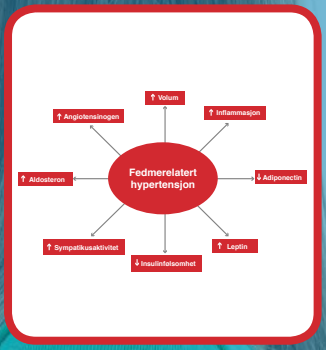
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 4 • 2017

Tema:
Fedme



Fedme og hypertensjon
s. 16

Etiske aspekter ved behandling av fedme
s. 28

Rapport fra Indremedisinsk høstmøte
s. 36

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

OLYMPUS
Your Vision, Our Future

OLYMPUS ESG-300

Real Power - Just got smart.

I utviklingen av ESG-300 har Olympus produsert et produkt som er dedikert til endoskopistenes behov, ved å overkomme kompleksiteten som forbindes med multifunksjonsgeneratorer fokuserer ESG-300 på å gi en enkel, sikker og smart kilde til energi.

Argon Plasma Probe

- Ny Argon Plasma enhet, APU-300
- SmartArgon modus måler avstand til vevet og justerer effekten automatisk
- Utvalg av prober: lateral, aksial og lateral

www.olympus.eu/ESG300

Argon Plasma probe

OLYMPUS NORGE AS
Drengsrudbekken 12, 1383 Asker | www.olympus.no

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

Kåre Birkeland
Formann
OUS Rikshospitalet,
k.i.birkeland@medisin.uio.no

Knut Lundin
OUS Rikshospitalet

Elisabeth K. Vesterbekkmo
St. Olavs Hospital

Vikas Sarna
OUS Rikshospitalet
Styremedlem for NYI

Bjørn Jørgensen
Drammen Sykehus
Spesialistkomiteen i indremedisin

Trond Vartdal
OUS Rikshospitalet
Høsmøtekomiteen

Stephen Hewitt
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 (assisterende redaktør)
Statens Helsetilsyn
Avdeling for
spesialisthelsetjenester

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

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 allment 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

	Forfatterfrister	Bestillingsfrist/ Materiellfrist annonsører	Levering Posten
Nr. 1 2018	1.2	15.2	15.3
Nr. 2 2018	1.5	15.5	15.6
Nr. 3 2018	1.9	15.9	15.10
Nr. 4 2018	1.11	15.11	15.12

Forsideillustrasjon:

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
Cox Oslo AS / Kongens gate 6, 7 etg.
Pb. 39 Sentrum, 0153 Oslo / Tlf. 92 84 84 02
E-post: ragnar.madsen@cox.no / www.cox.no

Faste spalter

Redaktøren 4
Leder 5

Tema:

Fedme for indremedisineren – tung kunnskap - mye å lære 6
Type 2 diabetes ved fedme 10
Fedme og hypertensjon 16
Obstruktiv søvnapne og fedme 20
Weight loss maintenance – a tortuous path 22
Alvorlig fedme og livskvalitet. 24
Etiske aspekter ved behandling av fedme 28

Foreningsnytt

Rapport fra Indremedisinsk høstmøte 2017 34
Knut E. A. Lundin ny president i ESsCD 39
Ny norsk lærebok i indremedisin 40
Takk for meg! 43
Den 4. nasjonale konferanse om hjertet og hjernen 44
MIRCIM 2018 46

Vi retter en stor takk til alle bidragsytere i Indremedisineren nr. 4!

Kjære kolleger!

Vi har også denne gangen grunn til å takke våre bidragsytere, annonsører og Cox for deres hjelp i å sikre at også dette nummer av Indremedisineren kommer ut i sin nåværende form.

Jøran Hjelmesæth takket ja til rollen som temaredaktør innen temaet fedme. Han har de siste årene vært en godt profilert indremedisiner innen området. Han kom ganske tidlig inn i det voksende forsknings- og behandlingsmiljøet innen fedme i Norge fra rundt år 2000. Som leder av Senter for sykelig overvekt i Vestfold, og kanskje særlig i kraft av rollen som leder for Norsk forening for fedmeforskning, har han vært en synlig bidragsyter og aktiv debattant. Som temaredaktør har Hjelmesæth hjulpet å rekruttere bidragsytere med engasjement innen fagområdet, og de bidrar her sammen med å belyse viktige problemstillinger med fedme.

Andelen med fedme i befolkningen har økt de siste tiårene, mens andre tradisjonelle viktige risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer har gått tilbake. Hvorvidt fedme utgjør en selvstendig risiko for sykdom og død, ble lenge diskutert. Nyere kunnskap støtter imidlertid at det er en selvstendig risikofaktor, og WHO anerkjenner nå også fedme som en av vår tids mest alvorlige sykdommer.

Indremedisinsk høstmøte ble også i år et høydepunkt for Norsk indremedisinsk forening og landets indremedisinere. Ole Kristian Furulund omtaler høstmøtet særskilt under foreningsnytt. Samtlige fagområder var representert. Temaet metabolsk syndrom viste seg svært attraktivt og fylte omtrent hele årets utvidede sal på Hotell Bristol.

Årsmøtet ble ledet med stø hånd av foreningens leder Hanne Thürmer. Vi fikk presentert foreningens aktiviteter det siste året, og et godt regnskap med god økonomi for foreningen. Spesialitetskomiteen ved Bjørn Jørgensen rapporterte fra det omfattende arbeidet de har hatt med ny spesialitetsstruktur. Årsmøtets avslutning var preget av valg av ny leder, der Kåre Birkeland ble enstemmig valgt. Det var også stor takk til avgående leder Hanne Thürmer og styremedlem Ole Kristian Furulund, som begge har vært mangeårige representanter. Det har vært år med omfattende arbeid, ikke minst for leder, med ny spesialitetsstruktur og ny nasjonal sykehusplan. Vi skal være meget takknemmelige for den store innsatsen som har vært nedlagt i dette.

Vi er også spesielt takknemmelige til Kåre Birkeland, som har takket ja til å fortsette vervet som ny leder i Norsk indremedisinsk forening. Han er tidligere styremedlem i foreningen. Han har bakgrunn som avdelingsleder på Oslo universitetssykehus og som leder av Norsk endokrinologisk forening, og han er professor ved Universitetet i Oslo og internasjonalt anerkjent innen sitt fagområde. Hans sterke engasjement for indremedisin ble synliggjort under arbeidet med den nye norske læreboken i indremedisin, som han gir oss et lite innblikk i den bakre delen av dette nummer.

Det blir spennende å følge utviklingen i indremedisin. Fagområdene blir mer spesialiserte med sine krav til spisskompetanse. Med vårt mandat har vi et ansvar å favne på tvers av spesialitetene. De fleste indremedisinske pasienter har som kjent flere samtidige sykdommer som påvirker det aktuelle. Og mange pasienter har tilstander som kanskje best håndteres med et generelt indremedisinsk ferdighetsnivå. Norsk indremedisinsk forening og Indremedisineren har her en utfordrende rolle innen norsk indremedisin fremover. For redaksjonen er det en utfordring å beholde og bevare det vi har, samtidig som vi trenger fornyelse og en god videre utvikling.

Vi ønsker med dette våre lesere en riktig God Jul og et Godt nytt år!

På vegne av redaksjonen

Vennlig hilsen
Stephen Hewitt
Redaktør

Lederen har ordet!

Som studenter likte vi å fortelle historien om hvem vi satte høyest: Indremedisineren, kirurgen eller patologen? Svar: indremedisineren kan mye, men gjør lite; kirurgen kan lite, men gjør mye; patolgen kan mye og gjør mye, men da er det for sent!

Indremedisin er et stort fag og ingen kan lenger ha oversikt over hele fagfeltet. Derfor har vi fått gren- og til dels kvist-spesialister. Så går vi inn i en ny æra der Indremedisin ikke lenger blir et felles grunnlag og en «moderspesialitet», men likestilt med 9 andre indremedisinske spesialiteter. Det er spennende og gir muligheter for å tenke nytt også om indremedisinens særegenheter. Noen slike er bredden i diagnostikk og behandling, å se og ta hensyn til hele mennesket med et klinisk blikk for sammenhenger.

Det er jo ikke slik lenger at indremedisineren «gjør lite». Avanserte diagnostiske og terapeutiske instrumenter er tatt i bruk i mange deler av indremedisinen og er blitt viktige redskaper som bygger broer mellom vårt fag og andres. Denne utviklingen vil fortsette og har allerede ført til at flere avdelinger og seksjoner er organisert på tvers av medisinske spesialiteter som arbeider side ved side, og til dels med samme oppgaver og instrumenter. Kanskje er fremtidens sykehus organisert helt annerledes enn dagens (sub)spesialiteter?

Hva blir rollen til Indremedisineren og Norsk Indremedisinsk forening fremover, i en spesialitet og et helsevesen som for mange oppleves som stadig mer fragmentert? Det er i hvert fall to viktige oppgaver: Det ene er å være talerør for den brede, generelle indremedisin og –medisiner som har sin plass mange steder i vårt helsevesen. Særlig tenker vi gjerne på de mindre sykehusene i vårt langstrakte land som ikke har alle grenspesialiteter representert, i hvert fall ikke hele døgnet og hele året, og som derfor trenger fagfolk med stor bredde. Her vil de nye «generelle indremedisinere» trolig være svært ettertraktet. Men jeg tror også at såvel privatpraksis som sykehus i større byer - og ikke minst eldre og pasienter med sammensatte helseproblemer – også har bruk for slike leger. Det blir spennende å se om den nye spesialiststsstrukturen fører til endret sykehus-organisering og stillinger øremerket for de som velger å gå et «LIS-3-løp» i spesialiteten indremedisin.

Den andre viktige oppgaven for vårt tidsskrift og vår forening er å fungere som en overbygning for fagfolk fra ulike spesialiteter og representere den helhetlige tilnærmingen til pasientene og se «hele pasienten». Indremedisineren er tradisjonelt kjent for å bruke litt tid – å tenke seg om, og i mange situasjoner se ting litt an før man handler. Det er dristig å fremheve dette som positivt i et vesen som fokuserer på og premierer akuttmedisin, korte liggetider, korte frister for diagnose og behandling – «kort sagt» - handling fremfor refleksjon. Men her som ellers gjelder vel en balanse – og noen ganger kan ikke-handling være en god løsning – forutsatt at man vet man (ikke) gjør!

Takk for votum og tillit som ny leder i Norsk Indremedisinsk Forening – jeg vil gjøre mitt beste for å stimulere til engasjement blant, og dialog mellom, dere som er medlemmer, som leser bladet og som er engasjert i norsk indremedisin.

Kåre Birkeland,
Leder Norsk indremedisinsk forening (NIF)

Fedme for indremedisineren – tung kunnskap - mye å lære

Indremedisinere er kjent for å være kunnskapsrike, engasjerte og samvittighetsfulle leger som tar pasientene på alvor, og gjør sitt beste for å lindre symptomer eller kurere sykdom. Fedme og fedmens komplikasjoner lærte vi imidlertid lite om i løpet av medisinstudiet og spesialistutdannelsen, og mange kan derfor ha behov for litt voksenopplæring. Dette temanummeret av Indremedisineren inneholder flere interessante og velskrevne artikler om somatiske, etiske og psykososiale aspekter ved behandling av fedme som kan øke kunnskapsnivået og føre til bedre behandling av pasienter som sliter med fedme.

Jøran Hjelmesæth, temaredaktør.
Senterleder, professor dr.med., Senter for sykelig overvekt i Helse Sør-Øst og seksjon for endokrinologi / ernæring. Sykehuset i Vestfold og Universitetet i Oslo

Jøran Hjelmesæth

Overvekt og fedme er definert som tilstander med forhøyet kroppsfettmasse og påfølgende økt risiko for vektrelaterte følgesykdommer (1). Kroppsmasseindeks (KMI/BMI) er sterkt positivt korrelert med kroppsfettmasse, og høy BMI er assosiert med hypertensjon, dyslipidemi og hyperglykemi (Figur 1). Disse modifiserbare risikofaktorene for hjerte- og karsykdom forklarte tilsammen over halvparten av dødsfallene i Norge i 2013 (2). Forekomsten av fedme har økt betydelig de siste tiårene, og omlag en av fem voksne nordmenn har fedme (BMI≥30 kg/m^2), mens om lag 100.000 har sykelig overvekt (BMI≥40 kg/m^2, eller (BMI 35-39,9 kg/m^2 pluss minst en fedmerelatert følgesykdom) (3, 4). Fedme mangedobler risikoen for flere sykdommer som for eksempel diabetes (Figur 2), og dersom alle var normalvektige ville forekomsten av nyoppstått diabetes mer enn halveres (5, 6).

Mange leger har dessverre fordommer mot pasienter med fedme, og det er vanlig å oppfatte fedme som en selvpåført lidelse forårsaket av latskap og lav kognitiv kapasitet. Denne problemstillingen samt stigmatisering, tas opp og diskuteres på en god måte i artiklene til Bjørn Hofmann og Tor-Ivar Karlsen. Livskvalitet er for øvrig et undervurdert behandlingsmål i all medisinsk behandling, og Karlsen understreker i sin artikkel at lav livskvalitet kan være en sterk motivator for å søke behandling, samt at betydelig vektreduksjon gir klinisk signifikant økt livskvalitet.

De tre hyppigste, og kanskje de mest alvorlige fedmerelaterte følgesykdommene, diabetes type 2, hypertensjon og obstruktiv søvnapné, er i dette temanummeret godt beskrevet av noen av landets fremste eksperter i sine fagfelt. En viktig fellesnevner for disse sykdommene er at vektreduksjon er helt sentralt i behandlingen, mest for diabetes og obstruktiv søvnapné, men også for hypertensjon. Økende grad av vektreduksjon gir større behandlingsgevinst for alle tre, og intensiv livsstilsintervensjon og kalorirestriksjon er basis for all fedmebehandling. Pasienter som ikke når behandlingsmålet kan tilleggsbehandles med en av de nye vektreduserende medikamentene som nå blir markedsført i Norge, og vektreduserende kirurgi være en god tilleggsbehandling ved sykelig overvekt.

Tabell 1. Sammenheng mellom kroppsmasseindeks (BMI) og risiko for vektrelatert følgesykdom

BMI (kg/m^2)	Klassifisering	Risiko for fedmerelatert komorbiditet (tillegssykdom)
< 18,5	Undervekt	Lav
18,5 - 24,9	Normla vekt	Gjennomisttnlig
25,0-29,9	Overvekt	Lett økt
30,0-34,9	Fedme grad I	Moderat økt
35,0-39,9	Fedme gradl II*	Høy
> 40	Fedme grad III*	Svært høy

*Sykelig fedme er definert som fedme grad III eller fedme grad II med fedmerelatert tilleggssykdom Abdominal fedme er en sterkere risikofaktor for hjerte-og karsykdom enn en høy BMI og defineres som midjemål ≥102 cm menn og ≥88 cm for kvinner.

Vektreduksjon er imidlertid ikke så vanskelig, hovedproblemet for de fleste er å stabilisere vekten etterpå. De fleste som har prøvd en slankekur har kjent dette på kroppen, og behandlingssøkende pasienter med sykelig overvekt forteller ofte at de har slanket seg titalls eller til og med hundretalls kilo gjennom livet, men at de hver gang har gått opp i vekt igjen, gjerne forbi sin gamle «matchvekt» . Det er mange grunner til at vektstabilisering er vanskelig. For det første kreves varige endringer i levevaner, men «gammel (u)vane er vond å vende», og psykososiale problemer og livskriser kan gjøre det vanskelig å opprettholde disse. Dernest lever vi et fedmedisponerende samfunn med overflod av energitette og usunne fristelser som kan være vanskelig å motstå. Tilslutt, som om ikke dette er nok, opplever de fleste en ubehagelig og nagende sult, og kroppen nedregulerer dessverre sitt energiforbruk betydelig mer enn hva som kan forventes ut fra vekttapet. Disse biologiske utfordringene diskuteres på en god og forståelig måte av Catia Martins.
Det kan være tilfeldig at fedme er tema nå like før jul med alle de kulinariske fristelsene høytiden bringer med seg, men mange trøster seg kanskje med at «det er viktigere hva man spiser mellom nyttår og jul, enn mellom jul og nyttår». Dette er sannsynligvis en myte, flere studier tyder på at vektøkningen i løpet av en høytid kan være betydelig og varig, spesielt hos de som har overvekt (7,8).

Jeg håper og tror at dette temanummeret kan øke norske indremedisineres forståelse og interesse for behandling av fedme og fedmerelaterte følgesykdommer, og jeg benytter anledningen til å ønske leserne en riktig god jul og et godt nyttår.

Tabell 2. Relative risk of health problems associated with obesity

Greatly increased (relative risk much greater than 3)	Moderately increased (relative risk 2-3)	Slightly increased (relative risk 1-2)
Type 2 diabetes	Coronary heart disease	Cancer (breast cancer in postmenopausal women, endometrial cancer, colon cancer)
Gallbladder disease	Hypertension	Reproductive hormone abnormalities
Dyslipidaemia	Osteoarthritis (knees)	Polycystic ovary syndrome
Insulin resistance	Hyperuricaemia and gout	Impaired fertility
Breathlessness		Low back pain due to obesity
Sleep apnoea		Increased risk of anesthesia complications Fetal defects associated with maternal obesity

Adapted from: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253. (page 43)

Referanser

1. Indremedisin 1 & 2 ISBN 9788241207402. Kåre I. Birkeland, Lars Gullestad, Lars Aabakken. 2017 https://vettviten.no/webbutikk-2/hogskole-og-universitet/978-82-412-0740-2-detalj
2. Knudsen AK, Tollånes MC, Haaland ØA, Kinge JM, Skirbekk V, Vollset SE. Sykdomsbyrde i Norge 2015. Resultater fra Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2015 (GBD 2015), Folkehelseinstituttet. Rapport Mai 2017. ISBN (elektronisk): 978-82-8082-840-8. Tilgjengelig på www.fhi.no
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014 Aug 30;384(9945):766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8. Epub 2014 May 29. Erratum in: Lancet. 2014 Aug 30;384(9945):746.
4. Midthjell K, Lee CMY, Langhammer A, Krokstad S, Holmen TL, Hveem K, et al. Trends in overweight and obesity over 22 years in a large adult population: the HUNT Study, Norway. Clinical Obesity. 2013;3(1-2):12-20.
5. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.
6. Flegal KM, Panagiotou OA, Graubard BI. Estimating population attributable fractions to quantify the health burden of obesity. Ann Epidemiol. 2015 Mar;25(3):201-7. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.11.010. Epub 2014 Nov 13. Review.
7. Schoeller DA. The effect of holiday weight gain on body weight. Physiol Behav. 2014 Jul;134:66-9. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.03.018.
8. Helander EE, Wansink B, Chieh A. Weight Gain over the Holidays in Three Countries. N Engl J Med. 2016 Sep 22;375(12):1200-2. doi: 10.1056/NEJMc1602012.

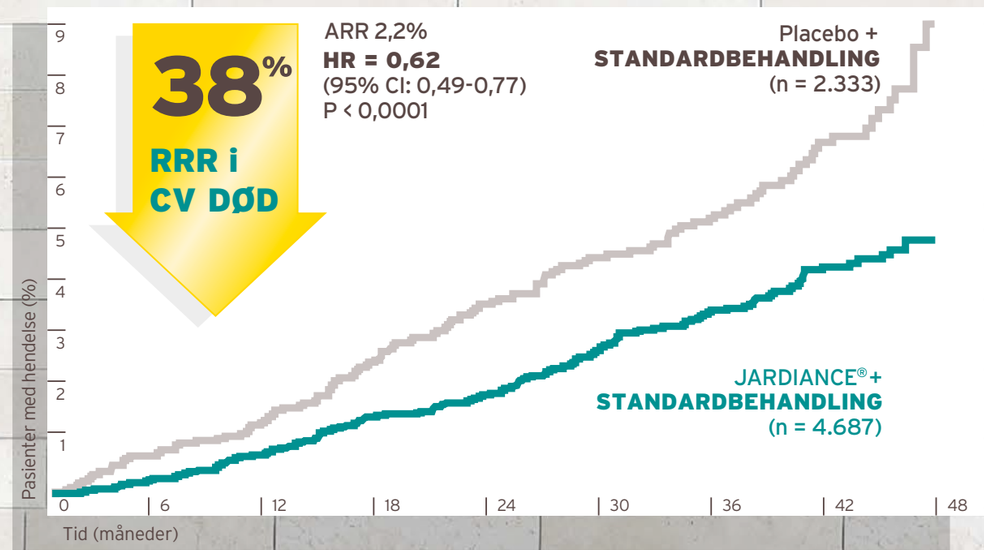
Jardiance®
(empagliflozin)

▼ Synjardy®
(empagliflozin/
metformin HCl)

Hos pasienter med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær (CV) sykdom*, på toppen av standardbehandling:

▼JARDIANCE® REDUSERER HbA1c OG I TILLEGG KARDIOVASKULÆR MORTALITET [1,2]

Hos personer med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær sykdom, reduserte **JARDIANCE®** når gitt på toppen av standardbehandling, primærendepunktet (sammensatt av kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slag) med HR 0,86 (95 % KI 0,74-0,99), p=0,0382. Effekten var drevet av en signifikant reduksjon i kardiovaskulær død (se figur) uten signifikant påvirkning av ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slag (hhv HR 0,87 (0,70-1,09) og 1,24 (0,92-1,67))*[1,2].



Figur: Tid til tilfelle av kardiovaskulær død. Grafisk fremstilt av Boehringer Ingelheim

Refusjon: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale.

Refusjonskoder: ICPC kode T90: Diabetes type 2.
ICD kode E11: Diabetes mellitus type 2.

Vilkår: 232 Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.[4]

JARDIANCE® er inkludert i **NASJONAL RETNINGSLINJE FOR DIABETES**[3]

JARDIANCE -nå også refundert i kombinasjon med DPP-4-hemmere[4]

Bivirkninger: Genital infeksjon, urinveisinfeksjon, volumdeplesjon, hypoglykemi (ved kombinasjon med insulin eller sulfonylurea) og ketoacidose (sjelden).

JARDIANCE® er ikke anbefalt for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt, leversvikt, pasienter ≥85 år, gravide, ammende, type 1-diabetes, eller tilbehandling av ketoacidose.

ENDRET INDIKASJON: Til voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet. Gis som monoterapi når metformin er uegnet pga. intoleranse, eller i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for informasjon om kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som er studert.

RRR: Relativ Risikoreduksjon, AAR: Absolutt risikoreduksjon

*Om EMPA-REG OUTCOME®-studien: dobbeltblind, placebokontrollert sammenligning av Jardiance 10 mg og 25 mg versus placebo som tillegg til standard behandling hos pasienter med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær sykdom (koronarsykdom, perifer arteriesykdom eller gjennomgått hjerteinfarkt eller hjerneslag). Totalt ble 7020 pasienter behandlet og fulgt i 3,1 år (median). Gjennomsnittsalderen var 63 år, gjennomsnitt HbA1c 8,1 %, og 71,5 % menn[1,2]

▼**Jardiance «Boehringer Ingelheim»**
Antidiabetikum. ATC-nr.: A10B K03 **C T**

TABLETTER, filmdrasjerte *10 mg og 25 mg: Hver tablett inneh.:* Empagliflozin 10 mg, resp. 25 mg, vannfri laktose 154 mg, resp. 107 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Til voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet. Gis som monoterapi når metformin er uegnet pga. intoleranse, eller i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for informasjon om kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som er studert. **Dosering:** Maks. daglig dose er 25 mg. Ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. Uteglemt dose skal tas så snart pasienten husker det. Det bør ikke tas dobbel dose i løpet av 1 dag. ***Monoterapi og kombinasjonsbehandling:*** Anbefalt startdose er 10 mg 1 gang daglig. Dosen kan økes til 25 mg 1 gang daglig hvis 10 mg 1 gang daglig tolereres godt. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. begrenset erfaring. *Nedsatt nyrefunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon. Skal ikke initieres ved estimert GFR (eGFR) <60 ml/minutt/1,73 m². Dosen bør justeres til eller opprettholdes på 10 mg 1 gang daglig dersom empagliflozin tolereres godt. Skal seponeres ved eGFR <45 ml/minutt/1,73 m². *Barn: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått, ingen tilgjengelige data. Eldre: Dosejustering er ikke nødvendig pga. alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdeplesjon bør vurderes. Behandling bør ikke initieres hos eldre >85 år pga. begrenset klinisk erfaring.* ***Administrering:*** Tas med eller uten mat. Svelges hele med vann. ***Kontraindikasjoner:*** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. *Diabetisk ketoacidose (DKA):* Sjeldne, inkl. livstruende og fatale, tilfeller av DKA er sett ved behandling med SGLT2-hemmere, inkl. empagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økt blodglukoseverdi (<14 mmol/liter). Risiko for DKA må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose ved slike symptomer, uavhengig av blodglukosenivå. Ved mistenkt eller diagnostisert DKA skal empagliflozin seponeres umiddelbart. Behandling skal avbrytes ved større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. Behandlingen kan gjenopptas når tilstanden er stabilisert. Før oppstart med empagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose (se SPC). SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er påvist og løst. *Nedsatt nyrefunksjon:* Den glykemiske effekten avhenger av nyrefunksjonen. Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før behandlingsstart, minst årlig under behandlingen og ved tilleggsbehandling med legemiddel som kan redusere nyrefunksjonen. Skal ikke initieres ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Seponering anbefales ved utvikling av redusert nyrefunksjon (eGFR <45 ml/minutt/1,73 m² eller Cl_{cr} <45 ml/minutt). Skal ikke brukes ved terminal nyresvikt (ESRD) eller ved dialyse, da effekt ikke er forventet. *Lever:* Leverskade er rapportert, men årsakssammenheng er ikke fastslått. *Ved risiko for volumdeplesjon:* Basert på virkningsmekanismen kan osmotisk diurese sammen med terapeutisk glukosuri gi en liten reduksjon i blodtrykket. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter hvor blodtrykksfall kan utgjøre en risiko (f.eks. ved kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter på antihypertensiv behandling med tidligere hypotensjon eller pasienter >75 år). Nøye overvåkning av volumstatus og elektrolytter anbefales ved tilstander som kan føre til væsketap. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes til væsketapet er korrigert. *Urinveisinfeksjon:* Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes ved kompliserte urinveisinfeksjoner. *Amputasjon av underekstremiteter:* Økt forekomst av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i pågående langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette utgjør en klasseeffekt. For å redusere risikoen skal pasienten veiledes om rutinemessig forebyggende fotpleie. *Hjertesvikt*: Begrenset erfaring ved hjertesvikt NYHA klasse I-II, og ingen erfaring ved NYHA klasse III-IV. *Øvrig:* Pga. virkningsmekanismen vil pasienter teste positivt for glukose i urinen. Inneholder laktose og skal ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Pasienten bør informeres om risiko for hypoglykemi, spesielt ved bruk sammen med sulfonylurea eller insulin. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se A10B K03. Empagliflozin kan øke diuretisk effekt av tiazid og loopdiuretika, og kan øke risiko for dehydrering og hypotensjon. Samtidig bruk med insulin eller insulinstimulerende legemidler, som sulfonylurea, kan øke risikoen for hypoglykemi, og lavere dose av insulin eller insulinstimulerende legemiddel kan være nødvendig. In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. Empagliflozin er substrat for P-gp, BCRP, opptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Effekt av UGT-induksjon på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig bruk med kjente UGT-induktorer bør unngås pga. mulig risiko for redusert effekt. Ingen klinisk relevante endringer er sett ved samtidig administrering med probenecid, en hemmer av UGT-enzymer og OAT3. Interaksjonsstudie med gemfibrozil, en in vitro-hemmer av OAT3- og OATP1B1/1B3-transportører, viste ingen klinisk relevante endringer. Hemming av OATP1B1/1B3-transportører ved samtidig administrering av rifampicin viste ingen klinisk relevante endringer. Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til empagliflozin ikke påvirkes av samtidig bruk av metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydroklortiazid, og at empagliflozin ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoksin, diuretika og orale prevensjonsmidler. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist negative effekter på postnatal utvikling, men ingen skadelige effekter på tidlig fosterutvikling. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amming. *Fertilitet:* Effekt på human fertilitet er ukjent. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Pruritus (generell), utslett. Infeksiøse: Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner, urinveisinfeksjon. Nyre/urinveier: Økt urinering. Stoffskifte/ernæring: Tørste. Undersøkelser: Økte serumlipider. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Volumdeplesjon. Hud: Urticaria. Nyre/urinveier: Dysuri. Undersøkelser: Økt serumkreatinin/redusert glomerulær filtrasjonsrate, økt hematokrit. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Stoffskifte/ernæring: Diabetisk ketoacidose. Ukjent frekvens: Hud: Angioødem. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Enkeltdoser opptil 800 mg viste ingen toksisitet hos friske, og gjentatte daglige doser på opptil 100 mg viste ingen toksisitet hos pasienter med diabetes mellitus type 2. *Behandling:* Iht. klinisk status. Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt. *Se Giftinformasjonens anbefalinger: A10B K03.* **Pakninger og priser: Jardiance, TABLETTER, filmdrasjerte:** Styrke ***10 mg:*** 30 stk. (blister), Varenr 384125, pris kr. 497,50 90 stk. (blister), Varenr 027051, pris kr. 1394,10 Styrke ***25 mg:*** 30 stk. (blister), Varenr 045475, pris kr. 497,50 90 stk. (blister), Varenr 585516, pris kr. 1394,10. **Sist endret:** 10.08.2017 **Basert på Jardiance SPC:** 19.07.2017

Referanse: 1. JARDIANCE® SPC 19.01.2017, avsnitt 5.1. **2.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empaglifl ozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128. **3.** Nasjonal retningslinje for Diabetes: https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/seksjon?Tittel=blodsukkersenkende-behandling-og-behandlingsmal-3295 (23.02.2017). **4.** Jardiance FK tekst refusjon (www.felleskatalogen.no)

Boehringer Ingelheim Norway KS
Postboks 405, 1373 Asker
Tlf: 66 76 13 00

jardiance.no

synjardy.no

Boehringer Ingelheim

JAR171024

Type 2 diabetes ved fedme

Parallelt med en kraftig økning av antall personer med fedme i Norge og verden forøvrig har forekomsten av type 2 diabetes økt. Pasienter med fedme og type 2 diabetes har økt risiko for mikro- og makrovaskulære komplikasjoner, og behandlingen bør tilstrebe å minimere denne risikoen.

Dag Hofsø, Overlege, PhD, Senter for sykelig overvekt i Helse Sør-Øst og Endokrinologisk seksjon, Sykehuset i Vestfold

Dag Hofsø

Introduksjon

Definisjon

Diabetes mellitus diagnostiseres i dag ved HbA1c ≥ 6,5 %, eventuelt ved plasma/serum glukose ≥ 7,0 mmol/l ved faste og/eller ≥ 11,1 mmol/l to timer etter oralt inntak av 75 g glukose. De diagnostiske grensene sammenfaller med de antatte knekkpunktene for når risikoen for retinopati øker betydelig. Grenseverdiene er omdiskuterte og delvis arbitrære. På tross av dette definerer grensene en gruppe personer med økt risiko for prematur død og økt risiko for mikro og makrovaskulære sykdommer.

Forekomst

Type 1 diabetes er en autoimmun sykdom, mens årsaken til type 2 diabetes er multifaktoriell. Alder, arv og vekt er de viktigste risikofaktorene for type 2 diabetes. Omkring 80-90 % av alle med type 2 diabetes har overvekt [kroppsmasseindeks (KMI) 25-29,9 kg/ m2] eller fedme (KMI ≥ 30 kg/m2). Fedmeepidemien som har feid over verden de siste 20-30 årene har dermed også resultert i en diabetesepidemi. En av elleve voksne har diabetes i verden i dag. Antallet er forventet å stige fra 415 millioner i dag til 642 millioner innen 2040 (1). Norge er ikke noe unntak, og forekomsten av både fedme og diabetes har økt de siste tiårene. Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag har vist at prevalensen av fedme hos voksne har økt, og omkring hver femte kvinne og mann antas nå å ha fedme (2). Samtidig er forekomsten av type 2 diabetes stigende, og omkring 4 % av Norges befolkning antas nå å ha type 2 diabetes (3).

Patofysiologi

Fedme og spesielt sentral fedme medfører insulinresistens. Det betyr at insulin produsert i bukspyttkjertelens beta-celler virker dårligere i målcellene i fettvev, muskulatur og lever. En viktig oppgave for leveren er å produsere glukose når vi ikke spiser (for eksempel om natten) for å opprettholde stabile glukoseverdier. Det er en sammenheng leversteatose og grad av insulinresistens i leveren (4). Hyperglykemi oppstår først når bukspyttkjertelens insulinproduserende celler ikke evner å produsere nok insulin for å tilfredsstille kroppens behov. Siden personer med fedme ofte har leversteatose og dermed insulinresistens i leveren, vil disse personene typisk ha fastende hyperglykemi (5). En studie har for eksempel vist at fire av fem pasienter med sykelig overvekt og diabetes ble diagnostiser ved fastende hyperglykemi (6). Dette er i kontrast til eldre og slanke personer som oftest har postprandial hyperglykemi på grunn av svekket beta-cellefunksjon.

Behandling

Generelt

Ved behandling av type 2 diabetes og samtidig fedme bør vektreduksjon gjennom kostendringer og økt fysisk aktivitet vektlegges. Pasienten bør gis nødvendig informasjon og kunnskap om hvilke endringer som er nødvendig. Behandler bør forsøke å skape et eget ønske for endring hos pasienten gjennom motiverende intervjuteknikk. *Norske retningslinjer anbefaler at alle pasienter med type 2 og overvekt eller fedme bør få tilbud om et strukturert livsstilsbehandlingsprogram* med minst seks måneders varighet (7). Selv moderat vektreduksjon på 5-10 % kan gi betydelig bedret glykemisk kontroll (8).

Medikamentell

Ved medikamentell behandling bør norske anbefalinger følges (Figur 1). Metformin er førstevalget og vil hos de fleste med overvekt ha god effekt da medikamentet bedrer leverens insulinfølsomhet og reduserer dermed leverens glukoseproduksjon. Ved behov for flere medikamenter kan det være gunstig å velge medikamenter som ikke samtidig medfører vektøkning. Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hemmere er vektnøytrale og har vist seg å være sikre i flere studier. Glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog som stimulerer beta-cellene til økt insulinproduksjon, og hemmere av natriumglukosekotransportør 2 (SGLT2) som øker utskillelsen av glukose via nyrene, gir begge lett vektreduksjon. Enkelte av disse medikamentene (liraglutide, semaglutide og empagliflozin) er også vist å redusere forekomsten av kardiovaskulære hendelser (9, 10, 11).

Blodsukkersenkende behandling ved diabetes type 2

Opplæring, motivasjon, sunt kosthold, fysisk aktivitet og vektreduksjon ved overvekt gjennom hele forløpet

Monoterapi	Metformin
Erfaring	Lang
Bivirkninger	Gastrointestinale/Laktacidose
Risiko for hypoglykemi	Lav
Vektpåvirkning	Nøytral/liten reduksjon

Kombinasjonsbehandling (andrevalgs-legemiddel)	Metformin +				
Legemiddelklasse*	Sulfonylurea	DPP-4-hemmer	SGLT2-hemmer	GLP-1-analog	Basalinsulin
Erfaring	Lang	Middels	Kort	Kort	Lang
Bivirkninger	Få	Få	Genital infeksjon, UVI, dehydrering, ketoacidose?	Kvalme, gastrointestinale	Hypoglykemi, vektøkning
Risiko for hypoglykemi	Moderat	Lav	Lav	Lav	Høy
Vektpåvirkning	Liten økning	Ingen	Moderat reduksjon	Moderat reduksjon	Moderat økning
Kommentar	Fortrinnsvis glimepirid. Fortrinnsvis til pasienter <65 år uten hjerte- og karsykdom	Fortrinnsvis sitagliptin	Fortrinnsvis empagliflozin	Fortrinnsvis liraglutid eller lixisenatid. Særlig egnet ved overvekt/fedme	Ved behov for betydelig reduksjon i blodsukker

Opplæring, motivasjon, sunt kosthold, fysisk aktivitet og vektreduksjon ved overvekt gjennom hele forløpet

Forkortelser

UVI Urinveisinfeksjon
DPP Dipeptidylpeptidase
SGLT Sodium glucose transporter
GLP Glukagonlignende peptid

*Se preparatomtale som gjelder for de enkelte medikamenter. Det vises til Statens Legemiddelverks gjeldende refusjonsvilkår.

Helsedirektoratet www.helsedirektoratet.no

Figur 1. Fra Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes.

Ved behov for insulinbehandling bør middels langtidsvirkende insulin satt på kvelden forsøkes først. Dette vil hemme endogen glukoseproduksjon fra leveren om natten og dermed gi lavere blodsukker om morgenen. Behandling av hyperglykemi reduserer risikoen for mikro- og makrovaskulære komplikasjoner og død (12). Diabetes varighet og grad av hyperglykemi er avgjørende for utvikling av diabetiske komplikasjoner. Personer som har fedme kan få diabetes i relativt ung alder. Det er derfor viktig å behandle disse pasientene aggressivt fra første stund. Initialt kan diabetesen være lett å behandle, og i denne fasen kan nært normalt blodsukker (HbA1c < 6,5 %) være et passende behandlingsmål.

For å minimere risikoen for vaskulære komplikasjoner, skal dyslipidemi og høyt blodtrykk behandles liberalt (7). Alle over 40 år med LDL-kolesterol over 2,5 mmol/l bør behandles med kolesterolsenkende medikamenter. Videre bør pasienter med diabetes og blodtrykk over 140/90 mmHg behandles med blodtrykkssenkende medikamenter. Ved samtidig mikroalbuminuri er ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister anbefalte blodtrykksmedikamenter.

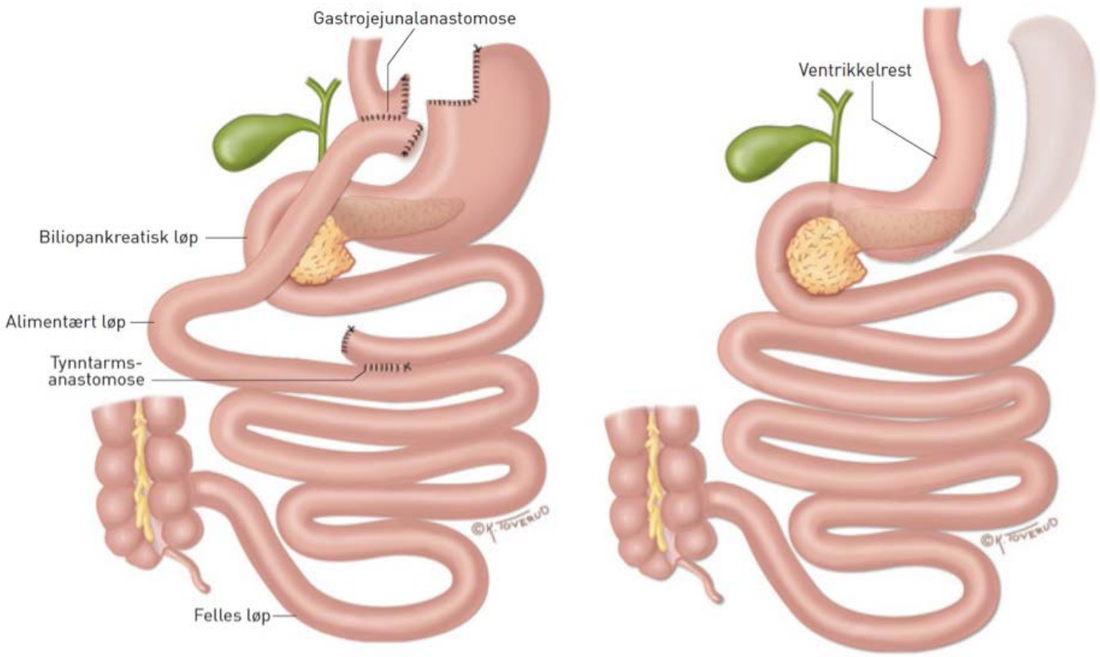
Kirurgisk behandling

Pasienter med sykelig overvekt (KMI ≥ 40 kg/m² eller KMI ≥ 35 kg/m² med en eller flere fedmerelaterte sykdommer som type 2 diabetes, hypertensjon eller søvnapné) kan kvalifisere for fedmekirurgi. De to vanligste operasjonstypene i verden og i Norge i dag er gastrisk bypass og sleeve-gastrektomi (Figur 2). Det er rapportert svært lav dødelighet og få alvorlige komplikasjoner ved denne type inngrep (13). Operasjonene er likevel ikke uten betydelige negative konsekvenser. Flere kan få ubehag ved matinntak, flere får kroniske magesmerter og vitamin- og mineralmangler er vanlige dersom pasienten ikke tar tilskudd. Fedmekirurgi medfører betydelig (omkring 30 %) og som oftest relativ varig vekttap (14). Dette resulterer i bedret metabolsk kontroll. På kort sikt blir omkring to av tre med diabetes og en av to med hypertensjon kvitt sine sykdommer (8). Dessverre kommer tilstandene tilbake i mange tilfeller etter hvert som vekten går noe opp igjen og pasientene blir eldre. De metabolske effektene av fedmekirurgi er overlegne alle medisinske behandlinger og er sannsynligvis forbundet med redusert dødelighet (15). Det er samtidig viktig å understreke at det i motsetning til enkelte medikamentstudier, ikke er utført randomiserte kontrollerte fedmekirurgiske studier på pasienter med type 2 diabetes som har vist redusere forekomsten av kardiovaskulære hendelser og død.

Fedmekirurgi har også vist seg å gi bedre glykemisk kontroll hos pasienter med type 2 diabetes med KMI < 35 kg/m² og utenlandske og norske diabetesretningslinjer åpner nå også opp for fedmekirurgi ved KMI 30,0-34,9 kg/m². Nasjonale retningslinjer anbefaler at fedmekirurgi til denne pasientgruppen kun bør tilbys etter en grundig utredning og vurdering av et tverrfaglig team med spesiell ekspertise på vektreduserende kirurgi (7). Det er i dag ikke avklart hvilken operasjonstype som bør tilbys pasienter med fedme og type 2 diabetes. En randomisert kontrollert studie tyder dog på noe bedre effekt av gastrisk bypass enn sleeve-gastrektomi (16), men forskjellen var i denne studien liten. En pågående studie (Osebergstudien) ved Senter for sykelig overvekt i Helse Sør-øst ved Sykehuset i Vestfold vil forhåpentligvis gi ytterligere svar i løpet av 2019.

Konklusjon

Fedme reduserer følsomheten for insulin i fettvev, muskulatur og lever og øker risikoen for utvikling type 2 diabetes betydelig. Vektreduksjon vil motvirke dette og er derfor viktig i behandlingen av hyperglykemi ved fedme. I enkelte tilfeller kan fedmekirurgi være et godt alternativ. Metformin er som for andre med type 2 diabetes, førstevalg ved medikamentell behandling. Ved behov for flere medikamenter kan den være fornuftig å velge medikamenter som er vektnøytrale eller gir en liten vektreduksjon. Pasientgruppen har betydelig økt risiko for mikro- og makrovaskulære komplikasjoner, og det er viktig med god blodtrykksbehandling. De fleste trenger også kolesterolsenkende behandling.



Figur 2. Illustrasjon av gastric bypass til venstre og gastrisk sleeve (ventrikkelreseksjon) til høyre. Fra Hofsø et al. Tidsskr Nor Legeforen 2011 (gjengitt med tillatelse fra Kari C. Toverud).

Referanser

1) IDF diabetes atlas - 7th edition. http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html
2) Midthjell K, Lee CMY, Langhammer A, Krokstad S, Holmen TL, Hveem K, Colagiuri S, Holmen J. Trends in overweight and obesity over 22 years in a large adult population. The HUNT Study, Norway. Clinical Obesity. 2013;3:12–20. doi: 10.1111/cob.12009. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
3) Folkehelseinstituttet. https://www.fhi.no/nettpub/hin/helse-og-sykdom/diabetes-i-norge--folkehelserappor/#utvikling-over-tid
4) Takamura T, Misu H, Ota T, Kaneko S. Endocr J. Fatty liver as a consequence and cause of insulin resistance: lessons from type 2 diabetic liver. 2012;59(9):745-63. Epub 2012 Aug 12.
5) Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? Diabetologia. 2009 Sep;52(9):1714-23. doi: 10.1007/s00125-009-1443-3. Epub 2009 Jul 10. PMID: 19590846
6) Hofsø D1, Jenssen T, Hager H, Røislien J, Hjelmesaeth J. Fasting plasma glucose in the screening for type 2 diabetes in morbidly obese subjects. Obes Surg. 2010 Mar;20(3):302-7. doi: 10.1007/s11695-009-0022-5. Epub 2009 Dec 1.
7) Helsedirektoratet, Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes
8) Hofsø D, Nordstrand N, Johnson LK, Karlsen TI, Hager H, Jenssen T, et al. Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. Eur J Endocrinol. 2010 Nov;163(5):735-45. doi: 10.1530/EJE-10-0514. Epub 2010 Aug 26.
9) Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., et al, for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311-322July 28, 2016DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
10) Steven P. Marso, M.D., Stephen C. Bain, M.D., Agostino Consoli, M.D., Freddy G. Eliaschewitz, M.D., Esteban Jódar, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., et al., for the SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:1834-1844November 10, 2016DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
11) Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., et al, for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128November 26, 2015DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
12) Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008; 359:1577-1589October 9, 2008DOI: 10.1056/NEJMoa0806470
13) Scandinavian Obesity Surgery Registry. http://www.ucr.uu.se/soreg/component/edocman/arsrapport-2016-del-1
14) Lars Sjöström, MD, PhD; Markku Peltonen, PhD; Peter Jacobson, MD, PhD; et al C. David Sjöström, MD, PhD; Kristjan Karason, MD, PhD; Hans Wedel, PhD; et al. Bariatric Surgery and Long-term Cardiovascular Events. JAMA 2012;307(1):56-65. doi:10.1001/jama.2011.1914
15) Lars Sjöström, M.D., Ph.D., Kristina Narbro, Ph.D., C. David Sjöström, M.D., Ph.D., Kristjan Karason, M.D., Ph.D., Bo Larsson, M.D., Ph.D., Hans Wedel, Ph.D., et al, for the Swedish Obese Subjects Study. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. N Engl J Med 2007; 357:741-752August 23, 2007DOI: 10.1056/NEJMoa066254
16) Philip R. Schauer, M.D., Sangeeta R. Kashyap, M.D., Kathy Wolski, M.P.H., Stacy A. Brethauer, M.D., John P. Kirwan, Ph.D., Claire E. Pothier, M.P.H., et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. N Engl J Med 2012; 366:1567-1576April 26, 2012DOI: 10.1056/NEJMoa1200225

Victoza® indikasjon[1]

Victoza® er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet

- som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner
- i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes

For resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som ble undersøkt, se SPC pkt. 4.4, 4.5 og 5.1

Refusjonsberettiget bruk[7]

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

Refusjonskode:

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

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

Victoza® utvalgt sikkerhetsinformasjon[6]

- Hyppigste bivirkninger er gastrointestinale, inkludert kvalme, oppkast og diaré. Disse forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen og reduseres vanligvis i løpet av få dager eller uker med fortsatt behandling. Ta forholdsregler for å unngå væskemangel
- For å bedre gastrointestinal toleranse:
  - Startdosen er **0,6 mg** daglig
  - Etter minst 1 uke bør dosen økes til **1,2 mg** daglig
  - Basert på klinisk respons kan dosen økes etter minst en uke til **1,8 mg** daglig for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere.
- Kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan gi økt risiko for hypoglykemi, og dosereduksjon av sulfonylurea eller insulin bør vurderes
- Både forbedring av glykemisk kontroll og reduksjon i kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er en integrert del av behandlingen av type 2-diabetes

	Victoza® kan benyttes uten dosejustering ved:	**Victoza® anbefales ikke ved:**
Nyrefunksjon	Mild, moderat og alvorlig nedsatt	Terminal nyresykdom
Leverfunksjon	Mild og moderat nedsatt	Alvorlig nedsatt leverfunksjon
Hjertesvikt	NYHA-klasse I-III	NYHA-klasse IV

Les fullstendig preparatomtale før forskrivning av Victoza®
Det er viktig at alle bivirkninger og uønskede medisinske hendelser som oppstår under behandling rapporteres til Statens legemiddelverk eller Novo Nordisk

Referanser:
1. Victoza® SPC avsnitt 4.1 (sist oppdatert 25.07.2017)
2. Victoza® SPC avsnitt 5.1 (sist oppdatert 25.07.2017)
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322
4. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. Valg av blodsukkersenkende legemiddel etter metformin ved diabetes type 2. Oslo: Helsedirektoratet, sist oppdatert 01.06.2017. https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes (01.11.2017)
5. Victoza® SPC avsnitt 4.2 (sist oppdatert 25.07.2017)
6. Victoza® SPC avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 25.07.2017)
7. https://www.felleskatalogen.no/medisin/victoza-novo-nordisk-565190 (01.11.2017)

Victoza «Novo Nordisk»

C *Antidiabetikum.* ATC-nr.: A10B J02

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn:** *1 ml inneh.:* Liraglutid 6 mg, dinatriumfosfatdihydrat, propylenglykol, fenol, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet: -Som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner. -I tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som ble undersøkt. **Dosering:** For å bedre gastrointestinal toleranse er startdosen 0,6 mg liraglutid daglig. Etter minst 1 uke bør dosen økes til 1,2 mg. Noen pasienter forventes å ha fordel av en økt dose fra 1,2 mg til 1,8 mg, og basert på klinisk respons kan dosen økes etter minst 1 uke til 1,8 mg for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere. Daglige doser over 1,8 mg anbefales ikke. Gjeldende dose av metformin og tiazolidindion kan beholdes uforandret. Når preparatet gis i tillegg til sulfonylureabehandling eller insulin, bør det vurderes å redusere dosen med sulfonylurea eller insulin for å redusere risikoen for hypoglykemi. Egenmålinger av blodglukose er ikke nødvendig for å justere liraglutiddosen. Ved oppstart av behandling med preparatet i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller insulin kan det imidlertid være nødvendig med egenmålinger av blodglukose for å justere dosen av sulfonylureapreparatet eller dosen med insulin. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Preparatet anbefales ikke ved terminal nyresykdom pga. manglende erfaring. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. *Eldre >65 år:* Ikke nødvendig med dosejustering pga. alder. ***Tilberedning/Håndtering:*** Bruksanvisningen i pakningsvedlegget må følges nøye. Oppløsning som ikke fremstår klar og fargeløs, eller nesten fargeløs, skal ikke brukes. Preparat som har vært frosset skal ikke brukes. Utformet til bruk sammen med NovoFine engangsnåler med lengde opptil 8 mm. *Blandbarhet:* Skal ikke blandes med andre legemidler. ***Administrering:*** Injiseres s.c. 1 gang daglig i abdomen, låret eller overarmen. Gis når som helst på dagen på omtrent samme klokkeslett hver dag, uavhengig av måltider. Skal ikke administreres i.v. eller i.m. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Preparatet er ikke et erstatningspreparat for insulin. Det er ingen erfaring med behandling av pasienter med kongestiv hjertesvikt, NYHA klasse IV, og liraglutid anbefales derfor ikke til bruk hos disse pasientene. Det er begrenset erfaring ved inflammatorisk tarmsykdom og diabetisk gastroparese og bruk av preparatet anbefales ikke til disse pasientene da dette er forbundet med forbigående gastrointestinale bivirkninger, inkl. kvalme, oppkast og diaré. Akutt pankreatitt er observert ved bruk av GLP-1-reseptoragonister. Pasientene bør informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt. Ved mistanke om pankreatitt bør preparatet seponeres; dersom akutt pankreatitt bekreftes, bør behandling med preparatet ikke gjenopptas. Thyreoideabivirkninger, slik som struma, er rapportert, spesielt hos pasienter med allerede eksisterende thyreoideasykdom, og liraglutid bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller insulin kan gi økt risiko for hypoglykemi. Risikoen for hypoglykemi kan reduseres ved å minske dosen av sulfonylurea eller insulin. Tegn og symptomer på dehydrering, inkl. nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt er rapportert. Pasienten bør informeres om den potensielle risikoen for dehydrering i forbindelse med gastrointestinale bivirkninger og ta forholdsregler for å unngå væskemangel. Liraglutid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forholdsregler må tas for å unngå hypoglykemi under bilkjøring og ved bruk av maskiner, særlig i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller et basalinsulin. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. In vitro har liraglutid vist svært lavt potensiale for farmakokinetiske interaksjoner med andre virkestoffer relatert til CYP450 og plasmaproteinbinding. Den lille forsinkelsen i magetømming som liraglutid medfører, kan påvirke absorpsjon av orale legemidler som tas samtidig. Interaksjonsstudier viste ingen klinisk relevant forsinkelse av absorpsjonen, og dosejustering er derfor ikke nødvendig. Noen få pasienter behandlet med liraglutid rapporterte minst én episode med kraftig diaré. Diaré kan påvirke absorpsjon av orale legemidler som tas samtidig. En klinisk relevant interaksjon med virkestoffer med dårlig løselighet eller med smal terapeutisk indeks, slik som warfarin, kan ikke utelukkes. Ved oppstart av liraglutidbehandling hos pasienter på warfarin eller andre kumarinderivater, anbefales hyppigere monitorering av INR. Ingen interaksjoner er observert mellom liraglutid og insulin detemir ved administrering av en enkeltdose insulin detemir 0,5 E/kg til pasienter med type 2-diabetes som var i steady state med liraglutid 1,8 mg. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Utilstrekkelige data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter. Risikoen for mennesker er ukjent. Preparatet skal ikke brukes under graviditet, i stedet anbefales bruk av insulin. Hvis en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen seponeres. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Dyrestudier har vist liten overgang til morsmelk for liraglutid og strukturelt sett lignende metabolitter. Prekliniske studier har vist en behandlingsrelatert reduksjon av neonatal vekst hos diende rotter. Pga. manglende erfaring, bør ikke preparatet brukes under amming. *Fertilitet:* Bortsett fra en svak reduksjon i antall levende implantat, indikerte dyrestudier ingen skadelige effekter mht. fertilitet. **Bivirkninger:** De hyppigst rapporterte bivirkningene var gastrointestinale bivirkninger, disse forekommer hyppigere i begynnelsen av behandlingen og reduseres vanligvis i løpet av få dager eller uker med fortsatt behandling. Hodepine og nasofaryngitt var også vanlig. Hypoglykemi: De fleste tilfeller av hypoglykemi var milde. Alvorlig hypoglykemi var mindre vanlig og primært observert med liraglutid kombinert med sulfonylureapreparat (0,02 tilfeller/pasientår). Kombinasjonsbehandling med basalinsulin gir lav risiko for hypoglykemi (1 tilfelle/pasientår). *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, diaré. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Oppkast, dyspepsi, øvre magesmerter, obstipasjon, gastritt, flatulens, abdominal distensjon, gastroøsofageal refluksykdom, abdominalt ubehag, tannpine. Hjerte/kar: Økt hjertefrekvens. Hud: Hudutslett. Infeksiøse: Nasofaryngitt, bronkitt. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi, anoreksi, redusert appetitt. Undersøkelser: Økt amylase, økt lipase. Øvrige: Tretthet, reaksjoner på injeksjonsstedet. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Urticaria, kløe. Lever/galle: Gallesten, kolecystitt. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering. Øvrige: Malaise. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Gastrointestinale: Intestinal obstruksjon. Øvrige: Anafylaktiske reaksjoner. *Svært sjeldne (<1/10 000):* Gastrointestinale: Pankreatitt (inkl. nekrotiserende pankreatitt). **Overdosering/ Forgiftning:** Fra kliniske studier og ved bruk etter markedsføring er det rapportert overdoser med opptil 40 × anbefalt vedlikeholdsdose (72 mg). Generelt rapporterte pasientene sterk kvalme, oppkast og diaré. Ingen rapporterte alvorlig hypoglykemi. Alle pasientene ble restituert uten komplikasjoner. *Behandling:* Egnet støttebehandling iht. pasientens kliniske tegn og symptomer. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B J02 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi, 97% homologi for inkretinhormonet humant GLP-1. *Virkningsmekanisme:* GLP-1-reseptoren er målet for naturlig GLP-1, som forsterker glukoseavhengig insulinutskillelse fra pankreatiske betaceller. Virkningen til liraglutid medieres via en spesifikk interaksjon med GLP-1-reseptorer. Ved høy blodglukose blir insulinutskillelse stimulert og glukagonutskillelse hemmet. Omvendt vil liraglutid under hypoglykemi redusere insulinutskillelse og ikke svekke glukagonutskillelse. Mekanismen med blodglukosesenking involverer også en mindre forsinkelse i magetømming. Liraglutid reduserer kroppsvekt og mengde kroppsfett via mekanismer som involverer redusert sult og nedsatt energiinntak. Liraglutidbehandling har vist forbedring av HbA_{1C}, fastende plasmaglukose og postprandial glukose. Liraglutid er vist å forebygge alvorlige kardiovaskulære hendelser hos pasienter med type 2-diabetes og høy kardiovaskulær risiko. Se SPC for ytterligere informasjon. *Absorpsjon:* Langsom, T_{max} oppnås etter 8-12 timer. Beregnet C_{max} var 9,4 nmol/liter for en s.c. enkeltdose med liraglutid 0,6 mg. Ved 1,8 mg liraglutid ble gjennomsnittlig steady state-konsentrasjon av liraglutid ($AUC_{\tau/24}$) ca. 34 nmol/liter. Liraglutideksponeringen økte proporsjonalt med dosen. Den intraindividuelle variasjonskoeffisienten for liraglutid AUC var 11% etter administrering av en enkeltdose. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 55%. *Proteinbinding:* >98%. *Fordeling:* Vd er 11-17 liter. *Halveringstid:* Gjennomsnittlig clearance etter en s.c. enkeltdose er ca. 1,2 liter/time med en t1/2 for eliminasjon på ca. 13 timer. Liraglutideksponering ble redusert ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Liraglutideksponering ble redusert med 33%, 14%, 27% og 26% ved hhv. lett (Cl_{CR} 50-80 ml/minutt), moderat (30-50 ml/minutt) og alvorlig (<30 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon og ved terminal nyresykdom som krever dialyse. *Metabolisme:* Liraglutid metaboliseres på lignende måte som store proteiner uten at noe spesifikt organ er identifisert som hovedeliminasjonsvei. *Utskillelse:* Intakt liraglutid ble ikke sett i urin eller feces etter en radiomerket liraglutiddose. Kun en mindre del av administrert radioaktivitet ble utskilt som liraglutidrelaterte metabolitter i urin eller feces (hhv. 6% og 5%). Radioaktiviteten i urin og feces ble hovedsakelig skilt ut i løpet av de første 6-8 dagene og korresponderte med 3 mindre metabolitter. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Holdes borte fra fryseseksjonen. Skal ikke fryses. La hetten sitte på pennen for å beskytte mot lys. Etter første gangs bruk: Oppbevares ved høyst 30°C eller ved 2-8°C (i kjøleskap) i maks. 1 måned. **Pakninger og priser:** 3 × 3 ml (ferdigfylt penn) kr 1594,30.

Refusjon:
A10B J02_2 Liraglutid
Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene.
Refusjonskode:

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

Vilkår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.
Sist endret: 21.08.2017
Basert på SPC godkjent av SLV: 25.07.2017
Pris og refusjon per november 2017

novo nordisk®
Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28 · 0484 Oslo
www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

VICTOZA® liraglutid

Victoza® er et registrert varemerke eid av Novo Nordisk A/S. NO/VT0917/0617a November 2017.

Victoza® (liraglutid)

Forebygger alvorlige kardiovaskulære hendelser*[2]

– til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet[1]

* Kardiovaskulær endepunktsstudie: 9340 pasienter med type 2-diabetes og høy kardiovaskulær risiko, Victoza® (liraglutid) ble studert i tillegg til standardbehandling, inkludert endring av levevaner, blodtrykksenkning og statiner[2,3].
Primært endepunkt: kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt eller ikke-fatalt hjerneslag (HR 0,87 95% KI 0,78-0,97; p = 0,01) 13% relativ og 1,9% absolutt risikoreduksjon[2,3].

Gjennomsnittlig HbA_{1c}-reduksjon[2]
1,0–1,8 %
Noen pasienter forventes å ha fordel av en økt dose fra 1,2 mg til 1,8 mg[5]

Gjennomsnittlig vekttap[2]
2,6–4,3 kg
Victoza® er ikke indisert for vektreduksjon

Kan gi tilleggsfordeler til blodsukkerreduksjon med redusert risiko for tidlig død og hjerte- og karsykdom hos pasienter med hjerte- og karsykdom[4]

Nasjonal faglig retningslinje for diabetes[4]
Victoza® er ett av de anbefalte legemidlene etter metformin. – Særlig egnet ved overvekt/fedme

** Victoza® i kombinasjon med metformin. Intervallene viser gjennomsnittsverdier fra ulike studier.
† = Kardiovaskulær sykdom. Både forbedring av glykemisk kontroll og reduksjon i kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er en integrert del av behandlingen av diabetes type 2[2]

novo nordisk®
Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28 · 0484 Oslo
www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com
VICTOZA® liraglutid
Victoza® er et registrert varemerke eid av Novo Nordisk A/S. NO/VT0917/0617a November 2017.

Fedme og hypertensjon

Personer med fedme og høyt blodtrykk er utsatt for høy kardiovaskulær risiko. Vektreduksjon, trening og kostholdsendringer er sammen med farmakologisk behandling effektive midler som reduserer vekt og blodtrykk. God kjennskap til pasientens risikoprofil er avgjørende for valg av riktig behandling

Njord Nordstrand. Lege PhD, Kardiologisk avdeling, Rikshospitalet

Njord Nordstrand

Fedme og hypertensjon

Verdens Helseorganisasjon [1] anslår at kardiovaskulær sykdom (KVD) globalt forårsaker omkring 17 millioner dødsfall per år. Dette utgjør omtrent en tredjedel av total sykdomsrelatert dødelighet. Hypertensjon er definert som systolisk blodtrykk ≥ 140 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk ≥ 90 mmHg [2]. I 2008 estimerte man at cirka 40 % av verdens befolkning over 25 år har hypertensjon. Således er hypertensjon trolig den hyppigst forekommende risikofaktor for KVD og årsak til over halvparten (9.4 millioner av de 17 millioner) av dødsfall forårsaket av KVD [1]. Hypertensjon har som regel en multifaktoriell bakgrunn, men det har lenge vært kjent at blodtrykket stiger med økende grad av overvekt og fedme [3]. Sammenhengen er så sterk at man anser overvekt og fedme som direkte årsak til de fleste tilfeller med hypertensjon [4].

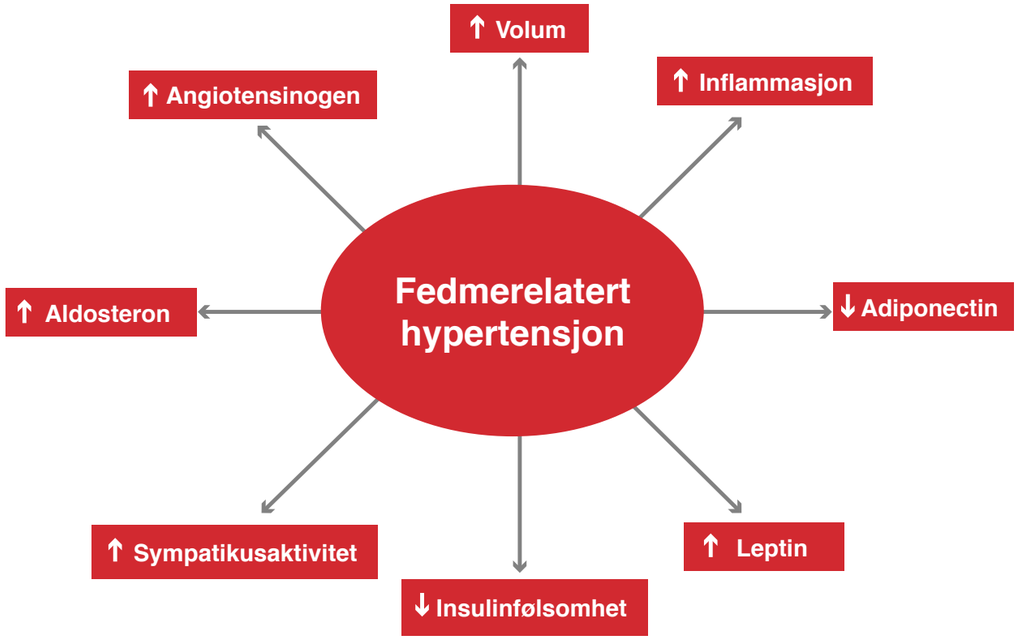
Fedme defineres som kroppsmasseindeks (KMI) over eller lik 30 kg/m^2 og er en kjent risikofaktor ikke bare for hypertensjon, men for KVD og død blant menn og kvinner generelt [5-9]. Det har på verdensbasis vært en markant økning i prevalens av fedme. I USA økte den fra 13 % i 1960 til 30 % i 2000. Fra 1984 frem til 2008 har det vært en likende utvikling i Norge. Data fra HUNT 1 til 3 viser at prevalensen av fedme har økt fra 7,7 til 22,1 % blant menn og fra 13,3 til 23,1 % blant kvinner [10]. Man fant samtidig økt bruk av blodtrykksenkende medisiner fra 12,9 % i HUNT 1 til 20,6 % i HUNT 3 og økt prevalens av diabetes [11].

Essensiell hypertensjon

Blodtrykk er en funksjon av minuttvolum og vaskulær motstand [12]. Minuttvolumet er uendret initialt ved essensiell hypertensjon, mens motstanden øker. Vaskulær motstand er en indikator for den systemiske hypertensive vaskulære sykdommen, siden motstanden som regel reflekterer graden av forandringer i arteriene [13]. Etterhvert som sykdommen skrider frem, øker motstanden. Samtidig reduseres minuttvolumet og blodgjennomstrømningen til nyrene. Dette fører igjen til økt renal vaskulær motstand [14]. Motstand regnes derfor som en av hovedårsakene til blant annet hjertesvikt [15].

Sirkulasjonsfysiologi ved fedme

Fedmerelatert hypertensjon er en vanlig sykdom som utvikler seg gjennom en interaksjon mellom genotype og miljø. Dette omfatter alt fra sosiale faktorer til metabolske og genetiske faktorer. Den nøyaktige patofysiologiske prosessen er ikke fullstendig kartlagt, men studier på dyr og mennesker viser at adipokiner, cytokiner, neurohumorale faktorer, metabolske endringer og modulering av pressor/depressor-mekanismer er involvert [16]. Denne artikkelen har ikke til hensikt å gi en detaljert beskrivelse av patofysiologien, men noen grunnleggende faktorer må belyses. Økt vekt, uavhengig om det er fett eller muskler, medfører økt volumbehov og dermed økt minuttvolum for å møte økt metabolsk behov [4]. Økt volum medfører ikke nedregulering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved fedme slik man kunne forvente. Man ser tvert i mot økt RAAS-aktivitet. Det er flere årsaker til dette. Adipocyttene er metabolsk aktive celler som blant annet produserer angiotensinogen som igjen genererer angiotensin II og øker aldosteron-nivået [4]. I tillegg medfører fedme økt reabsorpsjon av natrium via økt sympatikusaktivitet, økt aldosteron,- insulin,- og angiotensin II-nivå [4]. Uavhengig av trykk er fedme rent hemodynamisk å betrakte som en situasjon der volum er lett økt. Dette kan være gunstig, ettersom det ved et hvilket som helst blodtrykk er lavere motstand ved fedme enn ved normalvekt [13].



Figur 1. Antatte mekanismer ved fedmerelatert hypertensjon.

Antihypertensiv behandling

De fleste store helseorganisasjoner presenterer jevnlig oppdaterte retningslinjer for behandling av høyt blodtrykk [2, 17, 18]. Retningslinjene er rimelig samstemte i forhold til behandling. I bunn for all antihypertensiv behandling ligger livsstilsendring der en rekke faktorer som røykeslutt, sunt kosthold, regelmessig fysisk aktivitet og vektreduksjon vektlegges sammen med farmakologisk behandling.

Kost

De fleste tenker på dietter som en forbigående intervensjon man gjennomfører for å redusere vekt. Mange kommersielle aktører vil gjerne selge et produkt som resulterer i vekttap. På kort sikt gir de aller fleste kalorifattige dietter vekttap. Metaanalyser og systematiske oversiktsartikler som sammenligner ulike dietter favoriserer ikke en enkelt diett [19, 20]. Diettindusert vekttap er viktig, men dersom man i etterkant går over til de matvaner man hadde før intervensjonen går vekten opp igjen. Det finnes gode diettveiledere som er basert på komponenter som reduserer blodtrykk og har lavt saltinnhold. DASH-dietten (Dietary Approaches to Stop Hypertension), middelhavskost og laktovegetarkost er alle velegnet for å redusere blodtrykket. Disse diettene er basert på ingredienser som frukt og grønnsaker, melkeprodukter med lavt fettinnhold, helkornprodukter, nøtter, fjærfe og fisk. De fraråder salt, rødt kjøtt, søt mat og drikke med høyt sukkerinnhold. Disse diettrådene er allmenne, de passer både for personer med fedme og hypertensjon, og fremmer reduksjon av kardiovaskulær risiko hos friske personer [4].

Vekttap

Vekttap er et effektivt ikke-farmakologisk primærprofylaktisk virkemiddel for å hindre utvikling av hypertensjon. Vekttap reduserer også blodtrykket hos personer som allerede har utviklet hypertensjon. En tidlig meta-analyse fra Staessen et al [21] viste at systolisk og diastolisk blodtrykk gikk ned henholdsvis 2,4 og 1,5 mmHg per kilo vekttap, mens en nyere meta-analyse fra Neter et al (25 studier, 4874 deltagere) mode-

rerte denne effekten til 1,05 og 0,92 mmHg per kilo vekttap [22].

Aerob trening

Det er skrevet mye om hvordan trening kan påvirke blodtrykk. En metaanalysen (54 randomiserte studier med 2419 deltagere) viste at aerob trening reduserer blodtrykk (systolisk/diastolisk reduksjon 3,8/2,6 mmHg) selv om vekten ikke endrer seg nevneverdig[23]. Det var varierende oppfølgingstid i de inkluderte studiene, langtidseffekten er derfor usikker. En annen metaanalyse (105 studiepopulasjoner, 3936 deltagere) viser at aerob utholdenhetstrening hos mennesker uten hypertensjon reduserer systolisk/diastolisk blodtrykk med 3,0/2,4 mmHg, mens effekten hos personer med hypertensjon er større, 6,9/4,9 mmHg. Aerob trening påvirker altså blodtrykket på en gunstig måte.

Farmakologisk behandling

De europeiske retningslinjene for behandling av hypertensjon [2] legger vekt på individuell farmakologisk behandling av hypertensjon. Valg baseres på hvilke andre sykdommer og risikofaktorer pasienten har (tabell 1), og eventuelle relative kontraindikasjoner (tabell 2) må tas hensyn til. Man foreslår dermed en fleksibel tilnærming der skjønnsmessige vurderinger basert på kunnskap om pasientens risikoprofil tillegges stor vekt. Det er likevel noen hovedregler:

1) Medisiner som hemmer renin-angiotensin-systemet er førstelinjebehandling for de fleste pasienter [24]. Disse medikamentene har en lang rekke positive effekter i tillegg til den blodtrykksenkende effekten også hos personer med fedme og hypertensjon. Disse medikamentene forverrer ikke lipid- eller glukosemetabolismen.

2) Betablokkere reduserer både minuttvolum og renin som begge er økt ved fedme. Noen data tyder på at betablokkere alene eller sammen med alfablokkere reduserer blodtrykket mer hos personer med fedme enn hos normalvektige. Betablokkere kan øke vekt, men øker treningstoleransen hos personer med stabil kransåresykdom [25]. Bruken må vurderes opp mot pasientens risikoprofil.

3) Diuretika er ofte nyttig, økt saltfølsomhet og volum er felles for de fleste pasienter med fedme og hypertensjon [26]. Tiazider sammen med en ACE-hemmer reduserer risiko for hyperkalemi samtidig som det øker blodtrykkskontrollen. Man må naturligvis ta hensyn til uheldige effekter som mulig redusert insulinfølsomhet og forverring av glukosemetabolismen ved høye doser tiazider.

4) Dihydropyridiner (kalsiumantagonister) reduserer blodtrykket effektivt, men personer med fedme har større sannsynlighet enn normalvektge for å utvikle perifere ødemer. Denne gruppen foretrekkes derfor ikke som blodstrykksreduserende medikament ved fedme[26].

Oppsummering

I møte med pasienter som har fedme og hypertensjon må man kartlegge kardiovaskulær risikoprofil grundig. Grunnprinsippet i behandlingen av disse pasientene er livsstilsintervensjon med fokus på vektreduksjon, sunn kost og mosjon. Farmakologisk behandling skal ta hensyn til pasientens risikoprofil. De ulike internasjonale retningslinjene for behandling av hypertensjon hos personer med fedme gir svært detaljerte og gode råd som gjør det mulig å oppnå gode resultater.

PhD tittel: "Arterial stiffness and nocturnal hypertension in morbidly obese individuals – clinical characteristics and the effects of various weight loss strategies"

Tabell 1. Anbefalt farmakologisk blodtrykksbehandling ved ulike tilstander

Tilstand	Medikament
Asymptomatisk organskade	
Venstre ventrikkelhypertrofi Microalbuminuri/renal dysfunksjon	ACE-hemmer, kalsium antagonist, ARB ACE-hemmer, ARB
Etablert kardiovaskulær sykdom/skade	
Gjennomgått hjerteinfarkt Angina Hjertesvikt Aortaaneurisme	BB, ACE-hemmer, ARB BB, kalsium antagonist Diuretika, BB, ACE-hemmer, MRA BB
Andre tilstander	
Isolert systolisk hypertensjon Metabolsk syndrome Diabetes Mellitus Graviditet	Diuretika, Kalsium antagonist ACE-hemmer, ARB ACE-hemmer, ARB BB, Kalsium antagonist

ACE: Angiotensin Converting Enzym, ARB: Angiotensin Reseptor Blokker
BB: Betablokker, MRA: Mineralokortikoid reseptor antagonist

Tabell 2. Kontraindikasjoner og relative kontraindikasjoner ved bruke av ulike antihypertensive medikamenter

Medikament	Kontraindikasjoner	Relative kontraindikasjoner
Thiazider	Urinsyregikt	Metabolsk syndrom Glukoseintoleranse Graviditet Hyperkalsemi Hypokalemi
Betablokkere	Asthma A-V blokk grad 2 og 3	Metabolsk syndrom Glukoseintoleranse KOLS
Kalsium antagonist (dihydropyridiner)		Takyarrytmi Hertesvikt
Kalsium antagonist (non-dihydropyridiner)	A-V blokk grad 2 og 3, trifasikulært blokk Uttalt LV-dysfunksjon Hjertesvikt	
ACE-hemmere/ARB	Graviditet Angionevrotisk ødem Hyperkalemi Bilateral nyrearteriestenose	Kvinner i fertil alder
MRA	Akutt eller alvorlig nyresvikt (eGFR < 30mL/min	

ACE: Angiotensin Converting Enzym, ARB: Angiotensin Reseptor Blokker
BB: Betablokker, MRA: Mineralokortikoid reseptor antagonist

Referanser

1. WHO, A global brief on hypertension - Silent killer, global public health crisis. 2013, World Health Organization.
2. Mancia, G., et al., 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J, 2013. 34(28): p. 2159-219.
3. Kannel, W.B., et al., The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. Ann Intern Med, 1967. 67(1): p. 48-59.
4. Landsberg, L., et al., Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment--a position paper of the The Obesity Society and The American Society of Hypertension. Obesity (Silver Spring), 2013. 21(1): p. 8-24.
5. WHO, Obesity and overweight fact sheet, Updated June 2016. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
6. Flegal, K.M., et al., Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. Jama, 2013. 309(1): p. 71-82.
7. Global, B.M.I.M.C., et al., Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet, 2016. 388(10046): p. 776-86.
8. Lu, Y., et al., Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. Lancet, 2014. 383(9921): p. 970-83.
9. Mongraw-Chaffin, M.L., et al., The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1.2 million participants. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015. 3(6): p. 437-449.
10. Midthjell, K., et al., Trends in overweight and obesity over 22 years in a large adult population: the HUNT Study, Norway. Clin Obes, 2013. 3(1-2): p. 12-20.
11. Holmen, J., et al., Blood pressure changes during 22-year of follow-up in large general population - the HUNT Study, Norway. BMC Cardiovasc Disord, 2016. 16: p. 94.
12. Mayet, J. and A. Hughes, Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. Heart, 2003. 89(9): p. 1104-9.
13. Lavie, C.J. and F.H. Messerli, Cardiovascular adaptation to obesity and hypertension. Chest, 1986. 90(2): p. 275-9.
14. Reubi, F.C., et al., Changes in renal function in essential hypertension. Am J Med, 1978. 64(4): p. 556-63.
15. Ledoux, J., D.M. Gee, and N. Leblanc, Increased peripheral resistance in heart failure: new evidence suggests an alteration in vascular smooth muscle function. Br J Pharmacol, 2003. 139(7): p. 1245-8.
16. Kotsis, V., et al., Mechanisms of obesity-induced hypertension. Hypertens Res, 2010. 33(5): p. 386-93.
17. James, P.A., et al., 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). Jama, 2014. 311(5): p. 507-20.
18. NICE, Hypertension in adults: diagnosis and management 2011.
19. Avenell, A., et al., Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. Health Technol Assess, 2004. 8(21): p. iii-iv, 1-182.
20. Nordmann, A.J., et al., Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med, 2006. 166(3): p. 285-93.
21. Staessen, J., R. Fagard, and A. Amery, The relationship between body weight and blood pressure. J Hum Hypertens, 1988. 2(4): p. 207-17.
22. Neter, J.E., et al., Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension, 2003. 42(5): p. 878-84.
23. Whelton, S.P., et al., Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med, 2002. 136(7): p. 493-503.
24. Dentali, F., A.M. Sharma, and J.D. Douketis, Management of hypertension in overweight and obese patients: a practical guide for clinicians. Curr Hypertens Rep, 2005. 7(5): p. 330-6.
25. Montalescot, G., et al., 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2013. 34(38): p. 2949-3003.
26. Jordan, J., et al., Joint scientific statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: Obesity and early vascular ageing. J Hypertens, 2015. 33(3): p. 425-34.

Obstruktiv søvnapne og fedme

Nattlige pustestans, eller obstruktiv søvnapné, er en utbredt sykdom som har nær sammenheng med overvekt og fedme. Ved å identifisere og behandle tilstanden kan man avhjelpe vektreduksjon, forebygge annen sykdom og øke livskvalitet hos pasientene.

Jan Magnus Fredheim, Seksjonsleder, overlege, PhD, Øre-nese-halsseksjonen, Sykehuset i Vestfold

Jan Magnus Fredheim

"Sleep!" said the old gentleman, 'he's always asleep. Goes on errands fast asleep, and snores as he waits at table."[1] Tjenestegutten Joe er alltid sulten, rødmusset i ansiktet og faller alltid i søvn uansett hva han holder på med. Det er velkjent at Charles Dickens ble opphavsmannen til begrepet «Pickwicksyndrom» da han beskrev den overvektige Joe som slet med dagtretthet og sannsynligvis en respirasjonsrelatert søvnforstyrrelse.

Obstruktiv søvnapné (OSA) er en utbredt tilstand der de øvre luftveiene kollapser under søvn. Ubehandlet er det assosiert med blant annet hjertesvikt, hypertensjon, atrieflimmer, diabetes og fedme. En bedret forståelse av og økt oppmerksomhet rundt sykdommen vil antageligvis kunne forebygge senkomplikasjoner.

Definisjoner

Diagnosen OSA stilles dersom man har fem eller flere pustestans (apnéer og/eller hypopnéer) av over ti sekunders varighet per time[2] under søvn, altså en apné-hypopné indeks (AHI) ≥ 5 hendelser per time. Hvilke kriterier som skal brukes for å definere en hypopné er stadig gjenstand for diskusjon. Prevalenstall på OSA kan nemlig variere ganske betraktelig i forhold til hvilke hypopnékriterier som benyttes. AHI brukt alene er et nokså grovt mål på graden av OSA, da det ikke sier noe om sammensetning mellom apnéer versus hypopnéer, varighet av hendelsene og oksygenmetningsfall.

Tabell 1 viser alvorlighetsgradene av OSA basert på AHI.

Epidemiologi

Forekomsten av OSA er høy i den voksne befolkningen, særlig om man baserer seg utelukkende på antall pustestans per time (AHI) uten å ta hensyn til symptomer. I en norsk befolkningsstudie publisert i 2010 var prevalensen av OSA 16 % blant middelaldrende (30-65 år) og prevalensen av moderat og alvorlig OSA 8 %[3]. Forekomsten av OSA øker med økende vekt, og hos sykelig overvektige fant vår forskergruppe at omtrent halvparten av kvinnene og fire av fem menn hadde OSA[4]. Disse tallene bekreftes av lignende studier gjort andre steder.

Utredning

Man bør begynne å mistenke OSA dersom en pasient presenterer seg med klassiske symptomer som dagtretthet, fatigue, kraftig snorking, morgenhodepine, konsentrasjonsproblemer, svekket kognisjon og irritabilitet. Det viktigste tegnet er pustestans under søvn observert av sengepartneren. Det holder imidlertid ikke å basere diagnosen på symptomer, det må også gjøres en søvnregistrering. Gullstandarden er polysomnografi (PSG), men denne undersøkelsen er ressurskrevende og innebærer innleggelse til observasjon registreringsnatten. Den aller vanligste målemetoden for søvn i skandinavia er somnografi med portable apparater. De viktigste kanalene som måles her er respirasjon, leie, bryst- og magebevegelse, puls og perifer oksygenering. Dette innebærer at pasienten stort sett kan gjøre registreringen hjemme i vante omgivelser. For brorparten av de som trenger en søvnregisterering, er det tilstrekkelig med sistnevnte undersøkelse. Hovedforskjellen mellom PSG og portable registratorer er at PSG også registrerer søvn og søvnstadier. I utredningen kan det også være nyttig med standardiserte spørreskjemaer, slik som Epworth søvnighetsskala[5] eller Berlin questionnaire. Ettersom OSA er en kollaps av de øvre luftveiene, hører en øre-nese-hals-undersøkelse med til utredningen. Dersom man finner at pasienten oppfyller kriteriene for OSA og samtidig har fedme, bør man utføre en blodgassanalyse. Dette gjøres for å utelukke dagtidshyperkapni. Dersom $PaCO_2$ > 6 kPa og det ikke er andre årsaker til hypoventilasjonen er diagnosen obesity hypoventilation syndrome (OHS), tidligere kalt Pickwicksyndrom. For å stille diagnosen OHS må pasienten ha en respirasjonsrelatert søvnforstyrrelse og i 90 % av tilfellene er dette OSA[6]. Det er viktig å identifisere denne pasientgruppen da de generelt er dårligere og ofte trenger annen type oppfølging og behandling.

Tabell 1. Kategorisering av obstruktiv søvnapné

Alvorlighetsgrad	AHI (hendelser/time)
Lett	5-14,9
Moderat	15-29,9
Alvorlig	≥30

Tabellen viser alvorlighetsgradene av obstruktiv søvnapné basert på apné-hypopné-indeks (AHI).

Patofysiologi

De nattlige pustestansene ved OSA skyldes at de øvre luftveiene kollaberer under søvn. For å holde luftveiene ovenfor stemmespalten (glottis) åpen under søvn er vi avhengig av en viss tonus i muskulaturen. Trachea er et armert rør og vil ikke falle sammen, dersom man ikke har sykdommer som svekker armeringen (for eksempel tracheomalasi). Ovenfor trachea er vi avhengige av kontinuerlig arbeid fra farynxdilatatorene for å holde luftveiene åpne. Dersom noe kompromitterer disse musklenes evne til å holde luftveiene åpne under søvn, kan vi få en pustestans. Når vi puster inn faller lufttrykket i øvre luftveier og kollapsen oppstår. Alt som reduserer musklenes kontraksjonsevne eller tonus vil øke tendensen til pustestans. I tillegg vil alt vev som trykker mot halsen gjøre at musklene må utføre et større arbeid for å holde luftveien åpen. En kort og adipøs hals er derfor en risikofaktor for søvnapné. Muskulaturen som holder de øvre luftveiene åpne er også avhengig av en viss traksjon på trachea for å kunne fungere optimalt. Dersom en stor, adipøs buk presser mot diafragma vil traksjonen på trachea reduseres og de øvre luftveiene kollapser dermed lettere. Det samme gjelder ved KOLS der det kan være redusert tracheal traksjon på grunn av nedsatt lungecompliance. Ved overvekt og fedme vil fettmasser i bløtvevet innsnevre lumen i øvre luftveier. Dette skyldes særlig volumøkning av laterale farynxvegger og tunge.

Tabell 2. Estimert endring av apné-hypopné-indeks (AHI) ved endring av kroppsvekt

Prosent vektendring (sammenlignet med ingen forandring)	Estimert AHI-endring i prosent[a] (95 % konfidensintervall)[b]
-20	-48 (-58 til -35)
-10	-26 (-34 til -18)
-5	-14 (-18 til -9)
+5	15 (10 til 21)
+10	32 (20 til 45)
+20	70 (42 til 104)

Analysen er utført på 690 tilfeldig utvalgte voksne innbyggere i Wisconsin, USA. Polysomnografi ble utført ved baseline og etter fire år. Det ble brukt en multippel lineær regresjonsmodell for å justere for potensielle confoundere. [a]AHI er justert for kjønn, røyking, baseline BMI og alder ved baseline. Alle P-verdier < 0,001. [b]I tillegg er det tatt høyde for forventet endring i AHI dersom vekten hadde vært stabil. Tabellen er modifisert fra Peppard et al, Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. JAMA 2000;284(23):3015-21.

Assosiasjonen fedme og OSA

Assosiasjonen mellom fedme og OSA er bidireksjonal, det utgjør en «ond sirkel», som kan brytes enten ved vektreduksjon eller behandling av OSA. Fedme blir sett på som en betydelig risikofaktor for utviklingen av OSA. Forekomsten og alvorlighetsgraden av OSA øker med økende vekt. Vektreduksjon er derfor ofte en effektiv behandling mot OSA. I Look-ahead-studien som inkluderte personer med fedme og diabetes type-2 fant man at per kilo vektreduksjon ble AHI redusert med 0,43 . Det å ha OSA øker igjen risikoen for å legge på seg. Pasientene er ofte dagtrette og orker mindre fysisk aktivitet. Personer med fedme og samtidig OSA har økt risiko for å utvikle en resistens mot leptin, samtidig som de får en økning i ghrelin. Søvnmangel i seg selv, enten ved redusert antall timer eller på grunn av dårlig søvnkvalitet, gir også økt appetitt[9].

Komplikasjoner til ubehandlet OSA

Konsekvensene av ubehandlet OSA er mange og involverer flere organsystemer. Man tenker at hovedårsakene til de potensielt skadelige effektene skyldes fragmentert søvn, intermitterende hypoksi og hyperkapni, intrathorakale trykkforandringer og økt sympatikusaktivitet. Pasientene kan få redusert livskvalitet på grunn av de klassiske symptomene nevnt tidligere. Ubehandlet står de i fare for å utvikle kardiovaskulære sykdommer, som høyt blodtrykk, kransarteriesykdom, hjertesvikt, arytmier og hjerteinfarkt[10]. OSA påvirker metabolismen og ubehandlet er det økt risiko for å utvikle diabetes[11]. Det er også en økning av arbeidsrelaterte ulykker og bilulykker på grunn av redusert oppmerksomhet på dagtid.

Behandling av OSA

Behandling av OSA bedrer livskvalitet og forhindrer annen sykdom. Det er samfunnsøkonomisk hensiktsmessig å prioritere behandling av denne pasientgruppen. Livsstilsendring med fokus på vektreduksjon bør alltid prøves først, eventuelt kombineres med annen behandling. Reduksjonen av nattlige pustestans, både i antall og varighet, henger sammen med antall kilo pasienten klarer å redusere vekten (tabell 2). Behandling med kontinuerlig positivt lufttrykk (CPAP) er gullstandarden for behandling. Pasienter vil etter oppstart med CPAP kunne få et bedre utgangspunkt for å gjennomføre livsstilsbehandling. De blir blant annet mindre trette på dagtid og man angriper den onde sirkelen fra to punkter. Søvnapnéskinne som tilpasses av erfaren tannlege kan ha god effekt hos utvalgte pasienter der man ikke har kommet i mål med CPAP, oftest på grunn av dårlig compliance[12]. Kirurgi utføres unntaksvis for å åpne luftveiene, enten i svelg eller nese, men dette blir en individuell vurdering som gjøres av øre-nese-halslege.

Referanseliste

1 Charles Dickens. «The posthumous papers of the Pickwick Club»
2 Berry et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med. 2012 Oct 15;8(5):597-619.
3 Hrubos-Strøm et al. A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea The Akershus Sleep Apnea Project (ASAP). Journal of sleep research 2010
4 Fredheim et al. Type 2 diabetes and pre-diabetes are associated with obstructive sleep apnea in extremely obese subjects: a cross-sectional study. Cardiovasc Diabetol. 2011 Sep 25;10:84.
5 Beiske et al. Reliability and validity of a Norwegian version of the Epworth sleepiness scale. Sleep Breath. 2009 Mar;13(1):65-72. Respir Care. 2010 Oct;55(10):1347-62.
6 Mokhlesi. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review.
7 Caples et al. Obstructive sleep apnea. Ann Intern Med 2005, 142:187-197.
8 Kuna et al. Long-Term Effect of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Severity in Obese Patients with Type 2 Diabetes. Sleep. 2013 May 1; 36(5): 641–649.
9 Pillar et al. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? Diabetes Care. 2008 Feb;31 Suppl 2:S303-9.
10 Budhiraja et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disorders. Respir Care. 2010 Oct;55(10):1322-32
11 Lam et al. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. Respirology. 2012 Feb;17(2):223-36.
12 Ramar et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. J Clin Sleep Med. 2015 Jul 15;11(7):773-827.

Weight loss maintenance – a tortuous path

The long-term maintenance of a reduced body weight remains the main challenge in obesity management, with only a small group being successful after conservative treatment (1). Physiological adaptations, such as increased hunger and reduced energy expenditure, are activated with weight loss and are likely to be involved in relapse (2). Patients with obesity need continued support in order to overcome the above-mentioned mechanisms and succeed in the long-term.

Catia Martins, førsteamanuensis fedmeforskningsgruppen, Institutt for klinisk og molekylær medisin, Medisinsk fakultet, NTNU.

Catia Martins

Introduction

Obesity, defined as a body mass index ≥30 kg/m^2, is a chronic relapsing progressive disease (3) associated with negative morbidity and mortality outcomes, which place a significant financial burden on health care systems (4). Norway is not immune to the obesity pandemic. Data from the HUNT study has shown a tremendous increase since the 1980s, with the most recent data pointing to one out of every four Norwegians having obesity (5). A weight loss between 5-10% of initial weight, if sustained, can have large health benefits by improving or preventing many of the obesity-related risk factors and co-morbidities (6).

Weight loss

Lifestyle interventions involving diet, exercise, and behavior modification should be the cornerstone in obesity treatment. Even though exercise can induce modest weight loss, the amount required to induce clinical significant weight loss in the obese population is, in most cases, difficult to perform on a regular basis. For that reason, it is generally accepted that energy restricted diets should be the main drivers in the weight loss journey. However, what diet is most effective, remains a matter of continued scientific and popular debate. Low energy diets (LEDs), very low energy diets (VLEDs), low-carbohydrate, low-fat and intermittent fasting are a few examples of the available alternatives. Certainly, individual preferences and metabolic needs should be taken into account, but compliance seems nevertheless to be the most important factor in determining magnitude of weight loss, at least in the short-term (7).

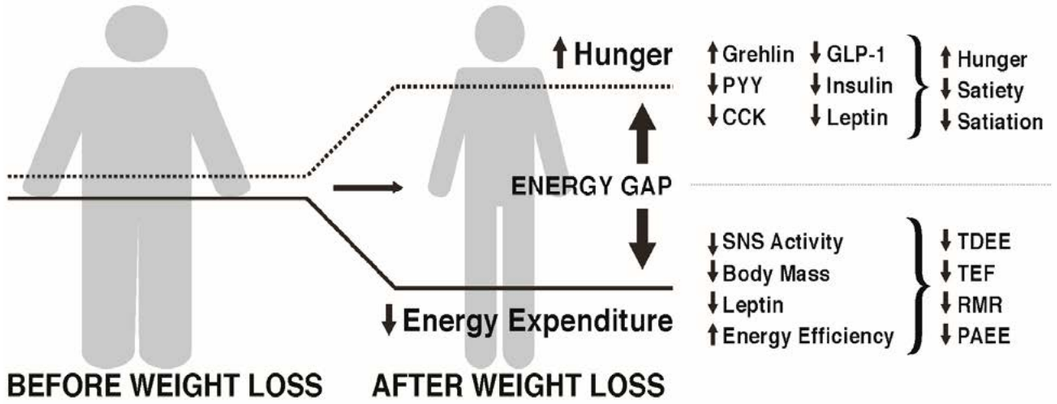
Several myths have surrounded the use of VLEDs (diets providing <800 kcal/day), including a larger loss of muscle mass, reduction in resting metabolic rate and weight regain compared with less restricted LEDs (diets providing > 800 kcal/day). These myths have been disproved by us and others (8, 9), and there is even evidence that it may be easier to lose weight rapidly with a VLED, as a larger number of individual seems to reach weight loss targets with VLEDs vs LEDs (9). This may derive from the fact that results (i.e. loss in body mass) are seen much faster, which may work as a motivational factor and also potentially due to a lesser degree of the commonly described increase in hunger seen with other dietary weight loss approaches (8). This is important as increased hunger may contribute to the high attrition rate seen in weight loss attempts.

Long-term weight loss maintenance

However, the main challenge in obesity management is not just weight loss, as the majority can do it with a variety of approaches. It is the maintenance of a reduced body weight in the long-term that is challenging. Less than 20% of individuals who have attempted to lose weight are able to maintain a 10% reduction of baseline weight over one year (1) and the expected average weight loss after a 5 year follow up, when including all possible combinations of lifestyle approaches, has been shown to be only 3 kg (10).
The reasons for the high relapse rate in obesity treatment are complex and not fully understood, but a combination of reduced motivation and compliance with the intervention (11), together with several biological adaptations to the weight reduced state that try to bring body weight back to its original state (12) are likely to be involved (see table 1).

Table 1. Potential physiological adaptations to the weight-reduced state

Decreased total energy expenditure:
- ↓ Resting energy expenditure - ↓ Non-exercise activity thermogenesis (NEAT) and exercise activity thermogenesis, due to increased efficiency and potential reduction in planned physical activity levels - ↓ Diet-induced thermogenesis
Increased drive to eat:
- Changes in homeostatic appetite signals, ↑ in ghrelin plasma concentration and hunger feelings - ↓ awareness of the energy content of food (especially in overfeeding conditions)
Reduced fat oxidation, both in fasting and postprandial states



Figur 1. Several biological adaptions to the weight reduced state try to bring body weight back to its origninal state.
Fra Melby et al, Compensatory mechansims. Nutritents 2017

These responses include an increase in hunger (driven by changes in our appetite control system towards increased secretion of the hunger-hormone ghrelin), despite significantly reduced total energy expenditure (TEE) and changes in substrate oxidation which favor fat deposition (2). The reduction in TEE arises from a decrease in both resting and non-resting energy expenditure, but the reduction in exercise induced-energy expenditure, due to increased efficiency, seems to be particularly important (13). A 10% weight loss has been shown to result in an 18% reduction in TEE, a decrease that is almost twice as large as expected, given the magnitude of weight lost, a mechanism known as adaptive thermogenesis (meaning that the body goes into a saving or hibernation mode) (13). Unfortunately these adaptive response are not transitory and seem to persist in the long-term (14, 15).

Although a sustained weith loss is difficult to attain, the patients should not surrender to the inevitability of weight regain. It is possible to lose weight and maintain it in the long-term with conservative approaches, as proved by the members of the Weight loss Control Register in the States (entry criteria – to have lost at least 14 kg and maintained it for at least one year) (16). Research done in this group of successful individuals (average weight loss 30 kg maintained for an average of 5.5 years (16)) has shown that the majority lost weight with both diet and exercise and that different dietary approaches were used (16). Behavioral strategies used by this group include daily self-weighing (17), eating breakfast every day (18), having a consistent low energy (average 1200 and 1600 kcal/day in women and men, respectively), low-fat diet (same on weekdays and weekends, working days and holidays) (16, 19) and exercising regularly (1 hour/day, mainly walking) (16). However, even in this successful group, weight regain is common and has been shown to be associated with a reduction in the frequency of self-weighing (17), an increase in percentage energy from fat and a reduction in physical activity levels (20).

Concluding remarks

Maintaining a weight reduced state requires a daily fight against sustained physiological adaptations with increased hunger and reduced energy expenditure. No wonder that it is so difficult and that so few succeed. Having to consistently eat less, when feeling hungrier, to match a sustained reduced total energy expenditure (on average 400 kcal lower than what would be expected in an individual of similar weight and body composition who has never lost weight (15)) is not an easy task. The patient with obesity who is struggling to maintain weight loss should therefore not be regarded as an uncompliant sedentary overeater. This patient has to fight every day for the rest of his life with strong biological adaptations, which try to upregulate body weight. Health professionals should congratulate the few who are able to maintain weight loss in the long-term for their accomplishment and support those who are struggling to implement recommended lifestyle changes. More importantly, we need to recognize obesity as a chronic condition and, as such, requiring lifelong support.

Referanser

1. Kraschnewski JL, Boan J, Esposito J, Sherwood NE, Lehman EB, Kephart DK, et al. Long-term weight loss maintenance in the United States. Int J Obes. 2010;34(11):1644-54.
2. Cornier MA. Is your brain to blame for weight regain? Physiol Behav. 2011;104:608-12.
3. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev. 2017;18(7):715-23.
4. World Health Organization. Obesity and overweight (Fact sheet N°311) 2013 [
5. Midthjell K, Lee CMY, Langhammer A, Krokstad S, Holmen TL, Hveem K, et al. Trends in overweight and obesity over 22 years in a large adult population: the HUNT Study, Norway. Clinical Obesity. 2013;3(1-2):12-20.
6. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. Obes Res. 1995;3(Suppl 2):211s-6s.
7. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. JAMA. 2005;293(1):43-53.
8. Coutinho SR, With E, Rehfeld JF, Kulseng B, Truby H, Martins C. The impact of rate of weight loss on body composition and compensatory mechanisms during weight reduction: A randomized control trial. Clin Nutr. 2017.
9. Purcell K, Sumithran P, Prendergast LA, Bouniu CJ, Delbridge E, Proietto J. The effect of rate of weight loss on long-term weight management: a randomised controlled trial. The lancet Diabetes & endocrinology. 2014;2(12):954-62.
10. Anderson JW, Kons EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. Am J Clin Nutr. 2001;74(5):579-84.
11. Elfhag K, Rossner S. Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. Obes Rev. 2005;6(1):67-85.
12. MacLean PS, Bergouignan A, Cornier MA, Jackman MR. Biology's response to dieting: the impetus for weight regain. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011;301(3):R581-R600.
13. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. The New England Journal of Medicine. 1995;332:621-8.
14. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. New Eng J Med. 2011;365:1597-604.
15. Rosenbaum M, Hirsch J, Gallagher DA, Leibel RL. Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight. Am J Clin Nutr. 2008;88(4):906-12.
16. Hill JO, Wyatt H, Phelan S, Wing R. The National Weight Control Registry: is it useful in helping deal with our obesity epidemic? Journal of nutrition education and behavior. 2005;37(4):206-10.
17. Butryn ML, Phelan S, Hill JO, Wing RR. Consistent self-monitoring of weight: a key component of successful weight loss maintenance. Obesity (Silver Spring, Md). 2007;15(12):3091-6.
18. Wyatt HR, Grunwald GK, Mosca CL, Klem ML, Wing RR, Hill JO. Long-term weight loss and breakfast in subjects in the National Weight Control Registry. Obes Res. 2002;10(2):78-82.
19. Gorin AA, Phelan S, Wing RR, Hill JO. Promoting long-term weight control: does dieting consistency matter? Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28(2):278-81.
20. McGuire MT, Wing RR, Klem ML, Lang W, Hill JO. What Predicts Weight Regain in a Group of Successful Weight Losers? J Consult Clin Psychol. 1999;67(2):177-85.

Alvorlig fedme og livskvalitet.

Livskvalitet kan deles opp i en fysisk, sosial og psykisk dimensjon som har prognostisk betydning for behandlingsforløp, pasientetterlevelse og overlevelse. I denne fagartikkelen utdypes begrepet, og dette settes inn i en ramme for et klinisk møte med pasienter med alvorlig fedme.

Tor-Ivar Karlsen. Førsteamanuensis PhD, Fakultet for helse og idrettsvitenskap, Universitetet i Agder og Forsker, Senter for sykelig overvekt i Helse Sørøst, Sykehuset i Vestfold

Tor-Ivar Karlsen

Hva er livskvalitet?

Begrepet livskvalitet handler om hvordan vi har det med oss selv. Begrepet er vanskelig å definere, siden hver enkelt av oss har ulike preferanser om hva som er bra og mindre bra i livet. I sum kan livskvalitet forstås som et multidimensjonalt konstrukt, bestående av en rekke faktorer som hver for seg og samlet påvirker folks opplevelse av velvære (1). Helserelatert livskvalitet omhandler de dimensjonene av livet (som et minimum fysisk-, psykisk- og sosial funksjonsevne) som påvirker folks oppfatning av sykdom og behandling (2, 3). Forskning på assosiasjonen mellom alvorlig fedme og helserelatert livskvalitet har vist at fedme påvirker livskvaliteten på de fleste områdene av livet (4, 5).

Hvorfor måle helserelatert livskvalitet hos pasienter med fedme?

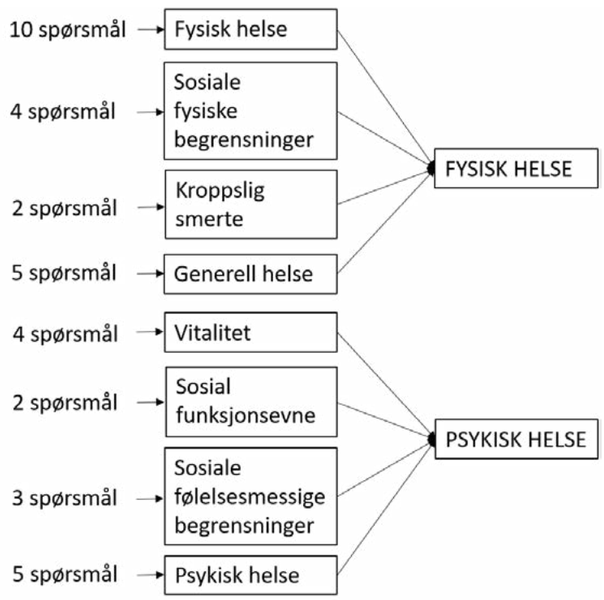
Måling av helserelatert livskvalitet i klinikken kan være nyttig, både for å vurdere verdien av en behandling og for å benytte målingsresultatene som en motivator for endring (4-6). Noen viktige argumenter er som følger (7):

- Livskvalitetsmåling kvantifiserer resultater som går utover de vanligste kliniske parametrene (eks. blodtrykk, blodprøver etc.).
- Livskvalitetsmåling kan gi holdepunkter for adjuvant behandling, for eksempel psykologisk- eller psykiatrisk terapi.
- Livskvalitet er en sterk prognostisk indikator for behandlingsresultat og overlevelse innenfor en rekke pasientpopulasjoner (8, 9).
- For pasienter med fedme er lav livskvalitet ofte en hovedmotivator for å søke behandling (10). Livskvalitetsmåling gir klinikeren en mulighet for å skreddersy en behandling som møter de dimensjonene av livskvalitet som skårer lavest (eks. fysisk helse eller arbeidsrelaterte/sosiale funksjoner).

Hvordan måles helserelatert livskvalitet?

Helserelatert livskvalitet måles oftest ved hjelp av standardiserte og validerte spørreskjema. Vi kan skille mellom to typer skjema: generiske og diagnosespesifikke.

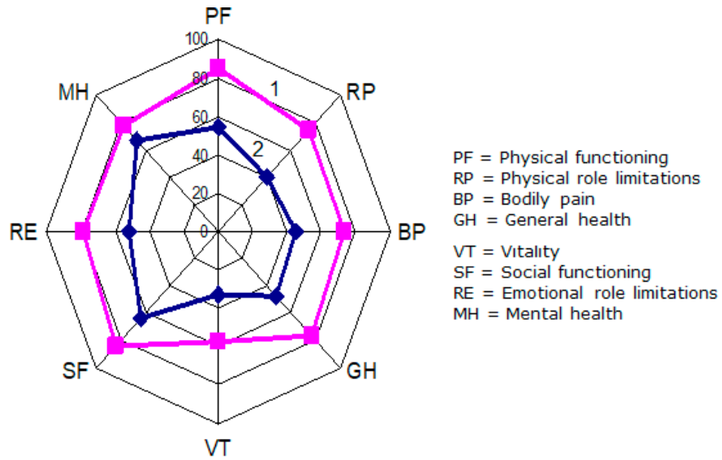
Generiske livskvalitetsskjema er designet for å måle ulike dimensjoner av livskvalitet på tvers av ulike pasientpopulasjoner eller i den generelle befolkningen. Et svært hyppig brukt skjema er SF-36 (11) som ved hjelp av 36 spørsmål måler åtte ulike dimensjoner av livskvalitet (fysisk helse, kroppslige sosiale begrensninger, kroppslig smerte, generell helse, vitalitet, sosial funksjonsevne, følelsesmessige sosiale begrensninger og psykisk helse). Disse åtte dimensjonene kan slås sammen til to hovedskalaer: fysisk og psykisk helse. Skjemaet er oversatt til norsk og validert for pasienter med alvorlig fedme (12). Enkelte opplever lisenskostnadene som relativt høye, og en norsk gratisversjon av skjemaet (RAND-36) er tilgjengelig via Kunnskapssenteret for helsetjenesten i Folkehelseinstituttet (www.kunnskapssenteret.no).



Figur 1. Struktur på generiske spørreskjema SF-36 og RAND-36.

> Mange pasienter med alvorlig fedme sliter med eget selvbilde som følge av stigmatisering, opplever psykiske plager og har reduserte fysiske forutsetninger for å håndtere gode livsstilsråd.

Diagnosespesifikke livskvalitetsskjema er designet for å måle ulike dimensjoner av livskvalitet som er spesifikke for en bestemt gruppe pasienter. Innen fedmefeltet benyttes en rekke validerte skjema. Ett av disse, Impact of weight on quality of life (IWQOL-lite) (13) måler ved hjelp av 31 spørsmål følgende livskvalitetsdimensjoner; fysisk funksjonsevne, selvfølelse, seksualliv, offentlig belastning og arbeid. Disse dimensjonene slås også sammen til en hovedskala. Andre fedmespesifikke skjema er blant annet Obesity and weight loss quality of life (OWLQOL) questionnaire og Weight related symptom measure (WRSM) (14). Det anbefales å benytte begge former for spørreskjema ved måling av livskvalitet (14), både generiske og diagnosespesifikke. Dette har å gjøre med at de generiske skjemaene fanger opp sammenlignbare og brede dimensjoner av livskvalitet, mens de diagnosespesifikke går i dybden og setter fokus på de spesielle utfordringene den aktuelle pasientgruppen opplever.



Figur 2. Skåre på 8 livskvalitetsskalaer (SF-36). Personer med alvorlig overvekt vs norsk befolkning. Høyest skåre=høyest livskvalitet (Referanser, se Referanseliste)

Fedme og helserelatert livskvalitet

Innledningsvis er det viktig å presisere at opplevelse av helserelatert livskvalitet varierer fra person til person. Det meste av data på livskvalitet hos personer med alvorlig fedme er samlet inn fra pasienter som har ønsket behandling innen helsetjenesten. Det er trolig slik at variasjonen i den allmenne populasjonen av personer med alvorlig fedme er større enn den vi finner blant de personene som faktisk søker hjelp for sine fedmeproblemer. Det kan derfor foreligge systematiske skjevheter i resultater som publiseres.

Fysisk helse

Det har vist seg at behandlingssøkende personer med alvorlig fedme generelt skårer lavere på livskvalitet enn den generelle befolkningen, jfr. fig 1. Forskjellene er imidlertid størst på den fysiske siden av livskvaliteten enn på den psykososiale.

Dette kan ha sammenheng med at de som søker seg til behandling i helsevesenet som følge av alvorlig fedme også har etablerte komorbiditeter som dyslipidemi, hypertensjon, artrose, søvnapné, og at disse komorbiditetene påvirker den fysiske helsen mer enn den psykososiale. I en studie av 199 norske pasienter [gjennomsnitt (standardavvik) 45 (11) år og BMI 42 (6) kg/m^2] på prediktorer for vekttap etter livsstilsbehandling hadde 76 av 199 pasienter (38,2%) *diagnosen* hoftesmerter (M25.9) og 34 pasienter (17,1%) hadde *diagnosen* ryggsmerter (M54.5). I samme studie ble pasientene kartlagt ved hjelp av skjema WRSM som registrerer fedmerelaterte symptomer. I denne kartleggingen svarte henholdsvis 132 (66,3%) og 115 (57,8%) pasienter at de hadde hoftesmerter og ryggsmerter (16). Vi ser for det første at noen av de mest hyppig diagnostiserte komorbiditetene av alvorlig fedme er knyttet til fysiske smerter og mobilitet. Vi ser samtidig at langt flere pasienter selv oppgir å ha disse plagene enn det som kommer fram gjennom journaldata. I sum kan relativt tunge symptomplager bidra til en forklaring på hvorfor pasienter med alvorlig fedme oppgir å ha lavere generell fysisk livskvalitet enn befolkningen for øvrig.

Sosiale utfordringer

En av de største sosiale utfordringene knyttet til alvorlig fedme er stigmatisering. Begrepet stigma kommer fra gresk og betegnet den praksis at slaver og tyver ble brennemerket for å uttrykke den sosiale plasseringen disse individene skulle ha i samfunnet. I dag brukes begrepet om det å kategorisere individer til en negativ sosial identitet (17). Den ytre sosiale stigmatiseringen vil ofte internaliseres av den stigmatiserte, selv om stigmaet er sosialt diskrediterende.

En klassisk studie av J. Robert Staffieri fra 1967 (18) viser at fordommer og stigmatisering av

> Fedme påvirker livskvaliteten på de fleste områdene av livet

personer med fedme starter tidlig i livet. Staffieri lot 90 gutter i alderen 6-10 år plassere ulike ord på tre silhuetter; en undervektig, normalvektig og overvektig silhuett. Den overvektige silhuetten fikk (nesten) alle negativt assosierte ordene; lyver, jukser (cheats), krangler, lat, uvøren (sloppy), grusom, skitten, stygg og dum. Senere studier har produsert lignende resultater (19, 20).

I en diskursanalytisk studie av medieoppslag i norske aviser ble fedme forklart ut fra estetikk hvor det å være overvektig var det motsatte av å være attraktiv. Fedme ble også forklart med mangel på kontroll og selvdisiplin (21). Fedme blir derved å forstå som en egenskap som diskvalifiserer personer fra å bli sosialt akseptert.

Flere studier viser at overvektige har større problemer med å få jobb enn normalvektige (22), og de som er i jobb opplever ofte diskriminering på arbeidsplassen (23, 24). I en større amerikansk studie ble opplevelsen av diskriminering kartlagt. Sammenlignet med normalvektige hadde personer med fedme 30% større risiko for å oppleve diskriminering. For personer med alvorlig fedme var risikoen hele 70% (23).

Psykisk helse

Koblingen mellom fedme, målt som KMI, og psykiske lidelser er ikke entydig. En rekke studier har vist at særlig kvinner med alvorlig fedme har høyere risiko for å utvikle psykiske plager og lidelser enn menn. Dette gjelder særlig ulike former for spiseforstyrrelser der Verdens helseorganisasjon estimerte en odds ratio (95% konfidensintervall) for å utvikle patologisk overspisningslidelse (BED) og bulimia nervosa på henholdsvis 10,2 (5,8-18,1) og 8,3 (3,3-21,1) hos personer med KMI > 40kg/m^2, sammenliknet med normalvektige (OR=1). Kvinner hadde signifikant høyere risiko enn menn (25).
I en meta-analyse av 15 europeiske og amerikanske studier (n= 58.745) fant Luppino et al. en resiprok kobling mellom fedme og depresjon. Forekomst og utvikling av fedme var en prediktor for utvikling av depresjon. De som i utgangspunktet hadde depressive symptomer hadde størst risiko for å utvikle fedme (26). En studie av 6107 personer med fedme i USA, Italia og Frankrike fant at kvinner hadde konsekvent større følelsesmessige utfordringer enn menn (uansett alder eller kulturell bakgrunn) og at graden av problemer var signifikant assosiert med økende KMI (27). Disse funnene sammen med andre funn understreker assosiasjonen mellom kjønn, økende KMI og redusert emosjonell livskvalitet.

I sum viser disse studiene at personer med alvorlig fedme, og særlig kvinner, har høyere risiko for å utvikle psykiske plager, selv om disse plagene ikke alltid når grensen for å karakteriseres som en diagnostisert psykisk lidelse.

Avslutning

Klinikeren bør i sitt møte med den alvorlig overvektige pasienten ha for øye at pasientens subjektive opplevelse av kroppslig, sosialt og psykisk velvære er av stor betydning for vedkommende. For å oppnå høyest mulig grad av pasiententtervelelse, kanskje særlig i et løp der omlegging av livsstil er av betydning, bør disse subjektive opplevelsene tas på alvor. Mange pasienter med alvorlig fedme sliter med eget selvbilde som følge av stigmatisering, opplever psykiske plager og har reduserte fysiske forutsetninger for å håndtere gode livsstilsråd. En kartlegging av pasientens livskvalitet kan bidra til å hjelpe klinikeren i å oppdage hvor skoen egentlig trykker.

Referanser

1. WHOQOL-Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL-Group. Psychol Med. 1998;28(3):551-8
2. Cramer JA, Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics, an introduction. Philadelfia, PA: Lippincott-Raven; 1998
3. Fayers PM, Machin D. Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient reported outcomes. Chichester: Wiley; 2007
4. Kolotkin RL, Meter K, Williams GR. Quality of life and obesity. Obes Rev. 2001;2(4):219-29
5. Fontaine KR, Barovsky I. Obesity and health related quality of life. Obes Rev. 2001;2(3):173-82
6. Sullivan M, Karlsson J, Sjøstrøm L, et al. Why quality of life measures should be used in treatment of patients with obesity. In: Bjørntorp P (ed). International textbook of obesity. Chichester: Wiley; 2001
7. Andersen JR, Karlsen TI, Kolotkin R. Obesity and its Impact upon Quality of Life. In: Mullin G and Matarese L. (eds.) Integrative weight management. Springer; 2014.
8. Chida Y, Steptoe A. Positive psychological well-being and mortality: a quantitative review of prospective observational studies. Psychosom Med. 2008;70(7):741-56
9. DeSalvo KB, Bloser N, Reynolds K, et al. Mortality prediction with a single self-rated health question. A meta-analysis. J Gen Int med. 2006;21(3):267-75
10. Munoz DJ, Lal M, Chen EY, et al. Why patients seek bariatric surgery: a quantitative and qualitative analysis of patient motivation. Obes Surg. 2007;17(11):1487-91
11. Ware JE, Kosinski M, Gandek B. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. 2nd edition. Lincoln, RI: QualityMetric Inc; 2000
12. Karlsen TI, Tveitå EK, Natvig GK, et al. Validity of the SF-36 in patients with morbid obesity. Obes Facts 2011;4:346-51
13. Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, et al. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. Obes Res. 2001;9(2):102-11
14. Niero M, Martin M, Finger T, et al. A new approach to multicultural item generation in the development of two obesity specific measures: the Obesity and Weight Loss Quality of Life (OWLQOL) questionnaire and the Weight Related Symptom Measure (WRSM). Clin Ther. 2002;24(4):690-700
15. Fontaine KR, Barofsky I. Obesity and health-related quality of life. Obes Rev 2001;2:173-82.
16. Karlsen TI, Søhagen M, Hjelmesæth J. Predictors of weight loss after an intensive lifestyle intervention program in obese patients: a 1-year prospective cohort study. Health and Quality of Life Outcomes 2013;11:165
17. Gofmann E. Stigma: notes on the management of spoiled identity. New York, NY: Prentice Hall; 1963
18. Staffieri JR. A study of social stereotype of body image in children. J Pers Soc Psychol. 1967;7(1):101-4
19. Cramer P, Steinwert T. Thin is good, fat is bad. How early does it begin? J Appl Dev Psychol. 1998;19:429-51
20. Musher-Eisenman DR, Holub SC, Miller AB, et al. Body size stigmatization in pre-school children: the role of control attributions. J Pediatr Psych. 2004;29(8):613-20
21. Malterud K, Ulriksen K. Obesity, stigma, and responsibilities in health care: A synthesis of qualitative studies. International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being. 2011;6(4)
22. Fabricatore AN, Wadden TA. Psychological aspects of obesity. Clin Derm, 2005;22(4):332-7
23. Carr D, Friedman MA. Is Obesity Stigmatizing? Body Weight, Perceived Discrimination, and Psychological Well-Being in the United States. Journal of Health and Social Behavior, 2005;46(3):244-59
24. Hansson LM, Näslund E, Rasmussen F. Perceived discrimination among men and women with normal weight and obesity. A population based study from Sweden. Scandinavian Journal of Public Health. 2010;38(6):587-96
25. Kessler RC, Berglund PA, Wai Tat Chiu AM, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the WHO World Mental Health Surveys. Biol Psychiatry. 2013;73(9):904–14.
26. Luppino FL, deWit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, Obesity, and Depression. A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. Arch Gen Psychiatry. 2010;3(67):220-9
27. Patrick DL, Bushnell DM, Rothman M. Performance of two self-report measures for evaluating obesity and weight loss. Obes Res. 2004;12:48-57.

Referanser figur 2

Loge JH, Kaasa S. Short from 36 (SF-36) health survey: normative data from the general Norwegian population. Scand j Soc Med, 1998;26(4):250-8

Lund RS, Karlsen TI, Hofsø D, et al. Employment is associated with the healt-related quality of life of morbidly obese persons. Obes Surg. 2011;21:1704-09, n=104.

Nytt oralt sentraltvirkende middel mot fedme

Mysimba er et kombinasjonspreparat som virker med to velkjente aktive substanser - naltrekson og bupropion.

Mysimba® ▼
(naltrexone HCl/bupropion HCl)

Virker på sultsenteret og belønningssystemet*

Signifikant vektreduksjon sammenliknet med placebo etter ett års behandling[1]

Godkjent indikasjon*

Mysimba er indisert som tillegg til et kalorifattig kosthold og økt fysisk aktivitet for vektreduksjon hos voksne pasienter (≥ 18 år) med en innledende kroppsmasseindeks (BMI/KMI) på

- ≥ 30 kg/m2 (fedme) eller
- ≥27 kg/m2 til 30 kg/m2 (overvekt) samt én eller flere vektrelaterte risikofaktorer (f.eks. type 2 diabetes, dyslipidemi eller kontrollert hypertensjon).

Behandlingen med Mysimba bør seponeres etter 16 uker hvis pasienten ikke har mistet minst 5 % av sin innledende kroppsvekt.

AUP
1 032 NOK
per pk & per mnd

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til sitt regionale legemiddelinformasjonssenter (RELIS). Meldeskjema ligger på www.relis.no/meldeskjema og på www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Mysimba «Orexigen». Sentraltvirkende middel mot fedme. ATC-nr.: A08AA62. ***DEPOTTABLETTER 8 mg/90 mg:*** *Hver depottablett inneh.:* Naltreksonhydroklorid 8 mg tilsv. naltrekson 7,2 mg, bupropionhydroklorid 90 mg tilsv. bupropion 78 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin aluminiumlakk (E 132), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Som tillegg til kalorifattig kosthold og økt fysisk aktivitet for vektreduksjon hos voksne (≥18 år) med innledende kroppsmasseindeks (BMI/KMI) på ≥30 kg/m^2 (fedme) eller ≥27-30 kg/m^2 (overvekt) samt én eller flere vektrelaterte risikofaktorer (f.eks. diabetes type 2, dyslipidemi eller kontrollert hypertensjon). Behandlingen bør seponeres etter 16 uker hvis pasienten ikke har mistet minst 5% av innledende kroppsvekt. **Dosering:** ***Voksne:*** Ved innledning av behandling bør dosen økes i en 4 ukers periode som følger:

Uke	Dosering
1	1 tablett morgen
2	1 tablett morgen + 1 tablett kveld
3	2 tabletter morgen + 1 tablett kveld
4 og videre	2 tabletter morgen + 2 tabletter kveld

Maks. anbefalt daglig dose er 2 tabletter 2 ganger daglig. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes etter 16 uker og revurderes årlig. ***Glemt dose:*** Det skal ikke tas en tilleggsdose. Neste forskrevne dose tas til vanlig tid. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ikke anbefalt ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Kontraindisert ved terminal nyresvikt eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ikke anbefalt ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosereduksjon nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon. Ved økt risiko for nedsatt nyrefunksjon, særlig diabetikere eller eldre, bør GFR vurderes før behandlingsstart. *Barn og ungdom <18 år:* Bør ikke brukes da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. *Eldre >65 år:* Brukes med forsiktighet. Anbefales ikke til eldre >75 år. Begrenset erfaring med eldre >65 år. Eldre kan være mer følsomme for CNS-bivirkninger. Utskilles primært via nyrene, og risikoen for bivirkninger kan være større ved nedsatt nyrefunksjon, hvilket er vanligere hos eldre. ***Administrering:*** Skal helst tas med mat. Bør svelges hele med litt vann. Skal ikke tygges. Skal ikke knuses eller deles. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Ukontrollert hypertensjon. Tidligere krampeanfall. Kjent tumor i CNS. Akutt avvenning fra alkohol eller benzodiazepiner. Tidligere bipolar lidelse. Samtidig behandling med bupropion eller naltrekson. Eksisterende eller tidligere diagnostisert bulimi eller anoreksi. Kronisk avhengighet av opioider eller opiatagonister (f.eks. metadon) eller ved avvenning fra opiater. Samtidig behandling med MAO-hemmere (det skal gå minst 14 dager fra seponering av MAO-hemmer til initiering av behandling med Mysimba). Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Terminal nyresvikt eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. **Forsiktighetsregler:** Sikkerhet og tolerabilitet bør vurderes med jevne mellomrom, og behandlingen bør avbrytes ved bekymring vedrørende sikkerhet eller tolerabilitet, inkl. bekymring for økt blodtrykk. *Selvmord eller selvmordsrelatert atferd:* Bupropion er indisert for behandling av depresjon. Det er vist at antidepressiver gir økt risiko for selvmordsrelatert atferd hos voksne med psykiatriske lidelser. Nøye overvåkning, særlig av de med høy risiko, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseforandringer. Pasient og omsorgspersoner bør informeres om behovet for observasjon av klinisk forverring, selvmordsrelatert atferd/tanker samt uvanlige atferdsendringer, og å omgående søke medisinsk hjelp ved slike symptomer. *Krampeanfall:* Bupropion er forbundet med doserelatert risiko for anfall. Risikoen er relatert til pasientfaktorer, kliniske forhold og samtidig bruk av andre legemidler, og må vurderes før behandlingsoppstart. Ved anfall skal Mysimba seponeres permanent. Forsiktighet skal utvises ved forskrivning til pasienter med predisponerende faktorer for anfall, slik somtidligere hodeskader, overdreven bruk av alkohol, avhengighet av kokain eller stimulerende midler, og samtidig bruk av legemidler som kan senke krampterskelen, inkl. antipsykotika, antidepressiver, antimalariamidler, tramadol, teofyllin, systemiske steroider, kinoloner og sederende antihistaminer. Behandling med Mysimba kan gi redusert blodsukker, og hos diabetikere skal dosen med insulin og/eller orale antidiabetika vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi, hvilket kan predisponere for anfall. *Opioidanalgetika:* Se Kontraindikasjoner. Skal ikke administreres ved kronisk opiatbehandling. Behandling med Mysimba skal avsluttes dersom kronisk opiatbehandling er påkrevd. Ved intermitterende opiatbehandling bør behandling med Mysimba seponeres midlertidig, og opiatdosen skal ikke overstige standarddose. Forsøk på å overvinne opioidblokade av naltrekson ved inntak av store opioddoser er svært farlig og kan gi dødelig overdosering eller livstruende opioidforgiftning (f.eks. respirasjonsstans, sirkulatorisk kollaps). Pasienten må være oppmerksom på økt følsomhet for lave opioddoser etter seponering av Mysimba. *Allergi/anafylaksi:* Anafylaktiske reaksjoner som krever medisinsk behandling er rapportert for bupropion, inkl. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og anafylaktisk sjokk. Pasienten bør avslutte behandlingen og oppsøke lege ved allergi/anafylaksi (f.eks. utslett, pruritus, elveblest, brystsmerter, ødem og kortpustethet). Artralgi, myalgi og feber med utslett samt andre symptomer på forsinket overfølsomhet er rapportert for bupropion. Symptomene kan ligne på serumsyke, og pasienten bør varsle behandlende lege ved slike symptomer. Ved mistanke om serumsyke, bør preparatet seponeres. *Økt blodtrykk:* Tidlig, forbigående økning i både systolisk og diastolisk blodtrykk er sett. Blodtrykk og puls bør måles før initiering av behandling og med jevne mellomrom, i samsvar med vanlig klinisk praksis. Preparatet bør seponeres ved klinisk relevant og vedvarende blodtrykks- eller pulsøkning. Bør gis med forsiktighet ved kontrollert hypertensjon. Kontraindisert ved ukontrollert hypertensjon. *Kardiovaskulær sykdom:* Ingen klinisk erfaring som fastslår sikkerheten ved bruk etter nylig myokardinfarkt, ved ustabil hjertesykdom eller hjertesvikt NYHA-klasse III eller IV. Bør brukes med forsiktighet ved aktiv koronar arteriesykdom (f.eks. eksisterende angina eller nylig myokardinfarkt) eller tidligere cerebrovaskulær sykdom. *Levertoksisitet:* Legemiddelindusert leverskade og tilfeller med forhøyede leverenzymer er rapportert. Preparatet bør seponeres ved mistenkt legemiddelindusert leverskade. *Eldre:* Se Dosering. *Nedsatt nyrefunksjon:* Begrenset erfaring med nyreinsuffisiens. Se Dosering. *Nedsatt leverfunksjon:* Ikke undersøkt. Se Dosering. *Nevropsykiatriske symptomer og aktivering av mani:* Aktivering av mani og hypomani er rapportert hos pasienter behandlet med tilsvarende legemidler for alvorlig depressiv lidelse. Mysimba skal brukes med forsiktighet ved tidligere mani. Dyrestudier tyder på mulig misbrukspotensiale av bupropion. Studier og erfaring viser imidlertid at potensialet for misbruk hos mennesker er lavt. *Laktose:* Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Liten påvirkning, men svimmelhet kan forekomme under behandlingen og skal derfor tas i betraktning. ***Interaksjoner:*** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. *MAO-hemmere:* MAO-hemmere forsterker de katekolaminerge baner med en annen mekanisme enn bupropion, og skal derfor ikke brukes sammen med Mysimba. *Opioidanalgetika:* Mysimba er kontraindisert under kronisk behandling med opioider eller opiatagonister (f.eks. metadon), eller under akutt avvenning fra opiater. Kan brukes med forsiktighet etter at kronisk opiatbruk har vært seponert i 7-10 dager. Naltrekson har antagonistisk effekt på opioidreseptoren, og vil redusere nytten av behandling med opioidholdige legemidler. Ved behov for intermitterende opiatbehandling bør behandling med Mysimba seponeres midlertidig. Opiatdosen skal ikke økes over standarddose. *CYP2B6:* Bupropion metaboliseres til sin viktigste aktive metabolitt, hydroksybupropion, av CYP2B6. Mulig interaksjon ved samtidig bruk av CYP2B6-hemmere eller -induktorer. Forsiktighet tilrådes ved samtidig bruk av kjente CYP2B6-induktorer, da disse kan påvirke effekten av Mysimba. Samtidig bruk av CYP2B6-substrater og CYP2B6-hemmere kan gi økt plasmanivå av bupropion og lavere nivå av hydroksybupropion. Klinisk konsekvens er ukjent. *CYP2D6:* Bupropion og hydroksybupropion hemmer CYP2D6. AUC og C_{max} for metoprolol (CYP2D6-substrat) økte hhv. ca. 4 og 2 ganger ved samtidig bruk av Mysimba. Lignende interaksjoner er sett med desipramin, venlafaksin og citalopram. CYP2D6-substrater skal brukes med forsiktighet, og med lave startdoser. Prodrugs som aktiveres via CYP2D6 (f.eks. tamoksifen), kan ha redusert effekt. Dosereduksjon av CYP2D6-substrat bør vurderes ved oppstart med Mysimba, særlig for CYP2D6-substrater med smalt terapeutisk vindu. Muligheten for terapeutisk legemiddelovervåkning bør vurderes for CYP2D6-substrater med smalt terapeutisk vindu. *OCT2:* Bupropion og metabolitter hemmer OCT2 kompetitivt. Svak økning av kreatinin er sett etter langtidsbehandling med Mysimba, sannsynligvis pga. OCT2-hemming, og er ikke indikativt for endringer i Cl_{cr}. Samtidig bruk av OCT2-substrater har ikke indikert behov for dosejustering. *Alkohol:* Farmakokinetiske interaksjoner er ikke sett, men nevropsykiatriske bivirkninger og redusert alkoholtoleranse er sett ved samtidig behandling med bupropion. Alkoholinntak bør reduseres til et minimum eller unngås. *Anfall (kramper):* Se Forsiktighetsregler. *Levodopa og amantadin:* Forsiktighet ved samtidig bruk av levodopa eller amantadin. Begrensede data viser høyere forekomst av bivirkninger som kvalme, oppkast og nevropsykiatriske bivirkninger, ved samtidig bruk av bupropion og levodopa eller amantadin. *UGT1A2 og UGT2B7:* Forsiktighet utvises ved samtidig bruk av hemmere eller induktorer av UGT1A2 og UGT2B7, da disse kan endre eksponeringen for naltrekson. *Generelt:* Forsiktighet tilrådes ved samtidig bruk av kjente hemmere (f.eks. valproat), da disse kan påvirke klinisk effekt og sikkerhet. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen eller begrensede data. Kombinasjonen er ikke utprøvd i studier for reproduksjonstoksisitet. Dyrestudier med naltrekson har vist reproduksjons-toksisitet. Dyrestudier med bupropion gir ingen klare bevis på reproduksjonsskader. Human risiko er ukjent. Bør ikke brukes under graviditet eller av kvinner som forsøker å bli gravide. *Amming:* Naltrekson og bupropion med metabolitter utskilles i morsmelk. Risiko for spedbarn/nyfødte som ammes kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amming. *Fertilitet:* Ingen data for kombinasjonen naltrekson/bupropion. Effekt på fertilitet er ikke sett for bupropion. Administrering av høye naltreksondoser til rotte ga signifikant økning i pseudograviditet og reduksjon av graviditetsrater. Relevansen for human fertilitet er ukjent. **Bivirkninger:** ***Bivirkninger sett ved bruk av kombinasjonen, og de enkelte virkestoffene:*** *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Abdominalsmerter, kvalme, forstoppelse, oppkast. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi. Nevrologiske: Hodepine, rastløshet. Psykiske: Angst, søvnløshet. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Redusert antall lymfocytter. Gastrointestinale: Munntørrhet, tannpine, smerter i øvre abdomen, diaré, gastrointestinale forstyrrelser inkl. kvalme og oppkast, abdominalsmerter. Hjerte/kar: Palpitasjoner, EKG-endringer, hetetokter. Hud: Hyperhidrose, pruritus, alopesi, utslett, svetting. Immunsystemet: Hypersensitivitetsreaksjoner som f.eks. urticaria. Kjønnsorganer/bryst: Forsinket ejakulasjon. Luftveier: Brystsmerter. Nevrologiske: Svimmelhet, tremor, dysgeusi, oppmerksomhetsforstyrrelser, letargi, konsentrasjonsvansker, smaksforstyrrelser. Psykiske: Irritabilitet, affektive lidelser, depresjon. Stoffskifte/ernæring: Nedsatt appetitt. Øre: Tinnitus, vertigo. Øvrige: Nervøsitet, økt energi, frysninger, feber, hyperhidrose. Øye: Økt tåreproduksjon. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Lymfadenopati. Gastrointestinale: Smerter i nedre abdomen, raping, leppehevelse, dentale karies, blodig avføring, hernie, flatulens, hemorroider, magesår. Hjerte/kar: Takykardi, blotrykksvingning, økt blodtrykk (noen ganger alvorlig), rødme. Hud: Akne, seboré. Infeksiøse: Oral herpes, tinea pedis. Kjønnsorganer/bryst: Uregelmessig menstruasjon, vaginal blødning, erektil dysfunksjon, vulvovaginal tørrhet. Lever/galle: Cholecystitt, leversykdom, økt bilirubinnivå, hepatitt, økte leverenzymer. Luftveier: Nesetetthet, ubehag i nesen, rhinorè, nysing, orofaryngeal smerte, økt spyttproduksjon, bihulelidelse, dyspnè, dysfoni, hoste, gjesping. Muskel-skjelettsystemet: Intervertebral skiveprotrusjon, kjevesmerter, lyskesmerter. Nevrologiske: Intensjonstremor, balanseforstyrrelser, amnesi, mental svekkelse, presynkope, sløvhet. Nyre/urinveier: Imperiøs vannlatingstrang, pollakisuri, dysuri. Psykiske: Unormale drømmer, nervøsitet, dissosiasjon (følelse av fjernhet), anspenthet, uro, stemningsleiesvingninger, forvirringstilstand, depresjon, hallusinasjoner, paranoia, desorientering, mareritt, nedsatt libido. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering, anoreksi. Øre: Reisesyke, øresmerter, ubehag i øret. Undersøkelser: Økt kreatinin, redusert hematokrit. Øvrige: Unormal følelse, asteni, tørste, varmefølelse, økt appetitt, vektøkning, pyreksi, perifer kulde, smerte, brystsmerter. Øye: Tåkesyn, øyeirritasjon, hovent øye, øyesmerte eller astenopi, fotofobi, synsforstyrrelser. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: ITP. Hjerte/kar: Vasodilatasjon, postural hypotensjon. Hud: Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, eksaserbasjon av psoriasis. Lever/galle: Gulsott, hepatitt. Muskel-skjelettsystemet: Rykninger. Nevrologiske: Dystoni, ataksi, parkinsonisme, nedsatt koordinasjon, hukommelsssvikt, parestesi, synkope, anfall/kramper. Nyre/urinveier: Hyppig vannlating, urinretensjon. Psykiske: Selvmordstanker, selvmordsforsøk, fiendtlighet, depersonalisering. Stoffskifte/ernæring: Blodsukkerforstyrrelse. *Svært sjeldne (<1/10 000):* Immunsystemet: Mer alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkl. angioødem, dyspnè/bronkospasme og anafylaktisk sjokk. Artralgi, myalgi og feber er også rapportert i forbindelse med utslett og andre symptomer som tyder på forsinket overfølsomhet. Symptomene kan ligne på serumsyke. Muskel-skjelettsystemet: Rabdomyolyse. Psykiske: Vrangforestillinger, paranoide tanker, rastløshet, aggresjon. Ukjent frekvens: Gastrointestinale: Ubehag i abdomen, dyspepsi. Hjerte/kar: Hypertensjon. Psykiske: Selvmordsatferd, psykose, insomni. Øvrige: Fatigue. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Ingen erfaring med overdosering ved bruk av kombinasjonen. Maks. daglig dose i kliniske studier var naltreksonhydroklorid 50 mg og bupropionhydroklorid 400 mg. De alvorligste implikasjonene er sannsynligvis relatert til bupropion. Inntak av bupropiondoser >10 ganger maks. terapeutisk dose har vært rapportert. Anfall ble rapportert i ca. 1/3 av disse overdosetilfellene. Dødsfall er rapportert. Begrenset erfaring med overdosering av naltrekson. *Behandling:* Sikre frie luftveier, oksygenering og ventilasjon. Hjerterytme og vitale tegn bør overvåkes. EKG-overvåkning anbefales de første 48 timene etter inntak. Generelle støttetiltak og symptomatisk behandling. Induksjon av emese anbefales ikke. Aktivt kull bør administreres. Ingen erfaring med forsert diurese, dialyse, hemoperfusjon eller transfusjoner. Se Giftinformasjonens anbefalinger for bupropion N06A X12 og naltrekson V03A B30 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Ikke fullstendig klarlagt. Naltrekson er my-opioidantagonist. Bupropion er svak dopamin og noradrenalin reopptakshemmer. Påvirker 2 viktige områder i hjernen, særlig nucleus arcuatus i hypothalamus og det mesolimbiske dopaminerge belønningssystemet. *Absorpsjon:* I høy grad (>90%), men signifikant first pass-metabolisme begrenser biotilgjengeligheten av naltrekson, og bare 5- 6% når systemisk sirkulasjon uforandret. C_{max} for naltrekson og bupropion oppnås hhv. ca. 2 og 3 timer etter administrering. Gitt sammen med svært fettholdig måltid, er AUC og C_{max} for naltrekson hhv. 2,1 ganger og 3,7 ganger høyere, og for bupropion hhv. 1,4 ganger og 1,8 ganger høyere. *Proteinbinding:* Naltrekson 21% og bupropion 84%. *Fordeling:* Vd_{ss} for naltrekson og bupropion er hhv. 5697 liter og 880 liter. *Halveringstid:* Gjennomsnittlig $t_{½}$ ca. 5 timer for naltrekson og 21 timer for bupropion. *Metabolisme:* Naltrekson: Hovedmetabolitt er 6-beta-naltreksol, som er mindre potent enn naltrekson, men elimineres saktere og skilurer således ved mye høyere konsentrasjon enn naltrekson. Naltrekson og 6-beta-naltreksol metaboliseres primært av dihydrodiol-dehydrogenaser (DD1, DD2 og DD4). Bupropion: Metaboliseres primært til de aktive metabolittene hydroksybupropion, treohydrobupropion og erytrohydrobupropion. Metabolittene har lenger $t_{½}$ enn bupropion og akkumuleres i større grad. CYP2B6 er viktigste isoenzym. Bupropion og metabolitter hemmer CYP2D6. *Utskillelse:* Naltrekson og metabolitter: Primært via nyre (37-60% av dosen). Bupropion og metabolitter: 87% av radiomerket dose gjenfinnes i urin og 10% i feces. Uforandret bupropion utgjør 0,5% som følge av utstrakt metabolisme. **Pakninger og priser:** 112 stk. (blister) Vnr 190131. Reseptstatus C. For fullstendig preparatomtale (SPC), se www.felleskatalogen.no. Dato for siste godkjente SPC: 21.09.2017.

*) Den eksakte nevrokjemiske appetittdempende effekten av naltrekson/bupropion er enda ikke helt klarlagt. *) www.felleskatalogen.no Ref 1 Greenway FL, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2010;376:595-605

Kontakt: Navamedic ASA,Tlf. 67 11 25 40, E-post: infono@navamedic.com, www.navamedic.com

Etiske aspekter ved behandling av fedme

Fedme defineres som et stort og voksende helseproblem, og en rekke tiltak er iverksatt for å forebygge og behandle fedme. Der slik behandling bedrer helsen til individer og befolkningen, er det et gode, men slik behandling gir også en rekke etiske utfordringer. Denne artikkelen gir en kort oversikt over det etiske landskapet knyttet til behandling av fedme.

Bjørn Hofmann, Institutt for helsevitenskap ved Norges Teknisk-Naturvitenskaplige Universitet (NTNU), Gjøvik og Senter for medisinsk etikk ved Universitetet i Oslo

Bjørn Hofmann

Innledning

Fedme er identifisert som et stort og voksende helseproblem. Enkelte har definert det som en epidemi (1-4).

Behandling av fedme reiser en rekke vitenskaplige og etiske utfordringer. Er fedme en sykdom? Er det en mental eller en biomedisinsk tilstand? Hvordan skal fedme behandles? Er de ulike behandlingsformer mer til nytte enn til skade for personer med fedme? Forsterker all oppmerksomhet om fedme problemet?

Jeg vil starte med det moralsk relevante spørsmålet om fedme er en sykdom. Artikkelen baserer seg på egne og andres arbeider (5-10), samt på ulike kunnskapsoppsummeringer (11-19).

Er fedme en sykdom?

Selv om det er bred enighet om at fedme er et helseproblem, og en rekke tiltak er satt i verk for å forhindre og behandle tilstanden, er det ikke klart hva fedme er, som fenomen. Det er for eksempel en betydelig uenighet om vi står overfor en reell epidemi (20-25), eller om dette er et sosialt konstruert fenomen. Dersom fedme er resultat av sosiale idealer, moralsk fordømmelse eller helsisme (helseideologi), er det et moralsk problem. Da stempler og medikaliserer vi friske mennesker for å tilpasse dem til samfunnets normer.

Uavhengig av påstander om at fedme er utslag av livsstil, er det bred enighet om at fedme øker risikoen for en rekke sykdommer. Men det at noe er en sykdomsrisiko, gjør det ikke til sykdom som sådan (26). Prioriteringsmessig, og altså etisk, kan det argumenteres for at risiko for sykdom har lavere prioritet enn manifest sykdom. Vårt ansvar overfor en person som har fått lungekreft og lider er større enn overfor en frisk person som røyker. På den annen side, kan det hevdes at dersom vi klarer å unngå at tilstanden oppstår, unngår vi lidelse.

Selv om det fortsatt er omdiskutert hvorvidt fedme er en sykdom, behandles både overvekt og fedme i dag likevel i stor grad som sykdom. Det skyldes blant annet at folk føler seg plaget og søker hjelp, at man har midler for å behandle tilstanden (27), at man tilbyr behandling og at behandling kan hjelpe mot samsykdom/komorbiditet (slik diabetes type 2). Det at fedme defineres som sykdom, har noen klare fordeler: Det gir rett til oppmerksomhet og behandling og kan lede til sykemelding. I tillegg gir det at noe oppfattes som sykdom en forklaring på situasjonen («jeg har en sykdom») og kan fjerne moralsk klanderverdighet («det er ikke min skyld, det er sykdommen»). Samtidig har fedme lav sosial status (28, 29) og knyttes lett til moralsk status (selvforskyldthet) og viljessvakhet (20, 21, 30, 31).

Hvorvidt fedme oppfattes som sykdom har derfor moralske følger, og jeg har andre steder argumentert for at dersom fedme er en sykdom, bør det oppfattes som en sosialt definert sykdom (32).

Stigmatisering og diskriminering

Det er godt dokumentert at fedme kan være stigmatiserende (33-39). Det er moralsk utfordrende at mennesker føler at de er mindre verdt på grunn av sin kropp. I tillegg vet vi at også helsepersonell har fordommer eller bidrar til stigmatisering av mennesker med fedme (40-44). Det er et problem for de som opplever dette, og det er et profesjonsetisk problem for helsepersonell.

Det er også dokumentert at personer med fedme opplever at de diskrimineres i samfunnet (45-47). Slik diskriminering (samt eksisterende kropps- og sunnhetsidealer) kan påvirke folks syn på seg selv og deres valg.

Det er derfor viktig at helsepersonell er bevisst på problemer knyttet til stigmatisering og diskriminering som personer med fedme opplever. Samtidig er det særdeles viktig at helsepersonell ikke bidrar til dette, men møter personer med fedme på en åpen og fordomsfri måte.

Årsakens moral

På samme måte som sykdomsstatusen synes uavklart, er årsaksforholdene ikke klarlagt. Det kan være mange årsaker og grunner til at mennesker utvikler fedme. Inntil vi vet mer, kan det derfor være moralsk problematisk å feste seg ved én årsaksforklaring. Å fedmeoperere en person der fedmen kan skyldes psykiske problemer, eller overgrep i barndommen, uten også ta tak i disse problemene kan være, moralsk betenkelig. Det samme gjelder dersom man sverger til kognitiv terapi i tilfeller der tilstanden har klare biomedisinske årsaker. I begge tilfeller utfordres det nytteetiske velgjørenhetsprinsippet (det vil si plikten til å avveie nytte mot risiko).

Etiske aspekter ved behandling av fedme

Det finnes mange ulike tiltak for å forebygge og behandle fedme. Flere reiser spesielle utfordringer som er særegne for de enkelte tiltak. Eksempelvis kan fedmekirurgi utfordre ikke-skade-prinsippet og det tradisjonelle skillet mellom behandling og forbedring dersom man oppfatter inngrepet som en endring av et friskt og velfungerende organer. Tilsvarende er det spesielle utfordringer knyttet til behandling av barn. Plassen tillater ikke at jeg går inn på alle slike særegne utfordringer her. Jeg må derfor nøye meg med kort å nevne utfordringer som er felles for de ulike behandlingsformene:

Velgjørenhets- og ikke skade prinsippet

Igjen er det viktig å understreke at behandling av fedme har et moralsk aktverdig mål: Å hjelpe mennesker. Fedmebehandling er derfor et betydelig gode, der hvor målet (helse) nås. Siden effekten og risikoen ved ulike behandlingsformer er usikker, særlig på lang sikt, kan det gi

faglige, kunnskapsmessige og etiske utfordringer, blant annet med å vurdere når nytten overstiger risikoen i det enkelte tilfellet (48). Det er derfor utfordrende å sikre at **velgjørenhetsprinsippet** overholdes. Siden enkelte behandlingsformer også kan ha uønskede bivirkninger, og siden for eksempel kirurgi modifiserer et ellers friskt organ, er også **ikke-skade-prinsippet** relevant.

Informasjon, gyldig samtykke og selvbestemmelse

Dette forsterker også en annen utfordring: **Å informere på en god måte**, slik at personen kan ta et selvstendig valg. Dette er aldri enkelt når kunnskapsgrunnlaget er usikkert, når den faglige erfaringen til helsepersonell varierer eller når folk har ulike preferanser og verdier. Det som kan gjøre det ekstra vanskelig, er psykiske utfordringer hos den enkelte, press fra omgivelsene, diskriminering og stigmatisering.

God informasjon er en forutsetning for å forstå hvilke muligheter man har og hva helsetiltakene omfatter, blant annet med hensyn på bivirkninger, endret livsstil og medikamenter. Forståelse er altså en forutsetning for et **gyldig samtykke**, som igjen er et vilkår for helsehjelp (se for eksempel pasient- og brukerrettighetsloven §4-1). Andre forutsetninger for et gyldig samtykke er *beslutningsevne* (samtykkekompetanse) og *frivillighet*. Å vurdere beslutningsevne kan være utfordrende ved psykisk sykdom, som kan forekomme sammen med og være nært knyttet til fedme (49-51). Tilsvarende kan det være vanskelig å vurdere frivillighet der personen er under sterk påvirkning fra andre (familie, venner eller samfunn). Hvis forutsetningene for samtykke ikke er tilstede, undergraves vilkårene for **selvbestemmelse**.

Disse forholdene henger derfor sammen. Informasjon er, sammen

med frivillighet og samtykkekompetanse, vilkår for at personen kan gi et reelt informert samtykke til behandling, og samtykke er en *etisk regel* under *selvbestemmelsesprinsippet* (autonomi). Enkelte opplever også at deres anerkjennelse og selvbestemmelse øker ved vellykket fedmebehandling, mens andre kan oppleve at selvfølelsen (og livskvaliteten) blir enda dårligere, dersom man ikke lykkes (48).

Retten til privatliv

Fedme og overvekt er dessuten knyttet til sosiale og kulturelle ritualer, og å spise mat tilhører privatsfæren. **Retten til privatliv** er en sentral rettighet i vestlige samfunn. Flere behandlingsformer forsøker å endre folks spisevaner og derved deres dagligliv. Mens dette legitimeres gjennom samtykke på individnivå, er det viktig å informere folk om at man trer inn på deres enemerker, og at man er oppmerksom på deres rett til privatliv. Det kan også gjøres gjennom veiledning av personer som er meddelsomme om sin behandling på internett.

Likhet og rettferdighet

I mange land er det påvist forskjeller i hvilke deler av befolkningen fedme forekommer og hvem som har tilgang til behandling. Dette er ulikt fordelt mellom barn og unge (52), og de med lav sosio-økonomisk status og minoritetsgrupper rammes og behandles ulikt (53-56). Det har også vært reist kritikk av at denne gruppen har fått liten oppmerksomhet sett i forhold til de helseproblemene fedme representerer. Behandling av fedme kan derved utfordre viktige prinsipper, slik som **likhet** og **rettferdighet.**

Interessekonflikter

Når det gjelder behandling av fedme, forekommer også interessekonflikter. Ulike profesjoner og spesialiteter tilbyr behandling av fedme, og det kan forekomme konflikter mellom disse om hvem som kan tilby «best behandling» eller hvem som «eier pasienten». Hvorvidt fedme er «en metabolsk sykdom», «et atferdsproblem», eller «en genetisk betinget tilstand» er faglige spørsmål med moralske implikasjoner, se også ovenfor om kausalitet. Potensielle interessekonflikter kan vi også se i markedsføringen av fedmebehandlinger, der visse behandlingsvalg presenteres på en lite balansert måte (9). I den grad faglige eller økonomiske interesser gjør seg gjeldende for tilbud og anbefalinger om valg av behandling, er dette moralsk utfordrende.

Ansvarlighet

Som jeg har vært inne på, er det et moralsk relevant problem dersom personer blir gjort ansvarlige og moralsk fordømt for fedme (57, 58). På den annen side, kan det være utfordrende å se på fedmebehandling som en «quick fix» som ignorerer individets delaktighet. Utbyttet av alle former for behandling for fedme synes i dag i stor grad å være avhengig av personens engasjement og deltagelse. Å finne en god balansegang, der man unngår moralsk fordømmelse på den ene siden og underkjennelse av betydningen av personlig delaktighet på den annen side, kan være moralsk utfordrende. Spørsmålet om ansvarlighet kan være særlig utfordrende ved fedmebehandling av barn, der foreldrene både er foresatt og kan ha skyldfølelse for situasjonen.

Oppsummering

Behandling for fedme kan altså utfordre flere etiske verdier og prinsipper, slik som:

- **Velgjørenhet:** Det kan være vanskelig å balansere nytte og risiko, ikke minst som følge av usikker kunnskap
- **Ikke-skade:** Enkelte behandlingsformer kan ha uønskede bi-effekter
- **Rettferdighet:** Der fedme forekommer og behandles ulikt, kan det true rettferdighet. Det kan også uforholdsmessig bruk av ressurser på denne gruppen.
- **Autonomi:** Forståelse av tilstand og behandling, frivillighet og samtykkekompetanse (for eksempel ved psykisk sykdom) er forutsetninger for reelt og gyldig samtykke og for selvbestemmelse. Å ivareta selvbestemmelsen er særlig utfordrende ved tiltak overfor barn og unge.
- **Retten til privatliv:** Spisevaner og livsstil tilhører privatlivet og intervensjoner i dette krever særlig forsiktighet.
- **Ansvarlighet:** Balansen mellom aktiv deltagelse og å gjøre folk skyldtynget er utfordrende.
- **Verdighet:** Stigmatisering og diskriminering av personer med overvekt og fedme er en utfordring for den enkelte og for samfunnet.

I tillegg har vi sett at spørsmålet om hvorvidt fedme er sykdom og hva som er årsaken, har moralsk betydning. Fedme er et komplekst fenomen, som skaper vanskelige valg og der det er langt mellom enkle løsninger.

Rett nivå på tiltaket mot fedme synes viktig. Å forsøke å behandle et sosialt fenomen biomedisinsk kan være like uheldig som det motsatte. Det samme gjelder forsøk på å behandle et kollektivt problem på individnivå. Mens det på overordnet nivå kan være en utfordring å unngå å bidra til problematisering av vekt ved å forsøke å behandle det, kan det på individuelt nivå være vanskelig å veilede og vurdere hva som er best for den enkelte i den bestemte situasjonen som vedkommende er i.

Referanser

1. Alderman J, Smith JA, Fried EJ, Daynard RA. Application of law to the childhood obesity epidemic. Journal of Law, Medicine and Ethics. 2007;35(1):90-112.
2. Calzada PJ, Anderson-Worts P. The obesity epidemic: are minority individuals equally affected? Primary Care; Clinics in Office Practice. 2009;36(2):307-17.
3. Starky S. The obesity epidemic in Canada. Ottawa ON: Library of Parliament; 2005. Report No.: PRB 05-11E.
4. Dietz WH, Bland MG, Gortmaker SL, Molloy M, Schmid TL. Policy tools for the childhood obesity epidemic. JLaw MedEthics. 2002;30(3 Suppl):83-7.
5. Hofmann B. Stuck in the middle: the many moral challenges with bariatric surgery. American Journal of Bioethics. 2010;10(12):3-11.
6. Hofmann B. Ethical aspects of bariatric treatment of adult obesity. Alberta: Institute of Health Economics; 2011.
7. Hofmann B. Parachutes for diabetes: Bariatric surgery beyond evidence? Diabetes research and clinical practice. 2012.
8. Hofmann B. Bariatric surgery for obese children and adolescents: a review of the moral challenges. BMC medical ethics. 2013;14:18.
9. Groven KS, Hofmann B. "Kan slankeoperasjon være noe for deg?" : en studie av hvordan private klinikker informerer om fedmekirurgi. Fysioterapeuten. 2015;82(4):16-21.
10. Hofmann B. Etiske aspekter ved fedmebehandling av barn og unge Tilleggsrapport til rapporten Effekt av tiltak for barn og unge med overvekt og fedme, Folkehelseinstituttet 2016. Rapport. Folkehelseinstituttet; 2016.
11. Giske L, Lauvrak V, Elvsaas I-KØ, Hofmann B, Håvelsrud K, Vang VJ, et al. Langtidseffekter etter fedmekirurgi. Vitenskapelig artikkel. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2014.
12. Wang H, Hofmann B, Høymork SC. Kirurgisk behandling ved fedme. Vitenskapelig artikkel. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2014. Report No.: 978-82-8121-882-6

978-90-5130-810-5.
13. Ata RN, Thompson JK. Weight bias in the media: A review of recent research. Obesity Facts. 2010;3(1):41-6.
14. Brown I. Nurses' attitudes towards adult patients who are obese: literature review. Journal of Advanced Nursing. 2006;53(2):221-32.
15. Cassie S, Menezes C, Birch DW, Shi X, Karmali S. Effect of preoperative weight loss in bariatric surgical patients: a systematic review. Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2011;7(6):760-7; discussion 7.
16. Puzziferri N, Roshek TB, 3rd, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. Jama. 2014;312(9):934-42.
17. Shrewsbury VA, Steinbeck KS, Torvaldsen S, Baur LA. The role of parents in pre-adolescent and adolescent overweight and obesity treatment: a systematic review of clinical recommendations. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2011;12(10):759-69.
18. Wimmelmann CL, Dela F, Mortensen EL. Psychological predictors of weight loss after bariatric surgery: a review of the recent research. Obesity research & clinical practice. 2014;8(4):e299-313.
19. Kahrass H, Strech D, Mertz M. Ethical issues in obesity prevention for school children: a systematic qualitative review. International Journal of Public Health. 2017:1-8.
20. de Vries J. The obesity epidemic: medical and ethical considerations. Science and engineering ethics. 2007;13(1):55-67.
21. Gard M, Wright J. The obesity epidemic: science, morality and ideology. London Eng: Routledge; 2005.
22. Garrett JR, McNolty LA. Bariatric surgery and the social character of the obesity epidemic. AmJBioeth. 2010;10(12):20-2.
23. Oliver JE. The politics of pathology: how obesity became an epidemic disease. Perspectives in Biology and Medicine. 2006;49(4):611-27.
24. Patterson M, Johnston J. Theorizing the obesity epidemic: Health crisis, moral panic and emerging hybrids. Social Theory & Health. 2012;10(3):265-91.
25. Campos P, Saguy A, Ernsberger P, Oliver E, Gaesser G. The epidemiology of overweight and obesity: public health crisis or moral panic. International Journal of Epidemiology. 2006;35:55-60.
26. Schwartz PH. Risk and disease. Perspectives in biology and medicine. 2008;51(3):320-34.
27. Hofmann B. The technological invention of disease. Medical humanities. 2001;27(1):10-9.
28. McLaren L. Socioeconomic status and obesity. Epidemiologic Reviews. 2007;29:29-48.
29. Wadden TA, Sarwer DB, Fabrica, Jones L, Stack R, Williams NS. Psychosocial and behavioral status of patients undergoing bariatric surgery: what to expect before and after surgery. Medical Clinics of North America. 2007;91(3):451-69.
30. Wray S, Deery R. The medicalization of body size and women's healthcare. Health care for women international. 2008;29(3):227-43.
31. Mackenzie R. Don't let them eat cake! A view from across the pond. American Journal of Bioethics. 2010;10(12):16-8.
32. Hofmann B. Obesity as a Socially Defined Disease: Philosophical Considerations and Implications for Policy and Care. Health Care Analysis. 2016;24(1):86-100.
33. DeJoy SB, Bittner K. Obesity stigma as a determinant of poor birth outcomes in women with high BMI: A conceptual framework. Maternal and child health journal. 2015;19(4):693-9.
34. Goldberg DS. What kind of people: obesity stigma and inequities. The American journal of medicine. 2011;124(8):788.
35. Goldberg DS. Fatness, Medicalization, and Stigma: On the Need to Do Better. Narrative inquiry in bioethics. 2014;4(2):117-23.
36. Goldberg DS, Puhl RM. Obesity stigma: A failed and ethically dubious strategy. Hastings Center Report. 2013;43(3):5-6.
37. Hansson LM, Rasmussen F. Association between perceived health care stigmatization and BMI change. Obes Facts. 2014;7(3):211-20.
38. Hoyt CL, Burnette JL, Auster-Gussman L, Blodorn A, Major B. The Obesity Stigma Asymmetry Model: The Indirect and Divergent Effects of Blame and Changeability Beliefs on Antifat Prejudice. Stigma and Health. 2016.
39. Puhl RM, Heuer CA. The stigma of obesity: a review and update. Obesity. 2009;17(5):941-64.
40. Malterud K, Ulriksen K. Obesity, stigma, and responsibility in health care: A synthesis of qualitative studies. International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being. 2011;6(4):10.3402/qhw.v6i4.8404.
41. King LA, Loss JHM, Wilkenfeld RL, Pagnini DL, Booth ML, Booth SL. Australian GPs' perceptions about child and adolescent overweight and obesity: The weight of opinion study. British Journal of General Practice. 2007;57(535):124-9.
42. Thornton W, Dhorajiwala T, Bose-Haider B, Puttha R. Questionnaire survey looking at current practice, satisfaction and barriers faced by primary and secondary care health professionals involved in managing children with obesity. Archives of Disease in Childhood. 2010;Conference: Royal College of Paediatrics and Child Health Annual Conference, RCPCH 2010 Coventry United Kingdom. Conference Start: 20100420 Conference End: 20100422. Conference Publication:(var.pagings):A51.
43. Kaminsky J, Gadaleta D. A study of discrimination within the medical community as viewed by obese patients. Obesity Surgery. 2002;12(1):14-8.
44. Sabin JA, Marini M, Nosek BA. Implicit and explicit anti-fat bias among a large sample of medical doctors by BMI, race/ethnicity and gender. PloS one. 2012;7(11):e48448.
45. Hansson LM, Naslund E, Rasmussen F. Perceived discrimination among men and women with normal weight and obesity. A population-based study from Sweden. Scandinavian journal of public health. 2010;38(6):587-96.
46. O'Brien KS, Latner JD, Ebneter D, Hunter JA. Obesity discrimination: the role of physical appearance, personal ideology, and anti-fat prejudice. Int J Obes (Lond). 2013;37(3):455-60.
47. Puhl R, Brownell KD. Bias, discrimination and obesity. Obesity Research. 2001;9(12):788-805.
48. Groven KS, Raheim M, Engelsrud G. "My quality of life is worse compared to my earlier life": living with chronic problems after weight loss surgery. International Journal of Qualitative Studies on Health and Wellbeing. 2010;5:5553.
49. Berdah C. Obesity and psychiatric disorders. Annales Medico-Psychologiques. 2010;168(3):184-90.
50. Roski CH. Psychiatric symptoms among prospective bariatric surgery patients: rates of prevalence and their relation to social desirability, pursuit of surgery, and follow-up attendance. Obesity Surgery. 2005;15:677-83.
51. Yen YC, Huang CK, Tai CM. Psychiatric aspects of bariatric surgery. Current opinion in psychiatry. 2014;27(5):374-9.
52. Sundblom E, Petzold M, Rasmussen F, Callmer E, Lissner L. Childhood overweight and obesity prevalences levelling off in Stockholm but socioeconomic differences persist. International Journal of ObesityVol32(10), Oct 2008, pp1525-1530. 2008(10):Oct-1530.
53. Ogden C, Carroll M, Kit B, Flegal K. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. JAMA. 2012;307(5):483-90.
54. Beydoun MA, Wang Y. Socio-demographic disparities in distribution shifts over time in various adiposity measures among American children and adolescents: What changes in prevalence rates could not reveal. International Journal of Pediatric ObesityVol6(1), Feb 2011, pp21-35. 2011(1):Feb-35.
55. Dixon B, Pena MM, Taveras EM. Lifecourse approach to racial/ethnic disparities in childhood obesity. Advances in Nutrition. 2012;3(1):73-82.
56. Martinson ML, McLanahan S, Brooks-Gunn J. Race/ethnic and nativity disparities in child overweight in the United States and England. Annals of the American Academy of Political and Social ScienceVol643(1), Sep 2012, pp219-238. 2012(1):Sep-238.
57. Brownell KD, Kersh R, Ludwig DS, Post RC, Puhl RM, Schwartz MB, et al. Personal responsibility and obesity: a constructive approach to a controversial issue. Health Affairs. 2010;29(3):379-87.
58. Feiring E. Lifestyle, responsibility and justice. Journal of Medical Ethics. 2008;34(1):33-6.

Praluent®
alirokumab

▼C Praluent «sanofi-aventis»

Lipidmodifiserende middel. ATC-nr.: C10A X14

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning ***75 mg/ml og 150 mg/ml:***
Hver ferdigfylt penn inneh.: Alirokumab 75 mg, resp. 150 mg, histidin, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Til voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett: I kombinasjon med et statin eller statin med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-kolesterol (LDL-C)-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller alene eller i kombinasjon med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. Effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ennå ikke fastslått.

Dosering: Individualiseres ut fra utgangsnivå av LDL-C, behandlingsmål og respons. Lipidnivået kan vurderes 4-8 uker etter oppstart eller dosejustering, og dosen kan justeres deretter. Ved behov for ytterligere LDL-C reduksjon hos pasienter behandlet med 75 mg 1 gang hver 2. uke eller 300 mg 1 gang hver 4. uke (månedlig), kan doseringen justeres til maksimaldosen 150 mg 1 gang hver 2. uke. ***Voksne inkl. eldre:*** Vanlig oppstartsdose er 75 mg 1 gang hver 2. uke. Hvis ønsket LDL-C-reduksjon er >60%, gis 150 mg 1 gang hver 2. uke, eller 300 mg 1 gang hver 4. uke (månedlig). ***Glemt dose:*** Tas så raskt som mulig, og deretter gjenoppta behandlingen til vanlig tid. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen data ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen data ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. *Barn og ungdom <18 år:* Ingen data. ***Tilberedning/ Håndtering:*** Bør romtempereres før bruk. ***Administrering:*** Injiseres s.c. i abdomen, lår eller overarm, i frisk, uskadet hud. Ved administrering av 300 mg-dosen, gi to 150 mg-injeksjoner etter hverandre på to forskjellige injeksjonssteder. Injeksjonssted skiftes hver gang. Samme injeksjonssted skal ikke brukes samtidig for andre legemidler. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Ved tegn/symptomer på alvorlig allergisk reaksjon, skal behandlingen stanses og relevant symptomatisk behandling gis. Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Klinisk relevante interaksjoner forventes ikke. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data. Bør bare gis til gravide dersom absolutt påkrevd. *Amming:* Ingen data. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Kløe. Luftveier: Øvre luftveisplager inkl. smerter i munnhule og svelg, rennende nese, nysing. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet inkl. erytem/rødhet, kløe, hevelse, smerter/ømhet. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Hud: Urticaria, nummulat eksem. Immunsystemet: Hypersensitivitet, hypersensitivitetsvaskulitt. **Overdosering/Forgiftning:** *Behandling:* Symptomatisk. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Humant monoklonalt antistoff (IgG_1). *Virkningsmekanisme:* PCSK9-hemmer. Hindrer binding av PCSK9 til LDL-reseptorer (LDLR) i leveren. Antall LDLR som kan binde LDL øker, og LDL-nivået senkes. *Absorpsjon:* T_{max} etter s.c. injeksjon av 50-300 mg er 3-7 dager. Biotilgjengelighet 85%. Steady state nås etter 2-3 doser. *Fordeling:* V_d: 0,04-0,05 liter/kg. *Halveringstid:* Ved steady state 17-20 dager ved monoterapi, 12 dager ved samtidig behandling med et statin. *Metabolisme:* Nedbrytning til peptider og aminosyrer. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Kan oppbevares utenfor kjøleskap (høyst 25°C) i inntil 30 dager. **Pakninger og priser:** ***75 mg/ml:*** 2 stk. (ferdigfylt penn) (108413) 5327,10. 6 stk. (ferdigfylt penn) (170486) 15895,00. ***150 mg/ml:*** 2 stk. (ferdigfylt penn) (556694) 5327,10. 6 stk. (ferdigfylt penn) (406106) 15895,00.

Sist endret: 05.12.2016

* sekundærprofylakse etter akutt koronarsykdom (hjerteinfarkt, ustabil angina med sykehusinnleggelse), koronar- eller annen arteriell revaskularisering, angina pectoris, ischemisk hjerneslag eller symptomatisk perifer arteriell sykdom

** Praluent (alirokumab) er ikke markedsført ved indikasjonen homozygot familiær hyperkolesterolemi. Helfo kan derfor ikke innvilge stønad til Praluent ved denne konkrete indikasjonen.

1. Helfo. Nye retningslinjer for stønad til kolesterolsenkende legemidler (PCSK9-hemmere). https://helfo.no/Documents/Lege/Alirokumab2017.pdf (8/5-2017) 2.PRALUENT SPC 14.11.2016 punkt 5.1. 3. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2015;372:1489-99. 4. PRALUENT SPC 14.11.2016 punkt 4.2 5.PRALUENT SPC. 14.11.2016 punkt 4.1 6. PRALUENT SPC 14.11.2016 punkt 4.8 7.PRALUENT SPC 14.11.2016 punkt 4.4.

sanofi-aventis Norge AS - Pb 133, 1325 Lysaker - Tel.: 67 10 71 00
www.sanofi.no - www.praluent.no

GODKJENT for individuell REFUSJON med vilkår[1]

PRALUENT®:
Kraftig LDL-C reduksjon[2, 3]

PCSK9-HEMMER med 2 styrker for individuell dosering[4]

Individuell refusjon med vilkår:[1]

INDIKASJON	HYPERKOLESTEROLEMI VED ETABLERT ATEROSKLEROTISK SYKDOM* (SEKUNDÆRPREVENSJON)	FAMILIÆR HYPERKOLESTEROLEMI**	HYPERKOLESTEROLEMI HOS PASIENTER SOM FÅR ELLER ER AKTUELLE FOR LDL-AFERESEBEHANDLING
Diagnosekode	ICD-10: - 26 / ICPC-2: -26	ICD-10: E78.0 / ICPC-2: T93	ICD-10: E78.0 / ICPC-2: T93
Vilkår	LDL-kolesterol ≥ 4 mmol/L under pågående behandling med maksimalt tolererbare doser av statin og/eller ezetimib (Ezetrol)	Gentest skal være utført. LDL-kolesterol ≥ 5 mmol/L under pågående behandling med maksimalt tolererbare doser av statin og/eller ezetimib (Ezetrol)	
Krav til tidligere behandling	*For brukere som ikke tåler statiner (statinintoleranse):* Minst 3 forhåndsgodkjente statiner (ATC-kode C10AA) og ezetimib (Ezetrol). Rosuvavastin eller atorvastatin i laveste dose skal være forsøkt. *For brukere som tåler statiner:* Rosuvastatin (ATC-kode C10AA07) eller atorvastatin (ATC-kode C10AA05) i høyeste tolererbare dose i kombinasjon med ezetimib (ATC-kode C10AX09). *Ved kontraindikasjoner, jf. punkt 4.3 i SPC, mot statiner skal ezetimib (Ezetrol) være forsøkt.*		
SPESIALISTKRAV	Søknad fra spesialist i indremedisin, spesialist i barnesykdommer, eller fra lege ved tilsvarende sykehusavdeling		

Grafisk fremstilt av Sanofi

Indikasjoner:
Til voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett: I kombinasjon med et statin eller statin med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-kolesterol- (LDL-C)-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller alene eller i kombinasjon med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. Effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ennå ikke fastslått[5]

Vanlige bivirkninger:
Hud: Kløe. Luftveier: Øvre luftveisplager inkl. smerter i munnhule og svelg, rennende nese, nysing. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet inkl. erytem/rødhet, kløe, hevelse, smerter/ømhet[6]

Ved symptomer på alvorlig allergisk reaksjon, skal behandlingen stanses og relevant symptomatisk behandling gis.
Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon[7]

SANO.ALI.17.05.0155

sanofi-aventis Norge AS - Pb 133, 1325 Lysaker - Tel.: 67 10 71 00
www.sanofi.no - www.praluent.no

SANOFI

Rapport fra Indremedisinsk høstmøte 2017

Høstmøtet til Norsk Indremedisinsk Forening (NIF) er et viktig samlingspunkt for mange norske indremedisinere, der man både kan møte kollegaer, lære noe nytt og innta god mat i godt lag gratis! Høstmøtet 2017 ble for andre gang arrangert i Hotel Bristols ærverdige lokaler. Første dag var viet "Metabolsk syndrom", mens andre dag var viet til Indremedisinske nyheter. Her følger en rapport med noen hovedpunkter fra møtet.

Ole Kristian H. Furulund, redaksjonen Indremedisineren

Refererte foredrag er basert på egne notater og hukommelse, og det tas forbehold om evt. feil

Ole Kristian H. Furulund

Tema for møtet 19. oktober 2017: Metabolsk syndrom
Professor emeritius *Terje Pedersen* innledet med å ta for seg lipidsenkende behandling i nåtid og fremtid. Han påpekte bl.a. at **statinbehandling sannsynligvis er den best dokumenterte behandlingen i kardiovaskulær medisin,** og at selv det å senke LDL til under 1,0 mml/l er trygt. Det viktigste problemet er muskelsmerter, men det er ikke er funnet statistisk signifikante forskjeller med tanke på stigning i CK til over 3 ganger øvre referanseområde mellom placebo- og statin behandlede pasienter.

Seksjonsleder for preventiv kardiologi ved Oslo Universitetssykehus (OUS), *Tor Ole Klemsdal*, tok for seg kardiovaskulær risikoreduksjon utfra nasjonale retningslinjer og NORRISK 2. Han påpekte bl.a. at det har vært en gledelig nedgang i hjerte- og karsykdommer kombinert med nedgang i antall dagligrøykere og totalkolesterol. Samtidig er hjerte- og karsykdom fortsatt den fremste dødsårsaken i Norge, og risikofaktorer knyttet til diabetes og metabolsk syndrom øker. Derfor er forebygging fortsatt viktig, og NORRISK 2 er revidert med tilleggstabell for bedre å justere for metabolsk syndrom og risiko for kardiovaskulære hendelser. Klemsdal **anbefalte alle å bruke NORRISK 2 med tilleggstabell** for å ta høyde for metabolske risikofaktorer!

Etter kaffepausen holdt seksjonsoverlege *Anne-Marie Gulbrandsen* ved Sykehuset i Vestfold et interessant foredrag om fedmes betydning for lungefunksjon, resultat av vektreduksjon og metabolske konsekvenser. Hun påpekte bl.a. at forekomsten av fedme øker i hele verden – også i Norge – og at fedme påvirker både inspirasjon og ekspirasjon: Jo høyere BMI, jo lavere pO2 og høyere pCO2! **Vektreduksjon er bra for lungene** da det både gir forbedringer i respirasjonsfysiologi, blodgasser og komorbiditet!

Høstmøtekomiteens medlemmer: Cecilie Nordmo, leder Trond Vartdal og Maya Bass.

Medisinsk direktør Trond Methi viser frem hvordan mageomkretsutviklingen har vært over tid….

Medisinsk direktør i Novo Nordisk, *Trond Methi*, holdt et tankevekkende foredrag om "kaloriforgiftning" og metabolsk syndrom fra et historisk, genetisk og fysiologisk perspektiv. Han påpekte bl.a. at TV-skjermens tykkelse har endret seg motsatt av mageomkretsen over tid, og at man ser samme tendens til vekst av andelen med BMI over 30 i USA som i HUNT-undersøkelsene! Han påpekte videre at **kalorierestriksjon var demonstrert som effektivt allerede i 1939.**

Overlege *Serena Tonstad* tok for seg hypertriglyseridemi og om det var noe nytt i behandlingen. Hun understreket bl.a at ikke-fastende prøver også kan gi et "real-life bilde", men at fastende prøver var viktige ved uvanlige bilder. Videre at det kunne være **mange årsaker til hypertriglyseridemi,** slik som medisiner (f.eks. østrogener), høyt akoholkomsum, type 2 diabetes (1/3 av pasientene), dårlig regulert diabetes mellitus type 1, ikke-alkoholisk fettlever (NASH), genetiske sykdommer m.m. Når det gjaldt behandling av primær hypretriglyseridemi, var det fortsatt **triglyseridsenkende medikamenter**, i tillegg til livsstil- og kostholdsråd, som var sentralt. Men det ville trolig komme nye medikamenter fremover.

Etter dette var det en velassortert lunsj i godt lag i Bristol Hotell sine flotte lokaler.

Overlege *Serena Tonstad* tok for seg legemidler til hjelp for vektreduksjon. Hun pekte bl.a. på begrensingene med tidligere preparat som er lansert med tanke på vektreduksjon, slik som f.eks. hyperthyreose ved thyroxin, og psykose og avhengighet ved amfetamin. Også nyere medikamenter har utfordringer, nedsatt stemningsleie og suicidalitet med rimonabant, og økt hjerte- og karsykdom ved sibutramin. Bivirkningene har ført til at preparatene har blitt avregistrert. Nå er det imidlertid lansert **et nytt preparat** med indikasjonen vektreduksjon, som består av bupropion og naltrexon, og nye preparater vil trolig komme etter hvert. Tiden vil vise hvordan dette vil gå.

Leder for Tromsø-undersøkelsen, *Sameline Grimsgaard*, redegjorde for betydningen av denne undersøkelsen for medisinsk forskning. Hun pekte bl.a. på at Tromsø-undersøkelsen var et **unikt folkehelsebarometer** og et verdifullt verktøy for forskning og målrettet planlegging og forebygging.

Overlege *Jon Kristinsson* fra avdeling for gastro- og barnekirurgi og Senter for sykelig overvekt OUS, tok for seg fedmekirurgi i Norge. Han påpekte bl.a. at det var **flere ulike operasjonsmetoder** (gastric bypass, "sleeve" gastrektomi, mini-gastric bypass og duodenal switch), at alle operasjonsmetodene har **ulike fordeler og ulemper** med tanke på vekttap, livskvalitet, bortfall av tilleggsykdommer, sikkerhet, komplikasjoner og kostnader, og at dette kan ha betydning for hvilken operasjonsmetode som bør velges til den enkelte pasient.

Det har kommet en rekke medisiner som kan benyttes i behandling av diabetes mellitus type 2. Konstituert overlege *Sondre Vatne Meling* tok for seg hva den generelle indremedisiner burde vite om disse: Han gikk

I lunsjen, var mange opptatt av å spise sunt etter dagens foredrag…

Overlege Serena Tonstad da hun holdt sitt foredrag om legemidler til hjelp for vektreduksjon

Antidiabetika og nedsatt nyrefunksjon		eGFR (ml/min/1.73m²)				
Klasse	Virkestoff	>90	90-60	60-30	<30	ESRD
Biguanid	Metformin*			*		
Sulfonylurea	Glimepirid, Glibenklamid, Glipizid, Amaryl					
DPP-4 -hemmere	Linagliptin (Trajenta)	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
	Sitagliptin (Januvia)	100mg	100mg	50mg	25mg	25mg
	Vildagliptin (Galvus)	50mg x2	50mg x2	50mg	50mg	50mg
	Saxagliptin (Onglyza)	5mg	5mg	2.5mg	2.5mg	
GLP-1 analoger	Dulaglutid (Trulicity)	1.5 mg i uken	1.5 mg i uken	1.5 mg i uken		
	Exenatid (Byetta)	10µg x2	10µg x2	Forsiktighet		
	Liraglutid (Victoza)	1.2-1.8mg	1.2-1.8mg	1.2-1.8mg		
	Exenatid ukentlig (Bydureon)	2 mg i uken	2 mg i uken			
	Lixisenatid (Lyxumia)	20µg daglig	20µg daglig	Forsiktighet		
Glitazon	Pioglitazon (Actos)					
SGLT-2-hemmer	Empagliflozin (Jardiance)			**		
	Dapagliflozin (Forxiga)					
Insulin	Insulin					

Kan benyttes uten dosejustering
Kan benyttes, men med dosejustering / monitorering av nyrefunksjon
Kan benyttes, men med ytterligere dosejustering / monitorering av nyrefunksjon
Anbefales ikke

* Metformin kan benyttes ned til eGFR 30 ml/min/1.73m² jfr nye retningslinjer: Bruk av metformin ved nedsatt nyrefunksjon og hjertesvikt, 18 jan 2015

** Empagliflozin skal ikke initieres ved eGFR <60 ml/min/1,73 m², men kan opprettholdes til eGFR 45 ml/minutt/1,73 m² (dosejustering bør vurderes)

Kilder: SPC tekster, Statens Legemiddelverk
eGFR: estimert glomerulær filtrasjonsrate
ESRD: End stage renal disease
DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4
GLP-1: Glukagonlignende peptid-1
SGLT-2: Sodium –glucose co-transporter-2

Helsedirektoratets tabell over de ulike medisinene og anbefalinger om bruk av disse utefra nyrefunksjon som kst. overlege Meling viste til i sitt foredrag.

bl.a. igjennom de DPP-4-hemmere, GLP-1-analoger, Glitazoner og SGLT-hemmere vi har, og pekte bl.a. på **Helsedirektoratets nasjonale retningslinje** og viktigheten av å vurdere disse ulike preparatene i forhold til nyrefunksjon. Videre pekte han på at det de neste årene trolig ville komme flere nye medisiner slik som f.eks. GLP-1 ”stav” og Canaglifozin. (jf. tabell over)

En engasjerende klinisk ernæringsfysiolog/doktorgradsstipendiat Tine Sundfør fra OUS pekte bl.a. på at kun 30% av befolkningen klarer å etterleve minimum anbefalinger i forhold til fysisk aktivitet og at 85% av oss ikke spiser antall anbefalte grønnsaker per dag. Det som står i nasjonale faglige retningslinjer, kan oppsummeres i ”Grønnsaksspiser”-sangen fra Hakkebakkeskogen. Hun understreket betydningen av kostholdsdagbok, og å gi konkrete råd om hvordan usunne matvalg kan endres i den praktiske hverdagen for den enkelte!

Indremedisinske nyheter 20. oktober 2017

Overlege *Vemund Paulsen* ved OUS, Rikshospitalet, innledet dagen med å ta for seg nyvinninger innenfor endoskopisk diagnostikk og behandling. Han viste hvordan den **store utviklingen** har gjort at man har fått **bedre bilder og endoskop**. Dette har gjort det mulig med **bedre deteksjon og karakterisering av lesjoner** enn tidligere og har gjort endoskopi av tidligere utilgjengelige deler av gastrointestinal tractus mulig (f.eks. kapselendoskopi av tynntarm). Tilstander som før ikke var mulig å diagnostisere har blitt mulig (f.eks. gjennom endoskopisk ultralyd av lesjoner i pancreas eller kolangioskopi), og de **terapeutiske mulighetene** har også stadig **blitt bedre** (f.eks. gjennom elektrohydraulic lithotripsy av stener i pancreas).

Overlege *Marius Trøstad* fra infeksjonsavdelingen ved OUS, Rikshospitalet holdt et tankevekkende foredrag om persontilpasset tarmflora-medisin – klinisk relevant eller science fiction? Han påpekte bl.a. at der er studier som kan tyde på en sammenheng mellom tarmflora og kronisk sykdom (f.eks. i forhold til fedme og diabetes), og at det ser ut til å være redusert biodiversitet ved immunsvikt

“Vi må evne å hjelpe pasienter med sammensatte problemstillinger. Pasientene våre har flere sykdommer, oftest i flere organsystemer, det er utfordrende og krevende. Her må vi ikke lage mellomrom mellom fag, men broer mellom spesialister.”

Hanne Thurmer (leder NIF)
Indremedisineren, 2017; 3,5

NTNU 28 ST. OLAVS HOSPITAL UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

Sletvold minnet oss om betydningen av å bygge broer, ikke mellomrom mellom fag slik avgående NIF-leder Hanne Thürmer har påpekt.

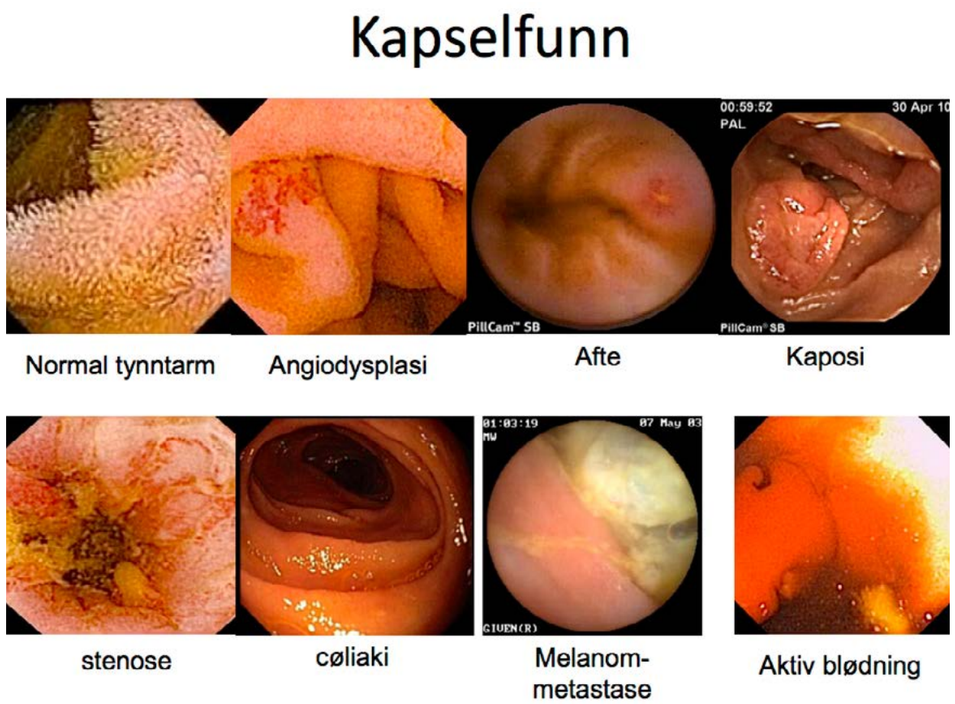
(f.eks. ved HIV). Hvis tarmfloraen skal ha en plass innenfor klinisk praksis, er persontilpasning sannsynligvis en forutsetning.

Et annet tankevekkende foredrag ved årets Høstmøte, var ved lege i spesialisering (LIS), *Geeta Gulati* fra hjertemedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål. Hun minnet oss om at 1 av 3 personer vil rammes av kreft i løpet av livet, og at gjennomsnittlig overlevelse av kreft er omtrent 70%. En av de **mulige senkomplikasjonene av cytostatikabehandlingen**, kan være **hjerteaffeksjon**. Hun pekte bl.a. på at bruk av antracykliner og trastuzumbab, som benhyttes ved behandling av brystkreft/lymfom, kunne være forbundet med myokard-dysfunksjon og hjertesvikt, slik at pasientene måtte følges med tanke på dette. Tilsvarende kunne cisplatin, som benyttes ved bl.a. testikkelkreft, 5-flurouracil som benyttes gastrointestinal kreft og stråling mot brystkassen, være forbundet med koronar sykdom. Det er viktig å ha dette i mente og **henvise pasienter** som har vært igjennom slik behandling til **hjertelege** tidlig!

Overlege/leder *Fredrik Schjesvold* fra Oslo myelomatosesenter ved OUS, Rikshospitalet, presenterte senteret og hvordan dette hadde vært bygd opp over tid til å bli det største forskningssenter i Norden innen klinisk myelomatose forskning med flere ansatte og en rekke pågående studier og vitenskapelige publikasjoner. Han understreket også betydningen av å etablere et slikt senter for å finne frem til bedre behandlingsmetoder for pasientene!

Etter lunsj presenterte fagredaktør *Kåre Birkeland* den nye norske læreboken i indremedisin, som snart kommer i salg. Deretter var det Årsmøte i Norsk indremedisinsk forening (NIF), der Kåre Birkeland ble valgt ved akklamasjon som NIFs nye leder!

Overlege og professor *Olav Sletvold* fra St. Olavs hospital tok for seg **ortogeratri** på norsk. Han pekte bl.a. på at hoftebrudd hos eldre på mange måter er en geriatrisk fremfor en ortopedisk lidelse: 90% av pasientene er over 70 år, 75% av dem er kvinner, mange er ”skrøpelige/sårbare”, har flere sykdommer på en gang, bruker mange medisiner, har økt fallrisiko og kognitiv svikt. Samtidig er hoftebrudd forbundet med høy dødelighet og stor risiko



Eksempeler på ulike funn ved kapselendoskopi som overlege Paulsen viste i sitt foredrag

for langtidsplass i sykehjem. Ortogeriatri dreier seg om at **fagpersoner fra ortopedi og geriatri samarbeider om utredning og behandling** av eldre hoftebruddpasienter. Det er nå utarbeidet tverrfaglige retningslinjer for behandling av hoftebruddpasienter på 33 sider med 6 vedlegg, som beskriver hvordan dette bør gjøres!

Seksjonsoverlege *Trine Finnes* fra endokrinologisk seksjon, Sykehuset Innlandet, Hamar, tok for seg forebygging og behandling av steroidindusert osteoporose. Hun viste bl.a. til at **risikoen for brudd ved glukokortikoid-behandling er cirka 2 ganger høyere enn ellers i befolkningen**, at benmarkører ikke har noen plass i diagnostikken, og at det er viktig å se på Z-skår og ikke T-skår når en skal vurdere pasienter under 40 år! Hun anbefalte å bruke norsk versjon av **Fracture risk assessment (FRAX)** for å vurdere risiko for brudd, og understreket betydningen av å bruke så lav dose glukokortikoid som mulig, vurdere alternativer til systemisk behandling, vurdere tiltak ved økt fallrisiko, sikre tilstrekkelig næringsinntak m.m.

Det siste, og kanskje mest tankevekkende foredraget, ble holdt av overlege *Helga Gudmundsdottir* ved nyremedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål. Visste du f.eks. at 20% av pasientene i hemodialyse i dag ved OUS, Ullevål, er tidligere og nåværende stoffmisbrukere, eller at sekundær amyloidose er årsaken til dette blant 97% av de som var nyrebiopsert? Gjennomsnittlig alder var 50,2 år, og 70% er menn. De har i gjennomsnitt vært intravenøse stoffmisbrukere i 25 år. Gudmundsdottir pekte på at pasienter i denne gruppen kan være utfordrende, flere fortsetter med sitt i.v. stoffmisbruk og samarbeider dårlig om behandlingen, men at det også var en interessant gruppe av pasienter å jobbe med. Også internasjonalt er det forventet at den globale byrden av nyresykdom relatert til bruk av illegale stoffer vil øke i tiden fremover. Mer fokus på forebygging og tidlig intervensjon vil være nødvendig.

Hvis du skulle ønske å se nærmere på foredragene, finner du disse på våre hjemmesider:

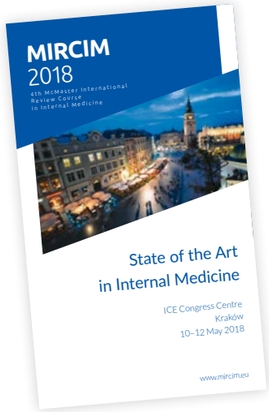
http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-indremedisinsk-forening/indremedisinsk-hostmote/Presentasjoner-fra-hostmotet-2017/

Ellers håper vi på å se også deg til stede på Høstmøtet 2018! Husk det er gratis og gir tellende kurstimer!

MIRCIM 2018

Norsk Indremedisinsk Forening dekker reise og opphold for deltagere etter søknad til dette velrenommerte kurset i indremedisin.

Deltagere oppfordres til å melde seg på kasuistikk-konkurransen (frist 1. mars). I tillegg til interessante foredrag er det mulighet for å delta på praktiske sesjoner med bl.a. point-of-care ultralyd, håndtering av hjertestans, luftveishåndtering, EKG-kurs og kunnskapsbasert medisinsk praksis.



Se leserbrev fra fjorårets deltager i Indremedisineren nr. 3, 2017.
For mer informasjon se *www.mircim.eu.*
Send søknad til *v.sarna@hotmail.com* innen 25.2 med CV og motivasjonsbrev.

Til annonsører og støttespillere.

Takk for at dere annonserer Indremedisineren! Deres bidrag er en forutsetning for at bladet kan gis ut i nåværende form.

Indremedisineren har med årene gjennomgått betydelige forbedringer, både layout- og innholdsmessig. Opplaget er nå på 3.500 og vi sender 4 utgaver per år til alle norske indremedisinere.

Artiklene i Indremedisineren vil stor grad være relatert til 8 hovedområder: Lungemedisin, nyremedisin, fordøyelsessykdommer/gastroenterologi, hjertemedisin/kardiologi,infeksjonsmedisin, endokrinologi, geriatri og hematologi/blodsykdommer

Redaksjonen får mange positive tilbakemeldinger fra våre lesere og registrerer også en stadig økende trafikk på nettutgaven (indremedisneren.no). Bladet har også blitt oppfattet som interessant for de offentlige organer NIF samarbeider med.

Vi håper på fortsatt godt samarbeid i tiden som kommer og benytter anledningen til å ønske dere god jul og godt nyttår!

Mvh Redaksjonen

Stephen Hewitt (redaktør), Hanne Thürmer, Ole Kristian Furulund, Vikas Sarna

Stephen Hewitt (redaktør)

Ole Kristian H. Furulund

Vikas Kumar Sarna

Hanne Thürmer

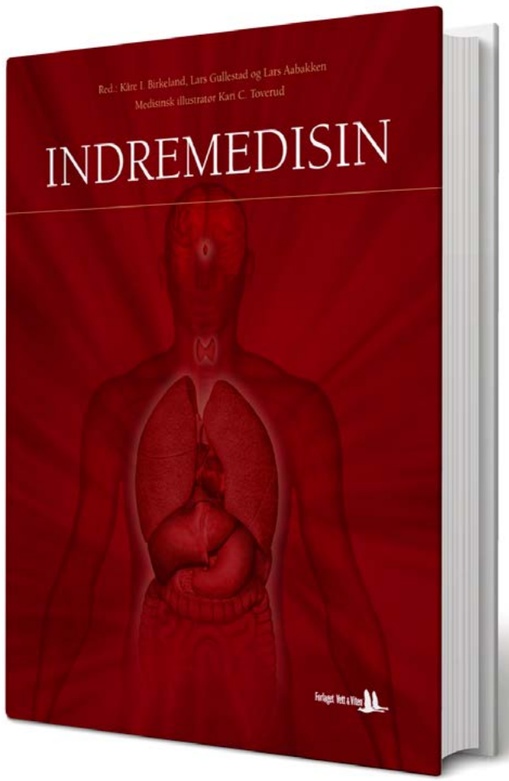
Ny norsk lærebok i indremedisin

En ny norsk lærebok i indremedisin utkommer i disse dager, og som en av tre fagredaktører har jeg fått spalteplass i Indremedisineren til å presentere boka. Det gjør jeg selvsagt gjerne, selv om det føles urettferdig mot de mange bidragsytere å fremstille et nær 1000-siders verk på noen få sider. Jeg skal ikke ramse opp verken innholdsfortegnelse eller forfatterlister, men kan gi en liten oversikt og noen smakebiter fra innholdet med billedeksempler/faksimiler av boksider og illutratsjoner.

Kåre I. Birkeland

Målgruppe

Målgruppen er først og fremst medisinerstudenter, og ambisjonen er å gi en fyldig presentasjon av moderne indremedisinsk diagnostikk og behandling slik den praktiseres i Norge. Vi tror også mange praktiserende leger på sykehus og ute i praksis vil ha nytte av den.



Behov for en grundig lærebok

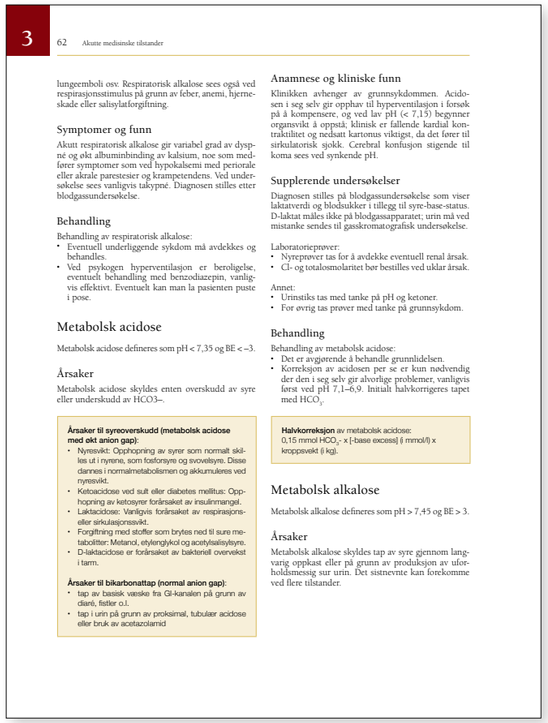
Boken gir forhåpentligvis tilstrekkelig dybde til at leseren kan se sammenhenger mellom basalfag (biokjemi, anatomi, fysiologi), støttefagene (som radiologi, klinisk biokjemi og patologi) og den kliniske indremedisin. Som universitetslærer opplever jeg at studentene i større og større grad baserer seg på nettressurser som Norsk elektronisk legehåndbok, Up-to-date, og også mindre seriøse og kvalitetskontrollerte nettsteder. Selv om slike ressurser er «gull verdt» i en travel klinisk hverdag, er det min oppfatning at de ofte ikke gir tilstrekkelig grundig innføring og forståelse for tankegangen i faget. Jeg pleier å si til studentene at hvis det er en gang i livet de bør ta seg tid til å lese i en lærebok, så er det i studietiden. Senere vil de fleste basere mange avgjørelser på nettoppslag.

Mange vil nok ikke lese denne boken fra perm til perm, men den er ikke så stor som de engelske «textbooks», og det er overkommelig for de fleste å lese hele kapitler eller avsnitt i sammenheng. Samtidig er kapitlene oversiktlig satt opp, det er en oversiktlig kapitteloversikt og et fyldig stikkordsregister som skal gjøre den egnet som oppslagsverk.

Bokens oppbygning

Boken kommer i to bind som selges samlet. Den inneholder en generell del på i underkant av 200 sider og deretter 8 seksjoner svarende til indremedisinens 8 grenspesialiteter. Det er som oftest 1-3 forfattere på hvert kapittel, og noen forfattere går igjen på flere kapitler. Kapitlene har en ens struktur med en introduksjon, en hoveddel, en oppsummering til slutt og noen få kjerne-referanser.

Vi har forsøkt å bryte teksten opp ved omfattende bruk av tekstbokser, tabeller, figurer og illustrasjoner. Medisinsk illustratør Kari Toverud, kjent bl.a. fra Tidsskrift for den norske legeforening har laget mange flotte illustrasjoner som vi håper skal hjelpe i tilegnelsen av stoffet.



3 62 Akutte medisinske tilstander

lungeemboli osv. Respiratorisk alkalose sees også ved respirasjonsstimulus på grunn av feber, anemi, hjerneskade eller salisylatforgiftning.

Symptomer og funn

Akutt respiratorisk alkalose gir variabel grad av dyspné og ekt albuminbinding av kalsium, noe som medfører symptomer som ved hypokalsemi med periorale eller akrale paresteser og krampetendens. Ved undersøkelse sees vanligvis takypné. Diagnosen stilles etter blodgassundersøkelse.

Behandling

Behandling av respiratorisk alkalose:
- Eventuell underliggende sykdom må avdekkes og behandles.
- Ved psykogen hyperventilasjon er beroligelse, eventuelt behandling med benzodiazepin, vanligvis effektivt. Eventuelt kan man la pasienten puste i pose.

Metabolsk acidose

Metabolsk acidose defineres som pH < 7,35 og BE < –3.

Årsaker

Metabolsk acidose skyldes enten overskudd av syre eller underskudd av HCO3–.

Årsaker til syreoverskudd (metabolsk acidose med økt anion gap):
- Nyresvikt: Opphopning av syrer som normalt skilles ut i nyrene, som fosforsyre og svovelsyre. Disse dannes i normalmetabolismen og akkumuleres ved nyresvikt.
- Ketoacidose ved sult eller diabetes mellitus: Opphopning av ketosyrer forårsaket av insulinmangel.
- Laktacidose: Vanligvis forårsaket av respirasjons- eller sirkulasjonssvikt.
- Forgiftning med stoffer som brytes ned til sure metabolitter: Metanol, etylenglykol og acetylsalisylsyre.
- D-laktacidose er forårsaket av bakteriell overvekst i tarm.

Årsaker til bikarbonattap (normal anion gap):
- tap av basisk væske fra GI-kanalen på grunn av diaré, fistler o.l.
- tap i urin på grunn av proksimal, tubulær acidose eller bruk av acetazolamid

Anamnese og kliniske funn

Klinikken avhenger av grunnsykdommen. Acidosen i seg selv gir opphav til hyperventilasjon i forsøk på å kompensere, og ved lav pH (< 7,15) begynner organsvikt å oppstå; klinisk er fallende kardial kontraktilitet og nedsatt kartonus viktigst, da det fører til sirkulatorisk sjokk. Cerebral konfusjon stigende til koma sees ved synkende pH.

Supplerende undersøkelser

Diagnosen stilles på blodgassundersøkelse som viser laktatverdi og blodsukker i tillegg til syre-base-status. D-laktat måles ikke på blodgassapparatet; urin må ved mistanke sendes til gasskromatografisk undersøkelse.

Laboratorieprøver:
- Nyreprøver tas for å avdekke eventuell renal årsak.
- Cl- og totalosmolaritet bør bestilles ved uklar årsak.

Annet:
- Urinstiks tas med tanke på pH og ketoner.
- For øvrig tas prøver med tanke på grunnsykdom.

Behandling

Behandling av metabolsk acidose:
- Det er avgjørende å behandle grunnlidelsen.
- Korreksjon av acidosen per se er kun nødvendig der den i seg selv gir alvorlige problemer, vanligvis først ved pH 7,1–6,9. Initialt halvkorrigeres tapet med HCO_3^-

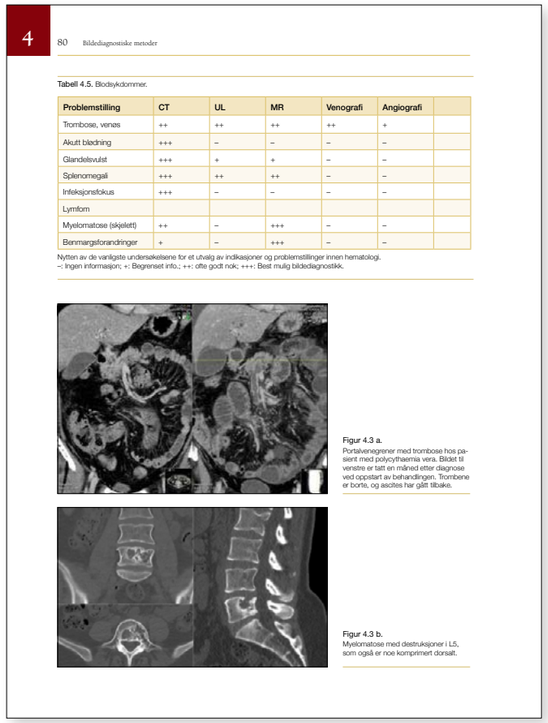
Halvkorreksjon av metabolsk acidose:
0,15 mmol HCO_3^- x [-base excess] (i mmol/l) x kroppsvekt (i kg).

Metabolsk alkalose

Metabolsk alkalose defineres som pH > 7,45 og BE > 3.

Årsaker

Metabolsk alkalose skyldes tap av syre gjennom langvarig oppkast eller på grunn av produksjon av uforholdsmessig sur urin. Det sistnevnte kan forekomme ved flere tilstander.



4 80 Bildediagnostiske metoder

Tabell 4.5. Blodsykdommer.

Problemstilling	CT	UL	MR	Venografi	Angiografi	
Trombose, venøs	++	++	++	++	+	
Akutt blødning	+++	–	–	–	–	
Glandelsvulst	+++	+	+	–	–	
Splenomegali	+++	++	++	–	–	
Infeksjonsfokus	+++	–	–	–	–	
Lymfom						
Myelomatose (skjelett)	++	–	+++	–	–	
Benmargsforandringer	+	–	+++	–	–	

Nytten av de vanligste undersøkelsene for et utvalg av indikasjoner og problemstillinger innen hematologi.
–: Ingen informasjon; +: Begrenset info.; ++: ofte godt nok; +++: Best mulig bildediagnostikk.

Figur 4.3 a.
Portalvenegrener med trombose hos pasient med polycythaemia vera. Bildet til venstre er tatt en måned etter diagnose ved oppstart av behandlingen. Trombene er borte, og ascites har gått tilbake.

Figur 4.3 b.
Myelomatose med destruksjoner i L5, som også er noe komprimert dorsalt.

Bind 1 av indremedisin

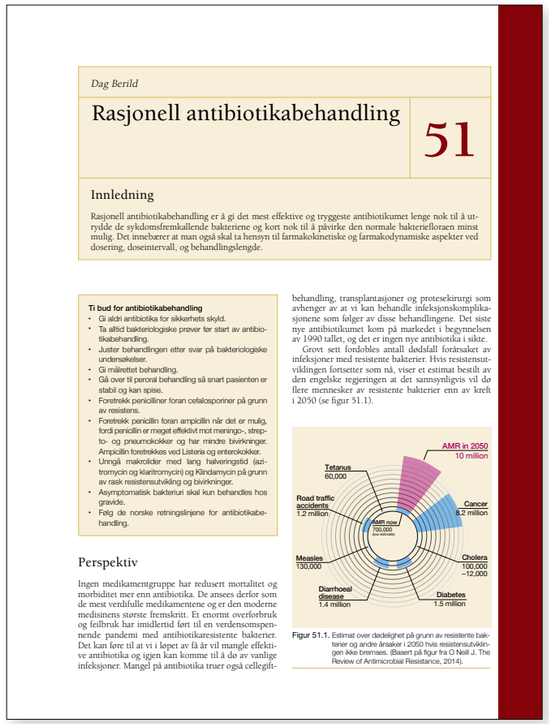
Den generelle delen inneholder blant annet kapitler om Symptomer og funn i indremedisinen, Journlaopptak og dokumentasjon, Genetikk ved indremedisinske sykdommer og Etikk og jus i helsetjenesten. Jarl Å. Jacobsen gir en fin oversikt over billeddiagnostiske metoder i indremedisin med oversiktlige råd og illustrerende billedmateriale.

Kaspar Broch har skrevet et omfattende men svært praktisk rettet kapittel om Akutte medisinsk tilstander.

Resten av bind 1 inneholder seksjoner om Endokrinologi, Gastroenterologi, Hematologi og Infeksjonsmedisin. Kapitlene er rikt illustrert, og det er laget en rekke nye tegninger for å gjøre stoffet lettere tilgjengelig. Endokrinologi-seksjonen innledes med kapittel av Jens Petter Berg om Hormonanlayser – anvendelse og tolkning, som understreker viktigheten laboratoriediagnostikk ved endokrinologiske tilstander.

Infeksjonssykdommer inneholder hele 14 kapitler om ulike infeksiøse tilstander, inkludert et kapittel av Dag Berild om Rasjonell antibiotikabehandlkng med hans «10 bud for rasjonell antibiotikabehandling»

> Boken kommer i to bind som selges samlet.



Dag Berild

Rasjonell antibiotikabehandling 51

Innledning

Rasjonell antibiotikabehandling er å gi det mest effektive og tryggeste antibiotikumet lenge nok til å utrydde de sykdomsfremkallende bakteriene og kort nok til å påvirke den normale bakterieflorøen minst mulig. Det innebærer at man også skal ta hensyn til farmakokinetiske og farmakodynamiske aspekter ved dosering, doseintervall, og behandlingslengde.

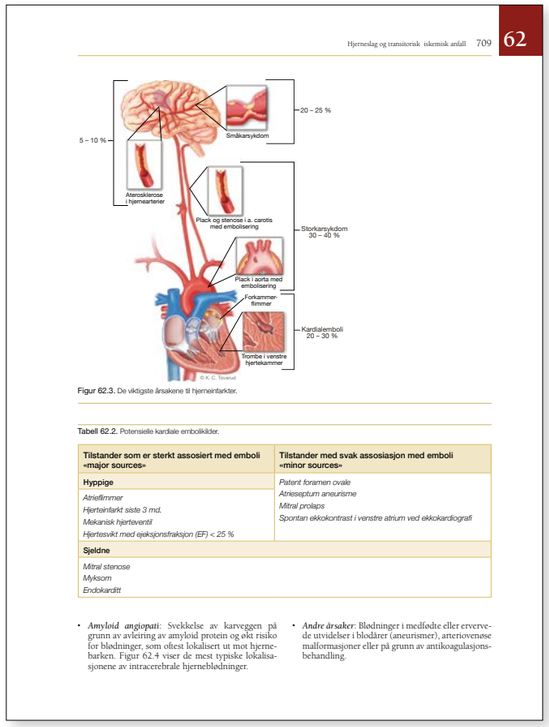
Ti bud for antibiotikabehandling
- Gi aldri antibiotika for sikkerhets skyld.
- Ta alltid bakteriologiske prøver før start av antibiotikabehandling.
- Juster behandlingen etter svar på bakteriologiske undersøkelser.
- Gi målrettet behandling.
- Gå over til peroral behandling så snart pasienten er stabil og kan spise.
- Foretrekk penicilliner foran cefalosporiner på grunn av resistens.
- Foretrekk penicillin foran ampicillin når det er mulig, fordi penicillin er meget effektivt mot meningo-, strepto- og pneumokokker og har mindre bivirkninger. Ampicillin forestrekkes ved Listeria og enterokokker.
- Unngå makrolider med lang halveringstid (azitromycin og klaritromycin) og klindamycin på grunn av rask resistensutvikling og bivirkninger.
- Asymptomatisk bakteriuri skal kun behandles hos gravide.
- Følg de norske retningslinjene for antibiotikabehandling.

Perspektiv

Ingen medikamentgruppe har redusert mortalitet og morbiditet mer enn antibiotika. De ansees derfor som de mest verdifulle medikamentene og er den moderne medisinens største fremskritt. Et enormt overforbruk og feilbruk har imidlertid ført til en verdensomspennende pandemi med antibiotikaresistente bakterier. Det kan føre til at vi i løpet av få år vil mangle effektive antibiotika og igjen kan komme til å dø av vanlige infeksjoner. Mangel på antibiotika truer også cellegiftbehandling, transplantasjoner og protesekirurgi som avhenger av at vi kan behandle infeksjonskomplikasjonene som følger av disse behandlingene. Det siste nye antibiotikumet kom på markedet i begynnelsen av 1990 tallet, og det er ingen nye antibiotika i sikte.

Grovt sett fordobles antall dødsfall forårsaket av infeksjoner med resistente bakterier. Hvis resistensutviklingen fortsetter som nå, viser et estimat bestilt av den engelske regjeringen at det sannsynligvis vil dø flere mennesker av resistente bakterier enn av kreft i 2050 (se figur 51.1).

Figur 51.1. Estimat over dødelighet på grunn av resistente bakterier og andre årsaker i 2050 hvis resistensutviklingen ikke bremses. (Basert på figur fra O Neill J. The Review of Antimicrobial Resistance, 2014).



Hjerneslag og transitorisk iskemisk anfall 709 62

Figur 62.3. De viktigste årsakene til hjerneinfarkter.

Tabell 62.2. Potensielle kardiale embolikilder.

Tilstander som er sterkt assosiert med emboli «major sources»	Tilstander med svak assosiasjon med emboli «minor sources»
Hyppige	
Atrieflimmer	*Patent foramen ovale*
Hjerteinfarkt siste 3 md.	*Atriseptum aneurisme*
Mekanisk hjerteventil	*Mitral prolaps*
Hjertesvikt med ejeksjonsfraksjon (EF) < 25 %	*Spontan ekkokontrast i venstre atrium ved ekkokardiografi*
Sjeldne	
Mitral stenose	
Myksom	
Endokarditt	

- ***Amyloid angiopati***: Svekkelse av karveggen på grunn av avleiring av amyloid protein og økt risiko for blødninger, som oftest lokalisert ut mot hjernebarken. Figur 62.4 viser de mest typiske lokalisasjonene av intracerebrale hjerneblødninger.
- ***Andre årsaker***: Blødninger i medfødte eller erhvervede utvidelser i blodårer (aneurismer), arteriovenøse malformasjoner eller på grunn av antikoagulasjonsbehandling.

Demens 897 81

utfall, frontale og subkortikale forandringer, og har ikke noe mål på tempo. MMSE kan gi en indikasjon på om det foreligger en kognitiv svikt og på graden av kognitiv svikt, og den er mye brukt for å følge forløpet av behandlingen. En endring på 3 poeng anses som reell hvis testbetingelsene er de samme.

I Norge foreslås følgende grenseverdier hos personer med minst 7 års skolegang som kan lese og skrive:

- MMSE poengsum ≥ 28: normal kognisjon
- MMSE 25–27: kognitiv svikt kan foreligge, flere undersøkelser bør utføres
- MMSE ≤ 24: kognitiv svikt foreligger om ikke resultatet er negativt påvirket av manglende samarbeid, manglende motivasjon eller sansesvikt

Tiordstest

Problemer med episodisk hukommelse er et av de vanligste tidlige tegnene på AD. En kognitiv utredning bør derfor inneholde en hukommelsestest. Flere hukommelsestester kan anvendes, men CERADs (the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) tiordstest er mye brukt i Norge. Testen består av en liste med ti ord som gjentas, i ulik rekkefølge, tre ganger (umiddelbar gjenkalling/innlæring). Etter ca. 10 minutter bes pasienten om å gjenta de ordene han husker (utsatt gjenkalling). Til slutt bes pasienten om å angi ordene som var med i testen, ut fra en liste med 20 ord (gjenkjenning).

Grensen for hva som ansees som normalt, er avhengig av alder og utdannelseslengde. Kvinner gjør det ofte bedre enn menn på hukommelsestester, og det gjør også personer med høy utdannelse. En flat innlæringskurve på de tre forsøkene er påfallende. Å angi ord som ikke var med i testen på gjenkjenningsoppgaven, ansees også som patologisk og gir mistanke om demenstilstand, oftest AD. Detaljerte normverdier kan finnes i studien utført av Ganguli et al. publisert i 1991. Hos de eldste over 75 år med lav utdannelse er total umiddelbar gjenkalling av minst 17 ord å regne som normalt, på utsatt gjenkalling minst 5 ord og på gjenkjenning minst 9 ord.

Klokketest

Klokketesten er en god screeningtest som kan avdekke problemer med evnen til å orientere seg og handle i rom. Testen stiller krav til oppmerksomhet, tallforståelse og eksekutiv funksjon slik at skader både i temporale, parietale, frontale og subkortikale områder av hjernen kan føre til vansker med å tegne en klokke. Pasienten får utdelt et ark med en sirkel som skal forestille en klokkeskive. Han/hun blir bedt om å sette inn tall på klokken og deretter sette inn visere slik at klokken er ti over elleve. Utførelsen av testen kan gi nyttig informasjon om kognitiv svikt-profil. Den tester derimot ikke evnen til innlæring, tids- og stedsorientering eller hukommelse. Nedsatt abstrakt forståelse er vanlig ved tidlig AD, derfor kan disse pasientene ha problemer med å sette minuttviseren riktig. Etter hvert får AD-pasienter også nedsatt kunnskapsbasert hukommelse (semantisk hukommelse). Hvis pasienten har problemer med å tegne en klokke på frihånd, men greier å kopiere en ferdig utfylt klokke, tyder dette på eksekutive problemer, mens pasienter med visuospatiale problemer fortsatt vil ha problemer.

Klokketesten har flere administrasjonsmåter og skåringssystemer. I Norge er Shulmans skåringssystem mest brukt, med en poengskala fra 0 til 5.

Trail making test (TMT)

Trail making-testen undersøker oppmerksomhetsevnen. Testen består av to deler. Versjon A (TMT A) tester fokusert oppmerksomhet og tempo. Testen består i å trekke linjer mellom tall fra 1 til 25 så fort man kan. Testen påvirkes negativt av alder. Friske personer på rundt 80 år pleier å greie dette på under ett minutt. Versjon B (TMT B) fanger opp evnen til delt oppmerksomhet, tempo og eksekutiv funksjon. Testen består i å trekke linjer mellom vekselsvis tall og bokstaver og er derfor mer påvirkelig av utdanningsnivå og eventuelle lese- og skrivevansker (dysleksi og fremmedspråklige). En alternativ test er da ***colortrails*** hvor pasienten trekker streker mellom tall i stigende rekkefølge, men med vekselsvis rosa eller gul farge. Evnen til delt oppmerksomhet viser sammenheng med kjøreferdighet, og testen anbefales derfor brukt ved vurdering av kognitiv egnethet for billøjoring. Personer på 80 år skal greie TMT B på under tre minutter.

Biomarkører

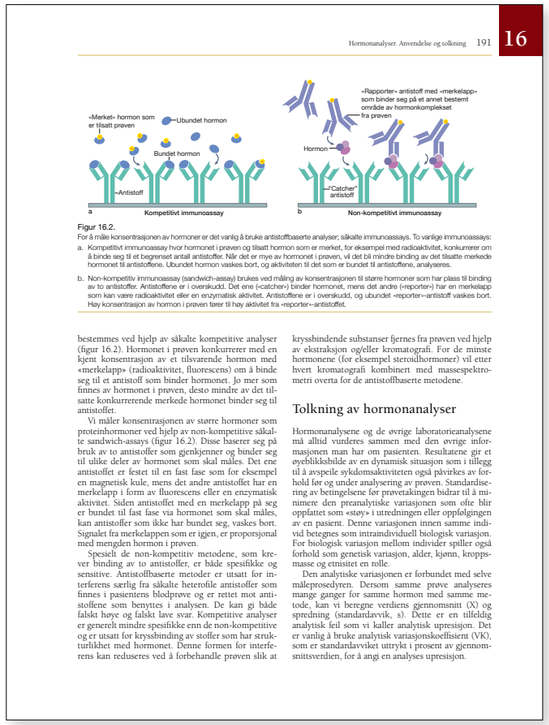
Biomarkører er nyttige for å styrke en klinisk diagnose og avdekke mulige reversible årsaker til en kognitiv svikt. Ingen undersøkelser i klinisk bruk i dag er spesifikke for en diagnose, slik at svarene må sees i lys av klinikk.

Blodprøver

En blodprøvescreening hører med i utredningen. Den inkluderer hematologiske prøver, elektrolytter, nyre- og leverfunksjonsprøver, glukose, kolesterol, stoffskifteprøver, bestemmelse av vitamin B12, folat, homocystein og D-vitamin. Unormale verdier bør om mulig korrigeres, men det er usikkert hvor stor rolle unormale verdier har for utviklingen av sekundær demens.

Spinalvæskeundersøkelser

Lavt nivå av beta-amyloid i spinalvæsken kan være et av de første tegnene på AD og reflekterer inverst mengden av amyloid i hjernen. Hos noen kan man måle lave verdier flere år før de kliniske symptomene



Hormonanalyser. Anvendelse og tolkning 191 16

Figur 16.2.
For å måle konsentrasjonen av hormoner er det vanlig å bruke antistoffbaserte analyser; såkalte immunoassays. To vanlige immunoassays:

a. Kompetitivt immunoassay hvor hormonet i prøven og tilsatt hormon som er merket, for eksempel med radioaktivitet, konkurrerer om å binde seg til et begrenset antall antistoffer. Når det er mye av hormonet i prøven, vil det bli mindre binding av det tilsatte merkede hormonet til antistoffene. Ubundet hormon vaskes bort, og aktiviteten til det som er bundet til antistoffene, analyseres.

b. Non-kompetitiv immunoassay (sandwich-assay) brukes ved måling av konsentrasjonen til større hormoner som har plass til binding av to antistoffer. Antistoffene er i overskudd. Det ene («catcher») binder hormonet, mens det andre («reporter») har en merkelapp som kan være radioaktivitet eller en enzymatisk aktivitet. Antistoffene er i overskudd, og ubundet «reporter»-antistoff vaskes bort. Høy konsentrasjon av hormon i prøven fører til høy aktivitet fra «reporter»-antistoffet.

bestemmes ved hjelp av såkalte kompetitive analyser (figur 16.2). Hormonet i prøven konkurrerer med en kjent konsentrasjon av et tilsvarende hormon med «merkelapp» (radioaktivitet, fluorescens) om å binde seg til et antistoff som binder hormonet. Jo mer som finnes av hormonet i prøven, desto mindre av det tilsatte konkurrerende merkede hormonet binder seg til antistoffet.

Vi måler konsentrasjonen av større hormoner som proteinhormoner ved hjelp av non-kompetitive såkalte sandwich-assays (figur 16.2). Disse baserer seg på bruk av to antistoffer som gjenkjenner og binder seg til ulike deler av hormonet som skal måles. Det ene antistoffet er festet til en fast fase som for eksempel en magnetisk kule, mens det andre antistoffet har en merkelapp i form av fluorescens eller en enzymatisk aktivitet. Siden antistoffet med en merkelapp på seg er bundet til fast fase via hormonet som skal måles, kan antistoffer som ikke har bundet seg, vaskes bort. Signalet fra merkelappen som er igjen, er proporsjonal med mengden hormon i prøven.

Spesielt de non-kompetitiv metodene, som krever binding av to antistoffer, er både spesifikke og sensitive. Antistoffbaserte metoder er utsatt for interferens særlig fra såkalte heterofile antistoffer som finnes i pasientens blodprøve og er rettet mot antistoffene som benyttes i analysen. De kan gi både falskt høye og falskt lave svar. Kompetitive analyser er generelt mindre spesifikke enn de non-kompetitive og er utsatt for kryssbinding av stoffer som har strukturlikhet med hormonet. Denne formen for interferens kan reduseres ved å forbehandle prøven slik at krysssbindende substanser fjernes fra prøven ved hjelp av ekstraksjon og/eller kromatografi. For de minste hormonene (for eksempel steroidhormoner) vil etter hvert kromatografi kombinert med massespektrometri overta for de antistoffbaserte metodene.

Tolkning av hormonanalyser

Hormonanalysene og de øvrige laboratorieanalysene må alltid vurderes sammen med den øvrige informasjonen man har om pasienten. Resultatene gir et øyeblikksbilde av en dynamisk situasjon som i tillegg til å avspeile sykdomsaktiviteten også påvirkes av forhold før og under analysering av prøven. Standardisering av betingelsene før prøvetakingen bidrar til å minimere den preanalytiske variasjonen som ofte blir oppfattet som «støy» i utredningen eller opplølgingen av en pasient. Denne variasjonen innen samme individ betegnes som intraindividuell biologisk variasjon. For biologisk variasjon mellom individer spiller også forhold som genetisk variasjon, alder, kjønn, kroppsmasse og etnisitet en rolle.

Den analytiske variasjonen er forbundet med selve måleprosedyren. Dersom samme prøve analyseres mange ganger for samme hormon med samme metode, kan vi beregne verdiens gjennomsnitt ($\bar{X}$) og spredning (standardavvik, s). Dette er en tilfeldig analytisk feil som vi kaller analytisk upresisjon. Det er vanlig å bruke analytisk variasjonskoeffisient (VK), som er standardavviket uttrykt i prosent av gjennomsnittsverdien, for å angi en analyses upresisjon.

Bind 2 av indremedisin

Bind 2 inneholder seksjoner om Kardiologi, Lungemedisin, Nyremedisin og Geriatri. Det er en omfattende seksjon om kardiologi på hele 155 sider med et stort billedmateriale, som også inneholder et kapittel om Hjerneslag og transitorisk iskemisk anfall (TIA) skrevet av Bernt Indredavik.

Selv om seksjonen om Geriatri er den korteste i sidetall, er den innholdsrik, velskrevet og lærerik, med kapitler om Demens, Delirium, Polyfarmasi hos eldre, Fall og falltendens og et innledende kapittel om Klinisk undersøkelse og utredning. I kapitlet om demens, skrevet av Anne-Brita Knapskog og Knut Engedal, er det blant annet en pratisk og lett tilgjengelig oversikt over de viktigste testene som er i bruk for kartlegging av kognitiv funksjon

Takk til alle bidragsyterne!

Som fagredaktører retter vi først og fremst en stor takk til bidragsyterne – mer enn 100 av vårt lands fremste indremedisinere har delt av sin kunnskap og erfaring og bidratt til et læreverk vi håper og tror vil være av nytte for mange. Og vi er selvfølgelig svært takknemlige overfor Forlaget Vett & Viten som tok initiativet til boken og som med sin satsning bidrar til et virkelig løft for norsk indremedisin.

Knut E. A. Lundin ny president i European Society for Study of Coeliac Disease

Redaksjonen gratulerer professor Knut Lundin med dette vervet og foretar i denne forbindelse et lite intervju med professoren.

Hvor vanlig er sykdommen cøliaki og hva er de kliniske kjennetegnene?

Cøliaki er en meget vanlig sykdom som rammer 1-2 % av den «vestlige befolkning», dette innebærer alle befolkninger av Caucasoid opphav inkludert det indiske subkontinent. Den ser også ut å være vanlig i deler av Kina og andre deler av Asia. Det er ukjent hva som utløser sykdommen, virusinfeksjon(er) er mistenkt, men det er gluten fra hvete, rug og bygg som driver denne kroniske sykdommen. Hovedtegnene på sykdommen er jernmangel, «noe med magen» og uvanlig tretthet. Sykdommen diagnostiseres hos voksne ved at man viser typiske forandringer i biopsier fra duodenum, serumprøve på IgA mot enzymet vevstransglutaminase og/eller deamidert gliadin peptid er viktige støttespillere. Behandlingen består i å gå over til et glutenfritt kosthold.

Hva var bakgrunnen for å opprette en europeisk forening for cøliakiforskning?

Selv om cøliaki er en viktig og vanlig sykdom, og det er et stort vitenskapelig felt med 23 000 treff i PubMed (søkeord: celiac disease), har feltet ligget etter når det gjelder profesjonelle organisasjoner innen voksen-gastroenterologi. Cøliaki blant barn og leger med interesse for sykdommen har sin organisasjon European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatalogy and Nutrition (ESPGHAN www.espghan.org). Det var først i Oslo i 2011 at det ble etablert en internasjonal forening for cøliaki; International Society for Study of Celiac Disease (www.isscd-global.org). Denne organisasjonen ble dannet under 14th International Symposium on Coeliac Disease som da ble arrangert av Ludvig Sollid og meg.

En europeisk forening er viktig fordi vi ønsker å bli en del av vår store europeiske gastroorganisasjon kalt United European Gastroenterology (UEG www.ueg.eu). Derfor ble European Society for Study of Celiac Disease (ESSCD) startet i 2015. Professor Chris Mulder fra Amsterdam ble da valgt som president, jeg tok over vervet i oktober 2017.

Hva er dine visjoner for det videre arbeidet i denne foreningen?

Foreningen står foran store oppgaver i å bygge en organisasjon som kan fremme cøliakisaken i Europa. Det er mye som skal gjøres med finansiering, sekretariat, nyhetsbrev, rekruttering av medlemmer etc. Men vi som har startet har en klar visjon med at god pasientbehandling bygger på en god struktur blant profesjonelle. Dette innebærer utdannelse av helsepersonell, ikke minst i europeiske land med langt mindre kunnskap enn i Norge, og det innebærer forskning. Foreningen er allerede aktiv innen utviklingen av det faglige programmet på UEGW. Vi ser at interessen for sykdommen er stadig økende. Og «gluten-spørsmålet» fanger jo stor interesse blant publikum!

Takk for meg!

Åtte år som leder for dyktige norske indremedisinere er over, og litt vemodig er det jo! Norsk indremedisinsk forening (NIF) får en dyktig, ny leder i Kåre Birkeland, og har hele tiden hatt et kompetent styre, det trenger vi. Hva har vært hovedsakene i disse åtte årene?

Hanne Thürmer, tidligere leder i Norsk indremedisinsk forening (NIF)

Hovedsakene disse åtte årene

Mange har bidratt i arbeidet - jeg skal ikke ha æren for dette alene. Vi i styret i NIF har vært et godt lag. Mye smått og stort krever oppmerksomhet, men det er noe som har tatt mer krefter og engasjement og som jeg vil nevne her:

1. Vi har **gjenreist respekten og omdømmet til indremedisin** som relevant fag og hovedspesialitet. Breddekompetanse er fortsatt viktig. Jeg har kalt indremedisineren «**pasientens fastlege på sykehus**» og tror det gir et godt bilde av hva indremedisinere gjør og bør være – også i fremtiden.

2. Vi har **jobbet for at innholdet i lokalsykehusenes akuttfunksjon skal bevares;** Hovedregelen må være minimum akutt kirurgi, akutt indremedisin, anestesi og 24-timers tilgang på laboratorietjenester og billeddiagnostikk. Lokalsykehus der indremedisinere er alene uten kirurgisk kompetanse har vi argumentert mot. Noen unntak der det er kort vei til kirurgi kan være mulige, men ikke som en modell i distriktene i Norge. Uten kirurgi settes indremedisinere i en vanskelig faglig situasjon.

3. Vi har **jobbet for en god spesialitetsstruktur og spesialistutdanning:** Vi har fått vår egen indremedisinske hovedspesialitet, og utarbeidet læringsmål og læringsaktiviteter for den. Alle LIS2 skal ha felles del 2 i indremedisin. Dette sikrer en felles basiskunnskap og vaktkompetanse. De åtte grenforeningene blir egne hovedspesialiteter, i tillegg kommer den nye Akutt- og Mottaksmedisin og vår egen Indremedisin. Vi blir altså 10 hovedspesialiteter som deler en felles Del 2. Vi må stå sammen om en stor utdanningsoppgave.

4. **Indremedisineren** som vårt eget tidsskrift ble etablert av forrige leder, Knut Lundin. Bladet har hatt to redaktører i min periode, Svein Ødegård og Stephen Hewitt. Bladet **har utviklet seg og er svært populært og anerkjent blant medlemmene.**

Velkommen til den 4. nasjonale konferanse om hjertet og hjernen som skal holdes 15 og 16. februar 2018, Oslo Kongressenter, Folkets Hus.

Hjertet og hjernen er uløselig knyttet til hverandre. Minst 25 % av alle hjerneinfarkter er forårsaket av embolier (blodpropper) fra hjertet, oftest på grunn av atrieflimmer. Mange hjerneinfarkter med uavklart årsak ("kryptogen etiologi") skyldes trolig også atrieflimmer eller annen hjertesykdom. Motsatt kan hjerneslag påvirke og utløse alvorlige hjertearytmier.

Hjerteinfarkt og hjerneslag er to av de aller hyppigste årsakene til varig uførhet og død i Norge. Hvert år rammes rundt 30 000 nordmenn av hjerteinfarkt eller hjerneslag. Veldig mange flere må leve med alvorlige senskader. Hjerneslag er dessuten den direkte eller medvirkende årsak til rundt halvparten av alle demenstilfeller.

Det kommer stadig nye undersøkelses- og behandlingsmetoder innen fagfeltet, og det er derfor på tide at vi igjen kommer sammen for å lære av hverandre.

Jeg håper konferansen blir en god arena for å samle sentrale faggrupper til felles oppdatering, diskusjon og sosial interaksjon. Det er lagt opp til et omfattende faglig program som skal dekke de viktigste felter innen: profylakse, atrieflimmer, nye norske retningslinjer for forebygging av hjertesykdom, intervensjonskardiologi og forebygging av hjerneslag, aterosklerose, hjertesykdom og risiko for hjerneslag, hjertet og hjernen i det prehospitale rom, diagnostisering og behandling av koronarsykdom, akutt hjerneslagbehandling, cerebrovaskulær sykdom hos kvinner: hva er annerledes? samt hjerterehabilitering og rehabilitering etter hjerneslag. Et fullstendig program og påmelding finnes på **www.hjertetoghjernen.no**

Torsdag 15. februar		
08.00- 08.50	Registrering og kaffe	
08.50-09.00	Velkommen	Helsedirektør Bjørn Guldvog
Sesjon 1: 09:00 – 10.30	Profylakse: Diett, livsstil, diabetes, hypertensjon og lipider	
	Ordstyrer: Professor Serena Tonstad og Leder for NSFs faggruppe for diabetessykepleiere Elsa Orvik	
	Livsstilsendringer og risiko for kardiovaskulær sykdom	Professor Serena Tonstad
	Diabetes og kardiovaskulær sykdom: Risikovurdering og nye behandlingsmuligheter	Professor Trond Jenssen
	Skal alle ha medikamentelt behandlet blodtrykk <120 mmHg ?	Professor Sverre Kjeldsen
	Lipider og kardiovaskulær sykdom: Nye lipidsenkende midler	Overlege Kjell Erik Arnesen
10.30-11.00	Kaffe og utstilling	
Sesjon 2: 11.00-12.30	Aterosklerose og sekundærprofylakse	
	Ordstyrer: Førsteamanuensis Ole Morten Rønning og Styremedlem, NSFs faggruppe for nevrosykepleiere, Elisabet W. Christiansen	
	Aterosklerose og inflammasjon	Overlege Mona Skjelland
	Sekundærprofylakse etter hjerneinfarkt og transitorisk iskemisk anfall	Førsteamanuensis Ole Morten Rønning
	Anti-trombotisk behandling hos pasienter med kronisk koronarsykdom: Nye behandlingsmuligheter	Overlege Bjørn Bendz
	Den norske carotis studien	Overlege Knut E. Kjørstad
12.30-14.00	Lunsj og utstilling	

Program fortsetter neste side.

Sesjon 3: 14.00- 15.30	Atrieflimmer	
	Ordstyrer: Professor David Russell og Leder for NSFs landsgruppe av kardiologiske sykepleiere, Gunhild Brørs	
	Screening for atrieflimmer: Hvor langt har vi kommet i Norge?	Overlege Steinar Madsen
	Bruk av orale antikoagulantia ved atrieflimmer - hvilken behandling er best for hvilke pasienter?	Overlege Arnljot Tveit
	Bedre forebyggende behandling med NOACs: Hvor er vi nå?	Førsteamanuensis Jan Pål Loennechen
	Hvordan, når og hvilken antidot er aktuell ved behandling med NOAKs?	Professor Per Morten Sandset
15.30-16.00	Kaffe og utstilling	
Sesjon 4: 16.00-17.30	Tverrfaglig Symposium1: Hjerneslag	
	Ordstyrer: Professor Lars Thomassen og Leder for NSFs landsgruppe for slagsykepleie, Marita Lysstad Bjerke	
	Akutt hjerneslagbehandling: Nå og i fremtiden	Professor Lars Thomassen
	Rollen til slagsykepleier- veien fremover	Leder for NSFs landsgruppe for slagsykepleie, Marita Lysstad Bjerke
	Hva er kryptogene hjerneslag og hvordan bør de utredes?	Overlege Anne Hege Aamodt
	Pakkeforløp hjerneslag	Seniorrådgiver Bjørnar Alexander Andreassen, Helsedirektoratet

Fredag 16. februar		
Sesjon 5: 09:00 – 10.30	Tverrfaglig Symposium 2: Hjerteinfarkt	
	Ordstyrer: Professor Rune Wiseth og Nestleder for helsefagarbeidere i Delta, Basse Berger	
	Diagnostisering og behandling av akutt koronarsykdom- en oppdatering	Professor Rune Wiseth
	Sykepleiere i norsk kardiologi: fra pleiefunksjoner til aktiv rolle i behandling og oppfølging	Leder for NSFs landsgruppe av kardiologiske sykepleiere, Gunhild Brørs
	Koronarsykdom hos kvinner: hva er annerledes?	Professor Eva Gerdts
	Nye norske retningslinjer for forebygging av hjertesykdom	Overlege Steinar Madsen
10.30-11.00	Kaffe og utstilling	
Sesjon 6: 11.00-12.00	Hjerneslag: Det prehospitale rom og endovaskulær intervensjonsbehandling	
	Ordstyrer: Overlege Eva Jacobsen og Slagsykepleier Anne-Evy Ødegård, Slagenheten, Sykehuset Østfold Kalnes	
	Hjertet og hjernen i det prehospitale rom	Avdelingsoverlege Hans Julius Heimdal
	Endovaskulær reperfusjonsbehandling ved akutt hjerneinfarkt per 2018	Overlege Eva Jacobsen
	Hvordan bør trombektomi bygges ut i Norge og hva trengs på det enkelte intervensjonssenter?	Overlege Christian G Lund
12.00-13.30	Lunsj og utstilling	
Sesjon 7: 13.30-14.30	Hjerterytmeforstyrrelser: invasiv behandling	
	Ordstyrer: Førsteamanuensis Peter Moritz Schuster og Intensiv sykepleier, Avdeling for hjertesykdommer, Akershus Universitetssykehus, Jesper Ravn	
	Ablasjonsbehandling ved AF: indikasjoner, resultater og komplikasjoner	Førsteamanuensis Peter Moritz Schuster
	Antikoagulasjonsbehandling ved ablasjon og konvertering	Overlege Ole-Gunnar Anfinsen
	Intervensjonskardiologi og forebygging av hjerneslag (LAAO, PFOO)	Overlege Lars Aaberge
14.30-15.00	Kaffe og utstilling	
Sesjon 8: 15.00-17.00	Tverrfaglig Symposium 3 Rehabilitering	
	Ordstyrer: Førsteamanuensis Frank Becker og Leder i Oslo området, Norsk Fysioterapeutforbund, Karianne Bruun Haugen	
	Tverrfaglig samarbeid – grunnlaget for god slagrehabilitering	Førsteamanuensis Frank Becker
	Hjerterehabilitering i Norge	Overlege Jostein Grimsmo
	Cerebrovaskulær kognitiv svikt og demens: diagnostikk og behandling	Overlege Hege Ihle-Hansen
	Rehabilitering etter hjerneslag: fysioterapeutens rolle	Fysioterapeut Charlotta Hamre
	Psykososial rehabilitering etter Hjerneslag	Professor i ergoterapi Unni Sveen
	Fatigue og depresjon etter hjerneslag	Professor i klinisk sykepleie Grethe Eilertsen

Eliquis «Bristol-Myers Squibb, Pfizer» ***Antitrombotisk middel.*** ATC-nr.: B01A F0

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), titandioksid (E 171). 5 mg: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: *Tabletter 2,5 mg og 5 mg:* Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder ≥75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse ≥II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av 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 behandling 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:* Ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon uten andre kriterier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt) er dosejustering ikke nødvendig. Men ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og serumkreatinin ≥133 µmol/liter forbundet med alder ≥80 år eller kroppsvekt ≤60 kg, er dosereduksjon nødvendig, 2,5 mg 2 ganger daglig anbefales. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 15-29 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. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med Cl_{CR} <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. *Doseredeksjon 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 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 epiduralkateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Innlagt epidural eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av apiksaban. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. 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 leverfunksjonstest. *Hoftebruddskirurgi:* Ingen data foreligger, og bruk er ikke anbefalt. *Laboratorieparametre:* Små og varierende forandringer i koagulasjonstester ved forventet terapeutisk dose. *Hjelpestoffer:* Inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, 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 C_{max} 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 forbundet 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. **Gravididet, 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: Nesebløding. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Blødninger etter operasjon (inkl. hematom etter operasjon, sårblødning, hematom på punksjonssted og blødning 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. Muskelskjelettsystemet: 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: Nesebløding. 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: Nesebløding. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Kontusjon. *Mindre vanlige (≥1/100 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. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Potent, oral, reversibel, direkte og meget selektiv aktiv hemmer av faktor Xa. Krever ikke antitrombin III for antitrombotisk aktivitet. *Virkningsmekanisme:* Hemmer fritt og trombebundet faktor Xa, og protrombinaseaktivitet. Ingen direkte effekter på blodplateaggregasjon, men hemmer indirekte trombinindusert blodplateaggregasjon. Hindrer generering av trombin og utvikling av blodpropp ved å inhibere faktor Xa. Antitrombotisk effekt i forebygging av arterielle og venøse tromboser ved doser som bevarte hemostasen er vist i dyremodeller. *Absorpsjon:* Absolutt biotilgjengelighet er tilnærmet 50% for doser opptil 10 mg. Absorberes raskt med C_{max} etter 3-4 timer. Lineær farmakokinetikk med doseproporsjonale økninger med eksponering for orale doser opptil 10 mg. Oppløsningsbegrenset absorpsjon med begrenset biotilgjengelighet ved doser ≥25 mg. *Proteinbinding:* Ca. 87%. *Fordeling:* Vd ca. 21 liter. *Halveringstid:* Ca. 12 timer. *Metabolisme:* Flere eliminasjonsveier. Metaboliseres i hovedsak via CYP3A4/5 med mindre bidrag fra CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2. Hoveddelen av legemiddelrelatert komponent i humant plasma er uendret apiksaban uten sirkulerende metabolitter. Apiksaban er substrat for transportproteiner, P-gp og brystkreft resistensprotein (BCRP). *Utskillelse:* Ca. 25% gjenfinnes som metabolitter, størsteparten i feces. Total clearance er ca. 3,3 liter/time. Utskillelse via nyrene står for ca. 27% av total clearance. Utskilles også via galle og direkte fra tarmen. **Pakninger og priser:** ***2,5 mg:*** 10 stk.[1] (blister) kr 167,10. 20 stk.[1] (blister) kr 302,70. 60 stk.[1] (endose) kr 803,00. 168 stk.[1] (blister) kr 2171,90. ***5 mg:*** 14 stk.[2] (blister) kr 221,40. 28 stk.[2] (blister) kr 406,80 . 56 stk.[2] (blister) kr 752,30 . 100 stk.[2] (endose) kr 1310,00. 168 stk.[2] (blister) kr 2171,90. 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 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
-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: 24.02.2017

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

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

MED ELIQUIS® KAN DU OPPNÅ BEGGE DELER

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

Se fullstendig ordlyd i SPC[1]

PP-ELI-NOR-0776. AD:15.05.2017 432NO17PR04538-01

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]

Referanser:
1. ELIQUIS preparatomtale 16.02.17
2. Granger CM et.al. N Engl J Med 2011; 365:981-92.

Bristol-Myers Squibb Pfizer