke av mat. Absolutt biotilgjengelighet 87%. *Proteinbinding:* 38%. *Fordeling:* Distribusjonsvolum ca. 198 liter. *Halveringstid:* Ca. 12,4 timer. *Metabolisme:* Begrenset. Hovedsakelig via CYP3A4 med bidrag fra CYP2C8. *Utskillelse:* 79% uendret i urinen.
Sist endret: 08.03.2016.
Basert på SPC godkjent av SLV: 25.02.2016.

Januvia, TABLETTER, filmdrasjerte:

Styrke	Pakning	Varenr	Pris	Generell refusjon
25 mg	98 stk. (blister)	076043	kr 689,90	A10BH01_2
50 mg	98 stk. (blister)	076052	kr 689,90	A10BH01_2
100 mg	28 stk. (blister)	076024 Byttegr.	kr 417,00	A10BH01_1
	98 stk. (blister)	076033 Byttegr.	kr 1337,30	A10BH01_1

A10B H01_2 Sitagliptin - 25 mg, 50 mg

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus som monoterapi eller i kombinasjon med insulin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr
T90	Diabetes type 2 med nyrekomplikasjoner	210
ICD		**Vilkår nr**
E11.2	Diabetes mellitus type 2 med nyrekomplikasjoner	210

Vilkår:
210 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin på grunn av nedsatt nyrefunksjon

A10B H01_1 Sitagliptin - 100 mg

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin.

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr
T90	Diabetes type 2	198
ICD		**Vilkår nr**
E11	Diabetes mellitus type 2	198

Vilkår:
198 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med:
- kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller - metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea, eller - sulfonylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin.

Før forskrivning av JANUVIA®, vennligst les PREPARATOMTALEN.

Study design and key results ref 1: Objective: The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of sitagliptin as an add-on to metformin therapy in patients with moderately severe (hemoglobin A1c ≥ 8.0% and ≤ 11.0%) type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Research design and methods:** This was a multinational, randomized, placebo-controlled, parallel-group, double-blind study conducted in 190 patients with T2DM. After ≥ 6 weeks of stable metformin monotherapy (≥ 1500 mg/day), patients were randomized to either the addition of sitagliptin 100 mg once daily or placebo to ongoing metformin for 30 weeks. **Main outcome measures:** The primary efficacy endpoint was reduction in hemoglobin A1c (HbA1c) measured after 18 weeks of sitagliptin treatment. Key secondary endpoints included reduction in fasting plasma glucose (FPG) and 2-hour (2-h) postprandial plasma glucose (PPG) at 18 weeks, and HbA1c at 30 weeks. The proportion of patients meeting the goal of HbA1c < 7.0% was also analyzed. **Results:** Sitagliptin significantly reduced HbA1c, FPG, and 2-h PPG, compared with placebo (all p <0.001). The net improvement in HbA1c was –1.0% at both 18 and 30 weeks, and a significantly greater proportion of patients treated with sitagliptin achieved HbA1c < 7.0% by the end of the study (22.1% vs. 3.3%, p < 0.001). Sitagliptin was welltolerated. Compared with placebo, sitagliptin had a neutral effect on body weight and did not significantly increase the risk of hypoglycemia or gastrointestinal adverse events. **Conclusions:** Addition of sitagliptin 100 mg once daily to ongoing metformin therapy was well-tolerated and resulted in significant glycemic improvement in patients with moderately severe T2DM who were treated for 30 weeks.

Study design Ref 3: Randomized, double-blind study, with 14,671 patients to add either sitagliptin or placebo to their existing therapy with a median follow-up period of 3 year. Open-label use of antihyperglycemic therapy was encouraged as required, aimed at reaching individually appropriate glycemic targets in all patients. Eligible patients had type 2 diabetes with established cardiovascular disease and were at least 50 years of age, with a glycated hemoglobin level of 6.5 to 8.0% when treated with stable doses of one or two oral antihyperglycemic agents (metformin, pioglitazone, or sulfonylurea) or insulin (with or without metformin). Established cardiovascular disease was defined as a history of major coronary artery disease, ischemic cerebrovascular disease, or atherosclerotic peripheral arterial disease. Patients were excluded if they had taken a DPP-4 inhibitor, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, or thiazolidinedione (other than pioglitazone) during the preceding 3 months; if they had a history of two or more episodes of severe hypoglycemia (defined as requiring third-party assistance) during the preceding 12 months; or if the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was less than 30 ml per minute per 1.73 m2 of body-surface area at baseline. Primary end point was a composite of time to first confirmed event of CV death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina. The secondary composite cardiovascular outcome was the first confirmed event of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. Other secondary outcomes included the occurrence of the individual components of the primary composite cardiovascular outcome, fatal and nonfatal myocardial infarction, fatal and non-fatal stroke, death from any cause, and hospitalization for heart failure

References:
1. Raz I, Chen Y, Wu M, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2008;24(2):537–550. **2.** SPC Januvia, seksjon 9 (28.01.2016). **3.** Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The N Engl J Med 2015;373:232-42.

Januvia® (sitagliptin, MSD)

MSD

MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, N-3002 Drammen, Tlf. 32 20 73 00, Faks 32 20 73 10, www.msd.no.

Copyright © 2016 Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ, USA. All rights reserved.

DIAB-1176386-0000 03/16

JANUVIA® FOR BEHANDLING AV DINE PASIENTER MED TYPE 2-DIABETES NÅR BEHANDLINGSMÅLET IKKE KAN NÅS MED METFORMIN, KOST OG MOSJON

SIGNIFIKANT

HbA_{1C} REDUKSJON
MED SITAGLIPTIN+METFORMIN VS METFORMIN I MONOTERAPI

I en klinisk studie med sitagliptin 100 mg en gang daglig i tillegg til stabil metformin ≥1500 mg/dag hos 190 pasienter med type 2-diabetes[1]

8 ÅRS KLINISK ERFARING[2]

DOKUMENTASJON

AV KARDIOVASKULÆR SIKKERHET HOS PASIENTER MED DIABETES OG HJERTE-KARSYKDOM

TECOS
TRIAL EVALUATING CARDIOVASCULAR OUTCOMES WITH SITAGLIPTIN

- **Viste ingen økt kardiovaskulær risiko[3,a]**
- **Møtte alle sekundære endepunkt for kardiovaskulær sikkerhet[3,b]**

Før forskrivning av JANUVIA®, vennligst les PREPARATOMTALEN.

Januvia® (sitagliptin, MSD)

a) Primært sammensatt endepunkt var tiden til første bekreftede hendelse av kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller innleggelse for ustabil angina.
b) Sekundært sammensatt kardiovaskulært endepunkt var første bekreftede hendelse av kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag. Andre sekundære utfall inkluderte forekomsten av individuelle komponenter av primært sammensatt kardiovaskulære endepunkt, dødelig og ikke-dødelig hjerteinfarkt, dødelig og ikke-dødelig slag, død uansett årsak og innleggelse for hjertesvikt.

Leger må få være med å utforme it-løsningene

Det er bra at leger sier fra om verktøy som ikke fungerer og som gjør arbeidsdagen vanskeligere, men vår erfaring er at det er enda viktigere å gi leger mulighet til å være med å utforme systemene.

Tomas Nordheim Alme, Medisinsk direktør i DIPS ASA

Tomas Nordheim Alme

Det var en gang...

Mot slutten av forrige århundre vaket jeg som medisinstudent rundt i akuttmottaket på Ullevål, på jakt etter pasienter jeg kunne gjøre journalopptak på. Det var mye som var nytt og overraskende, men én ting jeg særlig bet meg merke i. Alt var papirbasert! Store, fillete papirjournaler med gummistrikk rundt ble hentet, mistet, funnet og ikke minst båret rundt slik at legene kunne sette seg inn i pasientenes sykehistorie. Dette var i internettets seine barndom, mobiltelefoner ble brukt til å ringe med, trådløst nettverk var for veldig spesielt interesserte og det gikk fremdeles an å leve av å selge leksikon.

En rivende utvikling

Utviklingen siden den gang har vært rivende. Forbrukerelektronikken og nettbaserte tjenester gir oss tilgang til kunnskap og innsikt som vi raskt har vendt oss til, men IT-systemene vi bruker i klinikken har ikke i samme grad hengt med i svingene. Det som var nytt og moderne rundt årtusenskiftet, og som langt på veg løste utfordringene jeg hadde møtt som student, fremstår nå som gammeldags og tungvint. Behovene har endret seg, og ikke minst har kravene til dokumentasjon og rapportering til ulike registre økt drastisk. Helsepersonell rapporterer nå til en lang rekke kvalitetsregistre i *tillegg* til å dokumentere i journal. Dette er unødvendig dobbeltarbeid. Samtidig er jobben med å lage en dokumentasjon som dekker begge behov på en god måte langt fra triviell.

Arbeid med DIPS Arena

I 2011 fikk jeg, etter å ha jobbet med helse-it «på si» i mange år, utfordringene fra journalleverandøren DIPS om å lede utviklingen av neste generasjons journalsystem, DIPS Arena. Dette er et system som spesielt skal forbedre it-støtten for legene. Gjennom denne jobben har jeg fått enda større innsikt i de utfordringene som leger møter med gamle it-system. For å kunne lage et system som bedre understøtter legers behov, har vi de siste årene ansatt leger fra ulike spesialiteter hos oss. For tiden er vi syv leger i hel- og deltidsstillinger som jobber med å lage et helhetlig og smart journalsystem. Samtidig fortsetter vi å hente tilbakemeldinger fra kolleger i klinikken i alle landsdeler.

Ingen reduksjon i legenes arbeidsoppgaver

Sentralt i mange tilbakemeldinger, er at systemene i alt for liten grad gir noe tilbake i form av forenkling av arbeidsoppgaver for klinikerne. Da papirjournalen ble fjernet på 2000-tallet, skapte det store forenklinger og kvalitetsforbedringer, ikke minst ved at klinikerne fikk bedre tilgjengelighet til informasjonen. Men mange oppgaver ble ikke forenklet og nye har kommet til. En lege som diagnostiserer en kreftsvulst hos en pasient må f.eks både skrive notat, rapportere diagnose- og prosedyrekoder, rapportere kreftpakkestatus *og* sende melding til Kreftregisteret som fire ulike arbeidsoppgaver. Mye av den samme informasjonen går igjen i alle disse registreringene, men fordi behovet er definert av ulike «bestillere», må legen gjøre den samme jobben flere ganger, en jobb som i stor grad kunne vært forenklet av it-systemet.

DIPS Arena gir nye muligheter

Det er en viktig erkjennelse at ulike spesialiteter har ulike behov og at behovet stadig endres. En ortoped jeg kjenner, river seg i håret over tiden han må bruke på å manuelt regne ut scoringer basert på pasientrapporterte utkommemålinger (PROMS). Det kan ta 10 minutter å regne ut poengsummene og sørge for at de blir ført inn i pasientens journal. Med konfigurasjonsmulighetene i DIPS Arena tok det noen få timer å lage skjemaet i elektronisk form med automatiske beregninger av poengsum.

Denne konfigureringsfunksjonaliteten, ofte kalt kodefri programutvikling, gir muligheten til å lage små, nyttige programmer selv om man ikke er dataprogrammerer. Rammeverket tar ansvar for at alt lagres sikkert. Variablene som inngår i programmet forvaltes i et nasjonalt bibliotek som drives av Nasjonal IKT og gjøres tilgjengelig som open source slik at andre som utvikler programmer bruker de samme variablene. Dette sikrer at programmene vil kunne snakke med hverandre. Ved hjelp av et verktøy kan man med kunnskaper tilsvarende en avansert Excel- eller SPSS-bruker lage skjemaer og små programmer innenfor veggene av journalsystemet.

LEGENE I DIPS: Legene i DIPS samarbeider tett for å utvikle et nytt elektronisk journalsystem. Anca Heyd, Spesialist i kvinnesykdommer og fødselshjelp (f.v), Arne Sæter, Lege i spesialisering i øyesykdommer, Tomas Alme, Lege/ Medisinsk direktør, Hege Tho Stokstad, Lege i spesialisering i nyresykdommer, og på TV-skjermen fra venstre Magne Rekdal, Lege, Hilde Hollås, Spesialist i indremedisin og blodsykdommer og Realf Ording Helgesen, Allmennlege.

Skjemaet kan fylles ut elektronisk av pasienten selv på en pc eller et nettbrett på venterommet, og legger seg automatisk inn i journalen. Slik informasjon kan også enkelt eksporteres til kvalitetsregister eller statistikkprogram. Bare med det ene lille grepet vil kollegaen spare mye tid. Skjemaene er enkle å installere for driftsavdelingene til sykehusene og kan utveksles mellom sykehus, uten behov for å vente på en ny full versjon av journalsystemet.

Mange vil si at dette er på høy tid – og jeg er den første til å være enig.

Konklusjon

Da jeg tok på meg oppdraget i 2011 tenkte jeg at mye ville være gjort på to år. Det var en feilvurdering. Omfanget av krav til denne typen systemer, både på sikkerhet og funksjonalitet, er større enn jeg kunne klare å forestille meg. Å lede dette arbeidet uten sammenligning den mest kompliserte og utfordrende arbeidsoppgaven jeg noensinne har hatt. Nå i 2017 kommer vi i mål. Det innebærer at det starter noen nye løp for alle de som skal bruke systemene. Selv om DIPS Arena vil komme med mye god funksjonalitet ut av boksen, er det nettopp muligheten til å tilpasse funksjonaliteten til de konkrete behovene på den enkelte seksjon eller avdeling som virkelig vil gjøre den store forskjellen. Fra å måtte legge opp arbeidsprosessene etter datasystemet, gis det nå langt større mulighet til å utforme systemene etter den mest hensiktsmessig arbeidsprosessen. Med DIPS Arena får klinikere tilbake makt til å påvirke hvordan systemene best kan støtte opp under pasientbehandlingen – ikke omvendt. Jeg er sikker på at det er en god ting.

> Sentralt i mange tilbakemeldinger er at systemene i alt for liten grad gir noe tilbake i form av forenkling av arbeidsoppgaver for klinikerne.

Nytt elektronisk journalsystem i verdensklasse?

DIPS Arena er neste generasjon system for elektronisk pasientjournal. Syv leger er ansatt i helseteknologiselskapet DIPS ASA for å sørge for at utviklingen foregår på sluttbrukernes premisser.

Marianne Skaare, Senior kommunikasjonsrådgiver, Artell kommunikasjon

Marianne Skaare

DIPS Arena er neste generasjon elektronisk pasientjournal (EPJ) som skal rulles ut i alle sykehus i Helse Sør-Øst, Helse Vest og Helse Nord de neste par årene. Utviklingen av løsningen startet for fem år siden, og DIPS Arena skal erstatte dagens DIPS Classic. Vi intervjuer Tomas Nordheim Alme, medisinsk direktør i DIPS, som har vært sentral i arbeidet.

– Utvikling i teknologien rundt oss og kravene som settes til EPJ-systemer i dag både knyttet til mobilitet og fleksibilitet for endring, gjør det riktig ikke å forlenge levetiden til DIPS Classic, men heller å skape en ny, mer moderne og brukervennlig plattform, forklarer Tomas Nordheim Alme. Overgangen til nytt EPJ-system vil innebære en stor forbedring for de mer enn 80 000 brukerne rundt om i Norge.

Som en smarttelefon

– DIPS Classic er et system som bygger på teknologien som var utbredt på slutten av 90-tallet da det ble laget. Dette har det til felles med de aller fleste systemene som er i bruk i dag. Som alle vet har den digitale utviklingen vært i rask endring, og med DIPS Arena får sykehusene en plattform som tilfredsstiller de tekniske og funksjonelle forventningene som i dag stilles til IT-systemer, basert på moderne teknologi, sier Alme, og peker spesielt mulighet for mobile løsninger og mulighet for å bruke informasjonen til forsknings og kvalitetsarbeid.

– DIPS Arena blir et mer fleksibelt system, som på en langt enklere måte skal tilpasse seg hvordan ulike deler av helsetjenesten arbeider på. Man kan tenke på det som en moderne smart-telefon der det er enkelt å legge til nye app'er. På samme måte blir DIPS Arena en «ramme» som det er enkelt å legge til ny og spesialisert funksjonalitet i. En kardiolog som har behov for et lite program som beregner risiko for plutselig hjertedød ved kardiomyopati kan få dekket slike behov gjennom en vesentlig enklere og raskere prosess enn det som har vært tilfelle til nå. Slik kan helsepersonell få tilgang på ny funksjonalitet i DIPS som man tidligere måtte ha et ekstrasystem på siden for å oppnå, sier Alme.

Prosess- og beslutningsstøtte

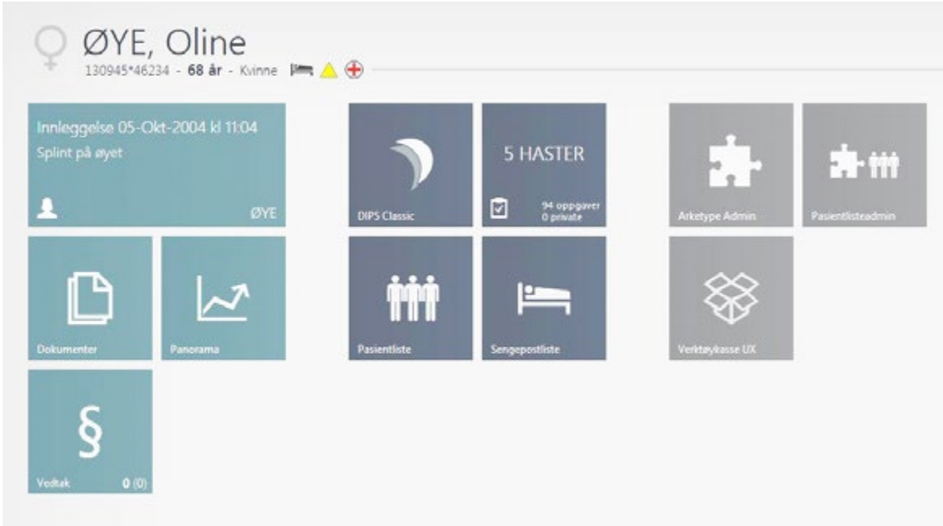
- DIPS Arena åpner for mange spennende, nye muligheter. Systemet har som mål å støtte oppunder måten klinikere jobber på, ved at det bygges inn klinisk prosess- og beslutningsstøtte som gir råd og tips om alt fra legemiddelinteraksjoner til uteglemte undersøkelser. I dag er det slik at klinikerne i for stor grad må bruke tid på å innhente informasjon fra en rekke ulike systemer og prosessere dette i eget hode, forklarer Alme.

Han gir et eksempel: - Med DIPS Arena kan sykehusene legge til rette for at all informasjon integreres inn i DIPS og blir tilgjengelig på én og samme skjerm. Legen som skal ha en Crohn-pasient under biologisk behandling på poliklinkken kan få opp den viktigste informasjonen i et dashboard som fremstiller sentrale elementer i forløpet, legemidler som er forsøkt, scoringer og laboratorisvar osv. Dette vil spare legen for tid som i dag går med til å lete frem slik informasjon og til å dokumentere dagens behandling. I tillegg vil man kunne få anbefalinger på tiltak basert på liknende tilfeller av de situasjoner man står ovenfor, sykehusets retningslinjer og pasientens egenregistrerte preferanser.

– Den nye elektroniske pasientjournalen vil være med å forenkle hverdagen til mange. Leger og sykepleiere vil få en tydeligere journal, med mindre trykking og mer oversikt, sier Alme. Informasjonen blir ikke lenger liggende gjemt i side etter side med tekst, samtidig som man i langt større grad enn i dag kan ta i bruk egne data til forskning og kvalitetsarbeid.

Sentrale i utformingen

Leger, sykepleiere og annet helsepersonell som bruker EPJ i sin arbeidshverdag har vært helt sentrale i utformingen av DIPS Arena.



Leger vil få en tydeligere journal, med mindre trykking og mer oversikt med DIPS Arena.

– Vi så tidlig at det å sikre innspill fra helsepersonell er en enormt viktig oppgave. I tillegg til alle de aktive klinikere fra sykehus som deltar i ulike prosjekter og arbeidsgrupper, har vi syv leger som i dag er ansatt i DIPS, meg selv inkludert, sier Alme.

Test, pilot og utrulling

DIPS Arena er per i dag i en sammen- og ferdigstillingsfase. Prosessen er som alltid ved nye versjoner: test, pilot og utrulling.

– I årene som har gått har vi utviklet den nye programvaren parallelt med det gamle systemet, for å sikre at sykehusene skal kunne gå over fra gammelt til nytt på en god måte. Det har vært tidkrevende og kostbart. Fra 2017 har vi muligheten til å utvikle det nye systemet videre uten å ta høyde for DIPS Classic, noe som vil gi oss en helt annen hastighet, sier Alme. Siden DIPS Arena er i startgropen, må man forvente noen barnesykdommer, men det vil være raskere å justere og endre enn før. De første sykehusene i Norge tok i bruk DIPS Arena i 2014 og det foregår nå intense aktiviteter for å ta i bruk Arena i alle helseregionene som er DIPS-kunder.

– Vi tror i all beskjedenhet at løsningen vil bli verdensledende, fordi den er laget for et svært avansert og moderne helsevesen. Det er et ambisiøst mål, men det er viktig for DIPS, og viktig for meg personlig, at helsepersonell sitter i førersetet ved utforming av de verktøyene de skal bruke, avslutter medisinsk direktør Tomas Nordheim Alme i DIPS ASA.

> “
>
> På samme måte blir DIPS Arena en «ramme» som det er enkelt å legge til ny og spesialisert funksjonalitet i. Slik kan helsepersonell få tilgang på ny funksjonalitet i DIPS som man tidligere måtte ha et ekstrasystem på siden for å oppnå.

Kjernejournal – varsling av informasjon

Nå har 3,8 millioner innbyggere fått kjernejournal. Med kjernejournal kan leger i hele landet se kritisk informasjon om pasienten uavhengig av hvilken lege som har lagt inn opplysningene.

Lene Ekern Kvavik, spesialrådgiver, Direktoratet for e-helse

Lene Ekern Kvavik

Det er kveld, du har vakt og du får beskjed fra akuttmottaket om at en bevisstløs pasient er på vei inn. Pasienten er på jobbreise i området og har kun med seg en kollega. Fastlegekontoret er stengt og helsesekretær ringer pasientens lokalsykehus for å få tak i eventuelle journalopplysninger om pasienten, men dette tar tid. «Tenk om jeg bare kunne trykket på en knapp og fått fram de viktigste helseopplysningene om pasienten!» tenker du frustrert. God nyhet: Denne knappen finnes nå! Det er kjernejournal-knappen i pasientens elektroniske journal!

Kjernejournal er den første digitale løsningen for deling av pasientinformasjon på tvers av virksomheter og nivåer i helsevesenet. Uten kjernejournal er viktig informasjon kun lagret lokalt i journalen på det enkelte sykehus eller fastlegekontor, og det er ikke system for automatisk overføring av viktig informasjon. Dette fører til at viktig informasjon om pasienten ofte ikke er tilgjengelig for helsepersonell når det er behov for det.

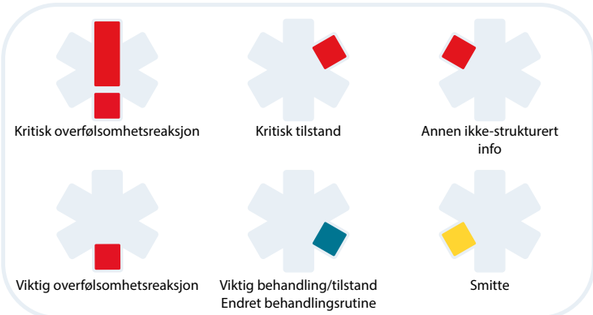
Dersom en fastlege opplever at en pasient får en anafylaktisk reaksjon på et legemiddel, vil ikke legen på sykehuset vite dette om ikke fastlegen først skriver det i en henvisning, og deretter må en lege ved sykehuset legge det inn under cave i lokal elektronisk pasientjournal. Om pasienten så reiser på ferie og kontakter legevakt et annet sted i Norge, vil ikke opplysningen om anafylaktisk reaksjon være tilgjengelig for legevaktslegen.

Kjernejournal gir rask tilgang til kritisk informasjon om pasienten

Mangel på livsviktig og kritisk informasjon om pasienten kan føre til utilsiktede hendelser i diagnostikk og behandling, i verste fall pasientskade eller dødsfall. Formålet med kjernejournal er økt pasientsikkerhet ved at helsepersonell får tilgang til livsviktig informasjon som legemidler, alvorlige allergier, kritiske sykdommer og annen viktig helseinformasjon. I tillegg finner man personalia som pårørende med tilhørende telefonnummer, samt kontaktinformasjon til pasientens fastlege. Med kjernejournal får sykehus, legevakt og fastleger rask tilgang til de samme opplysningene om pasienten.

Kritisk informasjon

Indremedisinere står i mange akuttsituasjoner hvor de må ta raske beslutninger om videre behandling av pasienten. Da er man avhengig av å ha så gode opplysninger om pasienten som mulig – og at opplysningene er raskt tilgjengelig uten ringing, leting i journalen etc. Det kan være avgjørende å vite at pasienten har hemofili, pacemaker eller feocromocytom. Fram til nå har slik informasjon blitt registrert under «Cave» i pasientjournalen, men her registreres også mye ikke-kritisk helseinformasjon som åpen retur og kontaktpersoner. I tillegg er ikke informasjon under «cave» tilgjengelig for leger andre steder enn der det er registrert. Man har heller ikke hatt en standard for hvordan kritisk informasjon skal dokumenteres. Kritisk informasjon skal registreres av lege og vil være aktuelt for noen få prosent av befolkningen.



Figur 1. Symbol for kritisk informasjon.

> Kjernejournal er den gule post-it lappen jeg vil at noen av mine pasienter har i pannen når de blir lagt inn akutt.
>
> Sagt av lege ved St. Olavs hospital

Kritisk informasjon er informasjon som det er viktig at du som lege varsles om: Slik informasjon kan være vanskelig å erkjenne i en akuttsituasjon og kan medføre alvorlige komplikasjoner, død eller feilbehandling dersom den oversees. Et eksempel for å belyse: En bevisstløs pasient er på vei inn til sykehus. Allerede i ambulansen inn er det tatt glukose, så diabetes er en diagnose man sjelden overser. Men svært få av oss vil tenke på Addison krise som årsak til at pasienten er bevisstløs. Disse pasientene trenger cortison i akuttsituasjoner. Dette er det viktig at legen varsles spesielt om, hvis ikke kan han overse det. Men samtidig er det også viktig at det ikke registreres for mye under kritisk informasjon, for da mister varslingen sin verdi.

Hovedtrekkene i kritisk informasjon?

For at det skal bli oversiktlig, har vi delt informasjonen inn i fem hovedkategorier. (Se tekstboks. Red. anm.). Hovedtrekkene i den nye standarden er at vi går bort fra fritekstregistrer-inger som «cave penicillin», til strukturert registrering. Kjernejournal angir forhåndsdefinerte valg når man registrerer, noe som øker presisjonen i informasjonen. Registrering i fritekst gir økt fleksibilitet for klinikeren, men gir også økt risiko for tolkningsfeil og uklarheter. Vi åpner likevel opp for fritekstkommentarer hvis det er behov for det. Altså det beste av to verdener.

Nasjonalt varslingssystem

Legen kan nå med et blikk i pasientens kjernejournal se om andre leger har registrert kritisk informasjon på pasienten. I så fall vil kjernejournalsymbolet være rødt. I tillegg vil informasjonen man finner der være strukturert etter et etablert kodeverk. Dette øker presisjonen av opplysningene og gir mindre risiko for tolkningsfeil og uklarheter. Hovedprinsippet er at kun lege kan registrere kritisk informasjon i kjernejournal. Mange leger forteller at de også har god bruk for opplysninger som ligger på legemiddelsiden, samt oppdaterte opplysninger om pasientens pårørende og fastlege.

Lovendring

Helse- og omsorgsdepartementet ga Helsedirektoratet i 2010 oppdraget med å utrede en nasjonal kjernejournal. Arbeidet ble oppfattet å være så viktig at det medførte en lovendring hvor Helseregisterloven i 2012 ble utvidet med § 6d om Nasjonal kjernejournal (1). Året etter trådte forskriften i kraft (2). Dette gav hjemmel for opprettelse av kjernejournal.

Plan for bredding

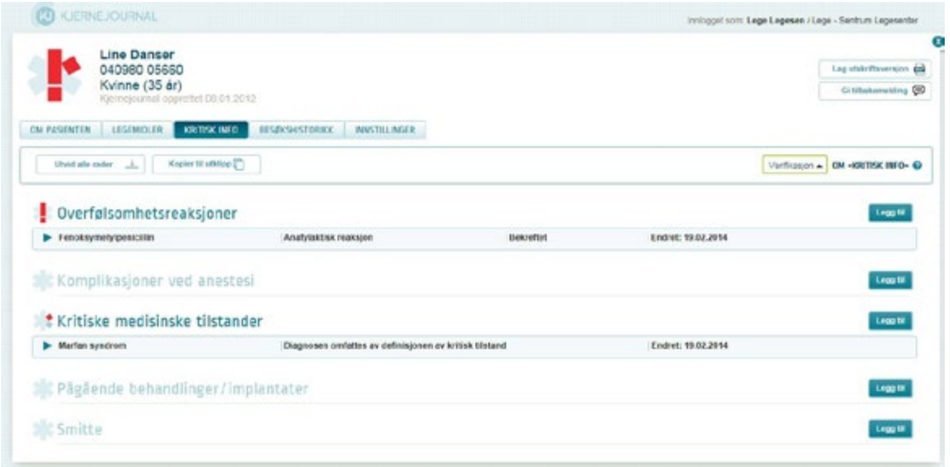
Nå har 3,8 millioner innbyggere fått sin kjernejournal. I dag bruker helsepersonell kjernejournal i Midt-Norge og Vest-Norge samt i områdene rundt Akershus Universitetssykehus, Universitetssykehuset i Nord-Norge og Sørlandet sykehus. Sykehuset Innlandet fikk tilgang til kjernejournal i mai 2016, Oslo Universitetssykehusfikk kjernejournal 1. september 2016. I 2017 kommer turen for resten av Helse Sør-Øst.

Rett etter at en pasient har fått kjernejournal, vil det ikke ligge opplysninger på legemiddelsiden eller under kritisk informasjon. Det tar ca tre måneder fra kjernejournal er opprettet for pasienten, til informasjonen om hentede legemidler på apotek er noenlunde fullstendig. Det kan ta lengre tid før behandlende lege har registrert kritisk informasjon. Siden juni 2014 har helsepersonell gjort over 60 000 oppslag i kjernejournal, og leger har gjort i underkant av 5 500 registreringer om kritisk informasjon.

Integrert i EPJ

Kjernejournal er integrert i alle elektroniske pasientjournalsystemer som brukes ved sykehus, i allmennpraksis og på legevakt. Det betyr at man enkelt åpner kjernejournal via et symbol i egen pasientjournal. Hos de aller fleste pasienter vil symbolet være lyseblått, mens hos de få pasientene hvor det er registrert kritisk informasjon vil symbolet være rødt. Flere sykehus har nå nedfeldt i prosedyre at kjernejournal skal

> Formålet med kjernejournal er økt pasientsikkerhet ved at helsepersonell får tilgang til livsviktig informasjon som legemidler, alvorlige allergier, kritiske sykdommer og annen viktig helseinformasjon.



Figur 2. Kjernejournal med de fem fanene.

åpnes ved mottak av pasient dersom kjernejournalsymbolet er rødt.

Kilder for data i kjernejournal

Kjernejournal henter inn data automatisk fra offentlige registre som Folkeregisteret, DiFi, Fastlegeregisteret, Reseptformidleren og NPR (Norsk pasient register). Man får derved hele tiden oppdaterte opplysninger om pasienten og er ikke avhengig av manuell registrering av data med mulighet for feilregistrering. Det eneste unntaket fra dette er opplysninger om kritisk informasjon, som skal legges inn av lege.

Kjernejournalens innhold

Kjernejournal er organisert i fem deler, vist som fem klikk-bare faner øverst (Figur 2). Under følger kort om hva du kan finne i de ulike fanene. Mer informasjon finner du i dokumentet «Kjernejournal – introduksjon for helsepersonell» som finnes på *e-helse.no*.

Om pasienten

Adresse, sivilstatus og familie. Alder og telefonnummer til familie. Aktuell fastlege med kontaktinformasjon samt evt tidligere fastleger. Pasientens tre felter hvor de selv kan registrere kontaktpersoner, kommunikasjonsutfordringer som nedsatt hørsel eller tolkebehov samt egenregistrerte sykdommer.

Legemidler

Legemiddelsiden viser alt som er hentet på apotek på resept etter at pasienten fikk kjernejournal, samt uavhentede gyldige e-resepter. Hentede legemidler vises uavhengig av om resepten er skrevet ut som e-resept, er ringt inn til apotek, sendt pr fax eller levert som papirresept. Opplysningene lagres i inntil 3 år etter siste utlevering på resepten.

Kritisk info

Informasjon som i en gitt situasjon vil kunne ha avgjørende betydning for valg av helsehjelp, men som er lett å overse med mindre du blir tipset om den. Eksempler er legemiddelallergier, spesielle lidelser som hemofili, angioødem, implantater som pacemaker, tidligere komplikasjoner ved anestesi, pågående behandling som strålebehandling eller cytostatika.

Besøkshistorikk

Oversikt over pasientens kontakt med sykehus, avtalespesialister og andre enheter innen spesialisthelsetjenesten fra 2008. Omfatter både poliklinisk kontakt, dagbehandling og innleggelser. Grunnlaget er rapporter fra Norsk pasientregister (NPR).

Innstillinger

Pasienten administrerer her selv sperring, blokkering og varslinger i sin kjernejournal og kan på den måten øke graden av personvern for sin kjernejournal. Pasienten kan f.eks velge at kritisk informasjon eller besøkshistorikk til vanlig er blokkert men at det kan låses opp av legen i en akuttsituasjon. Pasientene har tilgang til sin kjernejournal via helsenorge.no/Minside.

Referanser

1. Prop. 89 L (2011-2012): Endringer i helseregisterloven mv. (opprettelse av nasjonal kjernejournal m.m.).
2. Kjernejournalforskriften: FOR-2013-05-31-563 Helse- og omsorgsdepartementet

Ny nasjonal standard for registrering av kritisk informasjon

Intervju med Bent A Larsen, spesialrådgiver i Direktoratet for E-helse og fastlege

Det du tidligere ville ha skrevet med tykk rød tusj utenpå journalen skal nå registreres i kjernejournal.

Lene Ekern Kvavik, spesialrådgiver, Direktoratet for e-helse

Bent A Larsen.

Registrering av kritisk informasjon i fritekst gir økt fleksibilitet for klinikeren, men det gir også økt risiko for tolkningsfeil og uklarheter. Når kritisk informasjon registreres ved hjelp av strukturerte valg og kodeverk øker presisjonen i informasjonen. Det er derfor nå laget en nasjonal standard for hvordan kritisk informasjon skal registreres.

Hvorfor startet dere et arbeid med ny standard for kritisk informasjon?

Oppdraget kom fra Helse-og omsorgsdepartementet i forbindelse med lovarbeidet til kjernejournal. Det ble da klart at vi i Norge ikke har noen klare definisjoner for kritisk informasjon. Det finnes nesten ingen definisjoner i verden på dette. Vi så på internasjonale løsninger og fant en løsning i Sverige som vi har videreutviklet.

Hvordan var prosessen for å lage nasjonal standard for kritisk informasjon?

Det ble satt ned en prosjektgruppe i regi av Helsedirektoratet , arbeidet ble videreført avDirektoratet for e-helse da dette ble opprettet 01.01.16. Vi samlet en ekspertgruppe med leger fra mange spesialiteter og laget et førsteutkast til strukturering av kritisk informasjon tilpasset norske forhold og norsk praksis. Dette ble testet ut i en pilot i Trondheim i 2013. Ut fra disse erfaringene ble det gjort noen tilpasninger og høsten 2015 kunne vi publisere (1) en endelig norsk standard for registrering av kritisk informasjon.

Hvordan vil systemet kunne hjelpe klinikeren i framtiden?

Fordi registreringen av kritisk informasjon nå er strukturerte data, kan registreringene brukes til beslutningsstøtte. Det innebærer at journalsystemet kan gi deg varsler dersom du prøver å gjøre noe som du ikke burde gjøre ut fra de opplysningene som allerede er registrert i journalen. F.eks dersom du prøver å skrive ut et legemiddel og det er registrert at pasienten tidligere har fått en reaksjon på dette, vil du kunne få et varsel. Eller dersom du prøver å skrive en MR rekvisisjon på en pasient som har pacemaker, vil du kunne bli varslet om dette.

Hvorfor heter det her kritisk informasjon og ikke cave, som leger er vant til å forholde seg til?

«Cave» er imperativsformen av det latinske verbet «Caveo» og betyr «vokt deg for» eller «pass deg for». I praksis tolkes dette som et påbud om at behandlingen er kontraindisert. I kjernejournal har vi valgt å ikke benytte begrepet «Cave». Kjernejournal skal beskrive hva som faktisk har skjedd, f.eks skal man ved en overfølsomhetsreaksjon angi mistenkt agens, hvilken reaksjon pasienten fikk samt alvorlighetsgrad av reaksjonen. Men hvorvidt dette vil medføre at legemiddelet ikke brukes i neste behandlingssituasjon, vil variere utfra den aktuelle situasjon og indikasjon. Det vil måtte avgjøres av ansvarlig behandler i hver enkelt situasjon.

Hvorfor synes du det er spennende å arbeide i Direktoratet for E-helse?

Jeg har alltid interessert meg for ny teknologi. Da jeg studerte medisin i Trondheim, tok jeg datafag ved siden. Her i Direktoratet for e-helse får jeg kombinere kunnskapen min innen medisin med teknologiske nyvinninger. I tillegg synes jeg det er viktig at klinikere er med å utforme framtidens dataverktøy i helsesektoren og at dette ikke overlates til teknisk personell uten kjennskap til pasienthverdagen.

Lene Ekern Kvavik

KATEGORIENE FOR KRITISK INFO

KATEGORI	VEILEDNING
Overfølsomhets-reaksjoner: Legemiddelreaksjon og annen allergi.	Reaksjoner som kan ha betydning i en akuttmedisinsk situasjon.
Komplikasjoner ved anestesi.	Intubasjonsproblem og andre problemer ved anestesi.
Kritiske medisinske tilstander.	Tilstander som ikke er opplagte eller lett diagnostiserbare ved vanlig undersøkelse og som kan medføre alvorlig fare hvis udiagnostiserte.
Pågående behandlinger.	Behandling som ikke fremkommer under. Legemidler og som er så kritisk at den må markeres spesielt.
Implantat.	Opplysninger som kan ha betydning for diagnose, undersøkelse ogbehandling i en akuttmedisinsk situasjon.
Endringer i behandlingsrutiner.	Kategorien benyttes for å angi viktige endringer i vanlige behandlingsrutiner som; Avgrensning av livsforlengende behandling, pasienter som ikke ønsker blodtransfusjon og andre prosedyreendringer.
Smitte.	Smittefarlig sykdom med konsekvens for valg av behandling, spesielt antibiotika.

Referanser

1. Kritisk og viktig informasjon i kjernejournal. Helsedirektoratet. Rapport IS-2405, 2015.

Reisebrev fra Sardinia «LESS IS MORE»

Sommerskole for yngre indremedisinere i Sardinia 2016 var veldig inspirerende. Kurset sponses av yngre indremedisinere og gir 30 tellende timer som emnekurs under LIS-utdanningen. Det gir en god forståelse av indremedisin som fag på tvers av landegrenser og du får møtt kollegaer fra hele Europa, samt engasjerte forelesere fra hele verden.

Asha Sundaran, lege i spesialisering, Hjerteavdelinga, Haukeland sykehus.
Medha Sharma, lege i spesialisering; endokrinologisk avdeling, OUSAker sykehus.

Asha Sundaran og Medha Sharma

European School of Internal Medicine

I år var vi så heldige som fikk være med på ESIM kurset på Sardinia. Dette er det tredje og siste året sommerskolen blir holdt her. Sardinia er en nydelig øy utenfor vestkysten av Italia og er den nest største etter Sicilia i Middelhavet. Vi var tilsammen 46 unge indremedisinere samlet fra flere land i Europa, i tillegg til tre personer fra Canada og en fra Tunisia. Alle var yngre enn 36 år, som et av kriteriene for å søke på dette kurset, og de fleste hadde minst et par års erfaring med indremedisin. Vi ble hentet på flyplassen i Cagliari og var klare for en uke i middelhavet med forelesninger, workshops, ekskursjoner, mat, druer og nye venner.

Å dele kunnskaper og erfaringer

I år hadde kurset hovedfokus på forskning, migrasjon og helse. Det var snakk om både ledelse, utvikling og etikk, og foreleserne la stadig opp til tøffe diskusjoner. Diskusjonene kunne eksempelvis dreie seg om hvilke pasienter man skal prioritere til intensiv. Det er fascinerende at sykehus er så forskjellige som de er. Noen har veldig høyt bemannede intermediæravdelinger som gjør at man unngår å flytte pasienten til intensiv, mens andre ikke har denne luksusen. De vanskeligste diskusjonene handlet alltid om hvem skal prioriteres og hvilket nivå av behandling man skal tilby. Argumenter for og i mot, pårørende, HLR status osv. Det er helt klart at vi har en vanskelig jobb. En ting var vi enige om, veiledning fra og erfaring og støtte fra gode overleger er helt nødvendig,og «*speak with your patient, speak with the patients family, it will make it easier*».

Vi hadde daglige workshops hvor vi satt i grupper og fikk oppgaver til gjennomgang. Temaene var bl.a perikarditt, lungeemboli, anemi og hypo/hypernatremi. Hver dag ble også presentasjoner av forskjellige kasuistikker lagt frem av kursdeltagerne. Alle land måtte legge frem en kasuistikk. Fra kryoglobulinemi, pericarditt relatert til tuberkulose, myksom i hjertet, atypisk presentasjon av lungeemboli. Varasjonen var stor. Av cirka 30 kasuistikker var det ingen som hadde samme problemstilling, noe som sier litt om hvor bredt faget indremedisin er. Å dele erfaringer og kunnskaper med leger fra andre land på denne måten var veldig lærerikt og spennende.

Inspirerende leger

Kurset bestod av kunnskapsrike og inspirerende forelesere fra mange land, og vi fikk gleden av å ta del i faglige, pedagogiske og filosofiske forelesninger med dem.

Vi husker spesielt godt forelesningene med John Ionnadisi, en klinisk epidemiolog og direktør for forebyggende medisin på Stanford. Han holdt foredrag om fordeler og ulemper ved forskning, hvor viktig det er å være kritisk til forskning og om hvordan man kan forbedre klinisk forskning. ***Less is more. Hold deg til grunnleggende spørsmål og tenk at forskningen skal være nyttig for så mange som mulig.*** Han var ikke bare god til å snakke om forskning, han var helt eksepsjonelt flink til å fange oppmerksomheten. For hvert spørsmål han stilte ønsket han at han så mange som mulig gjettet, slik at han fikk en variasjon og en slags statistikk på våre antagelser. Han klarte å engasjere alle og enhver, han skapte latter, refleksjon og høylytte diskusjoner. Det var på en måte som om han danset salsa gjennom hele uken og fikk oss med på dansen. Han er også forfatter på si.

Vi lærte om publisering av forskningsartikler av Rita Redberg, kardiolog og editor av JAMA Internal Medicine. Hun hører til University of California (San Francisco School of Medicine). Hun forteller hvordan man må arbeide i ukesvis etter akseptert manuskript, før en artikkel kan publiseres. Redberg kunne fortelle at hvis JAMA bruker lang tid på å respondere på en innsendt artikkel kan dette tolkes positivt, fordi JAMA bruker kort tid på avslag. JAMA avslår hele 85% av artiklene som de får tilsendt. Beregn ca 8 uker for redigering etter de har sagt ja til din artikkel.

Prof Giancarlo fra universitet i Perugia beskrev hvordan han jobbet på laben. ". I was working so much. I was young and I was beautiful, and I also wanted to meet my future wife, So I said to my staff, I don`t have time to do this all night". Resultat var at de kuttet ned behandlingstiden på trombolyse ved lungeemboli, og det viste seg at det hadde like god effekt. Budskap: Å ha riktig motivasjon er gull verdt!

Akuttmedisin i utvikling

Frank Broth Bosch jobber med akuttmedisin i Amsterdam og kunne fortelle om en mobil-app som viser hvor nærmeste lege befinner seg ved hjertestans. En kveld satt han hjemme i stuen sin og ble oppringt av medisinsk nødtelefon. Det viste seg at i nabogaten var det en mann som hadde falt om i stuen med antatt hjertestans. På appen sto adressen og bare minutter senere hadde de bragt ham tilbake til liv. Appen vil varsle den legen som befinner seg nærmest.

Flyktninger og helse i Europa

Vi snakket mye om utfordringer knyttet til flyktninger, problematikk omkring helse og migrasjon. Det er en utfordring å behandle alvorlig syke uten bakgrunnsinformasjon. Dette involverer ofte flere personer rundt en pasient, flere leger, tolk og pårørende, og det er ofte sjonglering av ulike historier. Hvordan utøver man god praksis her? I noen land er det praksis å bruke tolk, som i Norge, mens andre steder kan det være vanskelig å få tak i, eller virke upassende overfor pasienten. Eksempelvis hvis man har en pasient med HIV kan det være vanskelig for pasienten å snakke om dette foran tolken fordi det er lite miljø og selv om tolken så klart har tausethetsplikt kan det være veldig vanskelig for pasienten. Kulturforskjeller kan fortone seg på mange måter, og kan lett føre til feiltolkninger hvis man er uoppmerksom.

Å finne balansen

Å gjøre feil er menneskelig. Som lege befinner man seg i nye mellommenneskelige situasjoner hver dag, og man møter på nye utfordringer hele tiden. Feilmarginene er små og kan være fatale. Det eneste man kan si helt sikkert er at ingen mennesker er feilfrie, og at ingen systemer er helt uten svikt. Når foreleser fortalte om sine egne erfaringer og feil han hadde begått, åpnet han en viktig og befriende diskusjon og samtale for oss alle. Hvordan kan lege, pårørende og system, alle finne balansen mellom bot og bedring? Det er så viktig å kunne snakke sammen om feil, lære av dem og forbygge dem på best måte.

My big Italian family.

I tillegg til å lære masse, på innholdsrike forelesninger, var likevel en stor del av opplevelsen på dette kurset å bli kjent med våre kolleger. Mot slutten av uken følte vi oss som en stor familie. Vi ommøblerte og flyttet rundt bord og stoler for å kunne sitte flest mulig sammen under tilstelninger. Vi ble mer og mer høylytte ettersom dagene gikk og tilslutt var vi så godt som autentiske høylytte "Sardiniere" med god kjennskap til lokal vin. På kveldene var det musikk og dans, og foreleserne sa heller ikke nei til en god fest.

Båtturen var et av høydepunktene. En hel ettermiddag med strandhopping, bading og pludring i middelhavet kan anbefales. Det var en fantastisk opplevelse.

På turen fant vi ut at de fleste europeiske land har forskjellige vaktordninger og måter å jobbe på, noe vi ble litt nysgjerrig på. Derfor satt vi litt og funderte på om det finnes en slags "perfekt turnus". Det er nok mange viktige faktorer som regulerer en turnus-ordning, men på ESIM 2016 var det absolutt Nederland som gikk av med seieren. LIS leger der har 12-13 timers nattevakter, som de tydeligvis får sove noen timer på i tillegg. Etter endt spesialisering vil ryktene ha det til at Hollender-legen tjener rundt hundre tusen i måneden, altså før skatt. Dette syns vi hørtes helt topp ut. I alle fall ble Portugiserne imponert, med sine skrekkelige 24 timers vakter! Heldigvis har Portugal fått nye nasjonale pålegg som skal begrense vaktene til 12 timer. 12 timers vakter virker å være den nye trenden i Europa.

Her og nå… og fremtiden

Alle vi som deltok på kurset har ulike forutsetninger i jobbene våre, men ett av hovedbudskapene som vi sitter igjen med, er at det er viktig å være kritisk og tilstede i arbeidet, og kontinuerlig vurdere hva som faktisk er hensiktsmessig av både diagnostikk og behandling. Vi oversvømmes av cancermarkører, blodprøver, medikamenter, cytostatika og andre diagnostiske og behandlingsverktøy. I Norge er vi heldige som har ressurser til å håndtere mer av dette enn mange andre steder, men vi må likevel være oppmerksomme. "***Less is more***". Man må huske på essensen i faget vårt, nemlig det å ta vare på pasienten. Bli kjent med pasienten din.

Dette var bare noen små glimt og et par hovedtrekk fra kurset på Sardinia. Det var mange andre flotte temaer som ble tatt opp, og vi kunne sikkert skrevet side opp og side ned om flere av forelesningene, og ikke minst om de fantastiske kollegaene våre der ute i den store verden. En stor takk til alle foredragsholdere som strålte både livsglede, kunnskap og entusiasme for faget. Det er mye å lære i vårt fagfelt og det kan jammen bli overveldende til tider. Derfor er det helt herlig for to hardt arbeidende indremedisinere å kunne reise til Italia og få litt påfyll.

Tusen hjertelig takk til Norsk indremedisinsk forening og Norske Yngre Indremedisinere for at vi fikk delta! Det er en opplevelse og et minne for livet, og vi oppfordrer våre unge kollegaer til å søke ESIM vinter/sommerskole. Neste vinterskole er i Riga og sommerskole i Amsterdam.

Workshop.

Båttur.

Indremedisin videreføres som egen hovedspesialitet!

Under arbeidet med omlegging av dagens spesialitetsstruktur har den fremtidige rolle for spesialiteten generell indremedisin lenge vært uavklart. Det er derfor en viktig nyhet at det nå er fattet vedtak om at indremedisin vil bli opprettholdt som egen hovedspesialitet.

Per Mathisen.

Arbeidet med å etablere ny spesialitetsstruktur har pågått siden 2013 i regi av Helsedirektoratet og i samarbeid med Legeforeningen som har engasjert de fagmedisinske gruppene i sitt utredningsarbeid. Som kjent er det tidligere vedtatt at samtlige av dagens grenspesialiteter i indremedisin vil bli egne hovedspesialiteter i den nye spesialitetsstrukturen, med et tredelt utdanningsløp bestående av Del 1 som erstatter dagens turnustjeneste, Del 2 (Common trunk) som skal utgjøre felles grunnutdanning i indremedisin, og Del 3 med spesialisering innen den enkelte spesialitet.

Helsedirektoratet foreslo i utgangspunktet en omdanning og videreutvikling av dagens hovedspesialitet i indremedisin til en ny spesialitet i mottaks- og indremedisin. I regjeringens Nasjonale helse- og sykehusplan høsten 2015 ble det imidlertid vedtatt å etablere en ny spesialitet i Akutt- og mottaksmedisin (AMM) med hovedformål å styrke kompetansen i sykehusenes akuttmottak.

Dette arbeidet har vært forsert, og Helsedirektoratet er nå i ferd med å ferdigstille sine anbefalinger til Helse- og omsorgsdepartementet om den nye spesialitetens innhold og innretning. Gjennom høringen forut for dette er det blitt klart at den nye AMM-spesialiteten ikke vil kunne dekke behovet for generell breddekompetanse i indremedisin. Det vil derfor i den nye spesialitetsstrukturen fortsatt være behov for å opprettholde en egen hovedspesialitet i indremedisin, noe Helsedirektoratet har tatt til følge og nå går inn for. Dette er i tråd med hva Legeforeningen selv og en rekke av høringsinstansene har gitt uttrykk for i sine høringssvar.

Arbeidet med utforming av nye læringsmål for indremedisin Del 2 er i hovedsak ferdigstilt, det samme gjelder nye læringsmål for Del 3 i de ulike grenfagene. Legeforeningen har nå fått oppdraget med å utforme nye læringsmål også for Del 3 i ny hovedspesialitet i indremedisin.

Beslutningen om å opprettholde indremedisin som egen hovedspesialitet er en god nyhet for alle som er opptatt av utviklingen innen faget indremedisin. Dette vil gi anledning til å innrette spesialiteten i tråd med fremtidige behov, der et viktig mål vil være å sikre at nye spesialister oppnår tilstrekkelig breddekompetanse i faget til å kunne møte utfordringene i sykehus knyttet til en utvikling med økende andel eldre med kompleks indremedisinsk sykdom. Slik kompetanse vil i fremtiden bli særlig viktig for de mindre sykehusene, som i mangel av å kunne ha en stab med grenspesialister vil trenge indremedisinere med bred generell kompetanse. Komiteen ser frem til å kunne bidra i dette viktige arbeidet sammen med de berørte fagmiljøer.

Oslo, 01.10.16
Per Mathisen, leder
Spesialitetskomiteen i indremedisin

Haukeland University Hospital

Nasjonalt Senter for Gastroenterologisk Ultrasonografi
National Centre for Ultrasound in Gastroenterology
Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

▼**Entresto** «Novartis»

C Angiotensin II-reseptorantagonister og neprilysin-hemmer. ATC-nr.: C09DX04

TABLETTER, filmdrasjerte 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg og 97 mg/103 mg: Hver tablett inneh.: Sakubitril-valsartan-natriumsaltkompleks tilsv. sakubitril/valsartan 24,3 mg/25,7 mg, resp. 48,6 mg/51,4 mg og 97,2 mg/102,8 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Alle styrker: Titandioksid (E 171). 24 mg/26 mg og 97 mg/103 mg: Rødt og sort jernoksid (E 172). 49 mg/51 mg: Gult og rødt jernoksid (E 172).**Indikasjoner:** Behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos voksne. **Dosering:** Kompleksformuleringen øker biotilgjengeligheten av valsartan. Anbefalt startdose 49 mg/51 mg 2 ganger daglig, med unntak av tilfellene beskrevet under. Dosen bør dobles i løpet av 2 4 uker. Ved toleranseproblemer (systolisk blodtrykk (SBP) ≤95 mm Hg, symptomatisk hypotensjon, hyperkalemi, nyresvikt), anbefales dosejustering av samtidig brukte legemidler, midlertidig nedtitrering eller seponering av kombinasjonen sakubitril/valsartan. Skal ikke gis i kombinasjon med ACE-hemmer eller angiotensinreseptorantagonist (ARB), se Kontraindikasjoner. Begrenset erfaring hos pasienter som ikke tidligere har brukt ACE-hemmer eller ARB, eller tatt lave doser av disse. Anbefalt startdose hos disse pasientene er derfor 24 mg/26 mg 2 ganger daglig, og langsom dosetitrering. Behandling skal ikke initieres ved serumkalium >5,4 mmol/liter eller SBP <100 mm Hg. Ved SBP ≥100 110 mm Hg bør startdose 24 mg/26 mg 2 ganger daglig vurderes. Glemt dose: Neste dose tas til planlagt tid. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A). Bør brukes med forsiktighet ved moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) eller ved ASAT/ALAT 2 × øvre normalområdet (ULN). Anbefalt startdose 24 mg/26 mg 2 ganger daglig. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering ved lett nedsatt nyrefunksjon. Startdose 24 mg/26 mg 2 ganger daglig bør vurderes og er anbefalt ved hhv. moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Anbefales ikke ved terminal nyresykdom. Barn og ungdom: Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen data. Eldre: Dosen skal være i samsvar med nyrefunksjonen. Administrering: Kan tas med eller uten mat. Skal svelges med et glass vann. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig bruk av ACE-hemmer, pga. økt risiko for angioødem. Skal ikke tas <36 timer etter seponering av ACE-hemmer. Ved avbrutt behandling med kombinasjonen sakubitril/valsartan, skal ikke ACE-hemmerbehandling startes opp før etter minimum 36 timer. Kjent angioødem i anamnesen ved tidligere behandling med ACE-hemmer eller ARB. Arvelig eller idiopatisk angioødem. Samtidig bruk av aliskiren hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon. Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase (Child-Pugh C). 2. og 3. trimester av svangerskapet. **Forsiktighetsregler:** Hypotensjon: Symptomatisk hypotensjon er sett, spesielt hos eldre ≥65 år, ved nyresykdom og ved lav SBP (<112 mm Hg). Blodtrykk bør kontrolleres rutinemessig ved behandlingsstart og under dosetitrering. Ved hypotensjon anbefales midlertidig nedtitrering eller seponering. Dosejustering av diuretika, samtidig administrerte antihypertensiver og behandling av andre årsaker til hypotensjon (f.eks. hypovolemi) bør vurderes. Natrium og/eller nedsatt væskevolum bør korrigeres før behandlingsstart, men vurder nøye risikoen for overhydrering og volume overload. Nedsatt nyrefunksjon: Pasienter med lett/moderat nedsatt nyrefunksjon er mer utsatt for hypotensjon. Svært begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, som kan ha størst risiko for hypotensjon. Forverret nyrefunksjon: Bruk kan være forbundet med redusert nyrefunksjon. Risikoen kan økes ytterligere ved dehydrering eller samtidig bruk av NSAID. Nedtitrering bør vurderes ved klinisk signifikant reduksjon i nyrefunksjonen. Hyperkalemi: Behandling skal ikke initieres ved serumkalium >5,4 mmol/liter. Økt risiko for hyperkalemi. Hypokalemi kan også forekomme. Tett oppfølging av serumkalium anbefales, spesielt ved risikofaktorer som nedsatt nyrefunksjon, diabetes mellitus, hypoaldosteronisme, kaliumrik diett eller bruk av mineralkortikoidantagonist. Seponering av kombinasjonen sakubitril/valsartan bør vurderes ved serumkalium >5,4 mmol/liter. Angioødem: Er sett. Seponer umiddelbart ved angioødem og igangsett nødvendig behandling og overvåkning, inntil fullstendig og vedvarende opphør av symptomer. Behandlingen skal ikke gjenopptas. Generelt opphører tilstanden uten behandling når hevelsene er begrenset til ansikt og lepper. Ingen erfaring ved angioødem i anamnesen, og forsiktighet anbefales. Mørkhudede har økt følsomhet for å utvikle angioødem. Nyrearteriestenose: Kan gi økt serumkreatinin og blodurinstoff hos pasienter med bilateral eller unilateral nyrearteriestenose. Forsiktighet er påkrevd, og tett oppfølging av nyrefunksjonen er anbefalt. NYHA-klasse IV: Forsiktighet bør utvises ved behandlingsstart pga. begrenset erfaring. B-type natriuretisk peptid (BNP): BNP er ikke egnet biomarkør for hjertesvikt hos pasienter behandlet med kombinasjonen sakubitril/valsartan, da BNP er et neprilysinsubstrat. NT proBNP er ikke et neprilysinsubstrat, og er derfor mer egnet. Bilkjøring/bruk av maskiner: Liten påvirkning. Forekomst av svimmelhet og fatigue bør tas i betraktning. **Interaksjoner:** Aliskiren: Kombinasjon med direkte reninhemmer er ikke anbefalt, se Kontraindikasjoner, da kombinasjonen gir dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. OATP1B1- og OATP1B3-substrater: Indikasjoner på at sakubitril hemmer OATP1B1 og OATP1B3. Økt systemisk eksponering for OATP1B1- og OATP1B3-substrater kan sees. Samtidig bruk øker Cmax og AUC av atorvastatin og dens metabolitter med opptil hhv. 2 og 1,3 ganger. Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon med statiner. PDE5-hemmere: Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon med PDE5-hemmere. Kalium: Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, mineralkortikoidantagonister, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler kan gi økt serumkalium og -kreatinin. Overvåkning av serumkalium anbefales. NSAID, inkl. selektive COX 2-hemmere: Samtidig bruk av NSAID kan gi økt risiko for forverring av nyrefunksjonen hos eldre, ved nedsatt væskevolum (inkl. ved diuretikabehandling) eller ved nedsatt nyrefunksjon. Ved samtidig bruk av NSAID anbefales tett oppfølging av nyrefunksjonen ved oppstart eller endring i behandlingen. Litium: Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjoner og toksisitet er rapportert ved samtidig bruk av litium og ACE-hemmere eller ARB. Kombinasjonen sakubitril/valsartan og litium er ikke undersøkt, og anbefales derfor ikke. Om nødvendig, anbefales nøye overvåkning av serumlitiumnivå. Risiko for litiumtoksisitet kan økes ytterligere ved samtidig bruk av diuretika. Furosemid: Ingen effekt på farmakokinetikken til kombinasjonen sakubitril/valsartan, men Cmax og AUC for furosemid reduseres med hhv. 50% og 28%. Nitrater: Samtidig bruk av i.v. nitroglyserin er assosiert med forskjell i hjertefrekvens på 5 slag/minutt sammenlignet med nitroglyserin gitt alene. Lignende effekt kan oppstå ved kombinasjon med sublinguale, orale eller transdermale nitrater. Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig. OATP og MRP2: Den aktive metabolitten til sakubitril (LBQ657) og valsartan er substrater for OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3. Valsartan er også substrat for MRP2. Samtidig bruk av hemmere av disse (f.eks. rifampicin og ciklosporin) kan derfor øke systemisk eksponering av LBQ657 eller valsartan. Forsiktighet skal utvises når samtidig behandling med slike legemidler startes/avsluttes. Metformin: Samtidig administrering kan redusere Cmax og AUC av metformin med 23%. Pasientens kliniske status bør evalueres ved behandlingsstart. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Ikke anbefalt i 1. trimester. Kontraindisert i 2. og 3. trimester. Amming: Anbefales ikke. Utskillelse i human morsmelk er ukjent. Fertilitet: Ingen humane data. **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Hjerte/kar: Hypotensjon. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon. Stoffskifte/ernæring: Hyperkalemi. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, gastritt. Hjerte/kar: Ortostatisk hypotensjon. Luftveier: Hoste. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine, synkope. Nyre/urinveier: Nyresvikt (akutt). Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, hypoglykemi. Øre: Vertigo. Øvrige: Fatigue, asteni. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Hud: Kløe, utslett, angioødem. Immunsystemet: Overfølsomhet. Nevrologiske: Postural svimmelhet. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Hypotensjon. Behandling: Symptomatisk. Kan ikke fjernes ved hemodialyse pga. høy proteinbinding. Se Giftinformasjonens anbefalinger for valsartan C09C A03. **Egenskaper:** Virkningsmekanisme: LBQ657 (sakubitrils aktive metabolitt) hemmer neprilysin, og nivået av peptider som nedbrytes av neprilysin, som natriuretiske peptider (NP), økes. NP aktiverer guanylatsyklase-reseptorer, noe som gir økt cGMP, som kan resultere i vasodilatasjon, natriurese og diurese, økt GFR og renal blodgjennomstrømming, hemming av renin- og aldosteronfrigjøring, reduksjon av sympatisk aktivitet, og anti-hypertrofisk og anti-fibrotiske effekter. Valsartan hemmer angiotensin II type 1 (AT1)-reseptoren, og også angiotensin II-avhengig aldosteronfrigjøring. Dette hindrer vedvarende aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet som ville føre til vasokonstriksjon, renal natrium- og væskeretensjon, aktivering av cellulær vekst og proliferasjon, og følgende maladaptiv kardiovaskulær remodellering. Absorpsjon: Tmax for sakubitril, LBQ657 og valsartan er hhv. 1 time, 2 timer og 2 timer. Absolutt biotilgjengelighet for sakubitril og valsartan er hhv. 23% og 60%. Steady state nås etter 3 dager. Proteinbinding: 94-97%. Fordeling: Gjennomsnittlig Vd av sakubitril og valsartan er hhv. 103 og 75 liter. Halveringstid: Gjennomsnittlig $t_{½}$ av sakubitril, LBQ657 og valsartan er hhv. 1,43 timer, 11,48 timer og 9,9 timer. Metabolisme: Sakubitril omdannes raskt til LBQ657 av karboksylesteraser 1b og 1c, og metaboliseres ikke videre i signifikant grad. Ca. 20% av valsartandosen gjenfinnes som metabolitter. Utskillelse: 52 68% av sakubitril (primært som LBQ657) og 13% av valsartan og dens metabolitter utskilles i urin. 37 48% av sakubitril (primært som LBQ657) og 86% av valsartan og dens metabolitter utskilles i feces. **Pakninger og priser:** Tablett, filmdrasjert 24 mg/26 mg, 28 stk, kr 842,90, Tablett, filmdrasjert 97 mg/103 mg, 56 stk, kr 1643,30, Tablett, filmdrasjert 49 mg/51 mg, 56 stk, kr 1643,30, Tablett, filmdrasjert 97 mg/103 mg, 168 stk, kr 4844,90, Tablett, filmdrasjert 49 mg/51 mg, 168 stk, kr 4844,90.

Sist endret: 05.01.2016 (SPC 19.11.2015 / 05.02.2016 / 16.06.2016)

NOVARTIS

NO1602431241

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

posten DISTRIBUERT AV POSTEN NORGE
NORGE P.P. PORTO BETALT

Entresto® ▼
sacubitril/valsartan

Entresto® er indisert til behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos voksne pasienter[1]

Gevinst for pasienter på Entresto®sammenlignet med enalapril[2]

Primærendepunkt	RRR	ARR	NNT
Redusert risiko for kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt	▼20%	4,7%	21
Redusert risiko for sykehusinnleggelse for hjertesvikt	▼21%	2,8%	35
Redusert risiko for kardiovaskulær død	▼20%	3,1%	32

Vanligste bivirkninger: hypotensjon, hyperkalemi og nyresvikt.
Kontraindikasjon: Entresto® sammen med ACE er kontraindisert på grunn av fare for angioødem. For fullstendig preparatomtale se Entresto® SPC.

1. ENTRESTO® SPC 19.11.2015
2. McMurray JJ et al N Engl J Med. ;371(11):993–1004

Refusjon: Individuell refusjon

Hjemmel: §3a, jf. § 2, ICD-10: I50, ICPC-2: K77
Vilkår: Følgende vilkår skal være oppfylt:
- NYHA klasse II-IV
- Ejeksjonsfraksjon (EF) under (<) 40 % bestemt ved ekkokardiografi angiografi, myokardscintigrafi eller magnettomografi (MR)

NYHA klasse II-IV og EF < 40 % skal være påvist under behandling med ACE-hemmer eller angiotensin II-antagonist ved utilstrekkelig effekt. Krav til tidligerebehandling: Minst ett forhåndsgodkjent legemiddel med ATC-kode C09AA (ACE-hemmer) eller ATC-kode C09CA (angiotensin II-antagonist). Spesialistkrav: Søknad fra spesialist i indremedisin eller fra lege ved tilsvarende sykehusavdeling.

NOVARTIS

NO1602431241