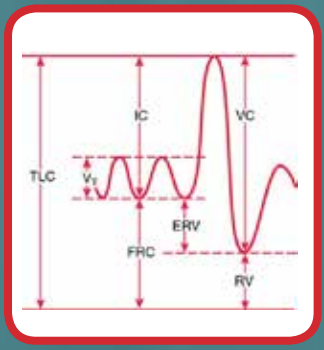
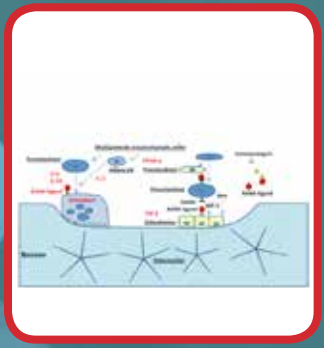
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 2 • 2018

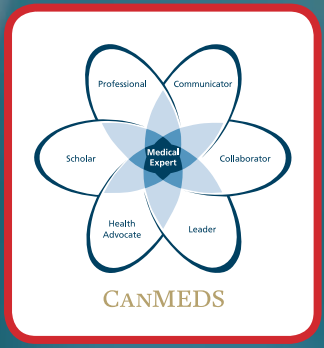
Screening for atrieflimmer



Vektreduksjon og lungefunksjon
s. 14



Steroidindusert osteoporose
s. 20



Hva er fremtiden for generell indremedisin?
s. 34

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

PRADAXA® -

EN VELDOKUMENTERT SIKKERHETSPROFIL.[1,2] EN ANTIDOT NÅR DET TRENGS.[3]

Pradaxa er indisert bl.a. til pasienter med ikke-klaffeassosiert AF og minst én tilleggsrisikofaktor. Det er viktig å fortsatt håndtere blødningsfaren ved Pradaxa, med riktig dose til riktig pasient. Pradaxa skal ikke brukes hos pasienter med kunstig hjerteklaff eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Fravær av antitrombotisk behandling eksponerer pasientene for tromboserisiko på grunn av deres underliggende sykdom eller tilstand. Følg viktige forsiktighetsregler og kontraindikasjoner i SPC.

Pradaxa® dabigatran etexilate

1. Pradaxa SPC kap. 4.4 (28.01.16) **2.** Connolly SJ, Michael MD, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. NEJM 2009 Sep 17;361:1139-1151 [Erratum: NEJM 2010 Nov 4;363:1875-1876 and NEJM 2014 Oct 9;371(15):1464-1465] **3.** Praxbind SPC kap. 4.4.

PRA180605

Pradaxa *«Boehringer Ingelheim»* ***Antitrombotisk middel.*** ATC-nr.: B01A E07 **C T**

KAPSLER, harde 75 mg, 110 mg og 150 mg: *Hver kapsel inneh.:* Dabigatraneteksilat (som mesilat) 75 mg, resp. 110 mg og 150 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Alle styrker: Jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). 110 mg og 150 mg: Indigokarmin (E 132). **Indikasjoner:** *110 mg og 150 mg:* Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, som tidligere slag eller TIA, alder ≥75 år, hjertesvikt NYHA klasse ≥II, diabetes, hypertensjon. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne. *75 mg og 110 mg:* Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. **Dosering:** Før dabigatraneteksilatbehandling startes, må nyrefunksjonen undersøkes for alle pasienter ved å beregne CICR for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR <30 ml/minutt). ***Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer:*** *Voksne:* Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig. ***Behandling av DVT og LE, og forebygging av residiverende DVT og LE (DVT/LE):*** *Voksne:* Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig etter behandling med parenteralt antikoagulantium i minst 5 dager. Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødning. ***Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE:*** *Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales:* 1 kapsel à 110 mg 2 ganger daglig er anbefalt til eldre (≥80 år) og pasienter som samtidig bruker verapamil (verapamil og Pradaxa tas til samme tid). *For følgende pasienter bør man velge dosering 300 mg eller 220 mg basert på individuell vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning:* Pasienter 75-80 år, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CICR 30-50 ml/minutt), gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal refluksykdom, andre pasienter med økt blødningsrisiko. *Pasienter med økt blødningsrisiko:* Nøye klinisk observasjon (tegn til blødning og anemi) anbefales i hele behandlingsperioden og dosejusteringer kan gjøres individuelt. *Overgang til parenteralt antikoagulantium:* Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte til parenteralt antikoagulantium. *Overgang fra parenteralt antikoagulantium:* Seponer parenteralt antikoagulantium og start dabigatraneteksilat 0-2 timer før neste dose parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). *Overgang til vitamin K-antagonist (VKA, f.eks. warfarin):* CICR ≥50 ml/minutt, VKA startes 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat. CICR ≥30-<50 ml/minutt, VKA startes 2 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Siden dabigatran kan påvirke INR, vil INR bedre reflektere VKAs effekt først etter at Pradaxa har vært seponert i minst 2 dager. *Overgang fra VKA (f.eks. warfarin):* VKA bør seponeres og dabigatraneteksilat kan tas når INR er <2. *Konvertering av atrieflimmer:* Pasienten kan behandles med dabigatraneteksilat i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. *Kateterablasjon for atrieflimmer:* Seponering av Pradaxa er ikke nødvendig. ***Primær forebygging av VTE ved ortopedisk kirurgi:*** *Voksne:* Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt 110 mg kapsel, og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 10 dager (kneprotesekirurgi) eller 28-35 dager (hofteprotesekirurgi). Behandlingsstart bør utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler 1 gang daglig. *Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales:* 150 mg (2 kapsler à 75 mg) 1 gang daglig er anbefalt til eldre (>75 år), pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CICR 30-50 ml/minutt) og ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil (Pradaxa tas samtidig med disse legemidlene). Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt 75 mg kapsel, og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 10 dager (kneprotesekirurgi) eller 28-35 dager (hofteprotesekirurgi). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av verapamil, bør det vurderes å redusere doseringen av dabigatraneteksilat til 75 mg daglig. *Overgang til parenteralt antikoagulantium:* Det anbefales å vente 24 timer fra siste dose før bytte fra dabigatraneteksilat til parenteralt antikoagulantium. Overgang fra parenteralt antikoagulantium: Seponer parenteralt antikoagulantium og start dabigatraneteksilat 0-2 timer før neste dose parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt nyrefunksjon (alle indikasjoner):* Dosereduksjon er anbefalt ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Under behandling må nyrefunksjonen følges der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen); ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter >75 år, minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor). *Barn og ungdom <18 år (alle indikasjoner):* Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. *Eldre >75 år (alle indikasjoner):* Dosereduksjon er anbefalt. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor). **Tilberedning/Håndtering:** Riv av en enkelt blister (endose) av blisterarket langs den perforerte linjen. Trekk av aluminiumsfolien og ta ut kapselen, den skal ikke trykkes ut gjennom folien. Folien skal kun trekkes av rett før administrering. **Administrering:** Kan tas med eller uten mat. Skal svelges hele med et glass vann. Kapslene skal ikke tygges, knuses eller åpnes da inntak av kapselinnholdet alene kan gi økt blødningsrisiko. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} <30 ml/minutt). Aktiv klinisk signifikant blødning. Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig oppstått gastrointestinalsår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne- eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander. Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin, osv.), heparinderivater (fondaparinuks osv.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, apiksaban osv.), unntatt i spesielle situasjoner som bytte av antikoagulasjonsbehandling eller når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentrallt venekateter eller kateter i en arterie åpent. Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen. Samtidig behandling med følgende sterke P-gp-hemmere: Systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og dronedaron. Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling. **Forsiktighetsregler:** Anbefales ikke ved forhøyede leverenzymer >2 × øvre normalverdi. Svært begrenset klinisk erfaring med anbefalt dosering hos pasienter <50 kg eller >110 kg. Dosejustering er ikke nødvendig, men nøye klinisk overvåkning anbefales. *Blødningsrisiko:* Hos eldre ≥75 år er dabigatran forbundet med høyere forekomst av større gastrointestinale blødninger ved dosering 150 mg 2 ganger daglig. Nøye klinisk observasjon (tegn på blødning eller anemi) anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved sykdommer som medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser, trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter, nylig biopsi eller større traumer, bakteriell endokarditt, øsofagitt, gastritt eller gastrointestinal refluks. Særlig forsiktighet ved samtidig administrering med verapamil, amiodaron, kinidin eller klaritromycin, og spesielt ved blødninger og ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Skader, tilstander, prosedyrer og/eller farmakologisk behandling (som NSAID, platehemmere, SSRI, SNRI) som signifikant øker risikoen for større blødninger, krever nøye nytte-/risikovurdering. Pradaxa skal kun gis hvis fordelene oppveier blødningsrisikoen. Ved tilleggsfaktorer for blødning kan måling av dabigatrans antikoagulasjonseffekt være nyttig for å avdekke for stor eksponering. INR-test er upålitelig hos pasienter som behandles med dabigatran og bør derfor ikke utføres. ECT, dTT og aPTT kan gi nyttig informasjon, men resultatene bør tolkes med forsiktighet pga. variabilitet mellom testene. Ved alvorlige blødninger må behandlingen seponeres og blødningsårsaken undersøkes (se Overdosering/forgiftning for bruk av antidot). Legemidler som øker blødningsrisikoen bør ikke brukes samtidig med eller må brukes med forsiktighet sammen med dabigatran. Ved utvikling av akutt nyresvikt må dabigatran seponeres. Bruk av fibrinolytiske preparater til behandling av akutt iskemisk slag kan overveies hvis dTT, ECT eller aPTT ikke overstiger øvre normalgrense ifht. lokale referanseverdier. Plasmakonsentrasjonene av dabigatraneteksilat kan øke ved samtidig bruk av svake til moderate P-gp-hemmere (f.eks. verapamil, amiodaron, posakonazol, kinidin og tikagrelor), nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 30-50 ml/minutt) eller alder ≥75 år - for dosejustering, se Dosering. *Kirurgi og intervensjoner:* Pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep eller invasive prosedyrer er utsatt for økt blødningsrisiko, og det kan være behov for midlertidig seponering. Forsiktighet bør utvises når behandlingen blir midlertidig seponert da utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid ved nedsatt nyrefunksjon. Ved behov for akutt kirurgi/intervensjon bør behandling avbrytes minst 12 timer før inngrepet, hvis mulig. Hvis inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko avveies mot behovet for akutt intervensjon. Den spesifikke antidoten idarusizumab kan gis dersom rask reversering av antikoagulasjonseffekten er påkrevet. Behandling med dabigatran kan gjenopptas 24 timer etter administrering av idarusizumab dersom pasienten er klinisk stabil og adekvat hemostase er etablert. Hvis mulig, bør behandling avbrytes minst 24 timer før planlagte invasive eller kirurgiske prosedyrer. Hos pasienter med økt blødningsrisiko eller ved større inngrep, bør det vurderes å avbryte behandlingen 2-4 dager før kirurgi. *Spinal-/epiduralanestesi, lumbalpunksjon:* Økt risiko for spinal eller epidurale hematomer kan forekomme ved traumatiske eller gjentatte punksjoner og ved bruk av epidurallkateter over lengre tid. 1. dose bør administreres minimum 2 timer etter at kateteret er fjernet. Det kreves hyppig observasjon for nevrologiske tegn og symptomer. Pasienter med høy risiko for død knyttet til kirurgisk inngrep og med risikofaktorer for tromboembolske hendelser bør behandles med forsiktighet, da det foreligger begrensede sikkerhets- og effektdata. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se B01A E07. Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere: Ingen/begrenset erfaring med følgende behandlinger som kan gi økt blødningsrisiko ved samtidig bruk med dabigatraneteksilat: Ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin og heparinderivater, (fondaparinuks, desirudin), trombolytiske legemidler og vitamin K-antagonister, rivaroksaban eller andre orale antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere som GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dekstran og sulfinpyrazon. Ufraksjonert heparin kan likevel administreres i doser nødvendig for å bevare et åpent sentrallt vene- eller arterikateter. Samtidig bruk av platehemmere, ASA eller klopidogrel, kan gi økt risiko for større blødninger. NSAID: NSAID gitt som korttids smertebehandling gir ikke økt blødningsrisiko, men ved kronisk bruk kan blødningsrisikoen øke. Blødningsrisikoen kan være økt ved samtidig bruk av dabigatraneteksilat og SSRI eller SNRI. Dabigatraneteksilat er substrat for efflukstransportproteinet P-gp. Samtidig administrering med P-gp-hemmere (amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin og tikagrelor) forventes å gi økt dabigatranplasmakonsentrasjon. For dosejustering ved samtidig bruk med amiodaron, verapamil og kinidin, se Dosering. Forsiktighet må utvises og nøye klinisk observasjon (tegn til blødning eller anemi) er påkrevd, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon. Lang halveringstid for amiodaron gir mulighet for vedvarende interaksjon i uker etter amiodaronseponering. Posakonazol hemmer P-gp til en viss grad og forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling. Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, itrakonazol, ciklosporin og dronedaron er kontraindisert. Samtidig behandling med takrolimus anbefales ikke. Samtidig bruk av P-gp-induktorer som rifampicin, johannesurt (prikkperikum), karbamazepin eller fenytoin reduserer dabigatrankonsentrasjonen og bør unngås. Proteasehemmere inkl. ritonavir (som påvirker P-gp), er ikke undersøkt og samtidig behandling anbefales ikke. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Begrensede data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Mulig risiko for mennesker er ukjent. Kvinner i fertil alder bør unngå graviditet under behandling. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. *Amming:* Ingen kliniske data. Amming bør avbrytes under behandling. *Fertilitet:* Ingen tilgjengelige humane data. **Bivirkninger:** Vanligst rapportert er blødninger som forekommer hos ca. 14% av pasientene som er korttidsbehandlet for elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, 16,6% av pasienter med atrieflimmer behandlet for forebyggelse av slag og systemisk emboli og hos 14,4% av pasienter behandlet for DVT/LE. Større eller alvorlige blødninger kan forekomme og, uavhengig av lokalisasjon, være invalidiserende, livstruende eller fatale. Slike hendelser er imidlertid lite rapportert i kliniske studier. ***Forebygging av primær VTE etter hofte- eller kneprotesekirurgi:*** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Redusert hemoglobin. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Anemi, redusert hematokrit. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, diaré, kvalme, rektal blødning, blødning fra hemoroider, oppkast. Hjerte/kar: Hematom, blødning fra sår. Hud: Hudblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Lever/galle: Forhøyet ALAT/ASAT, økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Luftveier: Epistakse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. Øvrige: Blødning ved sår, postoperativt hematom, postoperativ blødning, postoperativ væskeing, sårsekresjon. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, dyspepsi, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal refluksykdom, dysfagi. Hjerte/kar: Blødning. Immunsystemet: Utslett, pruritus, anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blodig væsking, blødning ved innsnittstedet, anemi postoperativt, sårdrenering, postoperativ drenering. Ukjent frekvens: Immunsystemet: Bronkospasme. ***Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer:*** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, abdominalsmerte, diaré, dyspepsi, kvalme. Hud: Hudblødning. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Redusert hemoglobin, trombocytopeni. Gastrointestinale: Rektal blødning, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal refluksykdom, oppkast, dysfagi. Hjerte/kar: Hematom, blødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, utslett, pruritus. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester, forhøyet ALAT eller ASAT, økte leverenzymer. Luftveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Øvrige: Blødning ved sår. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Dysfagi. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blødning ved innsnittstedet. Ukjent frekvens: Blod/lymfe: Redusert hemoglobin, redusert hematokrit. Immunsystemet: Bronkospasme. Lever/galle: Hyperbilirubinemi. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Høyere doser enn anbefalt gir økt blødningsrisiko. *Behandling:* Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Adekvat diurese må opprettholdes. Passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon bør vurderes. Når rask reversering av antikoagulasjonseffekten er påkrevet, er antidoten idarusizumab (Praxbind) tilgjengelig. Koagulasjonsfaktorkonsentrater eller rekombinant faktor VIIa kan overveies, men data vedrørende klinisk nytte er svært begrenset. Koagulasjonstester kan være upålitelige ved administrering av de foreslåtte koagulasjonsfaktorkonsentratene. Ved trombocytopeni eller ved bruk av langtidsvirkende platehemmere bør administrering av blodplatekonsentrat også overveies. Symptomatisk behandling bør gis utifra klinisk vurdering. Dabigatran kan fjernes ved dialyse. Begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren. *Se Gittinformasjonens anbefalinger: B01A E07.* **Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Dabigatraneteksilat er et småmolekylært prodrug uten farmakologisk aktivitet, som omdannes raskt og fullstendig til dabigatran ved esterasekatalysert hydrolyse i plasma og lever. Hemming av trombin forebygger utvikling av tromber. Dabigatran hemmer fritt trombin, fibrinbundet trombin og trombinindusert plateaggregasjon. Klar korrelasjon mellom plasmakonsentrasjon av dabigatran og grad av antikoagulasjonseffekt. Dabigatran forlenger TT, ECT og aPTT. *Absorpsjon:* Absolutt biotilgjengelighet for dabigatran ca. 6,5%. Absorpsjonen postoperativt er relativt langsom sammenlignet med friske individer og viser en jevn plasmakonsentrasjonstidskurve uten høye topper. C_{max} oppnås 6 timer etter administrering i postoperativ periode. Langsom og forsinket absorpsjon forekom vanligvis bare på operasjonsdagen. De påfølgende dager er dabigatranabsorpsjonen rask og C_{max} oppnås etter 2 timer. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av dabigatran, men forlenger tiden til Cmax med 2 timer. Oral biotilgjengelighet kan øke med 75% etter en enkeltdose og 37% ved steady state, hvis kapselinnholdet inntas alene uten kapselskallet. *Proteinbinding:* 34-35%. *Fordeling:* Vd: 60-70 liter. *Halveringstid:* Plasmakonsentrasjonen av dabigatran viser et bieksponentiell fall med gjennomsnittlig terminal $t_{1/2}$ på 11 timer hos friske eldre, og ca. 12-14 timer etter multiple doser. $T_{1/2}$ er doseuavhengig og forlenget ved nedsatt nyrefunksjon. *Metabolisme:* Dabigatran konjugeres til farmakologisk aktive acylglukuronider. Spor av andre metabolitter er påvist. *Utskillelse:* Hovedsakelig uforandret i urin. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Ikke legg kapslene i pilleesker eller doseringsesker/dosetter, med mindre kapslene kan oppbevares i originalpakningen (blisterpakningen). **Pakninger og priser: 75 mg:** 10 stk.[1] (endose) Pris (kr)[1] 155,10,- 60 stk.[1] (endose)Pris (kr)[1] 740,60,- 110 mg: 10 stk.[2] (endose) Pris (kr)[1] 155,10,- 60 stk.[2] (endose)Pris (kr)[1] 740,60,- 180 stk.[2] (endose) Pris (kr)[1] 2149,40,- 150 mg: 60 stk.[3] (endose) Pris (kr)740,60,- 180 stk.[3] (endose) Pris (kr)[1] 2149,40,- **Refusjonsberettiget bruk:** Forebyggelse av slag og systemisk embo-lisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer slik som tidligere slag eller TIA (transient ischemic attack); alder f.o.m. 75 år, hjertesvikt (f.o.m. NYHA klasse II), diabetes, hypertensjon. **Refusjonskoder:** ICPC K78, ICD I48. **Vilkår:** Ingen. Primærforebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotese-kirurgi eller total kneprotesekirurgi. **Refusjonskoder:** ICPC 20, ICD 20. Vilkår: 136) Refusjon ytes selv om legemidlet skal benyttes i mindre enn 3 mnd. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter. **Refusjonskoder:** ICPC: K93: Lungeemboli. K94: Dyp venetrombose ICD: I26: Lungeemboli. I80: Flebitt og tromboflebitt. I82: Annen emboli og trombose i vener. **Vilkår:** Ingen spesielle. **Sist endret: 26.04.2018. Basert på SPC godkjent av SLV:** 08.01.2018

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheim Norway KS
Postboks 405, 1373 Asker
Tlf 66 76 13 00 pradaxa.no

Indremedisineren

Innhold

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

Maya Bass
Akuttmottaket,
Bærum sykehus,
mctbass@hotmail.com

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. 3 2018	1.9	15.9	15.10
Nr. 4 2018	1.11	15.11	15.12

Annonsepriser

Bakside	17.400	1/1 side	14.200
Omslagsside	15.000	1/2 side	9.500

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

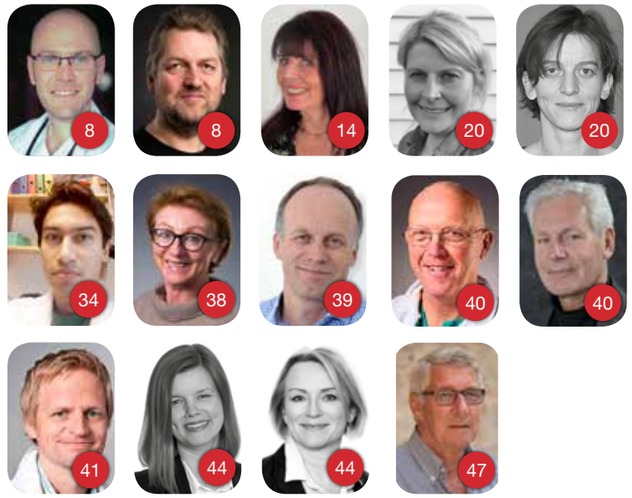
Tema:

Screening for atrieflimmer? 6
Er vektreduksjon bra for lungefunksjonen? 14
Forebygging og behandling av steroidindusert osteoporose 20
Utlysning av foskningsmidler 24
Screening mot tarmkreft i hele Norge 25
Pasientar med blodforgifting måtte vente lenge på antibiotikabehandling 30

Foreningsnytt

Hva er fremtiden for generell indremedisin i Norge? 34
Indremedisinsk høstmøte 18–19. oktober 2018 37
Norsk Selskap for Immunologi 38
Immunologiens Dag på Litteraturhuset 39
- Født sånn eller blitt sånn? Arv og miljø i utvikling av cøliaki 39
- Hva er det med cøliakerne? Hvordan finner vi dem? 40
- Er barnediabetes egentlig en virussykdom? 40
- Tarmbakteriene. Våre samarbeidspartnere. 41
ECIM - Wiesbaden, Tyskland, 30.8–1.9.2018 41
Norske Yngre Indremedisinere 42
Gjør Kloke Valg – En kur mot overdiagnostikk og overbehandling? 44
Norske bidrag i utviklingen av den kunstige nyren 47

Vi retter en stor takk til alle bidragsytere i Indremedisineren nr. 2!



Kjære kolleger!

Solen og varmen har stått på for fullt denne våren, særlig for oss på Østlandet. Det har vært varmt på avdelinger og kontorer, ikke minst i sykehusbygg fra tiden før air-condition ble standard. Og det har gitt en sjelden tidlig sommerfølelse. For de fleste er sommertid godt for kropp, sjel og sinn. Pass da på å få nok drikke og væske i kroppen, og hold konsentrasjonen oppe! Varmen innebærer også helsemessige belastninger for mange, ikke minst våre pasienter, og våre avdelinger fylles sommerstid lett med altfor mange korridorsenger.

Alle kjenner vi situasjonene som kan oppstå i travle akuttmottak og overfylte avdelinger. I Tilsynsmeldingen for akuttmottakene fra Statens helsetilsyn, som vi gjengir i dette nummer, berøres noe av tematikken med overfylte forhold og venting for innlagte pasienter, her med sepsis. Ikke bare oppmuntrende lesning. Men husk også på pasientene etter de har passert mottaket, det tar ofte noe tid før man kommer inn i et normalt ordnet oppfølgingsforløp. Fornyet vurdering og oppfølging av behandlende lege kan være vel så viktig som annen utredning. Med pasientene i fokus, kreves nødvendigvis tett og årvåken oppfølging, spesielt første liggedøgn. Vi har dessverre mange tidstyver i dette.

Med et større fokus på pasienten i sentrum, ser Vikas Sarna for seg en god fremtid for generell indremedisin. Avanserte undersøkelser og høyspesialiserte ferdigheter er ikke nødvendigvis svaret på pasientenes behov. Den engasjerte indremedisiner må fylle et slikt rom, og sikre det gode oppfølgingsløpet. Historiene om pasienter som havner på "feil" post er for mange. I de fleste tilfeller er vår generelle ballast tilstrekkelig, der situasjonene kan håndteres ved å vie tilstrekkelig med tid og oppmerksomhet.

Å se pasienten i sin helhet innbærer å ta hensyn til de flerfoldige problemstillinger, og å veie hva som er viktigst i det aktuelle bildet. Sigrid Rød og Bente Kristin Johansen fra Legeforeningen omtaler i sitt innlegg kampanjen "Gjør kloke valg", igangsatt for å redusere overdiagnostikk og overbehandling. Indremedisinske helhetlige vurderinger under sykehusoppholdet, og i tiden etter, er og blir avgjørende i dette. I denne kampanjen er Norsk geriatrisk forening foreløpig kommet best med av de indremedisinske spesialiteter.

Opphold på en medisinsk avdeling legger ofte premisser for medikamentvalg i tiden fremover. Selv om god behandling er bra, er ikke nødvendigvis enda mer behandling bedre (1). Risikoen øker ofte for bivirkninger, uønskede hendelser og økte kostnader. Initiativet "Less is more" har med et slik bakteppe fått økende oppmerksomhet de siste årene. Medisinske avveininger er ikke bare enkle. Indremedisineren er og blir sentral i en slik sammenheng. Det er verdt å nevne at dette temaet vil vies plass i høstens ECIM-kongress i Wiesbaden, Tyskland, og vi oppfordrer våre lesere å delta. ECIM-kongressene er videre en fin måte å følge med på utviklingen innen de indremedisinske fagområder.

Med sommeren for døren ønsker vi våre lesere gode dager, på arbeid eller i ferie. Vårt mål er at artiklene er relevant lesning hjemme, borte og på jobb. Også i dette nummer er det interessant og god lesning.

Riktig god sommer!

Med vennlig hilsen
Stephen Hewitt
Redaktør

Referanser
1. Grady et al. Less Is More. Arch Intern Med 2010; 170(9): 749.

Kom dere ut!

I skrivende stund er det vår ute, og når dette leses er det forhåpentligvis sommer. Etter en lang og snørik vinter i store deler av landet frister barmark og hyggelige temperaturer til uteliv. Derfor oppfordringen – legg arbeid til side en liten stund og benytt årstiden til å få lys og luft og ikke minst fysisk aktivitet. Inaktivitet er en av de viktigste risikofaktorene for en rekke av våre store kroniske indremedisinske folkesykdommer, ikke minst fedme, type 2 diabetes, hjerte-/karsykdommer og osteoporose. Fysisk aktivitet fremmer god helse og er et viktig og veldokumentert virkemiddel i forebygging og behandling av disse sykdommene. Fysisk inaktivitet regnes som en av de viktigste årsakene til tidlig død i den vestlige verden (1). Fysisk aktivitet er ikke bare tradisjonell trening, men også enhver aktivitet i arbeid og fritid, og ikke minst bevegelse for å komme seg til og fra jobb. Sykling til jobb er heldigvis blitt en kjærkommen anledning til fysisk aktivitet for mange! Relativt nytt er fokuset på å unngå stillesitting – «sitting is the new smoking»!. Ved å avbryte stillesitting fem minutter hver time med lett aktivitet eller simpelthen bare å reise seg opp kan flere risikofaktorer påvirkes gunstig (2,3).

Friluftsliv er den vanligste formen for fysisk aktivitet i Norge, og mer enn 60 prosent av befolkningen oppgir at fysisk aktivitet i naturen og nærmiljøet er den formen for fysisk aktivitet de kunne tenke seg å gjøre mer av i fremtiden. Egenorganisert fysisk aktivitet som friluftsliv når ofte grupper som den organiserte idretten ikke når, og friluftslivsaktiviteter er jevnere fordelt når det gjelder deltakelse i befolkningen. Dette innebærer at deltakelsen i friluftsliv er stor i alle sosiale lag i befolkningen. Satsing på friluftsliv er derfor sentralt i folkehelsearbeidet (4). Så oppfordringen er klar – ikke bare for å redusere egen risiko for fremtidig sykdom, men også som de viktige forbilder vi som leger er for naboer, venner og andre. Kom dere ut!

Men jeg vil også bruke overskriften som oppfordring til noe helt annet – nemlig å komme seg ut fra våre egne arbeidsplasser og fagmiljøer til kongresser, seminarer, møter og andre faglige samlinger. Tradisjonelt har leger vært svært flinke til å møte frem på faglige møter i lunsjtiden, etter arbeidstid på kvelder og i helger og å reise ut på kongress og seminar. Men jeg synes å observere en noe fallende interesse for dette de siste årene, kanskje særlig fra våre yngre kolleger? Det kan ha sammenheng med mange ting, blant annet at flere velger å prioritere andre ting enn faget høyere, at det kan være vanskeligere å få fri og støtte fra arbeidsgiver til kursdeltakelse og begrensninger i industriens finansiering av faglige aktiviteter. Norsk indremedisinsk forening er så heldige at vi kan tilby stipend/økonomisk støtte for indremedisinere som vil reise ut på internasjonale indremedisinske kongresser for faglig påfyll. I dette nummeret av Indremedisineren finner du en annonse for 17th European Congress of Internal Medicine som holdes i Wiesbaden, Tyskland i tiden 30. august – 1. september i år. Jeg oppfordrer sterkt særlig yngre kolleger til å benytte dette gode tilbudet for faglig påfyll og muligheten til å treffe kolleger fra andre deler av verden. ECIM er et møtested for interdisiplinær interaksjon og vil i år særlig fokusere på temaet "The art of managing clinical complexity: An integrated, patient-centred approach". Andre temaer er diagnostikk, forebygging og behandling av metabolsk syndrom og dets komponenter og konsekvenser for hjerte-/karsykdommer og annen komorbiditet. Dessuten belyses kjønns- og aldersrelaterte aspekter av sykdom, digitaliseringen av medisinen og helseøkonomi. Vi har jo ikke hos oss formelle krav til å vedlikeholde spesialitetsgodkjenningene og trenger ikke samle poeng (CMEs) for å beholde godkjenningene. Men det er ikke mindre viktig av den grunn med faglig påfyll fra forskning og fremragende kliniske miljøer utenfor egen institusjon. Så derfor oppfordringen også her: Kom dere ut – for inspirasjon og læring

Kåre Birkeland,
Leder Norsk indremedisinsk forening (NIF)

Referanser
1. Hansen BH et al Helsedirektoratet IS-2367
2. Henson J et al Diabetes Care 2016; 39:130-8
3. Duvivier B et al Diabetologia 2017; 60:490-8
4. Regjeringen. Friluftsliv. Natur som kilde til helse og livskvalitet. Meld.St.18 (2015-16)

Litt om fagartiklene i denne utgaven

Vi har nå kommet til nr. 2 av Indremedisineren i 2018. Som vanlig prøver vi å dekke flere deler av indremedisin gjennom fagartiklene. I dette nummeret tas følgende tema opp:

I den første fagartikkelen tar Trygve Berge og Arnljot Tveit fra Bærum sykehus for seg screening for atrieflimmer gjennom nye metoder for EKG slik som håndholdt 1-avlednings-EKG og drøfter overdiagnostikk og om det er ulemper ved screening. I lys av at atrieflimmer er forholdsvis vanlig i befolkningen, mange har atrieflimmer uten å vite det, og den risiko det kan medføre for å få hjerneslag, hadde det vært ønskelig å kunne oppdage flere som har tilstanden tidligere. Kanskje vil nye diagnostiske hjelpemidler gjøre screening mulig?

Flere husker kanskje historien til Charles Dickens om den meget overvektige gutten Joe som var konstant sulten, rødmusset og alltid falt i søvn mens han utførte oppgaver – det som i dag kalles overvekts-betinget hypoventilasjonssyndrom? I den andre fagartikkelen gjennomgår Anne-Marie Gulbransen betydningen sykelig overvekt har for respirasjonen, og hvor stor positiv betydning vektreduksjon har i forhold til denne. I lys av det økende antall pasienter som sliter med sykelig overvekt, og den betydningen dette kan ha for pusten og helsen, er dette en viktig artikkel om et høyaktuelt tema.

Mange indremedisinere møter pasienter som går på steroider over tid, og mange pasienter er bekymret for å få bivirkninger av steroid behandlingen. I den tredje fagartikkelen gjennomgår Hilde Norlund Waaler og Trine Finnes teamet forebygging og behandling av steroidindusert osteoporose på en grundig og oversiktlig måte. Både forekomst, patogenese, vurdering av bruddrisiko, behandling, oppfølging og internasjonal og norsk veileder for behandlingen gjennomgås. Artikkelen bør med fordel kunne leses av de fleste av leserne – for å få en oversikt eller oppdatering om dette viktige tema.

I den fjerde fagartikkelen følger Anna Lisa Schult, Kristin Ranheim Randel, Ishita Barua med flere opp temaet om screening, men på en annen, forholdsvis vanlig tilstand i befolkningen – nemlig tarmkreft. I artikkelen gjennomgås potensielle fordeler og ulemper med screening for tarmkreft, de to ulike screeningmetodene som finnes, piloprosjektet ved sykehusene i Moss og Bærum og erfaringene og implikasjonene av dette pilotprosjektet for det nasjonale programmet med mer.

I den siste fagartikkelen gjennomgår Statens helsetilsyn funnene som er gjort ved de landsomfattende tilsynene som fylkesmennene har utført sammen med fagrevisorer i forhold til sepsis i perioden 2016 til 2018 ved ulike akuttmottak ved ulike sykehus i landet. Dessverre avdekket de landsomfattende tilsynene at pasienter med livstruende tilstand har måttet vente både to og fire timer før de fikk antibiotikabehandling. Dette er alvorlig og tyder på at det er rom for forbedring. Hvordan er det ved ditt sykehus?

Til sist, vil redaksjonen nok en gang takke artikkelforfatterne for gode fagartikler, og håpe at flere artikkelforfattere vil skrive for oss fremover.

Med vennlig hilsen
Redaksjonen ved
Ole Kristian H. Furulund

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

Screening for atrieflimmer?

Atrieflimmer har fått økt oppmerksomhet de siste årene, men er likevel udiagnostisert hos mange – kanskje så mange som en av tre. Mange mener derfor at man bør gjøre screening av befolkningen for å avdekke atrieflimmer, i den hensikt å forebygge hjerneslag. Det er imidlertid uklart hvem man bør undersøke, med hvilken metode, og hvor lenge eller hyppig man skal ta EKG. Det er også en viss usikkerhet knyttet til om korte episoder med atrieflimmer avdekket ved EKG-screening medfører samme risiko for hjerneslag.

Trygve Berge, lege i spesialisering og doktorgradsstipendiat, Forskningsavdelingen, Bærum sykehus, Vestre Viken HF.
Arnljot Tveit, avdelingssjef, Forskningsavdelingen, Bærum sykehus, Vestre Viken HF og professor II ved institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Trygve Berge

Arnljot Tveit

Økt forekomst av atrieflimmer

Mens man tidligere antok at ca. 1% av den voksne befolkningen hadde kjent atrieflimmer [1], har nyere studier vist at forekomsten mer sannsynlig er 2,5-3,5% [2, 3]. Flere forhold kan bidra til økt forekomst, blant andre: (1) aldring i befolkningen; (2) bedre behandling og overlevelse av andre hjerte- og karsykdommer som disponerer for atrieflimmer; samt (3) økt oppmerksomhet og bevisst-het både i befolkningen og blant helsepersonell [4].

Forekomst i Norge

Vi antar at det er over 100 000 mennesker med kjent atrieflimmer i Norge. Dette anslaget bygger på internasjonale prevalensdata [3], og støttes også av nylig publiserte data fra Reseptregisteret i Norge [5]. I tillegg kan vi anslå at minst 50 000 til har udiagnostisert atrieflimmer. Det er imidlertid stor usikkerhet knyttet til disse tallene. Flere studier har antydet at 25-40% av alle med atrieflimmer er asymptomatiske [6, 7]. Mange av disse forblir dessverre udiagnostisert inntil de rammes av et iskemisk hjerneslag.

Hvorfor lete etter atrieflimmer?

Svenske registerdata har vist at 1/3 av alle med hjerneslag hadde tidligere påvist, eller fikk påvist atrieflimmer, kort tid etter hjerneslaget, og at en svært lav andel brukte antikoagulasjon forut for hjerneslaget [8]. Norsk hjerneslagregister rapporterer at 27% av norske hjerneslagpasienter hadde kjent atrieflimmer, men her regnes kun tilfellene som var kjent ved innleggelse [9]. Selv om atrieflimmer ikke alltid er årsak alene, er det nærliggende å tenke seg at et betydelig antall hjerneslag kunne vært forebygget dersom atrieflimmer ble oppdaget tidligere, og antikoagulasjonsbehandling ble startet.

Det er velkjent at det kan være vanskelig å stille diagnosen hos mange, også de med symptomatisk paroksysmal atrieflimmer, på grunn av anfall med varierende hyppighet og varighet. Selv om registerdata kan tyde på at permanent atrieflimmer har noe høyere risiko for hjerneslag enn paroksysmal atrieflimmer [10, 11], er det likevel anbefalt at alle typer atrieflimmer skal vurderes likt med tanke på risiko for hjerneslag [12]. Både norske og internasjonale retningslinjer anbefaler at antikoagulasjon vurderes hos alle med atrieflimmer etter fylte 65 år, med best dokumentasjon ved CHA2DS2-VASc score ≥2 hos menn og ≥3 hos kvinner [12, 13]. Effektiv antikoagulasjonsbehandling reduserer risikoen for hjerneslag ved atrieflimmer med opptil 70% [12].

Tabell 1. Screening for atrieflimmer – anbefalinger fra European Society of Cardiology	Anbefalings-/ evidensnivå
Opportunistisk screening for atrieflimmer med pulspalpasjon eller EKG anbefales hos alle pasienter >65 år.	**I B**
Pasienter med TIA eller iskemisk hjerneslag bør få utført EKG, etterfulgt av kontinuerlig EKG-monitorering i minst 72 timer.	I B
Pasienter med pacemaker eller ICD bør kontrolleres jevnlig for AHRE ("atrial high rate episodes"). Dersom dette oppdages, bør det etterfølges av videre EKG-monitorering før eventuell behandling av atrieflimmer igangsettes.	I B
Pasienter med iskemisk hjerneslag bør også vurderes for ytterligere EKG-monitorering over lengre tid, enten ikke-invasivt eller med implamentert "loop recorder", for å oppdage asymptomatisk atrieflimmer.	IIa B
Systematisk screening kan vurderes for å oppdage ukjent atrieflimmer hos pasienter >75 år, eller andre med høy risiko for hjerneslag.	IIb B

Tabell 1. Anbefalinger for screening for atrieflimmer, fra europeiske retningslinjer for atrieflimmer fra European Society of Cardiology, 2016. TIA=transitorisk iskemisk anfall. ICD=implantert defibrillator. Anbefalingene er etterfulgt av referanser til relevante studier, som kan gjenfinnes i originaltabell i retningslinjene (side 13) [12]. Med forbehold om tolkningsnyanser i oversettelse utført av forfatterne.

Figur 1. To av flere håndholdte «tommel-EKG»-apparat; (til venstre) Zenicor (Zenicor Medical Systems AB) og (til høyre) AliveCor (Cardia/AliveCor Inc., San Francisco, CA, USA), gjengitt med tillatelse fra produsent.

«Primærforebyggende» screening for atrieflimmer

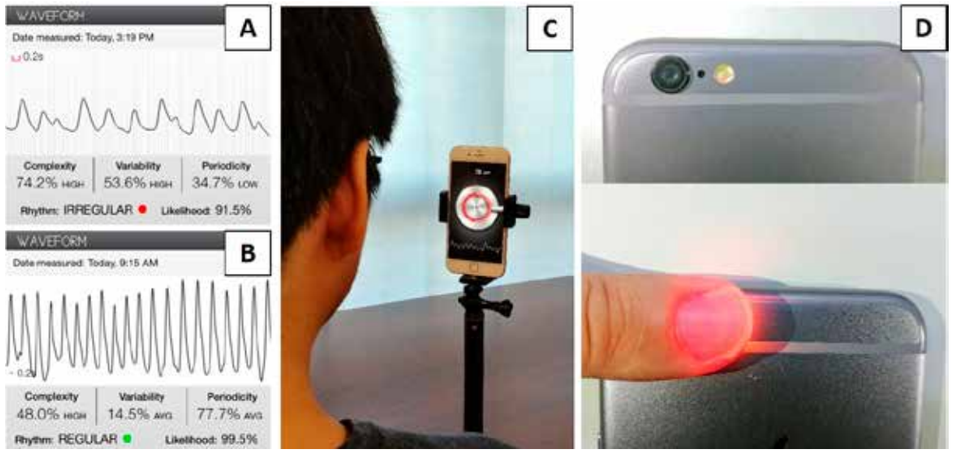
Europeiske retningslinjer anbefaler nå såkalt «opportunistisk screening» ved alder over 65 år, d.v.s. at alle pasienter som oppsøker lege bør få sjekket hjerterytmen ved pulspalpasjon eller EKG (tabell 1) [12]. Det foreslås også at «systematisk screening» bør vurderes ved alder over 75 år. Denne anbefalingen bygger på den til nå største randomiserte kliniske studien av screening for atrieflimmer; den svenske STROKESTOP-studien [14]. Ved hjelp av repeterte EKG-registreringer over to uker («tommel-EKG»; Zenicor Medical Systems AB) (figur 1) i en generell befolkning av 75-åringer, økte den totale forekomsten fra 9,3% kjent atrieflimmer til 12,3% etter utført screening. Femårs oppfølgingsdata fra denne studien vil komme snart, og vil vise om denne screeningen faktisk fører til redusert forekomst av hjerneslag, sammenlignet med en kontrollgruppe uten utført screening. En lignende ikke-randomisert screening-studie fra en annen del av Sverige, viste nylig at insidensen av hjerneslag gikk signifikant ned etter en større screening blant 75-åringer, sammenlignet med nabokommuner der screening ikke var utført [15].

I Akershus hjerteundersøkelse 1950 (ACE 1950 study), en kohort der alle innbyggere i Akershus fylke født i 1950 ble invitert (n=3706; 64% deltakelse) [16], utførte vi en tilsvarende to-ukers screening med «tommel-EKG» av alle 65-åringer med CHA2DS2-VASc score ≥2 (menn) eller ≥3 (kvinner). Ordinært EKG avdekket få nye tilfeller, mens to-ukers «tommel-EKG» minst 2 ganger om dagen avdekket 0.9% ukjent atrieflimmer [17].Totalt utgjorde ukjent atrieflimmer 16% av den totale forekomsten av atrieflimmer. Dette var en noe lavere andel enn blant svenske 75-åringer, der 24% ble oppdaget gjennom screening [14].

Flere interessante studier pågår, og LOOP-studien vil forhåpentligvis gi oss et ganske godt inntrykk av hvor stor andel atrieflimmer som er udiagnostisert. I denne randomiserte kliniske studien har 1500 danske kvinner og menn over 70 år med kjent hypertensjon eller annen kardiovaskulær komorbiditet, fått implantert en «loop recorder» («EKG-implantat» for kontinuerlig rytmeovervåkning) [18]. Gruppen følges i fire år med tanke på insident atrieflimmer og forekomst av hjerneslag, sammenlignet med en kontrollgruppe på 4500 personer. I en lignende amerikansk populasjon over 70 år, ble det funnet >5% ukjent atrieflimmer etter 4-ukers kontinuerlig EKG ved hjelp av et såkalt «patch» (1-avlednings «plaster-EKG» på brystet) [19].

Optimismen med tanke på primærforebyggende screening for atrieflimmer drives delvis fram av industrien, som har stor interesse i at flere vil tilbys antikoagulasjonsbehandling

> Minst 50 000 kan ha udiagnostisert atrieflimmer i Norge



Figur 2. Eksempler på fotopletysmografi (PPG) (Cardiio Rhythm «app») fra pasient med atrieflimmer (A) og sinusrytme (B). Oppsett brukt for «ansiktsgjenkjenning» av atrieflimmer med PPG-signal (C). Samme teknologi kan og brukes for PPG-signal fra finger, ved hjelp av mobiltelefonens kamera (D). En rekke «apper» med slik funksjonalitet er allerede kommersielt tilgjengelige, men algoritmene som tolker signalene er svært ulike. Illustrasjon gjengis i henhold til Creative Commons Attribution Non-Commercial License, og i samråd med forfatterne [27].

– eller at flere kjøper nye «apper» og apparater. Det er imidlertid en rekke ubesvarte spørsmål relatert til screening for atrieflimmer. De mest sentrale spørsmålene dreier seg om hvilke metoder som er best egnet, hvilken del av populasjonen som bør screenes, og over hvor lang tid. Det er også stilt spørsmålstegn ved om påvisning av korte episoder med atrieflimmer hos personer helt uten symptomer har samme risiko for hjerneslag som de som får påvist atrieflimmer på tradisjonell måte.

Sekundærforebyggende screening for atrieflimmer

Europeiske retningslinjer anbefaler at alle pasienter med iskemisk hjerneslag får utført minimum 72 timers-EKG, også i tilfeller der andre årsaker enn atrieflimmer sannsynliggjøres (tabell 1) [12]. Nylig oppdaterte norske retningslinjer for hjerneslag begrenser fremdeles anbefalingen til minimum 24 timer, men presiserer at varigheten bør økes ved mistanke om paroksysmal atrieflimmer [20]. Sannsynligvis har vi fremdeles et forbedringspotensiale i denne pasientgruppen. En systematisk oversikt av pasienter med iskemisk hjerneslag viste at ukjent atrieflimmer kunne påvises hos så mange som en av fire pasienter [21]. Monitorering over lengre tid, for eksempel med implantert EKG-opptaker, anbefales hos pasienter der mistanken er stor [12]. Håndholdte EKG (1-avlednings «tommel-EKG»; figur 1), er også et godt alternativ, som har vist seg bedre enn tradisjonell Holter [22].

Nye EKG-metoder

Allerede i dag er det vår erfaring at det er fullt mulig å oppnå tilstrekkelig EKG-kvalitet for diagnostikk av atrieflimmer basert på håndholdte 1-avlednings-EKG. Det finnes flere alternative løsninger, men disse to (figur 1) er sannsynligvis de best validerte [23-25], og mest tilgjengelige i Norge. En systematisk oversikt viser også til gode resultater for nyere blodtrykksapparat som et første screening-verktøy [26]. Likevel vil nok løsninger som gir et EKG-signal være å foretrekke i de fleste sammenhenger.

Standard 12-avlednings-EKG har vært, og vil fremdeles være, en «gullstandard» for deteksjon av både atrieflimmer og andre arytmier. Selv om ny teknologi tas i bruk, vil det fremdeles være anbefalt å «fange» pasientens atrieflimmer på et vanlig EKG, i den grad det er mulig. Det er naturlig å tenke seg at flere avledninger gir sikrere diagnostikk. Det er også vår erfaring at »tommel-EKG», som nyttiggjør seg av hjertets standardavledning I, fungerer dårlig for diagnostikk av atrieflutter.

En nylig publisert studie tok i bruk «ansiktsgjenkjenning» av atrieflimmer. Ved hjelp av en mobiltelefons innebygde kamera ble det detektert variabilitet og kompleksitet av pulsatile fargeendringer i ansiktshuden (figur 2) [27]. Teknikken som brukes, fotopletysmografi, er i prinsippet den samme som brukes for måling av hjertefrekvens på et pulsoksymeter. Mange har nok vært – og er – tvilende til at en «app» skal tas i bruk for diagnostikk av atrieflimmer. I denne studien fant man både sensitivitet og spesifisitet på ca. 95%, sammenlignet med ordinært EKG. Først og fremst illustrerer dette tydelig at teknologien går framover med stormskritt, og det er vanskelig å forutse hvilken rolle mobil teknologi og såkalte «wearables» (f.eks. smartklokker) vil ha både i diagnostikk av atrieflimmer og i andre deler av helsevesenet om fem eller ti år.

Overdiagnostikk og ulemper ved screening?

Et hjerneslag har store konsekvenser for den som rammes, og det er naturlig å tenke seg at det å oppdage

> Standard 12-avlednings-EKG vil fremdeles være en «gullstandard» for deteksjon av atrieflimmer

atrieflimmer tidlig hos flest mulig, vil kunne forebygge mange hjerneslag. Screening for uoppdaget sykdom har, på generell basis, en sterk appell i befolkningen. Akkurat som for en enkeltstående PSA-måling, kan det være vanskelig for den enkelte pasient å se noen bakside ved å «sjekke seg litt ekstra». Men hva om vi ender opp med å behandle mange flere, med sjeldnere og kortere anfall enn det som var tilfellet i de populasjonene vi bygger dagens kunnskapsgrunnlag på? Korte anfall med atrieflimmer kun observert på pacemaker, har så langt vist seg å ha svært lav risiko for tromboemboliske hendelser [28]. Pågående randomiserte kliniske studier undersøker nytteverdien av antikoagulasjon hos denne pasientgruppen [29, 30]. Inntil videre bør vi fortsette å kreve god EKG-dokumentasjon før oppstart med antikoagulasjon (tabell 1).

Det er verdt å merke seg at det finnes flere screening-spesifikke systematiske feilkilder. Disse er velkjent fra kreftscreening, men er i prinsippet relevante for all screening. For det første kan vi ende opp med å oppdage en ny «subtype» av atrieflimmer, med et annet og kanskje mindre farlig naturlig forløp, med lavere tromboserisiko («length-time bias»). For det andre kan vi ende opp med å kun fremskynde diagnosetidspunktet uten å forbedre prognosen («lead-time bias»). I tillegg er «the healthy screenee effect» et velkjent fenomen; nemlig at det gjerne er den friskeste delen av befolkningen som velger å møte opp til screening [31].

Legene Wilson & Jungner nedtegnet i 1968, på oppdrag fra Verdens helseorganisasjon, ti prinsipper de anbefalte at all medisinsk screening bør vurderes ut fra [32]. Prinsippene brukes den dag i dag, og forfatterne uttalte: «In theory, screening is an admirable method of combating disease, [but] in practice, there are snags» [32].

Konklusjon

Screening for atrieflimmer utforskes nå i flere forskningsstudier. Det er for tidlig å si om systematisk screening for atrieflimmer, blant utvalgte høyrisikogrupper eller alle eldre over 65 eller 75 år, bør anbefales. Studier så langt viser at andelen som oppdages ved screening øker ved økende alder, økende komorbiditet og økende lengde og intensitet av screening. Avhengig av disse faktorene er det alt fra 1-7% uoppdaget atrieflimmer i den eldre delen av befolkningen [14, 17, 33, 34]. Ny teknologi har allerede endret måten vi leter etter og diagnostiserer atrieflimmer, og dette vil endre seg i enda større grad i tiden som kommer. I mellomtiden bør vi opprettholde fokus på screening blant pasienter vi allerede møter over 65 år. Det å lære pasientene å selv kjenne på sin egen puls, vil for alltid være et godt og tilgjengelig screening-verktøy.

Referanser

1. Go, A.S., E.M. Hylek, K.A. Phillips, et al., Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA, 2001. 285(18): p. 2370-2375.
2. Ball, J., M.J. Carrington, J.J. McMurray, et al., Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. Int J Cardiol, 2013. 167(5): p. 1807-24.
3. Friberg, L. and L. Bergfeldt, Atrial fibrillation prevalence revisited. J Intern Med, 2013. 274(5): p. 461-8.
4. Zoni-Berisso, M., F. Lercari, T. Carazza, et al., Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol, 2014. 6: p. 213-20.
5. Kjerpeseth, L.J., H. Ellekjaer, R. Selmer, et al., Trends in use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation in Norway, 2010 to 2015. Eur J Clin Pharmacol, 2017. 73(11): p. 1417-25.
6. Boriani, G., C. Laroche, I. Diemberger, et al., Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. Am J Med, 2015. 128(5): p. 509-18 e2.
7. Huisman, M.V., K.J. Rothman, M. Paquette, et al., The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. J Am Coll Cardiol, 2017. 69(7): p. 777-785.
8. Friberg, L., M. Rosenqvist, A. Lindgren, et al., High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. Stroke, 2014. 45(9): p. 2599-605.
9. Norsk hjerneslagregister - årsrapport for 2016 (2017). https://www.kvalitetsregistre.no/registers/norsk-hjerneslagregister
10. Vanassche, T., M.N. Lauw, J.W. Eikelboom, et al., Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. Eur Heart J, 2015. 36(5): p. 281-7a.
11. Chen, L.Y., M.K. Chung, L.A. Allen, et al., Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation, 2018. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000568 [Epub ahead of print]
12. Kirchhof, P., S. Benussi, D. Kotecha, et al., 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J, 2016. 37(38): p. 2893-962.
13. Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse (2016). https://www.magicapp.org/app#/guideline/578
14. Svennberg, E., J. Engdahl, F. Al-Khalili, et al., Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. Circulation, 2015. 131(25): p. 2176-84.
15. Engdahl, J., A. Holmen, M. Rosenqvist, et al., A prospective 5-year follow-up after population-based systematic screening for atrial fibrillation. Europace, 2018. https://doi.org/10.1093/europace/euy045 [Epub ahead of print]
16. Berge, T., T. Vigen, M.O. Pervez, et al., Heart and Brain Interactions - the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1950 Study Design. Scand Cardiovasc J, 2015. 49(6): p. 308-15.
17. Berge, T., J. Brynildsen, H.K.N. Larssen, et al., Systematic screening for atrial fibrillation in a 65-year-old population with risk factors for stroke: data from the Akershus Cardiac Examination 1950 study. Europace, 2017. https://doi.org/10.1093/europace/eux293 [Epub ahead of print]
18. Diederichsen, S.Z., K.J. Haugan, L. Kober, et al., Atrial fibrillation detected by continuous electrocardiographic monitoring using implantable loop recorder to prevent stroke in individuals at risk (the LOOP study): Rationale and design of a large randomized controlled trial. Am Heart J, 2017. 187: p. 122-32.
19. Steinhubl, S.R., J. Waalen, A.M. Edwards, et al., Abstract 13757: A Nationwide Trial of Screening for Undiagnosed Atrial Fibrillation in an At-Risk Population Using a Self-Applied ECG Recording Patch Sensor: Results of the Randomized Component of the mHealth Screening to Prevent Strokes (mSToPS) Trial. Circulation, 2017. 136: A13757. http://circ.ahajournals.org/content/136/Suppl_1/A13757
20. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag (2017). https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjerneslag/
21. Sposato, L.A., L.E. Cipriano, G. Saposnik, et al., Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology, 2015. 14(4): p. 377-87.
22. Doliwa Sobocinski, P., E. Anggardh Rooth, V. Frykman Kull, et al., Improved screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. Europace, 2012. 14(8): p. 1112-6.
23. Doliwa, P.S., V. Frykman, and M. Rosenqvist, Short-term ECG for out of hospital detection of silent atrial fibrillation episodes. Scand Cardiovasc J, 2009. 43(3): p. 163-8.
24. Doliwa, P.S., M. Rosenqvist, and V. Frykman, Paroxysmal atrial fibrillation with silent episodes: intermittent versus continuous monitoring. Scand Cardiovasc J, 2012. 46(3): p. 144-8.
25. Lau, J.K., N. Lowres, L. Neubeck, et al., iPhone ECG application for community screening to detect silent atrial fibrillation: a novel technology to prevent stroke. Int J Cardiol, 2013. 165(1): p. 193-4.
26. Taggar, J.S., T. Coleman, S. Lewis, et al., Accuracy of methods for detecting an irregular pulse and suspected atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol, 2016. 23(12): p. 1330-8.
27. Yan, B.P., W.H.S. Lai, C.K.Y. Chan, et al., Contact-Free Screening of Atrial Fibrillation by a Smartphone Using Facial Pulsatile Photoplethysmographic Signals. J Am Heart Assoc, 2018. 7(8). https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008585
28. Van Gelder, I.C., J.S. Healey, H. Crijns, et al., Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. Eur Heart J, 2017. 38(17): p. 1339-44.
29. Lopes, R.D., M. Alings, S.J. Connolly, et al., Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA) trial. Am Heart J, 2017. 189: p. 137-45.
30. Kirchhof, P., B.F. Blank, M. Calvert, et al., Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. Am Heart J, 2017. 190: p. 12-18.
31. Raffle, A.E. and M. Gray, Screening: evidence and practice, ed. A.E. Raffle. 2007. New York, the United States: Oxford University Press (bok).
32. Wilson, J.M. and Y.G. Jungner, Principles and practice of mass screening for disease. Public Health Papers, 1968. Geneva: World Health Organization.
33. Lowres, N., L. Neubeck, J. Redfern, et al., Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. Thromb Haemost, 2013. 110(2): p. 213-22.
34. Engdahl, J., L. Andersson, M. Mirskaya, et al., Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. Circulation, 2013. 127(8): p. 930-7.

Referanser: 1. Fiasp® SPC avsnitt 5.2 (sist oppdatert 09.01.2017) **2.** Fiasp® SPC avsnitt 4.2 (sist oppdatert 09.01.2017) **3.** Fiasp® SPC avsnitt 4.1 (sist oppdatert 09.01.2017) **4.** https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10ab05-1 (18.01.2018) **5.** Fiasp® SPC avsnitt 4.8 (sist oppdatert 09.01.2017)

▼Fiasp «Novo Nordisk»

C ***Insulinanalog, hurtigvirkende.*** ATC-nr.: A10A B05

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i hetteglass** ***100 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin aspart 100 enheter (E) tilsv. 3,5 mg, fenol, metakresol, glyserol, sinkacetat, dinatriumfosfatdihydrat, argininhydroklorid, nikotinamid (vitamin B3), saltsyre/natriumhydroksid (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i sylinderampulle** ***100 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin aspart 100 enheter (E) tilsv. 3,5 mg, fenol, metakresol, glyserol, sinkacetat, dinatriumfosfatdihydrat, argininhydroklorid, nikotinamid (vitamin B3), saltsyre/natriumhydroksid (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn** ***100 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin aspart 100 enheter (E) tilsv. 3,5 mg, fenol, metakresol, glyserol, sinkacetat, dinatriumfosfatdihydrat, argininhydroklorid, nikotinamid (vitamin B3), saltsyre/natriumhydroksid (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Behandling av diabetes mellitus hos voksne. **Dosering:** Måltidsinsulin til s.c. administrering rett før måltid (0-2 minutter før), med mulighet for administrering opptil 20 minutter etter at måltidet startet. Ved s.c. injeksjon skal preparatet brukes i kombinasjon med middels langtidsvirkende eller langtidsvirkende insulinpreparat, gitt minst 1 gang daglig. I et basalbolus-behandlingsregime kan ca. 50% av behovet dekkes av Fiasp og resten med et middels langtidsvirkende eller langtidsvirkende insulinpreparat. Dosen er individuell, og fastsettes i overensstemmelse med pasientens behov. Totalt daglig insulinbehov kan variere, og er vanligvis 0,5-1,0 E/kg/dag. Kontroll av blodglukoseverdier og justering av insulindose anbefales for optimal glykemisk kontroll. Dosejustering kan være nødvendig ved økt fysisk aktivitet, endret kosthold eller ved sykdom. Virkningstid varierer etter dose, injeksjonssted, blodgjennomstrømning, temperatur og fysisk aktivitetsnivå. ***Overgang fra andre insulinpreparater:*** 1 enhet av Fiasp tilsv. 1 internasjonal enhet humaninsulin eller 1 enhet av andre hurtigvirkende insulinanaloger. Streng glukosekontroll anbefales i overgangsperioden, og i de første påfølgende ukene ved skifte fra andre måltidsinsuliner. Overgang fra annet måltidsinsulin kan gjøres enhet for enhet. Skifte til Fiasp fra insulin av annen type, annet merke eller fra annen tilvirker, må foregå under medisinsk kontroll og kan kreve doseendring. Doser og tidspunkt for samtidig behandling med middels langtidsvirkende eller langtidsvirkende insulinpreparater, eller annen samtidig antidiabetesbehandling, må ev. justeres. ***Initiering diabetes mellitus type 1:*** *Anbefalt startdose hos insulin-naive pasienter:* Ca. 50% av total daglig insulindose. Dosen bør deles mellom måltidene, basert på størrelsen og sammensetningen av disse. Resterende total daglig insulindose bør administreres som middels langtidsvirkende eller langtidsvirkende insulin. Som en generell regel kan 0,2-0,4 enheter av insulin pr. kg kroppsvekt brukes til å beregne initial total daglig dose. ***Initiering diabetes mellitus type 2:*** *Anbefalt startdose:* 4 enheter ved ett eller flere måltider. Antall injeksjoner og påfølgende titrering vil avhenge av individuelt glykemisk mål samt størrelse og sammensetning av måltidene. Dosejustering kan vurderes daglig basert på egenmålt plasmaglukose på foregående dag(er), se tabell. Dosen før frokost, lunsj og middag bør justeres iht. til egenmålt plasmaglukose før hhv. lunsj, middag og ved sengetid foregående dag.

Egenmålt plasmaglukose mmol/liter	Dosejustering (enhet)
<4	-1
4-6	Ingen justering
>6	+1

Glemt dose: Ved glemt måltidsdose under basalbolus-behandling, anbefales måling av blodglukoseverdien for å fastslå ev. behov for en insulindose. Pasienten bør gjenoppta sitt vanlige doseringsregime ved neste måltid. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt lever-/nyrefunksjon:* Insulinbehovet kan være redusert. Blodglukosekontrollen må intensiveres og dosen justeres individuelt. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen doseringsanbefaling kan gis. *Eldre ≥65 år:* Streng glukosekontroll anbefales. Insulindosen skal justeres individuelt. Erfaring med eldre ≥75 år er begrenset. ***Tilberedning/Håndtering:*** Oppløsning som ikke fremstår som klar og fargeløs skal ikke brukes. *Hetteglass:* Brukes sammen med insulinsprøyter med tilsvarende enhetsskala. *Penfill sylinderampulle:* Brukes sammen med insulininjeksjonssystemer fra Novo Nordisk og NovoFine-nåler. Skal ikke etterfylles. *FlexTouch ferdigfylt penn:* Brukes sammen med NovoFine-nåler. Pennen gir fra 1-80 enheter i trinn på 1 enhet. Skal ikke etterfylles. *I.v. bruk:* Insulin aspart bør brukes i konsentrasjoner fra 0,5-1,0 E/ml i infusjonssystemer med infusjonsposer av polypropylen. Stabil ved romtemperatur i 24 timer i infusjonsvæskene 0,9% natriumklorid- eller 5% glukoseopløsning. Skal ikke fortynnes eller blandes med andre legemidler enn angitte infusjonsvæsker. Kontroll av blodglukose er nødvendig under insulininfusjonen. Det er viktig å sikre at insulin injiseres inn i infusjonsposen, og ikke bare i injeksjonsporten. *Bruk i insulininfusjonspumpe (CSII):* Preparatet skal ikke fortynnes eller blandes med andre insulinpreparater. Katetre der den indre overflaten er av polyetylen eller polyolefin kan brukes. Infusjonssettet (kateter og nål) bør skiftes iht. instruksjonene gitt i bruksanvisningen til infusjonssettet. ***Administrering:*** Infusjons-/injeksjonsstedene bør varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi ved s.c. administrering. Insulinetiketten skal kontrolleres før hver injeksjon for å unngå utilsiktet forveksling mellom insulinpreparater. Pasienten må visuelt kontrollere doseenhetene før administrering. Blinde/svaksynte skal alltid ha hjelp/assistanse fra person med godt syn, og som har fått opplæring i administrering av insulin. *S.c. injeksjon:* S.c. administrering i abdominalveggen eller i overarmen anbefales. *Kontinuerlig s.c insulininfusjon (CSII):* Kan brukes til CSII i pumper egnet for insulininfusjon. Fiasp vil dekke både behovet for bolusinsulin (ca. 50%) og basalinsulin. Administreres fortrinnsvis i abdomen og iht. instruksjoner fra pumpeprodusenten. Pasienten må få opplæring i bruk av pumpen og bruk av korrekt reservoar og kateter til pumpen. Pasienten må ha alternativ insulinbehandling tilgjengelig i tilfelle feil med pumpen. *I.v. bruk:* Kan om nødvendig administreres i.v. av helsepersonell, se Tilberedning/Håndtering. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** *Hypoglykemi:* Utelatelse av måltid, ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, eller for høy insulindose kan gi hypoglykemi. Pasienter som oppnår betydelig bedring av blodglukosekontrollen, f.eks. ved intensivert insulinbehandling, kan oppleve en endring i sine vanlige varselsymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselsymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Tidspunktet for når hypoglykemi inntreffer avspeiler vanligvis tid-virkning-profilen til administrert insulinformulering. Hypoglykemi kan inntreffe tidligere etter injeksjon/infusjon av Fiasp, sammenlignet med andre måltidsinsuliner pga. tidligere innsettende effekt. Hensyn til tidspunktet for innsettende effekt skal tas ved forskriving til pasienter hvor forsinket absorpsjon av mat kan forventes pga. annen sykdom eller medisinsk behandling. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og pasienten bør rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi under bilkjøring. Dette er særlig viktig ved nedsatt eller manglende oppmerksomhet på varselsymptomer på hypoglykemi eller ved hyppige hypoglykemiske episoder. I slike tilfeller bør det vurderes om bilkjøring er tilrådelig. *Hyperglykemi:* Bruk av utilstrekkelige doser eller behandlingsavbrudd, særlig hos pasienter med behov for insulin, kan gi hyperglykemi og diabetisk ketoacidose. Funksjonsfeil på pumpe eller infusjonssett kan føre til hurtig inntreden av hyperglykemi og ketose. Rask identifisering og korrigering av årsaken til hyperglykemi eller ketose er nødvendig. Midlertidig behandling med s.c. injeksjon kan være påkrevd. *Annen samtidig sykdom:* Annen samtidig sykdom, spesielt infeksjoner og febertilstander, øker vanligvis pasientens insulinbehov. Samtidig sykdom i nyre eller lever, eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea, kan kreve dosejustering. *Tiazolidindioner:* Tilfeller av kongestiv hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av tiazolidindioner og insulin, spesielt ved risikofaktorer for å utvikle kongestiv hjertesvikt. Dette må tas i betraktning ved kombinasjon, og pasienten skal observeres for tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt, vektøkning og ødem. Tiazolidindioner skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. *Initiering og intensivering av behandling:* Intensivering eller rask forbedring av glukosekontroll er forbundet med forbigående, reversibel oftalmologisk refraksjonsforstyrrelse, forverring av diabetisk retinopati, akutt smertefull perifer nevropati og perifert ødem. Langvarig glykemisk kontroll reduserer imidlertid risikoen for diabetisk retinopati og nevropati. *Insulinantistoffer:* Administrering av insulin kan føre til dannelse av insulinantistoffer. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av insulinantistoffer kreve dosejustering for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Se Hypoglykemi. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. *Legemidler som kan redusere insulinbehovet:* Orale antidiabetika, MAO-hemmere, betablokkere, ACE-hemmere, salisylater, anabole steroider, sulfonamider og GLP-1-reseptoragonister. Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. *Legemidler som kan øke insulinbehovet:* Orale antikonseptiva, tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, vekst-hormon og danazol. *Oktreotid/lanreotid:* Kan øke eller redusere insulinbehovet. *Alkohol:* Kan forsterke eller redusere hypoglykemisk effekt av insulin. *Tiazolidindioner:* Ved samtidig bruk, se Forsiktighetsregler. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Kan brukes under graviditet. Data fra 2 kliniske studier indikerer ingen skadelige effekter på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Det anbefales intensivert blodglukosekontroll og overvåkning av gravide med diabetes mellitus (type 1, type 2 eller svangerskapsdiabetes), og ved planlagt graviditet. Insulinbehovet reduseres vanligvis i 1. trimester og øker i 2. og 3. trimester. Etter fødselen går insulinbehovet vanligvis raskt tilbake til samme nivå som før graviditeten. *Amming:* Kan brukes under amming. Insulinbehandling ved amming utgjør ingen risiko for barnet. Dosejustering kan være nødvendig. *Fertilitet:* Reproduksjonsstudier på dyr har ikke vist noen forskjell mellom insulin aspart og humant insulin. **Bivirkninger:** Data mht. frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger observert hos eldre og ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon, gir ingen indikasjon på forskjeller i forhold til den bredere erfaringen i den generelle populasjonen. Sikkerhetsprofilen hos eldre ≥75 år eller ved moderat til alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon er begrenset. *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi1. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Allergiske hudmanifestasjoner (eksem, utslett, kløende utslett, urticaria og dermatitt). Øvrige: Reaksjoner på injeksjons-/infusjonsstedet2 (inkl. utslett, rødhet, inflammasjon, blåmerker og kløe). *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Lipodystrofi3 (inkl. lipohypertrofi, lipoatrofi). Immunsystemet: Overfølsomhet.

1 Hyppigst rapportert, og kan inntreffe tidligere etter en injeksjon/infusjon med Fiasp sammenlignet med andre måltidsinsuliner pga. tidligere innsettende effekt. Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall, og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller død.[2]

2 Vanligvis milde og forbigående.[2]

3 Variasjon av injeksjonsstedet innenfor det bestemte injeksjonsområdet kan bidra til å redusere risikoen.[2]

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Hypoglykemi kan utvikles i trinnvise faser. Symptomer varierer fra matthet, sult, svette og kramper til bevisstløshet (insulinsjokk). *Behandling:* Ved mild hypoglykemi gis glukose eller sukkerholdige produkter oralt. Pasienten bør alltid ha med seg glukoseholdige produkter. Ved alvorlig hypoglykemi der pasienten ikke er i stand til å behandle seg selv, injiseres glukose i.v. eller glukagon (0,5-1 mg) i.m. eller s.c. Glukose skal gis i.v. hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10-15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevisstthet, anbefales orale karbohydrater for å forhindre tilbakefall.

Egenskaper: *Klassifisering:* Hurtigvirkende insulinanalog. *Virkningsmekanisme:* Regulering av glukosemetabolismen. Insuliner utøver sin spesifikke virkning ved binding til insulinreseptorer. Reseptorbundet insulin senker blodglukose ved å lette cellulært opptak av glukose i skjelettmuskulatur og fettvev, og ved å hemme utskillelse av glukose fra leveren. Insulin hemmer lipolyse i fettcellene, hemmer proteolyse og fremmer proteinsyntese. *Absorpsjon:* Absorberes hurtig. Tillegg av nikotinamid (vitamin B3) gir raskere initial absorpsjon enn NovoRapid. Innsettende effekt kom 5 minutter tidligere og tid til maks. glukoseinfusjonsrate kom 11 minutter tidligere. Virkningstid 3-5 timer og maks. effekt nås mellom 1-3 timer etter injeksjon. *Proteinbinding:* Lav bindingsaffinitet (<10%), tilsv. vanlig humaninsulin. *Fordeling:* Vd ved i.v. administrering: 0,22 liter/kg, tilsv. ekstracellulært væskevolum i kroppen. *Halveringstid:* 57 og 10 minutter etter hhv. s.c. og i.v. injeksjon. *Metabolisme:* Som humant insulin. Alle metabolitter er inaktive.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Holdes borte fra fryseelementet. Beskyttes mot lys. *Etter anbrudd eller medbrakt som reserve:* Oppbevares ved romtemperatur (høyst 30°C) i maks. 4 uker. Ved slutten av denne perioden skal preparatet brukes eller kastes. Beskyttes mot lys. Ferdigfylt penn og hetteglass kan oppbevares i kjøleskap (2-8°C), men skal ikke fryses. Sylinderampulle skal ikke oppbevares i kjøleskap. I insulininfusjonspumpe: Kan brukes i maks. 9 dager.

Pakninger og priser: ***Injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass:*** 10 ml1 (hettegl.) kr 238,90. ***Injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle:*** 5 × 3 ml1 (Penfill sylinderamp.) kr 382,70. ***Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn:*** 5 × 3 ml1 (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 406,30.

Refusjon: ***1. A10A B05_12. Insulin aspart***

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av diabetes mellitus.

Refusjonskode:

ICPC		*Vilkår nr*	*ICD*		*Vilkår nr*
T89	Diabetes type 1	-	E10	Diabetes mellitus type 1	-
T90	Diabetes type 2	-	E11	Diabetes mellitus type 2	-
W85	Svangerskaps-diabetes	-	E13	Andre spesifiserte typer diabetes mellitus	-
			E14	Uspesifisert diabetes mellitus	-
			O24.4	Diabetes mellitus som oppstår under svangerskap	-

Vilkår:. Ingen spesifisert. **Sist endret:** 30.08.2017. **Basert på SPC godkjent av SLV:** 09.01.2017. Priser per januar 2018

Fiasp® og NovoRapid® er registrerte varemerker tilhørende Novo Nordisk A/S NO/FA/0118/0019 Januar 2018

novo nordisk®
Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo
www.novonordisk.no.
Telefon: +47 22 18 50 51

▼Fiasp® fast-acting insulin aspart

Fiasp® er nå tilgjengelig i Norge med refusjon til behandling av voksne med type 1- eller type 2-diabetes.

Nyhet

Novo Nordisk lanserer ▼Fiasp® (insulin aspart) – nytt hurtigvirkende insulin

*Fiasp® viser seg dobbelt så raskt i sirkulasjonen sammenlignet med NovoRapid®1**

Hypoglykemi kan inntreffe tidligere etter en injeksjon/infusjon med Fiasp® sammenlignet med andre måltidsinsuliner på grunn av den tidligere innsettende effekten[5]

* Fiasp® viste seg i sirkulasjonen ca. 4 minutter etter administrasjon. Dette var dobbelt så raskt (svarende til 5 minutter tidligere) sammenlignet med NovoRapid®.

Fiasp® er en formulering med måltidsinsulinet insulin aspart hvor tillegg av nikotinamid (vitamin B3) resulterer i en raskere initial absorpsjon av insulin sammenlignet med NovoRapid®[1]

Fiasp® gis ved subkutan administrering rett før måltidet starter (0 til 2 minutter før), med mulighet for administrering opptil 20 minutter etter at måltidet har startet[2]

Fiasp indikasjon[3]
Behandling av diabetes mellitus hos voksne

Fiasp® refusjonsberettiget bruk[4]

Behandling av diabetes mellitus

Refusjonskoder

ICPC		*Vilkår nr*	*ICD*		*Vilkår nr*
T89	Diabetes type 1	-	E10	Diabetes mellitus type 1	-
T90	Diabetes type 2	-	E11	Diabetes mellitus type 2	-
W85	Svangerskapsdiabetes	-	E13	Andre spesifiserte typer diabetes mellitus	-
			E14	Uspesifisert diabetes mellitus	-
			O24.4	Diabetes mellitus som oppstår under svangerskap	-

Vilkår: Ingen spesifisert

Fiasp® og NovoRapid® er registrerte varemerker tilhørende Novo Nordisk A/S NO/FA/0118/0019 Januar 2018

novo nordisk®
Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo
www.novonordisk.no.
Telefon: +47 22 18 50 51

▼Fiasp® fast-acting insulin aspart

Er vektreduksjon bra for lungefunksjonen?

Fedme og sykelig overvekt har flere negative respirasjonsfysiologiske konsekvenser med nedsatt lungefunksjon til følge. Vektreduksjon har positiv effekt på disse. Artikkelen tar for seg dette tema og bygger i stor grad på Mobil-studien,

Anne Marie Gabrielsen, seksjonsoverlege PhD, Medisinsk overvåkning, Sykehuset i Vestfold

Anne Marie Gabrielsen

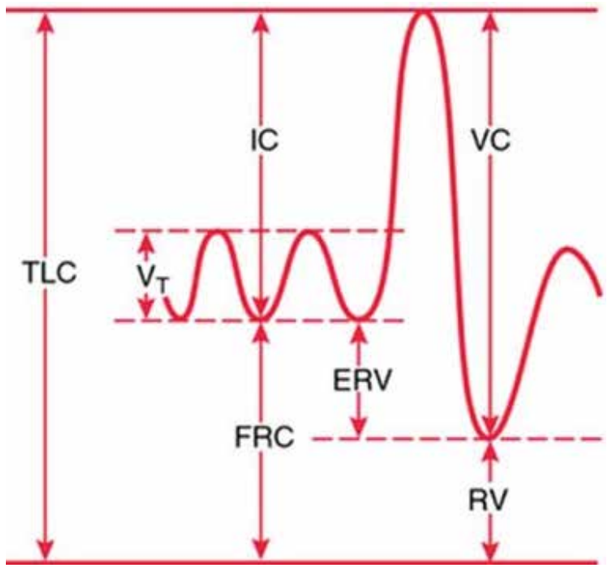
Bakgrunn

Overvekt er et stadig større helseproblem i hele den vestlige verden. I følge WHO klassifiseres grad av overvekt i henhold «body mass index» (BMI – definert som kg/m²; altså vekt/høyde²). Overvekt defineres som BMI ≥ 25 kg/m², og fedme som BMI ≥ 30 kg/m². Med begrepet sykelig overvekt menes BMI ≥ 40 kg/m² eller BMI ≥ 35 kg/m² med minst en fedmerelatert komorbiditet (1).

Respirasjonsfysiologiske konsekvenser

Personer med fedme og sykelig overvekt har høyere respirasjonsfrekvens og lavere tidalvolum enn normalvektige (2). Både inspirasjon og ekspirasjon påvirkes av dette. De har redusert muskelstyrke (3), økt respirasjonsarbeid, selv når de ikke anstrenger seg, og de har begrensende ventilatoriske reserver, slik at de lettere utvikler respirasjonssvikt i forbindelse med f.eks. en lungebetennelse (4).

Økende grad av fedme kan også redusere belgfunksjonen ved å begrense ekspansjonen av muskulaturen i brysthulen og diafragma (5). I tillegg vil økt blodvolum og tendens til kollaps av basale alveoler redusere ettergiveligheten i lungeparenchymet Dette kan føre til shunting og hypoksi (6), og medfører behov for et større negativt intrapleuraltrykk for å starte en inspirasjon (6, 7).



VT= tidalvolum, IC = inspiratorisk kapasitet, ERV = ekspiratorisk reservekapasitet
VC (vitalkapasitet) = IC+ ERV, FRC (funksjonell reservekapasitet) = ERV + RV
TLC (total lungekapasitet) = IC+ ERV + RV

Figur 1. Statiske lungevolum (Illustrasjon fra The free dictionary by Farlex)

Respirasjonsfysiologiske tester og blodgassverdier

Vanligvis har sykelig overvekt beskjeden effekt på dynamiske lungevolum (FVC, FEV1) og FEV1/FVC er som regel normal (> 0.70), mens de statiske lungevolumene (figur 1) påvirkes i større grad.

Total lungekapasitet (TLC) kan være lett nedsatt, mens vitalkapasitet (VC) og residualvolum (RV) påvirkes lite. Inspiratorisk kapasitet (IC) kan være økt på grunn av at inspirasjonsmuskulaturen prøver å kompensere for restriksjon på grunn av fettavleiringer i brysthulen og diafragma (8). Disse volumene er vist i figur 1.

Funksjonell residualkapasitet (FCR) er ofte redusert ettersom ekspiratorisk reservevolum (ERV) kan være betydelig nedsatt (8-10). I en tverrsnittsstudie i den norske Mobilstudien var gjennomsnittlig ERV verdi redusert til 49% av forventet verdi (N= 149, 77% kvinner, gjennomsnittlig BMI 45,0 kg/m², gjennomsnittlig alder 43 år) (11).

Diffusjonskapasiteten (DLCO) er vanligvis innen normalområdet ved fedme, mens korrigert diffusjonskapasitet (KCO eller DLCO/VA) er økt på grunn av redusert alveolærvolum (VA) (12).

Blodgassverdier kan også affiseres. I nevnte tverrsnittsstudie fant man signifikante korrelasjoner mellom pO_2 og pCO_2 og henholdsvis BMI og antropometriske mål (halsvidde [NC], livvidde [WC] og midje/hofte ratio [WHR]) (figur 2). Men unntak av for WHR, persisterte disse funnene også etter justering for kjønn, alder og tobakksforbruk.

Konsekvenser av vektreduksjon

Det er ulike strategier for vektreduksjon, både kirurgiske metoder og intensive regimer for livsstilsendring har blitt undersøkt. I senere år har laparaskopisk gastric bypass vært viktigste kirurgiske prosedyre. Tabell 1 viser resultatene av de ulike studiene basert på litteratursøk i PubMed (terms "pulmonary function" eller "lung function" og "weight loss" eller "weight reduction"). To av disse studiene er norske (13, 14).

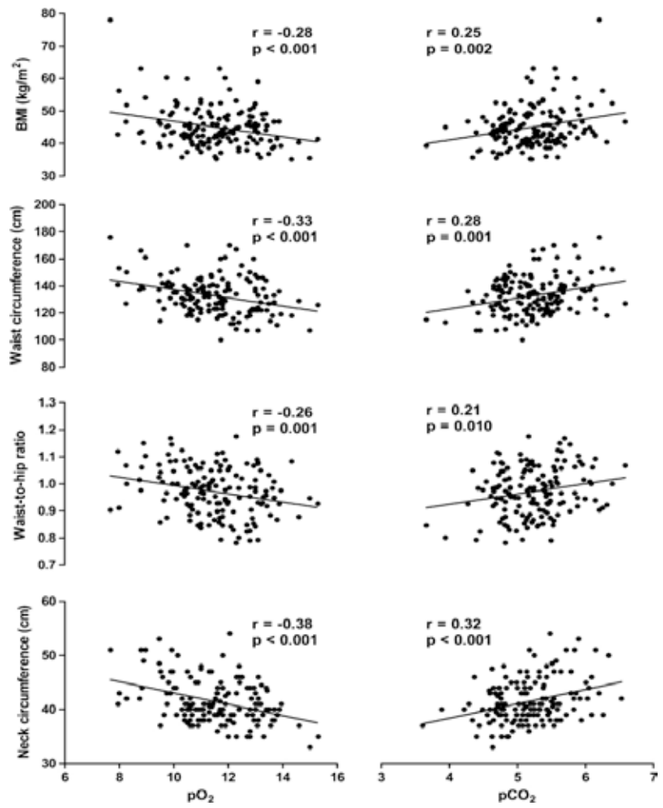
Ulike studier fokuserer på ulike variable, men alle har data på dynamiske lungevolum. Statiske lungevolum og blodgassverdier er i mindre grad undersøkt. Oppfølgingstiden varierer, men ett år er mest vanlig. Det rapporteres om signifikante forbedringer i blodgassverdier (14-17) og lungefunksjon etter gastric bypass (13, 17-22), jejuno-ileal bypass (23), gastric banding (14-16, 24, 25) og ikke-kirurgiske metoder (26-28) (tabell 1). For å belyse dette temaet ytterligere, vil jeg kommentere en komparativ studie vi utførte ved Senter for sykelig overvekt i Helse Sør-Øst i samarbeid med lungeseksjonen ved Sykehuset i Vestfold (17). Denne er en av flere substudier i MOBIL-studien (Morbid Obesity treatment, Bariatric surgery vs. Intense Lifestyle intervention [ClinicalTrials.gov number NCT0027314]) (41), hvor 139 personer med sykelig overvekt ble behandlet med enten Roux-en-Y gastric bypasskirurgi (n = 76) eller intensiv livsstilsintervensjon (n = 63, alder19 - 66 år, mean [standard avvik] BMI 45,1 [5.6] kg/m²; hvorav 107 kvinner). Gjennomsnittlig vektreduksjon var henholdsvis 30 % i kirurgigruppen og 8 % i livstilsintervensjonsgruppen.

Lungefunksjonstester og arterielle blodgassmålinger ble gjort ved studiestart og etter ett år. Figur 3 viser endringer i gjennomsnittsverdier for absolutte lungevolum før og etter intervensjon.

Vektnedgang viste en generell bedring i lungefunksjonen. Vi så også at verdiene for FVC, FEV1, TLC, VC, FRC, ERV og pO_2 økte signifikant mer etter vektnedgang med kirurgi enn med livsstilsintervensjon, mens verdiene for IC og DLCO/VA falt signifikant mer i kirurgigruppen. Den største endringen fant vi for ERV, som i kirurgigruppen økte fra 45 til 90% av forventet verdi. For FEV1/FVC, DLCO, RV og pCO_2 var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Gjennomsnittlig pCO_2 i denne studien var innen normalområdet ved studiestart. Ved justering for endring i BMI, var det ikke lenger noen signifikante assosiasjoner mellom lungefunksjonsvariabler og behandlingsgruppe.

Rundt 30% av personene med sykelig overvekt hadde fått astma diagnose av sin fastlege og var blitt foreskrevet medisiner for dette.
Denne diagnosen hadde ingen innvirkning på resultatene.

Konklusjonen på studien er at vektreduksjon førte til bedring i lunge-



Figur 2. Korrelasjoner mellom blodgasser og antropometriske mål.
Fra Gabrielsen et al. Obes Surg 2011; 21(4):485-91. Trykkes med tillatelse.

Vektreduksjon førte til bedring i lungefunksjon

funksjon og oksygenering i begge grupper, men at gastric bypass kirurgi førte til større forbedringer i oksygenering og lungefunksjon enn intensiv livsstilsintervensjon, Den største forbedringen var i ERV i kirurgigruppen. Bedringen kunne tilskrives selve vekttapet, ikke type intervensjon som ble utført.

Andre lungemedisinske konsekvenser av (sykelig) overvekt.

Personer med sykelig overvekt vil kunne utvikle fedmerelatert respirasjonssvikt - obesity hypoventilation syndrome [OHS] eller «Pickwick syndrome» - definert som BMI ≥ 30 kg/m² og dagtids pCO_2 > 6.0 kPa (29, 30). Disse vil kunne ha nytte av non-invasiv ventilasjonsstøttebehandling (BiPAP-behandling) om natten (31, 32). Denne gruppen er gjerne tilvendt dårlige blodgassverdier, og problemene avdekkes ofte i forbindelse med akutte innleggelser. Mange har obstruktiv søvnapnè (OSA) i tillegg (33). I Mobil-studien viste vi også at vektreduksjon har gunstig effekt på OSA, og at mange kan bli kvitt denne lidelsen (34).

Tabell 1. Studier som viser endringer i lungefunksjon etter vektreduksjon

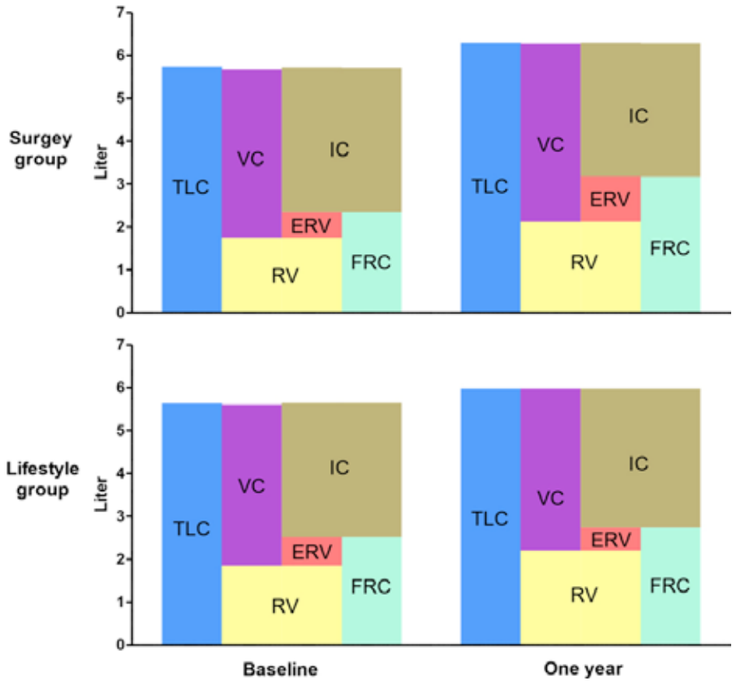
	F/M	FVC	FEV1	DLCO	TLC	IC	FRC	ERV	RV	pO_2	pCO_2
Gastric bypass											
Barbalho-Moulin (2013)	24 / 0	↑	↑			↓		↑			
Hewitt (2014)	80 /33	↑	↑[1]								
De Souza (2010)	61 / 0	↑	–					–			
Santana (2006)	32 / 7	↑	↑								
Nguyen (2009)	80 / 24	↑	↑								
Wei (2011)	58 / 36	↑	↑	↑	↑			↑	↑		
Gastric banding											
Maniscalo (2007)	12 / 0	↑	↑		↑			↑	↑		
Thomas (1989)	28 / 1	↑	↑	–	↑		↑	↑	↑	↑	↓
Wadstrøm (1991)	13 / 3		↑		↑		↑		–		
Davila-Cervantes (2004)	37 / 3	↑	↑							–	↓
Refsum (1990)	34 /0	↑	↑	–	↑	↓	↑	↑	–	↑	–
Jejunoileal small bowel bypass											
Vaughan (1981)	34 / 3	–	↑					↑		↑	
Lifestyle treatment											
Hakala (1995)	6 / 5	–	–				↑	↑		–	–
Babb (2011)	0 / 9	↑					↑	↑	–		
Womack (2000)	0 /39	↑	–	–	–		↑		↑	–	–
Present study											
Surgery (2013)	53 / 23	↑	↑	–	↑	↓	↑	↑	↑	↑	–
Lifestyle	44 / 19	↑	–	–	↑	–	↑	–	↑	↑	↓

F = kvinner M = menn, ↑ = økning, ↓ = reduksjon, – = ingen signifikant endring $P < 0.05$

Begrepet «overlap syndrome» har fått økende oppmerksomhet i senere tid. Det ble opprinnelig definert som kombinasjonen kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og OSA (35). Data fra store kohortestudier viser at slike pasienter har dårligere blodgasser, mer komorbiditet og dårligere prognose enn pasienter som «bare» har KOLS eller OSA (36-38). «Overlap syndrom» er en lidelse som ofte går «under radaren». Vi som leger må finne disse pasientene, for dette er et symptomkompleks pasientene selv ikke kjenner til. I de svenske retningslinjer for hjemmerespiratorbehandling (Svedevox 2016) er dette satt mer i system. Her omtales den "hyperkapniske triangel"; personer som har kombinasjonen overvekt, OSA og KOLS som tilsammen gir økt komorbiditet, forverrede blodgasser og etterhvert respirasjonssvikt type 2 (25). Mange av disse kan ha mer nytte av BiPAP enn «bare CPAP» om natten.

Konklusjon

Studiene som er oppsummert i denne artikkelen viser at sykelig overvekt har negativ effekt på lungefunksjonen og kan være forbundet med betydelig komorbiditet. Vektreduksjon reverserer dette uavhengig av hva slags vektreduserende metode man velger.



Figur 3. Endringer i statiske lungevolum før og etter vektreduksjon.
Fra Gabrielsen et al. Clinical Obesity 2013; 3(5): 117-23." Trykkes med tillatelse.

Referanser

1. WHO. Obesity and overweight [Fact sheet N°311]. WHO; 2015 [Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
2. Pankow W, Podszus T, Gutheil T, Penzel T, Peter J-H, Von Wichert P. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure in obesity. J Appl Physiol. 1998;85(4):1236-43.
3. Gonçalves MJ, do Lago STS, de Paiva Godoy E, de Freitas Fregonezi GA, Bruno SS. Influence of neck circumference on respiratory endurance and muscle strength in the morbidly obese. Obes Surg. 2011;21(8):1250-6.
4. Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, Hall JB. The Impact of Morbid Obesity on Oxygen Cost of Breathing (V˙o 2RESP) at Rest. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(3):883-6.
5. Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. J Appl Physiol. 1960;15:377-82.
6. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. Can Respir J. 2006;13(4):203-10.
7. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Vicardi P, Gattinoni L. Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients. CHEST Journal. 1996;109(1):144-51.
8. Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effects of Obesity on Respiratory Function 1–3. Am Rev Respir Dis. 1983;128(3):501-6.
9. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. Am J Med Sci. 2001;321(4):249-79.
10. Littleton SW. Impact of obesity on respiratory function. Respirology. 2012;17(1):43-9.
11. Gabrielsen AM, Lund MB, Kongerud J, Viken KE, Roislien J, Hjelmesaeth J. The relationship between anthropometric measures, blood gases, and lung function in morbidly obese white subjects. Obes Surg. 2011;21(4):485-91.
12. Baylor P, Goebel P. Clinical correlates of an elevated diffusing capacity for carbon monoxide corrected for alveolar volume. The American journal of the medical sciences. 1996;311(6):266-71.
13. Hewitt S, Humerfelt S, Sovik TT, Aasheim ET, Risstad H, Kristinsson J, et al. Long-term improvements in pulmonary function 5 years after bariatric surgery. Obes Surg. 2014;24(5):705-11.
14. Refsum H, Holter P, Løvig T, Haffner J, Stadaas J. Pulmonary function and energy expenditure after marked weight loss in obese women: observations before and one year after gastric banding. Int J Obes. 1990;14(2):175-83.
15. Thomas P, Cowen E, Hulands G, Milledge J. Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss. Thorax. 1989;44(5):382-6.
16. Dávila-Cervantes A, Domínguez-Cherit G, Borunda D, Gamino R, Vargas-Vorackova F, González-Barranco J, et al. Impact of surgically-induced weight loss on respiratory function: a prospective analysis. Obes Surg. 2004;14(10):1389-92.
17. Gabrielsen AM, Lund MB, Kongerud J, Viken KE, Roislien J, Hjelmesæth J, et al. Pulmonary function and blood gases after gastric bypass and lifestyle intervention: a comparative study. Clinical Obesity. 2013;3(5):117-23.
18. De Souza SAF, Faintuch J, Cecconello I. Spirometric function improves in the morbidly obese after 1-year post-surgery. Obes Surg. 2010;20(9):1273-7.
19. Nguyen NT, Hinojosa MW, Smith BR, Gray J, Varela E. Improvement of restrictive and obstructive pulmonary mechanics following laparoscopic bariatric surgery. Surg Endosc. 2009;23(4):808-12.
20. Barbalho-Moulim MC, Miguel GP, Forti EM, Campos Fdo A, Peixoto-Souza FS, Costa D. Pulmonary Function after Weight Loss in Obese Women Undergoing Roux-en-Y Gastric Bypass: One-Year Followup. ISRN obesity. 2013;2013:796454.
21. Wei Y-F, Wu H-D, Chang C-Y, Huang C-K, Tai C-M, Hung C-M, et al. The impact of various anthropometric measurements of obesity on pulmonary function in candidates for surgery. Obes Surg. 2010;20(5):589-94.
22. Santana AN, Souza R, Martins A, Macedo F, Rascovski A, Salge J. The effect of massive weight loss on pulmonary function of morbid obese patients. Respir Med. 2006;100(6):1100-4.
23. Vaughan RW, Cork RC, Hollander D. The effect of massive weight loss on arterial oxygenation and pulmonary function tests. Anesthesiology. 1981;54(4):325-8.
24. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Cerbone MR, Cristiano S, Giardiello C, et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. Respir Med. 2008;102(1):102-8.
25. Wadström C, Müller-Suur R, Backman L. Influence of excessive weight loss on respiratory function. A study of obese patients following gastroplasty. The European journal of surgery= Acta chirurgica. 1991;157(5):341-6.
26. Hakala K, Mustajoki P, Aittomäki J, Sovijärvi A. Effect of weight loss and body position on pulmonary function and gas exchange abnormalities in morbid obesity. International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity. 1995;19(5):343-6.
27. Babb TG, Wyrick BL, Chase PJ, DeLorey DS, Rodder SG, Feng MY, et al. Weight loss via diet and exercise improves exercise breathing mechanics in obese men. CHEST Journal. 2011;140(2):454-60.
28. Womack CJ, Harris DL, Katzel LI, Hagberg JM, Bleecker ER, Goldberg AP. Weight loss, not aerobic exercise, improves pulmonary function in older obese men. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000;55(8):M453-7.
29. Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. The American journal of medicine. 1956;21(5):811-8.
30. Albert RK, Spiro SG, Jett JR. Comprehensive respiratory medicine: Mosby International Ltd; 1999.
31. Chouri-Pontarollo N, Borel J-C, Tamisier R, Wuyam B, Levy P, Pépin J-L. Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: impact of noninvasive ventilation. CHEST Journal. 2007;131(1):148-55.
32. de Lucas-Ramos P, de Miguel-Díez J, Santacruz-Siminiani A, González-Moro J, Buendía-García M, Izquierdo-Alonso J. Benefits at 1 year of nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. Respir Med. 2004;98(10):961-7.
33. Piper AJ, Sullivan CE. Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia. CHEST Journal. 1994;105(2):434-40.
34. Fredheim JM, Rollheim J, Sandbu R, Hofso D, Omland T, Roislien J, et al. Obstructive sleep apnea after weight loss: A clinical trial comparing gastric bypass and intensive lifestyle intervention. J Clin Sleep Med. 2013;9(5):427-32.
35. Flenley D. Sleep in chronic obstructive lung disease. Clin Chest Med. 1985;6(4):651-61.
36. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(3):325-31.
37. Lavie P, Herer P, Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case–control study. J Sleep Res. 2007;16(1):128-34.
38. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Sforza E, Hammad H, Oswald M, et al. Prognostic value of lung function and pulmonary haemodynamics in OSA patients treated with CPAP. Eur Respir J. 1999;13(5):1091-6.

Ref. 1. Xultophy® SPC, avsnitt 4.2 og 5.1. (12.10.2017). **2.** Xultophy® SPC, avsnitt 4.1 (12.10.2017). **3.** Lingvay I, Manghi FP, Garcia-Hernandez P, et al. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized controlled trial. JAMA. 2016;315(9):898-907. **4.** Xultophy® SPC, avsnitt 5.1 (12.10.2017). **5.** Xultophy® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8. (12.10.2017). **6.** Victoza® SPC avsnitt 5.1 (sist oppdatert 25.07.2017) **7.** Tresiba® SPC avsnitt 5.1 (sist oppdatert 12.10.2017)

▼ **Xultophy «Novo Nordisk»**

C ***Langtidsvirkende insulinanalog + GLP-1-analog.*** ATC-nr.: A10A E56

T **INJEKSJONSVÆSKE, opplløsning i ferdigfylt penn *100 enheter/ml + 3,6 mg/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin degludec 100 enheter (E), liraglutid 3,6 mg, glyserol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 for å forbedre glykemisk kontroll i kombinasjon med orale glukosesenkende legemidler, når disse alene eller kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll (se SPC for tilgjengelige data for de ulike kombinasjonene).

Dosering: Administreres 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Administreres som dosetrinn. 1 dosetrinn inneholder insulin degludec 1 enhet og liraglutid 0,036 mg. Maks. daglig dose er 50 dosetrinn (insulin degludec 50 enheter og liraglutid 1,8 mg). Doseres iht. pasientens individuelle behov. Optimalisering av glykemisk kontroll anbefales vha. dosejustering basert på fastende plasmaglukose. Dosejustering kan være nødvendig ved økt fysisk aktivitet, endret kosthold eller annen samtidig sykdom. ***Glemt dose:*** Anbefales tatt så snart den oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseringsregime med 1 daglig dose. Det skal alltid gå minst 8 timer mellom injeksjonene. Gjelder også når administrering til samme tid hver dag ikke er mulig. ***Ved overgang fra GLP-1-reseptoragonist:*** Behandling med GLP-1-reseptoragonist skal seponeres før behandling med Xultophy påbegynnes. Anbefalt startdose er 16 dosetrinn (insulin degludec 16 enheter og liraglutid 0,6 mg). Anbefalt startdose skal ikke overskrides. Ved overgang fra langtidsvirkende GLP-1-reseptoragonist (f.eks. dosering 1 gang/uke), skal det tas hensyn til forlenget effekt. Behandlingen skal initieres på tidspunktet som neste dose av den langtidsvirkende GLP-1-reseptoragonisten skulle tas. Streng glukosekontroll anbefales i overgangsperioden og i påfølgende uker. ***Overgang fra basalinsulin:*** Behandling med basalinsulin skal seponeres før behandling med Xultophy påbegynnes. Ved overgang fra behandling med basalinsulin er anbefalt startdose 16 dosetrinn (insulin degludec 16 enheter og liraglutid 0,6 mg). Anbefalt startdose skal ikke overskrides. Streng glukosekontroll anbefales i overgangsperioden og i påfølgende uker. ***Som tillegg til orale glukosesenkende legemidler:*** Kan gis i tillegg til eksisterende oral antidiabetikabehandling. Anbefalt startdose er 10 dosetrinn (insulin degludec 10 enheter og liraglutid 0,36 mg). Som tillegg til sulfonylureapreparat bør dosereduksjon av sulfonylurea vurderes. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Kan brukes ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Måling av glukose skal intensiveres og dosen justeres individuelt. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon skal måling av glukose intensiveres og dosen justeres individuelt. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ClCR <30 ml/minutt), inkl. terminal nyresykdom. *Barn og ungdom <18 år:* Bruk ikke relevant. *Eldre ≥65 år:* Kan brukes. Glukosemåling må intensiveres og dosen justeres individuelt. Erfaring med eldre ≥75 år er begrenset. ***Tilberedning/Håndtering:*** For detaljert bruksanvisning, se pakningsvedlegget. Opplløsning som ikke fremstår som klar og fargeløs skal ikke brukes. Preparat som har vært frosset skal ikke brukes. Den ferdigfylte pennen skal kun brukes av én person. Den ferdigfylte pennen kan gi fra 1-50 dosetrinn i én injeksjon, i trinn på ett dosetrinn. Dosetelleren viser antall dosetrinn. For å unngå feildosering og potensiell overdosering skal det aldri brukes en sprøyte til å trekke legemidlet opp fra sylinderampullen som er i den ferdigfylte pennen. Utformet til bruk sammen med NovoFine injeksjonsnåler med lengde opptil 8 mm. Det skal alltid settes på en ny nål før hver bruk. Nåler skal ikke brukes om igjen: Gjenbruk av nåler øker risikoen for tette nåler, noe som kan føre til under- eller overdosering. Pasienten skal kaste nålen etter hver injeksjon. *Blandbarhet:* Skal ikke blandes med andre legemidler eller tilsettes infusjonsvæsker. ***Administrering:*** Kun til s.c. injeksjon i lår, overarm eller abdomen. Injeksjonssted skal alltid varieres innen samme område for å redusere risiko for lipodystrofi. Skal ikke gis i.v. eller i.m. Kan injisereres uavhengig av måltid.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. *Hypoglykemi:* For høy dose i forhold til behovet, utelatelse av et måltid eller ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, kan gi hypoglykemi. Ved behandling i kombinasjon med sulfonylurea kan risikoen for hypoglykemi reduseres ved å redusere sulfonylureadosen. Samtidig sykdom i nyre, lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea, kan kreve doseendring. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen (f.eks. ved intensivert behandling), kan oppleve endring i sine vanlige varselsymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselsymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Preparatets forlengede effekt kan forsinke restitusjonen etter hypoglykemi. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og pasienten må rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi ved bilkjøring. Det bør vurderes om bilkjøring er tilrådelig for pasienter med nedsatt eller manglende forvarsler på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. *Hyperglykemi:* Utilstrekkelig dosering og/eller avbrytelse av diabetesbehandlingen kan føre til hyperglykemi og potensielt til hyperosmolært koma. Ved seponering skal det sikres at retningslinjer for initiering av alternativ diabetesbehandling blir fulgt. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner, kan føre til hyperglykemi og dermed føre til økt medisineringsbehov. Administrering av hurtigvirkende insulin bør vurderes ved alvorlig hyperglykemi. Ubehandlede hyperglykemiske tilfeller fører etter hvert til hyperosmolært koma/diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. *Kombinasjon med pioglitazon:* Hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer for hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis kombinasjonen vurderes. Hvis kombinasjonen benyttes skal pasienten observeres for tegn/symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. *Øyesykdom:* Intensivering av insulinbehandlingen med umiddelbar forbedret glykemisk kontroll kan være forbundet med forbigående forverring av diabetisk retinopati, mens langvarig forbedret glykemisk kontroll reduserer risikoen for progresjon av diabetisk retinopati. *Antistoffer:* Bruk av preparatet kan forårsake dannelse av antistoffer mot insulin degludec og/eller liraglutid. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av slike antistoffer kreve dosejustering for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi. *Akutt pankreatitt:* Bruk av GLP-1-reseptoragonister inkl. liraglutid, er forbundet med risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Få tilfeller av akutt pankreatitt er rapportert. Pasienten bør informeres om karakteristiske symptomer, og ved mistanke om pankreatitt bør preparatet seponeres. Bekreftes akutt pankreatitt, bør behandling ikke gjennopptas. Forsiktighet bør utvises ved tidligere pankreatitt. *Thyreoidea:* Thyreoideabivirkninger, inkl. økt kalsitonin i blodet, struma og thyreoideaneoplasme, er rapportert, spesielt ved allerede eksisterende thyreoideasykdom, og preparatet bør derfor brukes med forsiktighet til disse pasientene. *Inflammatorisk tarmsykdom og diabetisk gastroparese:* Ingen erfaring, og preparatet anbefales derfor ikke til disse pasientene. *Dehydrering:* Tegn/symptomer på dehydrering, inkl. nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt, er rapportert. Pasienten bør informeres om potensiell risiko for dehydrering i forbindelse med GI-bivirkninger og ta forholdsregler for å unngå væskemangel. *Feilmedisinering:* Pasienten skal informeres om alltid å kontrollere etiketten på pennen før hver injeksjon for å unngå utilsiktet forveksling med andre injiserbare diabetespreparater. Antall valgte dosetrinn på pennens doseteller skal kontrolleres visuelt, og det kreves derfor at pasienter som skal injisere selv kan lese av dosetelleren. Blinde/svaksynte skal alltid få hjelp/assistanse fra annen person med godt syn, og som har fått opplæring i bruk av pennen. *Ikke-undersøkte populasjoner:* Overføring til preparatet fra doser av basalinsulin <20 og >50 enheter er ikke undersøkt. Preparatet er ikke undersøkt i kombinasjon med DPP-4-hemmere, glinider eller måltidsinsulin. Begrenset erfaring hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, NYHA I-II, og preparatet bør derfor brukes med forsiktighet. Ingen erfaring hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, NYHA III-IV, og preparatet anbefales derfor ikke.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse.
Farmakodynamiske interaksjonsstudier er ikke utført. In vitro-data tyder på at potensialet for farmakokinetiske interaksjoner knyttet til CYP og proteinbinding er lav for både liraglutid og insulin degludec. En rekke stoffer påvirker glukosemetabolismen og kan kreve dosejustering. Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. Oktreotid/lanreotid kan enten øke eller redusere behovet for Xultophy. Alkohol kan forsterke eller redusere den hypoglykemiske effekten av preparatet. Følgende kan redusere behovet for preparatet: Antidiabetika, MAO-hemmere, betablokkere, ACE-hemmere, salisylater, anabole steroider og sulfonamider. Følgende kan øke behovet for preparatet: Orale antikonseptiva, tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, veksthormoner og danazol. Liraglutid kan gi en liten forsinkelse i magetømmingen, som kan påvirke absorpsjonen av orale legemidler som tas samtidig. Farmakokinetiske interaksjonsstudier viser ingen klinisk relevant forsinkelse av absorpsjon, men klinisk relevant interaksjon med virkestoff med dårlig oppløselighet eller med lav terapeutisk indeks, slik som warfarin, kan ikke utelukkes. Hyppigere monitorering av INR anbefales ved oppstart av Xultophy-behandling hos pasienter på warfarin eller andre kumarinderivater.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Ingen klinisk erfaring. Hvis pasienten ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen seponeres. Dyrestudier med insulin degludec har ikke vist forskjell mellom insulin degludec og humant insulin når det gjelder embryotoksisitet og teratogenisitet. Dyrestudier med liraglutid har vist reproduksjonstoksiske effekter. Human risiko er ukjent. *Amming:* Ingen klinisk erfaring. Ukjent om insulin degludec eller liraglutid utskilles i human morsmelk. Bør ikke brukes under amming pga. manglende erfaring. Insulin degludec utskilles i melk hos rotter, men konsentrasjonen i melk var lavere enn i plasma. Dyrestudier har vist liten overgang til morsmelk for liraglutid og strukturelt lignende metabolitter. Prekliniske studier med liraglutid har vist behandlingsrelatert reduksjon av neonatal vekst hos diende rotter. *Fertilitet:* Ingen klinisk erfaring. Reproduksjonsstudier på dyr med insulin degludec har ikke indikert negativ effekt på fertilitet. Bortsett fra en svak reduksjon i antall levende embryo etter implantasjon, indikerte dyrestudier med liraglutid ingen skadelige effekter mht. fertilitet.

Bivirkninger: Hyppigst rapportert er GI-bivirkninger (kan forekomme hyppigere ved behandlingsstart og avtar vanligvis i løpet av få dager/uker ved fortsatt behandling) og hypoglykemi. *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi[1]. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, diaré, oppkast, obstipasjon, dyspepsi, gastritt, magesmerte, gastroøsofageal reflukssykdom, abdominal distensjon. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt. Undersøkelser: Økt amylase, økt lipase. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet[2]. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Gulping/raping, flatulens. Hud: Hudutslett, kløe, ervervet lipodystrofi[3]. Immunsystemet: Urticaria, overfølsomhet. Lever/galle: Gallesten, kolecystitt. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering. Undersøkelser: Økt hjertefrekvens. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Gastrointestinale: Pankreatitt (inkl. nekrotiserende pankreatitt). Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. Øvrige: Perifert ødem.

[1] Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall, og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller t.o.m. dødsfall.
[2] Inkl. hematom, smerte, blødning, erytem, knuter, hevelse, misfarging, kløe, varmefølelse samt klump på injeksjonsstedet. Vanligvis milde og forbigående, forsvinner normalt ved fortsatt behandling.
[3] Inkl. lipohypertrofi, lipoatrofi. Kontinuerlig variasjon av injeksjonssted innenfor det bestemte injeksjonsområdet kan bidra til å redusere risikoen.

Overdosering/Forgiftning: Begrensede data. Hypoglykemi kan utvikles ved høyere dose enn det er behov for. *Symptomer:* Varierer fra matthet, sult, svette og kramper til bevisstløshet (insulinsjokk). *Behandling:* Ved mild hypoglykemi gis glukose eller sukkerholdige produkter oralt. Det anbefales derfor at pasienten alltid har med seg glukoseholdige produkter. Ved alvorlig hypoglykemi der pasienten er bevisstløs, injiseres glukose i.v. eller glukagon (0,5-1 mg) i.m. eller s.c. Glukose skal gis i.v. hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10-15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevisstheet, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insulin og analoger A10A og liraglutid A10B J02.

Egenskaper: *Klassifisering:* Langtidsvirkende insulinanalog (insulin degludec) og glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog (liraglutid), begge fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. Liraglutid har 97% homologi for inkretinhormonet humant GLP-1. *Virkningsmekanisme:* Kombinasjonspreparat som består av insulin degludec og liraglutid som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll. Forbedrer glykemisk kontroll via varig reduksjon av fastende plasmaglukosenivåer og postprandiale glukosenivåer etter alle måltider. Insulin degludec bindes spesifikt til humaninsulinreseptoren og gir samme farmakologiske effekt som humant insulin. Blodglukosesenkende effekt av insulin degludec skyldes at opptaket av glukose lettes ved at insulinet bindes til reseptorer i muskel- og fettceller, samtidig som utskillelse av glukose fra lever hemmes. Etter s.c. injeksjon danner insulin degludec oppløselige multiheksamerer som danner et insulindepot hvorfra insulin degludec kontinuerlig og langsomt absorberes over i sirkulasjonen. Dette gir en flat og stabil glukosesenkende effekt med lav dag-til-dag-variasjon mht. insuleffekt. Virkningen av 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 glukagonutskillelsen. 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. Se SPC for ytterligere informasjon. *Absorpsjon:* Steady state-konsentrasjon av insulin degludec og liraglutid nås etter 2-3 dager. *Proteinbinding:* Insulin degludec: >99%. Liraglutid >98%. *Halveringstid:* Insulin degludec: Ca. 25 timer. Liraglutid: Ca. 13 timer. *Metabolisme:* Insulin degludec metaboliseres på lignende måte som humant insulin. Alle metabolitter som dannes er inaktive. Liraglutid metaboliseres på lignende måte som store proteiner uten at noe spesifikt organ er identifisert som hovedeliminasjonsvei.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Holdes borte fra fryseelementet. Skal ikke fryses. La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys. Etter anbrudd: Oppbevares ved høyst 30°C eller i kjøleskap (2-8°C). La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys. Preparatet skal kasseres 21 dager etter anbrudd.

Pakninger og priser: 3 × 3 ml[1] (ferdigfylt penn) kr 1474,80.

Refusjon:

[1]A10A E56_1 Insulin degludec og liraglutid

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med metformin når metformin kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Refusjonskode:

ICPC		*Vilkår nr*	*ICD*		*Vilkår nr*
T90	Diabetes type 2	225	E11	Diabetes mellitus type 2	225

Vilkår: (225) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Sist endret: 10.11.2017

Basert på SPC godkjent av SLV: 12.10.2017

Pris per januar 2018

NO/XT/0118/0012 Januar 2018.

novo nordisk® | changing diabetes®

Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo

www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

▼Xultophy®
insulin degludec/liraglutid

Forhåndsgodkjent refusjon

Type 2-diabetes

▼Xultophy® – én gang daglig[1]

For bedre kontroll[2]

Studie viste bedre resultater sammenliknet med Lantus® (insulin glargin 100 enheter/ml)[4]:

- **1,8 %-poeng versus 1,1 %-poeng reduksjon i HbA_{1c}[‡,3]**
- **Vektnedgang* med Xultophy®. Forskjell på 3,2 kg versus Lantus®[Δ,3]**
- **57 % lavere forekomst av hypoglykemi[Π,3]**

I studien ble alle pasienter behandlet med metformin.

Basalinsulin- og GLP-1-analog i én penn

*** Vektnedgang er ikke godkjent indikasjon.**
‡ Estimert forskjell -0,59 (95 % KI: -0,74; -0,45), p<0,001.[Δ] -3,2kg (95 % KI: -3,77; -2,64), p<0,001.[Π] Bekreftet hypoglykemi (alvorlig og/eller < 3,1 mmol/l) 2,23 vs 5,05 per pasientår. Estimert ratio: 0,43 (95 % KI: 0,30;0,61), p<0,001.

Xultophy® er et kombinasjonspreparat som består av insulin degludec og liraglutid som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll[4]

Indikasjon
Xultophy® er indisert for behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 for å forbedre glykemisk kontroll i kombinasjon med orale glukosesenkende legemidler når disse alene eller kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll (se SPC for tilgjengelige data for de ulike kombinasjonene).

Kontraindikasjon:
Overfølsomhet overfor ett av eller begge virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene glyserol, fenol, sinkacetat, saltsyre (for justering av pH), natriumhydroksid (for justering av pH), vann til injeksjonsvæsker.

Refusjonsberettiget bruk
Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med metformin når metformin kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr
T90	Diabetes type 2	225
ICD		Vilkår nr
E11	Diabetes mellitus type 2	225

Vilkår:

225 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[5]

- Xultophy® inneholder en kombinasjon av insulin degludec og liraglutid. Xultophy® administreres i dosetrinn. Ett dosetrinn inneholder 1 enhet insulin degludec og 0,036 mg liraglutid.
- Kun til s.c. injeksjon i lår, overarm eller abdominalvegg. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi.
- Kan tas når som helst på dagen, uavhengig av måltider. Pasienter som glemmer en dose, anbefales å ta den når de oppdager det, og deretter gjenoppta det vanlige doseregimet med en daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene også når administrasjon på samme tidspunkt hver dag ikke er mulig.
- Gastrointestinale bivirkninger, inkludert kvalme, oppkast og diare er vanlige (≥1/100 til <1/10 brukere). Disse forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen og reduseres vanligvis i løpet av få dager eller uker med fortsatt behandling. Ta forhåndsregler for å unngå væskemangel.
- Hypoglykemi er en hyppig rapportert bivirkning (≥1/10 brukere). For høy dose i forhold til behovet, utelatelse av et måltid eller ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet kan gi hypoglykemi. Vurdér dosereduksjon av sulfonylurea ved samtidig bruk.
- Hos eldre ≥ 65 år: kan brukes. Måling av glukose intensiveres, og dosen justeres individuelt. Erfaring med behandling hos pasienter ≥75 år er begrenset.
- Ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, skal måling av glukose intensiveres og dosen justeres individuelt.
- Bruk av Xultophy® anbefales ikke ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl <30ml/min), alvorlig nedsatt leverfunksjon eller hjertesvikt NYHA-klasse III-IV
- Overføring til Xultophy® fra doser av basalinsulin < 20 og > 50 enheter er ikke undersøkt.
- Kardiovaskulære sikkerhetsstudier er gjennomført for liraglutid og for insulin degludec[6,7].

Skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose.
Unngå feilmedisinering. Pasienter skal gis beskjed om alltid å kontrollere etiketten på pennen før hver injeksjon for å unngå utilsiktet forveksling mellom Xultophy® og andre injiserbare diabetespreparater.
Det er viktig at alle bivirkninger og uønskede medisinske hendelser som oppstår under behandling rapporteres til Statens Legemiddelverk eller Novo Nordisk.
Les preparatomtalen før forskrivning av Xultophy®.

NO/XT/0118/0012 Januar 2018.

novo nordisk® | changing diabetes®

Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo

www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

▼Xultophy®
insulin degludec/liraglutid

Forebygging og behandling av steroidindusert osteoporose

Til tross for at man de senere år har tatt i bruk en rekke steroidsparende medikamenter, spiller glukokortikoider fortsatt en viktig rolle i behandlingen av inflammatoriske tilstander. Med behandlingen følger en rekke bivirkninger, deriblant glukokortikoid-indusert osteoporose. I denne artikkelen tar vi for oss retningslinjene fra American College of Rheumatology (ACR) og sammenligner dem kort med norske veiledere.

Hilde Norlund Waaler, LIS 2 og Trine Finnes, seksjonsoverlege,
Endokrinologisk seksjon, Sykehuset Innlandet Hamar

Hilde Norlund Waaler

Trine Finnes

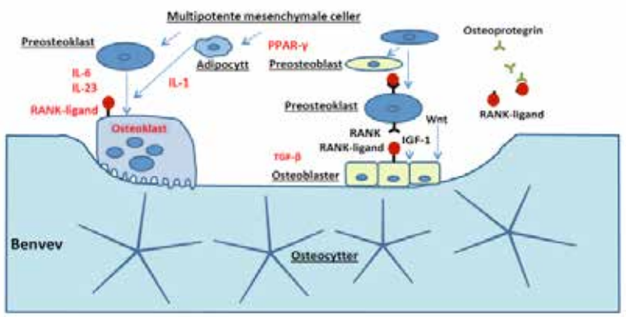
Innledning

Antall personer som bruker glukokortikoider over tid er vanskelig å anslå. Tall fra reseptregisteret viser at det i 2017 i gjennomsnitt ble brukt 19 definerte døgndoser (10 mg) prednisolon per 1000 innbyggere per dag i Norge (1). I alt tar årlig omlag 240 000 personer ut resept på et systemisk glukokortikoid. Dette er i overenstemmelse med data fra USA som viser at ca. 1 % av befolkningen behandles med glukokortikoider til en hver tid (2). Mindre enn 1/3 av disse blir undersøkt med tanke på osteoporoseutvikling. Flere studier har vist at risikoen for hoftebrudd er 1,6 ganger høyere enn i bakgrunnsbefolkningen, og risikoen for vertebrale brudd er 2,6 ganger høyere (3, 4) Mer enn 10 % av pasienter som behandles med glukokortikoider over lengre tid får et klinisk brudd under behandlingen. Beintapet er størst de første 3-6 månedene av glukokortikoid-behandlingen (5, 6). Det er derfor viktig at man tidlig tar stilling til behov for profylaktiske tiltak mot bentap (7, 8). Kunnskapsgrunnlaget for medikamentell forebygging av glukokortikoid-indusert osteporose (GIOP) er mangelfull.

Patogenese

Benremodellering er en dynamisk prosess som involverer osteoklaster som absorberer ben, osteoblaster som har som hovedoppgave å danne nytt ben, og osteocytter. Dette nettverket av celler kommuniserer med hverandre for å opprettholde benhomeostase. Kommunikasjonsprosessen involverer en rekke vekstfaktorer, cytokiner, reseptor aktivator av nukleær faktor kappa-B ligand (RANKL) og osteoprotegrin som er produsert lokalt av osteoblaster og osteocytter for regulering av osteoklastogenese. Faktorer som blir frigjort fra osteocytter og fra osteoklaster under benresorpsjon kontrollerer osteoblastutvikling og funksjon (7).

Effekten av glukokortikoider på benremodelleringsprosessen skjer både direkte og indirekte og involverer en rekke signalveier. Glukokortikoider øker RANK-ligand og reduserer osteoprotegrin fra osteoblastene. Dette fører til forlenget levetid for osteklaster og redusert levetid for osteoblaster, altså en forskyvning mot mer benabsorbsjon fremfor benformasjon. Samtidig er glukokortikoider assosiert med redusert levetid for osteocyttene, og fører dermed til redusert benformasjon via redusert aktivitet av flere vekstfaktorer, deriblant insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Redusert IGF-1-aktivitet bremser osteoblastdifferensieringen. I tillegg induserer glukokortikoider via adipogenic transcription factors (PPARγ) til rekruttering av adipocytter fremfor preosteoblaster. Wnt-signaliserings proteinet som er essensielt for benremodelleringen via flere signalveier, som vi ikke går nærmere inn på her, får redusert funksjon under glukokortikoidpåvirkning (7, 9). Glukokortikoider forårsaker i tillegg til bentap via en hemning av østrogen, testosteron og binyreandrogener, som fører til økt osteoklastfunksjon (9). Kalsium-metabolismen affiseres også direkte av glukokortikoider. Gastrointestinal absorpsjon av kalsium reduseres, og renalt kalsiumtap øker (10). Det er imidlertid ingen bevis for forhøyede endogene nivåer av PTH i disse pasientene. Den negative effekten på benremodelleringen skjer umiddelbart etter oppstart med glukokortikoider.



Figur 1: Forenklet modell av benremodelleringsprosessen med hovedvekt på signalveier som påvirkes av glukokortikoider. Faktorer som fører til benabsorbsjon / bremser nydannelse i rød skrift.

Vurdering av bruddrisiko:

American College of Rheumatology (ACR) anbefaler at man vurderer bruddrisiko så tidlig som mulig, og helst innen seks måneder etter oppstart med glukokortikoider. De deler glukokortikoidbehandling inn i to kategorier:

1) **lav dose** som tilsvarer prednisolon <7,5 mg/dag og
2) **høy dose** som tilsvarer prednisolon ≥7,5 mg/dag.

Både høye daglige doser og høye kumulative doser øker risikoen for brudd. Glukokortikoider har større effekt på trabekulært bein enn kortikalt bein, og risikoen for vertebrale brudd øker dermed relativt mer enn risikoen for brudd i rørknokler (8). Benmineraltetthet (BMD) er den sterkeste målbare prediktoren for osteoporotiske brudd generelt. Risikoen for brudd ved en gitt BMD antas å være høyere hos pasienter som behandles med glukokortikoider enn i bakgrunnsbefolkning (11). BMD ved behandlingsstart og graden av tap av beinmasse under behandling er viktige prediktorer for utvikling av brudd ved GIOP. BMD måles med (dobbel røntgenabsorbsjonsmetri) DXA, og svar gis som regel som antall standard deviasjoner fra en ung, frisk voksenpopulasjon (T-score). WHO definerer osteoporose som en T-score ≤-2,5. For personer <40 år sammenligner man BMD med friske på samme alder (Z-score).
For pasienter som skal bruke glukokortikoider i minst tre måneder anbefaler ACR ingen BMD-måling hos voksne <40 år uten risikofaktorer. Hos voksne <40 år med tidligere osteoporotiske brudd eller andre risikofaktorer, og hos voksne ≥40 år anbefales BMD-måling innen seks måneder etter oppstart med glukokortikoider (8).

Bruddrisikoen er multifaktoriell. I tillegg til BMD og glukokortikoid-dose må man ta hensyn til demografiske faktorer som alder, kjønn og livsstilsfaktorer. Risikokalkulatorer kan brukes som veileder i klinikken. Den mest brukte internasjonalt er FRAX® (12). Prinsippet for bruk av kalkulatoren for å beregne bruddrisiko kan minne om bruk av Framingham risk score for beregning av kardiovaskulær risiko. Kalkulatoren oppgir samlet risiko for osteoporotiske brudd og risiko for hoftebrudd i løpet av en 10-års periode. Faktorene som inngår i kalkulatoren er skrevet i kursiv i Figur 1. Ved bruk av prednisolon ≥7,5 mg daglig er risiko for osteoporotiske brudd beregnet med FRAX 1,15 ganger høyere enn for ikke glukokortikoidbrukere, og risikoen for hoftebrudd 1,2 ganger høyere. FRAX® risikokalkulator foreligger også i en versjon tilpasset bruddrisiko i Norge (13).

Det er ikke utviklet prediksjonsverktøy for voksne <40 års alder. Ikke desto mindre viser observasjonsdata en 10 års risiko på 5-10 % for klinisk diagnostisert vertebrale brudd blant premenopausale kvinner ≥30 år som får glukokortikoid-doser tilsvarende ≥ 30 mg prednisolon daglig (8). Anbefalingene for denne gruppen bygger i stor grad på konsensus, og i klinisk praksis blir individuell vurdering viktig.

En viktig faktor når det gjelder vurdering av bruddrisiko under glukokortikoid-bruk, er at grunntilstanden i seg selv ofte innebærer økt risiko for osteoporose. Forhøyede inflammatoriske markører, inklusivt CRP, er assosiert med økt bruddrisiko, og høy sykdomsaktivitet er assosiert med lav BMD.

Faktorer som bør vurdere i den totale risikovurderingen. (punkter i kursiv inngår i risikovurderingsverktøyet, FRAX)

- *Glukokortikoid bruk* (dose, varighet)
- Vurdering av falltendens
- *Tidligere brudd* eller kjent benskjørhet
- *Familiehistorie på hoftebrudd*
- Underernæring og vekttap
- *Lav kroppsmasse indeks*
- *Røyking og alkohol bruk*
- *Tilstander som kan gi sekundær osteoporose*
  - o Annen endokrinologisk sykdom som hyperparathyroidisme, thyroideasykdom eller hypogonadisme
  - o Andre sykdommer som innebærer økt risiko for sekundær osteoporose som revmatoid artritt, KOLS og en rekke andre inflammatoriske tilstander.
- Nedsatt muskelstyrke
- Redusert avstand mellom nedre ribbein og øvre bekkenkam som egn på gjennomgåtte kompresjonsbrudd

Eksempelvis har pasienter med reumatoid artritt, sammenlignet med en frisk bakgrunnsbefolkning, doblet risiko for hofte- og vertebrale brudd, uavhengig av bruk av glukokortikoider (14).

I retningslinjene fra American College of Rheumatology, har forfatterne delt inn i tre bruddrisiko kategorier som grunnlag for å avgjøre hvem som skal tilbys medikamentell bruddforebygging (tabell 1). Risikovurderingen for voksne ≥40 år bygger i stor grad på FRAX, som er relativt lite brukt i Norge i klinisk praksis.

Behandling

Anbefalingene gitt av American College of Rheumatology (ACR) er GRADE-baserte og ble publisert i august 2017 (8). Det understrekes at ingen av studiene som anbefalingene bygger på har vært designet med brudd som primært endepunkt.
Det er også viktig å ta med i betraktning at glukokortikoider er en potensiell reversibel risikofaktor for steroid-indusert osteoporose. Hvis glukokortikoid-behandlingen avsluttes, vil BMD øke og risikoen avta (5).

I tillegg til ikke-medikamentelle tiltak mot risikofaktorene nevnt i figur 1 og tiltak for å redusere glukokortikoiddosen, anbefaler ACR at pasienter som skal bruke doser tilsvarende prednisolon ≥2,5 mg over tre måneder bør ha et daglig kalsiuminntak på 1200 mg og vitamin D-inntak på 800 IE. For de aller fleste vil man anbefale tilskudd for å sikre tilstrekkelig inntak.

Bruddforebyggende medikamenter som brukes ved GIOP

Medikamentell osteoporosebehandling har som mål å forebygge brudd. Virkningsmekanismene kan grovt deles inn i anabole og antiresorptive mekanismer. Teriparatid (Forsteo®) er for tiden det eneste anabole middelet som er markedsført i Norge. Medikamentet stimulerer til bendannelse ved direkte påvirkning av osteoblaster. Osteoblastene øker indirekte tarmabsorpsjonen av kalsium og den tubulære kalsium-reabsorpsjonen i tillegg til fosfat-utskillelsen av i nyrene. Studier har vist signifikant reduksjon av vertebrale brudd hos kvinner med osteoporose (15). Medikamentet dekkes ikke av blåreseptordningen, men det kan søkes individuell refusjon for pasienter med alvorlig osteoporose, det vil si T-score ≤ -3,5, mange brudd (3 eller flere ryggbrudd på diagnosetidspunkt) eller alvorlige ryggbrudd med mer enn > 40 % kompresjon. Selv om det ikke er gjort studier i GIOP med brudd som primært endepunkt, foreslår flere forfattere ut i fra effekten på BMD, subgruppeanalyser og metaanalyser, teriparatid som det foretrukne medikamentet etter alendronat i behandling av GIOP (16, 17). Medikamentet gis som daglige subkutane injeksjoner og behandlingstiden bør av sikkerhetshensyn være maksimalt 24 måneder. Det er viktig med umiddelbar overgang til et antiresorptivt medikament dersom behandlingen med glukokortikoider kontinueres og risiko for brudd fortsatt er høy.

SERM, selektive østrogen reseptor modulatorer, har kun vist effekt på reduksjon i forekomsten av vertebral brudd hos postmenopausale osteoporotiske kvinner. Medikamentgruppen er i liten grad prøvd ut ved GIOP. SERM ansees kun å være aktuell behandling hos et fåtall på grunn av usikker effekt ved GIOP og risikoen for kardiovaskulære og tromboemboliske bivirkninger (8). Østrogener inngår ikke i anbefalingene for forebygging og behandling av GIOP av samme risiko-nytte-vurderinger som nevnt for SERM.

Bisfosfonatene har en hemmende virkning på osteoklastene og hemmer dermed benresorpsjonen uten direkte effekt på bendannelsen. Medikamentet reduserer signifikant bruddforekomsten i en osteoporotisk populasjon (18). Bisfosfonater binder seg til benvev, og har vist å kunne beskytte mot brudd, også etter avbrutt behandling. De perorale alternativene er førstelinje-behandling ved postmenopausal osteoporose og GIOP, mens de intravenøse anbefales ved gastrointestinale bivirkninger eller manglende evne til å sitte oppreist og være fastende 1/2 time etter inntak av tablettene (8). En

Tabell 1: Risiko-kategoirer brukt i GIOP retningslinjer fra ARC

Risiko-kategorier hos pasienter som behandles med glukokortikoider		
Risiko for brudd	**Voksne ≥ 40 år**	**I pasientmateriale fra OUS**
Høy	Tidligere oteoporotisk brudd T-score < - 2,5 FRAX: 20 % risiko for brudd FRAX: 3 % risiko for hoftebrudd	Tidligere oteoporotisk brudd
Moderat	FRAX: 10 – 19 % risiko for brudd FRAX: 1 – 3 % risiko for hoftebrudd	BMD Z-score <-3 Bentap ≥10 % I løpet av 1 år GC ≥7.5 mg/dag i ≥6 mnd
Lav	FRAX: <10 % risiko for brudd FRAX: <1 % risiko for hoftebrudd	Ingen andre risikofaktorer

*en risiko er tilstrekkelig
**GC-justert FRAX

Tabell 2: Behandling I henholdt til risiko-kategorier gitt av ACR

Risikokategori	Anbefalt behandling *
Voksne ≥ 40 år med lav bruddrisiko	Ingen
Voksne ≥40 år med moderat bruddrisiko	Peroralt bisfosfonat
Voksne ≥ 40 år med høy bruddrisiko	Peroralt bisfosfonat
Voksne <40 år med moderat til høy bruddrisiko	Ingen
Voksne <40 år med lav bruddrisiko	

*Calcium og vitamin D anbefales til alle

Cochrane-analyse av 12 studier med tilsammen 1343 deltakere konkluderer med at 31 personer (range 20-145) på glukokortikoider må behandles med bisfosfonat for å forebygge ett vertebralt brudd. Tilsvarende tall for forebygging av ikke-vertebralt brudd er 42 (range 25 -69) (19). Svært sjeldne bivirkninger ved langtidsbehandling med bisfosfonater er osteonekrose i kjeven og atypiske femur frakturer. Osteonekrose i kjeven sees i hovedsak hos pasienter med malign sykdom. I en retrospektiv studie fra Mayo-klinikken blant kreftpasienter som fikk intravenøst bisfosfonat fant man tilstanden hos 0,42 % av pasientene (20). Forfatterne konkluderer med at nytten ved bruddforebygging oppveier denne risikoen. Atypisk femurfrakturer er likeledes sjelden.
I en svensk retrospektiv studie fant man at risikoen for atypisk femur fraktur var 11 per 10 000 pasientår på bisfosfonat (21). Risikoen ble redusert med 70 % per år etter seponering av bisfosfonater.
Denosumab bindes til RANKL og hemmer dermed osteoklastfunksjonen . Medikamentet har vist bruddforebyggende effekt i studier (22). Det er lite evidens for bruddforebyggende effekt ved GIOP, og i retningslinjene fra ACR uttrykkes bekymring over uklare immunologiske konsekvenser hos pasienter som står på immunsuppresiva (8). Likeledes betraktes SERM kun å være aktuell behandling hos et fåtall på grunn av usikker effekt ved GIOP og risikoen for kardiovaskulære og tromboemboliske bivirkninger (8). Mest brukt er raloksifen, (Evista®). Østrogener inngår ikke i anbefalingene for forebygging og behandling av GIOP av samme risiko-nytte-vurderinger som nevnt for SERM.

Valg av medikament i henhold til ACR-retningslinjene

I de aller fleste tilfeller hvor det er behandlingsindikasjon, er peroralt bisfosfonat første valg (Tabell 2). For voksne >40 år som har kontraindikasjoner mot, eller får bivirkninger av perorale bisfosfonater, anbefaler ACR intravenøse bisfosfonater fremfor kun behandling med kalsium og vitamin D. Hvis bisfosfonatbehandling ikke er hensiktsmessig, anbefales teriparatid. Denosumab nevnes som siste valg på grunn av manglende resultater fra studier på GIOP. Ordinær østrogenbehandling anbefales ikke. SERM anbefales kun til postmenopausale kvinner som har kontraindikasjoner mot- eller har fått bivirkninger av annen behandling.

For kvinner i fertil alder som har moderat til høy risiko for fraktur og ikke planlegger å bli gravid under osteoporosebehandling og bruker effektiv prevensjon, anbefales peroralt bisfosfonat i tillegg til kalsium og vitamin D. Teriparatid er 2. valg. Denosumab og intravenøse bisfosfonater skal kun startes etter en nøye risikovurdering.

Oppfølgning av pasienter med GIOP

ACR anbefaler at alle som behandles med glukokortikoider får en klinisk vurdering av bruddrisiko årlig (6). DXA-kontroller anbefales hvert 2. – 3. år hos voksne ≥40 år som står på glukokortikoider og har brukt eller fortsatt bruker osteoporosemedikamenter. Voksne ≥40 år som står på glukokortikoider som aldri har brukt osteoporosemedikamenter anbefales DXA hvert 1. – 3. år. Voksne < 40 år som bruker glukokortikoider og har moderat til høy bruddrisiko, anbefales BMD testing hvert 2.-3. år.

Voksne ≥40 år som har blitt behandlet med perorale bisfosfonater og kontinuerer glukokortikoidbehandling og har moderat til høy risiko for fraktur ved kontroll, anbefales å fortsette osteoporosebehandling. ACR retningslinjene foreslår at man fortsetter med perorale bisfosfonater i 7-10 år. Behandlingen bør imidlertid avbrytes om pasienten på grunn av økning i BMD ikke lenger vurderes å være i moderat til høy risiko for brudd.

Voksne ≥40 år som er behandlet med osteoporosemedikamenter anbefales å seponere disse hvis frakturrisiko er estimert til å være lav ved behandlingsslutt. Ellers er det anbefalt å kontinuere behandlingen med osteoporosemedikamenter til bruddrisiko er lav.

Terapisvikt

Terapisvikt defineres i de fleste veiledere som brudd oppstått minst 18 måneder etter oppstart med peroralt bisfosfonat eller en signifikant nedgang i BMD (≥10 % per år) etter 1 års behandling (8). Voksne ≥40 år som fortsatt bruker glukokortikoider og opplever terapisvikt, anbefales intravenøst bisfosfonat eller en annen klasse av medikamenter; teriparatid eller denosumab.

Norske veiledere for behandling for forebygging av GIOP

Det er ikke utarbeidet nasjonale kunnskapsbaserte retningslinjer for osteoporose. Norsk endokrinologisk forening har i sin veileder kun en kort kommentar til GIOP i det generelle osteoporose-kapittelet. De anbefaler tilskudd av kalk og D-vitamin ved bruk av glukokortikoider over 3 måneder og angir en prednisolondose på ≥5 mg daglig som grense for oppstart av medikamentell behandling (23). Norsk revmatologisk forenings prosedyre (24) anbefaler medikamentell behandling ved prednisolon doser ≥7,5 mg daglig, og økt risiko for brudd. Postmenopausale kvinner med T-score ≤-1 nevnes spesielt, mens det for vurdering av andre risikofaktorer henvises til

internasjonale retningslinjer" (fra: Norsk revmatologisk forenings prosedyre (24) anbefaler medikamentell behandling ved prednisolon doser ≥7,5 mg daglig, og økt risiko for brudd. Postmenopausale kvinner med T-score ≤-1 nevnes spesielt, mens det for vurdering av andre risikofaktorer henvises til internasjonale retningslinjer.

Oppsummering:
For å redusere forekomsten av glukokortikoidindusert osteoporose, er det viktig med en vurdering av bruddrisiko så tidlig som mulig etter oppstart med glukokortikoider. Ved planlagt bruk av glukokortikoider ≥ 3 måneder, bør det gis tilskudd av kalk og D-vitamin til alle. I tillegg anbefales peroralt bisfosfonat (alendronat) dersom prednisolon-ekvivalent-dose er minst 5 - 7,5 mg daglig, og det er økt risiko for brudd. Ved terapisvikt eller intoleranse er kunnskapsgrunnlaget for mangelfullt til å gi sterke føringer for andrevalg av medikamenter, og individuelle hensyn vil spille en stor rolle.

Referanser

1. http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx, oppdatert mars 2018
2. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Monitoring of patients on long-term glucocorticoid therapy: a population-based cohort study. Medicine (Baltimore) 2015;94:e647.
3. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res 2004;19:893–9.
4. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. Bone 2006;39:253–9.
5. Laan RF, Van Riel PL, van de Putte LB, Van Erning LJ, vant Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisolone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study. Ann Intern Med 1993:119:963-8
6. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. Am J Med 1994;96:115–23.
7. Compston J, Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. Endocrine. 2018 Apr 24, Epub ahead of print
8. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheumatol. 2017 Aug;69(8):1521-1537.
9. Karine Briot, Christian Roux. Glucocorticoid-induced osteoporosis. RMD ope.
10. Rubin MR, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4033–41
11. Maricic M1, Gluck O.J. Densitometry in glucocorticoid-induced osteoporosis.Clin Densitom. 2004 Winter;7(4):359-63.
12. Kanis JA1, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Assessment of fracture risk. Eur J Radiol. 2009 Sep;71(3):392-7.
13. https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=42 (11.05.18)
14. Schett G, Kiechl S, Weger S, et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of non traumatic fractures in the Bruneck study. Arch Intern Med 2006;166:2495–501
15. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 344:1434–1441
16. Devogelaer JP, Adler RA, Recknor C, et al. Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. J Rheumatol. 2010;37(1):141–148. [PubMed]
17. Kenneth G. Saag, M.D., Elizabeth Shane, M.D., Steven Boonen, M.D., Ph.D., Fernando Marín, M.D., David W. Donley, Ph.D., Kathleen A. Taylor, Ph.D., Gail P. Dalsky, Ph.D., and Robert Marcus, M.D. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis, N Engl J Med 2007.
18. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med. 1995 Nov 30; 1437-43.
19. Allen CS, James HS Yeung JHS, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. The Cochrane Library Oct. 2016
20. Goodwin JS, Zhou J, Kuo YF, Baillargeon J. Risk of jaw osteonecrosis after intravenous bisphosphonates in cancer patients and patients without cancer. Mayo Clin Proc. Author manuscript; available in PMC 2018 Jan 1.
21. Jörg Schilcher,Veronika Koeppen, Per Aspenberg, and Karl Michaëlsson. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. Acta Orthop. 2015 Feb; 86(1): 100–107.
22. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009;361(8):756-65. Epub 2009/08/13.
23. http://www.endokrinologi.no/ (11.05.18).
24. http://legeforeningen.no/PageFiles/229641/Osteoporose%20%202015.pdf. (11.05.18).

Utlysning av midler til forskning fra Norsk Indremedisinsk Forening

Det utlyses inntil kr. 200.000,- i forskningsmidler innen indremedisin for 2018/2019. Prosjekter med fokus på generell indremedisin og/eller som favner flere indremedisinske spesialiteter vil bli prioritert. Et forenklet budsjett vedlegges og midlene kan anvendes til frikjøp/lønn, driftsutgifter, utstyr eller reise. Summen kan deles ut til en, eller fordeles på flere søknader.

Søknaden skal ikke overskride fem sider og inneholde
- Prosjektbeskrivelse
- Beskrivelse av forskningsgruppe/forskningsmiljø
- Evt. veiledererklæring hvis relevant
- Kort CV med inntil 10 viktige publikasjoner fra de siste år.

Søker må være medlem av NIF. Midlene utbetales til forskningskonto etter faktura til NIF. Mottaker forplikter seg til å skrive et innlegg som kan publiseres i Indremedisineren innen utgangen av 2019 fra prosjektet som støttes.

Søknad sendes innen 31.august 2018 elektronisk til **k.i.birkeland@medisin.uio.no**

Screening mot tarmkreft i hele Norge

Det er besluttet å innføre screening mot tarmkreft i Norge. Forslaget om et nasjonalt screeningsprogram er basert på kunnskapsgrunnlag fra forskning, helseøkonomiske analyser, etiske vurderinger og oppsummering av erfaringer fra pilotprogrammet i Helse Sør-Øst som har pågått siden 2012. I det nasjonale screeningsprogrammet vil deltakerne tilbys en test på usynlig blod i avføringen. Programmet skal rulles gradvis ut fra 2019 og en del av programmet skal gjennomføres som en randomisert studie med sammenligning av avføringstest mot koloskopi.

Anna Lisa Schult – Konstituert overlege gastromedisinsk avdeling, Bærum sykehus og PhD-stipendiat seksjon for CRC screening, Kreftregisteret.
Kristin Ranheim Randel Lege i spesialisering, PhD-stipendiat ved Sykehuset Telemark og rådgiver ved seksjon for CRC screening, Kreftregisteret.
Ishita Barua - Lege i spesialisering og skopør i CRC screeningpilot, Bærum sykehus
Hege Marie Svendsen – driftsansvarlig sykepleier ved screeningsenteret, Bærum sykehus
Linn Bernklev – Lege i spesialisering og skopør i CRC screeningpilot, Bærum sykehus
Per Kristian Sandvei - Avdelingsleder gastromedisinsk avdeling og lokal leder CRC screeningpilot, Sykehuset Østfold
Ole Darre-Næss – Lokal leder CRC screeningpilot, Bærum sykehus
Øyvind Holme – Overlege PhD, leder seksjon for CRC screening, Kreftregisteret
Svein Oskar Frigstad – Seksjonsoverlege, gastromedisinsk avdeling Bærum sykehus.

Tarmkreft

Tykk- og endetarmskreft (tarmkreft) er et betydelig og økende helseproblem. De fleste tilfellene er sporadiske, dvs. at det ikke foreligger kjent familiær opphopning [1]. Flere livsstilsfaktorer er assosiert med økt risiko for tarmkreft. Blant disse er røyking, alkohol og diett med lavt fiberinntak og mye rødt og prosessert kjøtt [2 3]. Som regel oppstår tarmkreft fra forstadier (polypper) som utvikler seg til maligne svulster over flere år. Symptomer oppstår ofte sent i forløpet, når mulighetene for kurativ behandling er betydelig mindre.
I Norge diagnostiseres det nå om lag 4300 nye tilfeller av tarmkreft hvert år. Til tross for at overlevelsen har bedret seg over de siste tiår, er femårsoverlevelsen ikke høyere enn 65 %. I løpet av de siste 50 årene har forekomsten av tarmkreft nesten tredoblet seg i Norge. Både for kvinner og menn er økningen større enn i våre naboland, figur 1. Årsaken til dette er ikke kjent. Norge har verdens høyeste forekomst av tarmkreft blant kvinner.

Screening mot tarmkreft

Innføring av populasjonsbasert screeningprogram mot tarmkreft er anbefalt fra EU siden starten av 2000-tallet[4]. I Norge har man så langt ikke hatt tilbud om screening. Imidlertid har Norge vært et foregangsland når det gjelder forskning på dette området med flere store randomiserte studier [5-8].

Screening mot tarmkreft gjør det mulig å oppdage kreft og forstadier til tarmkreft før symptomer oppstår. Tidligere diagnose vil kunne bedre prognosen og fjerning av forstadier vil kunne forhindre kreftutvikling. Men screening kan også påføre befolkningen unødvendige bekymringer og endoskopisk undersøkelse kan i sjeldne tilfeller medføre alvorlige komplikasjoner [9]. En metaanalyse fra 2016 anga en perforasjonsfrekvens på 4 per 10.000 koloskopier og forekomsten av alvorlige blødinger på 8 per 10.000 prosedyrer ved primær koloskopiscreening [10].

Etiske utfordringer knyttet til screening generelt er sykeliggjøring av befolkningen, overdiagnostikk og overbehandling. Dette gjør seg også gjeldene i screening mot tarmkreft [11]. Påvisning og fjerning av polypper vil kunne bidra til sykeliggjøring og overbehandling. Overdiagnostikk er trolig et mindre problem ved tarmscreening enn man har sett ved for eksempel brystkreftscreening.

Ved evaluering av et screeningprogram vil det også være utfordringer

TEST PÅ USYNLIG BLOD I AVFØRINGEN

Fekal okkult blod tester (FOBT).

gFOBT: Guaiac-basert test: Reagerer på hem. Skiller ikke mellom humant og animalsk blod og kostrestriksjoner er derfor nødvendig før testing. Kreves 3 prøver for tilstrekkelig sensitivitet og spesifitet. Evidens for at gFOBT reduserer tarmkreft dødelighet, men sannsynligvis ikke forekomsten.

iFOBT: Immunologisk test: Antistoff som binder seg til hemoglobin brukes for å detektere blod i avføringen. Kvantitativ test: Angir konsentrasjon av hemoglobin i feces. I et screeningprogram kan man velge en kostnadseffektiv terskelverdi. Spesifikk for humant hemoglobin, kostrestriksjon er derfor ikke nødvendig. Bedre spesifisitet og sensitivitet enn gFOBT med bare en prøve. Studier har vist bedre compliance enn gFOBT. Det foreligger ikke langtidsstudier for effekt på tarmkreft dødelighet/forekomst. Sannsynligvis bedre til å avdekke store polypper enn gFOBT.

> Innføring av tarmscreening i Norge vil derfor innføres på en forskningsbasert plattform noe som gir fleksibilitet og muligheter for endring underveis

knyttet til seleksjon. Gruppen som velger å delta i screening antas å være forskjellig fra de som ikke deltar i slike programmer. Det er derfor viktig å planlegge evaluering av et screeningprogram samtidig som det innføres.

Screeningmetoder

Det er pr i dag to aktuelle prinsipper for screening mot tarmkreft:

1. Endoskopi (sigmoidoskopi og koloskopi)
2. Test på usynlig blod i avføringen (FOBT, fekal okkult blod test)

I framtiden vil trolig andre screeningmetoder bli aktuelle. Langtidsresultater fra store randomiserte studier på sigmoidoskopi og guaiac basert FOBT (gFOBT) har vist redusert dødelighet av tarmkreft for gruppen som tilbys screening sammenlignet med de som ikke får et slikt tilbud[12]. For sigmoidoskopi er det også vist reduksjon i forekomst av tarmkreft [6 13-15]. Imidlertid er effekten usikker for kvinner. [16-18]

Pilotprosjekt

Siden 2012 har det pågått et screening-pilotprosjekt ved sykehusene i Moss og Bærum. Pilotprosjektet er designet som en randomisert effektstudie, der man sammenlikner sigmoidoskopi og immunokjemisk test på okkult blod i avføringen (iFOBT), figur 2. Endepunktet er tarmkreftmortalitet etter 10 års oppfølging. iFOBT er en kvantitativ test hvor terskelverdi for positiv test i pilotstudien er satt til 15 µg Hb/g feces. Positiv sigmoidoskopi er definert som funn av polypp ≥ 1 cm, adenom med høygradig dysplasi eller villøsitet, ≥ 3 adenomer eller CRC. Individer med positiv screeningstest undersøkes med koloskopi.

Erfaringer og implikasjoner for nasjonalt program

Gjennom pilotprosjektet har vi fått nyttige erfaringer om organisering og gjennomføring av tarmscreening basert på endoskopi og test for usynlig blod i avføringen. En av forutsetningen for et vellykket screeningprogram er at flest mulig deltar.

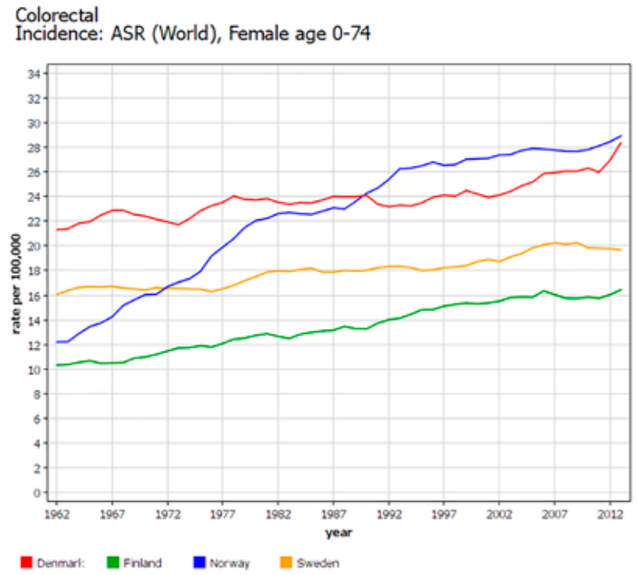
Fra venstre:
Svein Oskar Frigstad, Hege Marie Svendsen, Kristin Ranheim Randel, Anna Lisa Schult, Linn Bernklev, Ishita Barua.

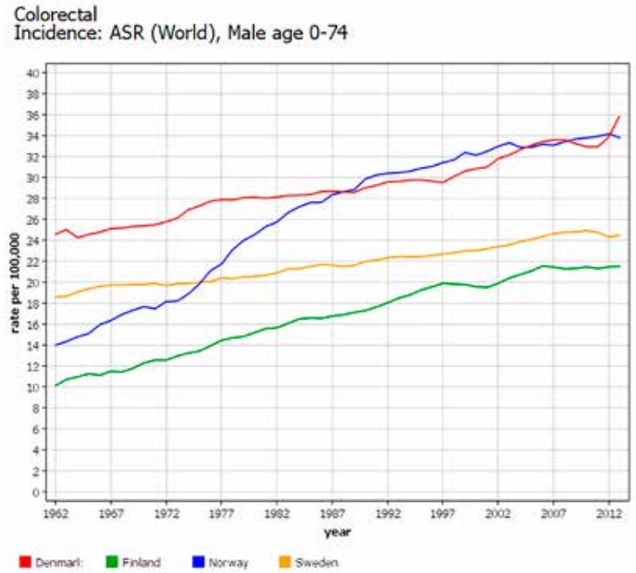
På bakgrunn av tilgjengelig litteratur var det forventet om lag 60 % deltagelse til screening med iFOBT og om lag 50 % oppmøte til sigmoidoskopi. Tall fra pilotprosjektet viser er dette målet er oppnåelig.

En av de største utfordringene i pilotprosjektet har vært gjennomføring av sigmoidoskopiene innenfor planlagt tidsramme. Inntil 25 undersøkelser pr dag på hvert av sentrene krever store ressurser både i form av personale og utstyr. Erfaringer med logistikk og kontinuerlig behov for opplæring av nye medarbeidere er viktig å ta med seg. En annen utfordring med sigmoidoskopi er at ikke alle har like god effekt av klyster-tømming. Dårlig tarmtømming er utilfredsstillende både for den som skal utføre undersøkelsen og deltakeren selv.

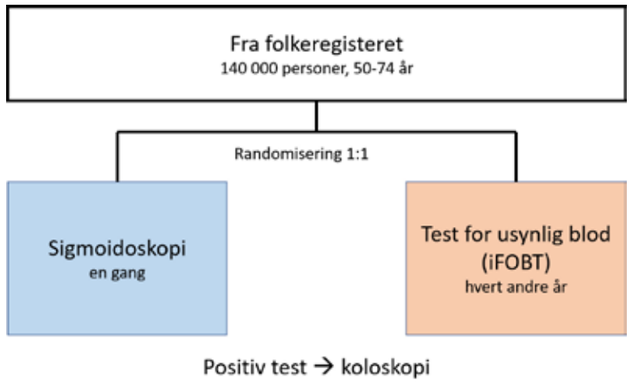
En viktig forutsetning for innføring av screening mot tarmkreft er at dette ikke går ut over behandling av andre pasienter. Kritikerne peker på manglende kapasitet i en allerede belastet helsetjeneste og at screeningtilbudet i sin ytterste konsekvens kan øke køene og hindre at syke får nødvendig helsehjelp. De siste 10-15 årene har det vært en enorm økning i antall kliniske koloskopier.
I følge Norsk Pasientregister ble det i 2017 utført over 100 000 koloskopier ved helseforetak i Norge mot om lag 40.000 i 2007.

Innføring av pakkeforløp og systematisk screening vil medføre behov for gjennomgang av lokale rutiner for å håndtere det økte volumet og systematisk gjennomgang av pasienter som venter på undersøkelser. Erfaringene fra de to screeningssentrene som har deltatt i pilotprosjektet har vist at det totale behov for endoskopier øker med innføring av screening. Det blir ikke bare screeningskopier, men også betydelig flere koloskopi-kontroller. Dette innebærer at det er helt nødvendig med systematisk rekrutteringsarbeid av nye leger og sykepleiere til gastroenterologi-faget. Også for patologene vil arbeidsbelastningen øke, og flere nye spesialister trengs.





Figur 1. Forekomst av tarmkreft blant kvinner og menn i de nordiske land de siste 50 årene. (NORDCAN © Association at the Nordic Cancer Registries (27.4.2018). Trykkes med tillatelse.



Figur 2. Pilotprosjektet - studiedesign.

Utskifting av personale har vært en utfordring i prosjektet og behov for opplæring større enn først antatt. Øremerkede midler og strukturert opplæring i endoskopi vil være nødvendig for en vellykket utrulling av et nasjonalt screeningprogram.

Endoskopikvalitet og opplæring

Endoskopikvaliteten og kapasiteten er to avgjørende faktorer for å kunne implementere nasjonal screening. I en norsk koloskopistudie[7] ble det vist at polypp deteksjonsraten varierer mellom endoskopører fra 10 til over 30 %, det er også er vist at 1 % økning i polypp deteksjon reduserer risiko for postkoloskopi kreft med om lag 3 % [19].

Data fra Gastronet (nasjonalt kvalitetsregister for endoskopi) viser at kvaliteten på norske koloskopier varierer. Det er derfor behov for å kvalitetssikre endoskopørene som deltar i et nasjonalt screeningprogram. Det ble i forbindelse med oppstart av pilotprosjektet bevilget midler til etablering av et regionalt senter for endoskopiopplæring. Helse Sør-Øst, OUS, Kreftregisteret og screeningsentrene har i samarbeid etablert dette.

Endoskopiskolen baserer seg på et konsept fra Storbritannia hvor man i en årrekke har jobbet med å utvikle koloskopiteknikk samt pedagogiske prinsipper for undervisning av praktiske ferdigheter. En målsetning for endoskopiskolen er å sikre god endoskopiopplæring, godt teamarbeid og høy kvalitet på endoskopitilbudet i det nasjonale screeningprogrammet. Endoskopiskolen tilbyr nå kurs for ledere av endoskopienheter med hovedfokus på organisering og kvalitetssikring. I tillegg tilbys kurs for erfarne endoskopører for å forbedre koloskopiteknikk og koloskopiinstruktørkurs for å bli en bedre veileder. Endoskopisskolens kongstanke er å utdanne endoskopiinstruktører slik at opplæringen lokalt blir mer effektiv, kvalitetssikret og ensartet, samt at den den totale opplæringskapasiteten øker.

Effekt på livsstil og livskvalitet

Tidligere studier har antydet at deltagelse i screening medfører negativ endring i livsstil. En mulig forklaring er at de som får beskjed om at screeningtesten er normal - får et slags" helsesertifikat" som skaper falsk trygghet og senker motivasjon for å ta ansvar for egen helse og livsstil. I forbindelse med pilotprosjektet fikk Kreftregisteret i oppgave å se på om deltagelse i screening påvirker livsstil i negativ retning. Det ble gjort et omfattende arbeid for å undersøke dette i pilotprosjektet. Man kunne ikke påvise ugunstige endringer i livsstilsfaktorer ett år etter screeningdeltagelse [20].

En annen mulig negativ konsekvens av screening er at det kan tenkes å medføre økt angst i befolkningen. I pilotprosjektet har man derfor sett på dette i en spørreskjemabasert studie. Resultatet viste en økning i angstnivå for en liten gruppe, men at de fleste som deltok ikke hadde noen negativ psykologisk effekt av screeningdeltagelse. De fleste ville deltatt i screening mot tarmkreft igjen [21 22].

Nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft fra 2019

I 2017 kom den politiske beslutningen om innføring av et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft i Norge. Test på usynlig blod i avføringen (iFOBT) vil bli standard screeningmetode. Valg av screeningtest baserer seg på forskningsresultater, helse-økonomiske analyser og erfaringer fra pilotprogrammet. Avføringstesten skal tilbys befolkningen hvert andre år fra 55 års alder, i inntil fem runder. Det er lagt føringer for at deler av programmet skal gjennomføres som en direkte sammenlignende studie med koloskopi. Innføring av tarmscreening i Norge vil derfor innføres på en forskningsbaret plattform noe som gir fleksibilitet og muligheter for endring underveis. Den «perfekte» screeningmetoden finnes ikke. I fremtiden kan ny og forbedret metodikk vil kunne erstatte dagens screening. Nye screeningtester vil da kunne sammenlignes direkte med standard screening innenfor det eksisterende programmet.
En gradvis utrulling av programmet over flere år har flere positive sider. Det vil være mulig å fortløpende gjøre endringer og justeringer underveis mot et full utrullet program. I tillegg gir det tid til å få på plass de nødvendige ressurser. Det er de regionale helseforetakene som har fått ansvar for å tilrettelegge for utrulling av screening nasjonalt med hensyn til kapasitet og lokaliteter. Det kreves både oppdatert endoskopiutstyr, utbygging av undersøkelsesrom på screeningsentre og nye stillinger for både leger og sykepleiere som kan ivareta behovet for økt antall endoskopiske undersøkelser. Det er viktig at screening blir en integrert del av den totale virksomheten ved foretakene og ikke egne program med personell som bare utfører screeningundersøkelser. Dette vil kreve stor innsats fra alle og god forankring i ledelsen både på regionalt- og foretaksnivå.

> Flere studier har vist at et lavt mikrobielt mangfold er assosiert fedme, insulinresistens, dyslipidemi og inflammasjon.

Referanser

1. Marmol I, Sanchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, et al. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. International journal of molecular sciences 2017;18(1) doi: 10.3390/ijms18010197 [published Online First: 2017/01/21]
2. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. Nutr Cancer 2008;60(2):131-44. doi: 10.1080/01635580701684872 [published Online First: 2008/04/30]
3. Fagunwa IO, Loughrey MB, Coleman HG. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. Best practice & research Clinical gastroenterology 2017;31(5):561-68. doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.012 [published Online First: 2017/12/03]
4. Union TCotE. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1523274589984&uri=CELEX:32003H0878. 2003
5. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, et al. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. Scandinavian journal of gastroenterology 1999;34(4):414-20. [published Online First: 1999/06/12]
6. Holme O, Loberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. Jama 2014;312(6):606-15. doi: 10.1001/jama.2014.8266 [published Online First: 2014/08/15]
7. Bretthauer M, Kaminski MF, Loberg M, et al. Population-Based Colonoscopy Screening for Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2016;176(7):894-902. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.0960 [published Online First: 2016/05/24]
8. Lange T, Randel KR, Schult AL, et al. Sigmoidoscopy and faecal occult blood test - a comparative screening trial. Tidsskr Nor Laegeforen 2017;137(10):727-30. doi: 10.4045/tidsskr.16.1031 [published Online First: 2017/05/30]
9. Committee ASoP, Fisher DA, Maple JT, et al. Complications of colonoscopy. Gastrointestinal endoscopy 2011;74(4):745-52. doi: 10.1016/j.gie.2011.07.025 [published Online First: 2011/09/29]
10. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Jama 2016;315(23):2576-94. doi: 10.1001/jama.2016.3332 [published Online First: 2016/06/16]
11. B H. Etiske aspekter ved tarmkreftscreening. Lillehammer: Uavhengig rapport, 2016. 2016
12. Holme O, Bretthauer M, Fretheim A, et al. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. The Cochrane database of systematic reviews 2013(9):CD009259. doi: 10.1002/14651858.CD009259.pub2 [published Online First: 2013/10/03]
13. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. Journal of the National Cancer Institute 2011;103(17):1310-22. doi: 10.1093/jnci/djr284 [published Online First: 2011/08/20]
14. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010;375(9726):1624-33. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60551-x [published Online First: 2010/05/01]
15. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. The New England journal of medicine 2012;366(25):2345-57. doi: 10.1056/NEJMoa1114635 [published Online First: 2012/05/23]
16. Holme O, Schoen RE, Senore C, et al. Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of randomised trials. BMJ (Clinical research ed) 2017;356:i6673. doi: 10.1136/bmj.i6673
17. Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, et al. Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. Lancet 2017;389(10076):1299-311. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30396-3 [published Online First: 2017/02/27]
18. Holme O, Loberg M, Kalager M. Long-Term Effectiveness of Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Women and Men: A Randomized Trial. Ann Intern Med 2018 2018 doi: 10.7326/M17-1441
19. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality Indicators for Colonoscopy and the Risk of Interval Cancer. New England Journal of Medicine 2010;362(19):1795-803. doi: 10.1056/NEJMoa0907667
20. Knudsen MD, Hjartaker A, Olsen MK, et al. Changes in health behavior 1 year after testing negative at a colorectal cancer screening: a randomized-controlled study. European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation 2017 doi: 10.1097/CEJ.0000000000000328 [published Online First: 2016/11/09]
21. Kirkoen B, Berstad P, Botteri E, et al. Acceptability of two colorectal cancer screening tests: pain as a key determinant in sigmoidoscopy. Endoscopy 2017;49(11):1075-86. doi: 10.1055/s-0043-117400 [published Online First: 2017/09/25]
22. Kirkoen B, Berstad P, Botteri E, et al. Psychological effects of colorectal cancer screening: Participants vs individuals not invited. World journal of gastroenterology : WJG 2016;22(43):9631-41. doi: 10.3748/wjg.v22.i43.9631 [published Online First: 2016/12/07]

Jens Bollerslev høster internasjonal anerkjennelse

Jens Bollerslev, seksjonsleder og professor, dr.med. ble i forbindelse med åpningssermonien til European Congress of Endocrinology i Barcelona tildelt den ærefulle «Special Recognition Award» for sitt iherdige arbeid for å få laget en felles europeisk standard for spesialistkandidater i endokrinologi: The «ESE Recommended Curriculum of Specialization in Clincial Endocrinology, Diabetes and Metabolism». Jens Bollerslev har gjort dette i de årene han har sittet som medlem i Executive Comitee i European Society of Endocrinology (ESE) 2013-17 hvor han har vært leder for utdanningskomiteen.

Ved Hege Lilleng, OUS nettsider

Pasientar med blodforgifting måtte vente lenge på antibiotikabehandling

Akuttmottaka må oppdage pasientar med blodforgifting og gje dei hjelp raskt. For pasientar som har alvorleg nedsett organfunksjon, hastar det med å komme i gang med antibiotikabehandling. I perioden 2016–2018 har fylkesmennene undersøkt dei somatiske akuttmottaka til helseføretaka og korleis dei identifiserer og behandlar pasientar med blodforgifting (sepsis). Det er svært alvorleg når resultat frå tilsynet viser at pasientar med livstruande tilstand har måtta vente i både to og fire timar før dei fekk antibiotikabehandling.

Leiinga i helseføretak har ofte høgt medvit om at det er viktig å prioritere pasientar med blodforgifting, men ikkje alle hadde sørgd for dette i praksis. Det var gjennomgåande at leiinga ikkje hadde god nok oversikt over praksis, og kva som kunne vere risiko i pasientforløp, eller leiinga var kjend med det, men hadde ikkje gjort nok for å tryggje tenestene. Tilsynet avdekte manglar og svikt i alle helseføretaka som blei undersøkte.

Kvifor tilsyn med akuttmottak, og kvifor pasientar med blodforgifting?

Risikobiletet har gitt grunn til uro. Helsetilsynet har fått fleire varsel om alvorlege hendingar i sjukehus der pasientar har hatt blodforgifting. Etter møte med fagmiljøet og pasientorganisasjonar avgjorde Helsetilsynet at tilsynet skulle avgrensast til akuttmottak. Pasientar med alvorlege infeksjonar/mogleg blodforgifting og identifisert blodforgifting er blant dei pasientane som er mest avhengige av at akuttmottaka fungerer slik dei skal, at pasientane får rett prioritet, at eventuell blodforgifting blir identifisert, og at effektiv behandling kjem raskt i gang.

Tilsynet undersøkte korleis helseføretaka legg til rette og følgjer opp arbeidsprosessar knytte til:

- prioritering av pasientar etter hastegrad (triagering)
- legeundersøking i tråd med hastegraden
- behandling i akuttmottaket (oppstart med antibiotika med meir)
- observasjon i akuttmottaket
- overføring av nødvendig informasjon til post/avdeling som tek imot

Funna var nedslåande

Leiinga i fleirtalet av helseføretaka hadde ikkje tilstrekkeleg kunnskap om faktisk aktivitet og drift i akuttmottaket. Dei hadde ikkje nok data for å vite om akuttmottaket gav pasientar hjelp så fort som hastegraden tilsa, og kor ofte det svikta. Når leiinga ikkje spør etter denne typen informasjon, har dei mangelfullt grunnlag for å avdekkje og følgje opp på område der det sviktar. Da kan uønskt og uforsvarleg praksis vare ved over tid og ramme fleire pasientar.

Hastegradsvurderingar

Fleirtalet av akuttmottaka var innafor krava til hastegradsvurderingar, men tilsynet avdekte svikt i nokre akuttmottak. Svikten handla om at pasientar ikkje blei hastegradsvurderte raskt nok, eller at det var fare for at pasientar med blodforgifting ikkje ville bli raskt identifiserte. Dette kan få alvorlege følgjer dersom det fører til at undersøking og behandling av pasientane kjem i gang for seint.

Legeundersøking

Raskt legetilsyn i samsvar med hastegrad er vesentleg for pasientforløpet vidare. For pasientar med blodforgifting aukar dødelegheita dersom behandlinga ikkje kjem raskt i gang. Forseinka legetilsyn/-undersøking var sviktområde i mange helseføretak. I akuttmottak der pasientar med blodforgifting hadde fått sein antibiotikabehandling, var ventetida på legetilsynet ofte ei medverkande årsak.

Behandling i akuttmottaket

Forseinka antibiotikabehandling var eit gjennomgåande funn i akuttmottaka som tilsynet undersøkte.

Dette gjaldt i særleg grad behandling til pasientar med alvorleg nedsett organfunksjon, der det hasta mest med å komme i gang med antibiotikabehandling. Dette er pasientar der behandlinga må gå raskt, og der det kan stå om liv. Det er derfor svært alvorleg. Tilsynet avdekte også at pasientar med lågare prioritet, men med behov for antibiotikabehandling, ikkje hadde fått behandling så raskt som tilrådingane i nasjonale faglege retningslinjer tilseier.

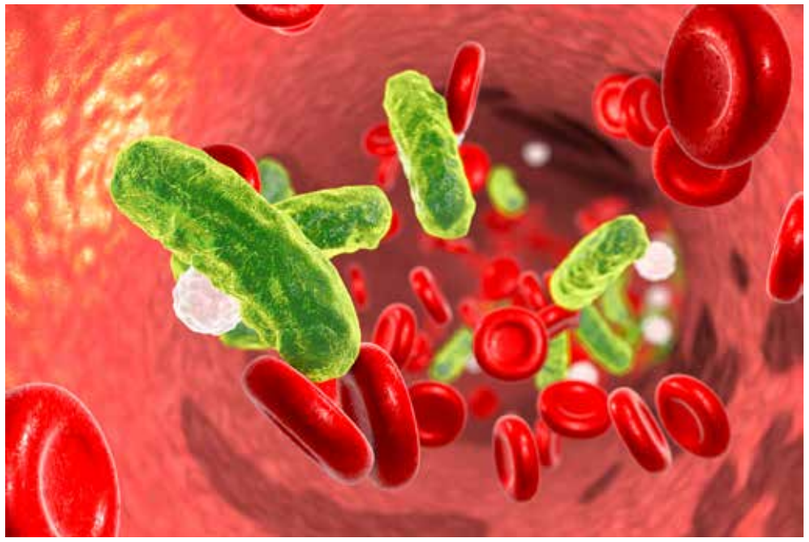
Skal alvorleg sjuke pasientar få hjelp i tråd med hastegraden, er det ein føresetnad at det er tilgang til aktuelle tenester og god logistikk. I mange akuttmottak var opphoping av pasientar/fullt akuttmottak/fleire oppdrag på same tid risikofaktorar for forseinka antibiotikabehandling. Forseinka antibiotikabehandling kunne både handle om mangelfull tilrettelegging i akuttmottaket og ressursar og pasientflyt i sjukehuset elles.

Observasjon i akuttmottaket

Helsepersonell i akuttmottaket må observere pasientane så systematisk og hyppig at dei raskt kan avdekkje endringar i helsetilstanden. I mange av akuttmottaka hadde helsepersonellet ikkje skrive ned tilstrekkeleg informasjon til at dei kunne følgje systematisk med på helsetilstanden til pasientane og fange opp ei eventuell forverring. Tilsynet fann manglane så konkrete og alvorlege at dei konkluderte med at det var uforsvarleg praksis i mange av akuttmottaka.

Overføring av nødvendig informasjon

Avdelinga/posten som tek imot pasienten frå akuttmottaket, skal ha tydelege beskjedar om kva tiltak som skal setjast i verk, og kva oppfølging pasienten treng. Dette er vesentleg for å sikre eit trygt pasientforløp. Tilsynet fann ei rekkje svakheiter i praksis. Funna var i hovudsak knytte til mangelfull dokumentasjon av korleis undersøkingar/behandling skulle følgjast opp, og korleis pasienten skulle overvakast i den første tida etter overflytting.



Gjennomføring og oppfølging av tilsynet

Det er helseføretaket sitt ansvar å drifte akuttmottaket på ein måte som tek vare på pasienttryggleiken slik at færrast mogleg døyr av eller får varige mein etter blodforgifting. Helsetilsynet sin ambisjon med tilsynet har vore å bidra til dette. Det har vi gjort ved å undersøkje og følgje opp at helseføretaka tek hand om ansvaret sitt.

Fylkesmennene har saman med deltakande fagrevisorar gjennomført 24 tilsyn (systemrevisjonar). Rapporten «Sepsis – ingen tid å miste» er Helsetilsynets oppsummering av tilsynet, sjå www.helsetilsynet.no. Følgjer helseføretaka no godt nok med på om pasienttryggleiken er teken hand om i akuttmottaka? Får pasientar med blodforgifting i framtida behandling så raskt som dei bør, og i samsvar med nasjonale faglege retningslinjer? Sjukehusleiinga skal kunne leggje fram eigne data som viser om pasientane får den hjelpa dei skal ha, og så raskt som hastegraden tilseier. For å undersøkje om dette er på plass går fylkesmennene gjennom journalar 8 og 14 månader etter den gjennomførte systemrevisjonen. Dei siste journalgjennomgangane blir avslutta i tredje kvartal 2018.

> - Dersom du ønskjer å vite meir om det landsomfattande tilsynet med sepsis, eller arbeidet til Helsetilsynet elles, finn du meir om dette på helsetilsynet.no.

Kilde: Tilsynsmelding 2017, utgitt av Statens helsetilsyn, mars 2018.

INDIKASJON – FORXIGA®[2] til type 2 diabetes hos voksne (18 år) for å bedre glykemisk kontroll som:

Monoterapi: hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og hvor metformin er uhensiktsmessig på grunn av intoleranse.

Kombinert tilleggsbehandling: I kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler inkludert insulin når disse sammen med diett og fysisk aktivitet ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON FORXIGA®:

Den hyppigst rapporterte bivirkningen var hypoglykemi, som var betinget av hvilken type grunnbehandling som ble brukt i hver studie.[4] Hypoglykemi forekom oftere i kombinassjon med SU eller insulin.[4] Forxiga anbefales ikke til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon dvs. eGFR < 60 ml/min/1.73 m². eller pasienter med terminal nyresvikt (ESRD).[5] Legemiddelet skal heller ikke brukes hos pasienter med type 1-diabetes eller til behandling av diabetisk ketoacidose.[5] Genitale infeksjoner og urinveisinfeksjoner (UVI) var milde til moderate, responderte på innledende standardbehandling og førte sjelden til seponering av Forxiga.[4]

For fullstendig informasjon om advarsler og forsiktighetsregler, les fullstendig preparatomtale/SPC for Forxiga.

forxiga (dapagliflozin)

Forxiga «AstraZeneca»

C ***Antidiabetikum.*** ATC-nr.: A10B K01

T **TABLETTER, filmdrasjerte *5 mg og 10 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsv. dapagliflozin 5 mg, resp. 10 mg, vannfri laktose 25 mg, resp. 50 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).
Indikasjoner: Voksne (≥18 år) med diabetes mellitus type 2, for å bedre glykemisk kontroll. Gis som monoterapi til pasienter hvor diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og hvor metformin er uhensiktsmessig pga. intoleranse. Gis som kombinert tilleggsbehandling i kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler inkl. insulin når disse, sammen med diett og fysisk aktivitet, ikke gir adekvat glykemisk kontroll. **Dosering:** ***Voksne:*** Anbefalt dose er 10 mg daglig for monoterapi og kombinert tilleggsbehandling. I kombinasjon med insulin eller et insulinstimulerende legemiddel slik som et sulfonylureaderivat, kan lavere dose insulin eller insulinstimulerende legemiddel vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales en startdose på 5 mg. Dersom 5 mg tolereres godt kan dosen økes til 10 mg. *Nedsatt nyrefunksjon:* Effekten av dapagliflozin avhenger av nyrefunksjonen, og er redusert ved moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Preparatet anbefales ikke ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen data tilgjengelig. *Eldre:* Generelt ingen dosejustering basert på alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdeplesjon bør vurderes. Begrenset terapeutisk erfaring med eldre ≥75 år, og oppstart av dapagliflozinbehandling anbefales ikke. ***Administrering:*** Tas når som helst på dagen, 1 gang daglig. Kan tas med eller uten mat. Skal svelges hele med et $^{1}/_{2}$ glass vann. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** *Nedsatt nyrefunksjon:* Effekten avhenger av nyrefunksjonen, og er redusert ved moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ved moderat nedsatt nyrefunksjon opplever en høyere andel av pasientene bivirkninger som økt kreatinin, fosfor, parathyreoideahormon (PTH) og hypotensjon. Preparatet anbefales ikke ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Preparatet er ikke undersøkt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller ved terminal nyresvikt (ESRD). Overvåkning av nyrefunksjon anbefales før behandlingsoppstart med dapagliflozin og deretter minst 1 gang årlig, før oppstart med samtidig administrerte legemidler som kan redusere nyrefunksjonen og deretter periodisk, og ved nyrefunksjon som nærmer seg moderat nedsatt nyrefunksjon minst 2-4 ganger årlig. Dersom nyrefunksjonen faller under ClCR <60 ml/minutt eller eGFR <60 ml/minutt/1,73 m^2, skal behandlingen stoppes. *Nedsatt leverfunksjon:* Dapagliflozineksponeringen er økt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Ved risiko for volumdeplesjon, hypotensjon og/eller elektrolyttubalanse:* Pga. virkningsmekanismen, øker dapagliflozin diuresen assosiert med en liten reduksjon av blodtrykket, som kan være mer tydelig ved svært høy blodglukose. Dapagliflozin anbefales ikke til pasienter som får slyngediuretika eller ved volumdeplesjon f.eks. pga. akutt sykdom (slik som gastrointestinale sykdommer). Det bør utvises forsiktighet hos pasienter der dapagliflozinindusert blodtrykksfall kan utgjøre en risiko, slik som ved kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter som får behandling med antihypertensiver og som tidligere har hatt hypotensjon, eller eldre. I tilfeller med interkurrente tilstander som kan medføre volumdeplesjon, anbefales grundig kontroll av volumstatus (f.eks. fysisk undersøkelse, målinger av blodtrykk, laboratorietester inkl. hematokrit) og elektrolytter. Midlertidig seponering anbefales ved utvikling av volumdeplesjon, inntil deplesjonen er korrigert. *Diabetisk ketoacidose (DKA):* Risikoen for DKA må vurderes ved uspesifikke symptomer, som kvalme, oppkast, anoreksi, abdominalsmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienten skal umiddelbart undersøkes for DKA dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivået. Behandlingen skal avbrytes umiddelbart ved mistenkt eller diagnostisert DKA. Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige medisinske sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med dapagliflozin gjenopptas straks pasientens tilstand er stabilisert. Før oppstart med dapagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose. Pasienter som kan ha økt risiko for DKA inkluderer pasienter med en lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. pasienter med diabetes type 2 med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov pga. akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. Skal brukes med forsiktighet hos disse. Reoppstart av behandling hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt, med mindre en annen tydelig utløsende faktor er påvist og løst. Skal ikke brukes ved diabetes type 1, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. *Infeksjoner i urinveiene:* Urinær glukoseekskresjon kan assosieres med økt risiko for urinveisinfeksjon. Midlertidig seponering av dapagliflozin bør derfor vurderes ved behandling av pyelonefritt eller urosepsis. *Eldre:* Det er mer sannsynlig at eldre har nedsatt nyrefunksjon og/eller behandles med antihypertensiver, som kan forårsake forandringer i nyrefunksjonen. En større andel av pasientene ≥65 år fikk bivirkninger relatert til nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt. Eldre kan ha større risiko for volumdeplesjon, og har større sannsynlighet for diuretikabehandling. Oppstart med behandling hos pasienter ≥75 år er ikke anbefalt. *Hjertesvikt:* Erfaring ved NYHA-klasse I-II er begrenset, og erfaring ved NYHA-klasse III-IV mangler. *Pioglitazon:* Dapagliflozin anbefales ikke ved samtidig pioglitazonbehandling. Data tyder på en liten økning i blærekreftrisiko hos diabetikere som behandles med pioglitazon. *Økt hematokrit:* Hematokritøkning er observert ved dapagliflozinbehandling, og forsiktighet må utvises hos pasienter med allerede økt hematokrit. *Amputasjoner av nedre ekstremitet:* Det er sett en økning i tilfeller av amputasjoner av nedre ekstremiteter (hovedsakelig tær) ved bruk av en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette er en klasseeffekt. Alle pasienter med diabetes må gis råd om rutinemessig forebyggende fotpleie. *Undersøkelser:* Pga. virkningsmekanismen vil pasienter som tar dapagliflozin teste positivt på glukose i urinen. *Interferens med analyse av 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG):* Overvåkning av glykemisk kontroll ved å analysere for 1,5-AG er ikke anbefalt, da analyser av 1,5-AG er upålitelige til å vurdere glykemisk kontroll hos pasienter som bruker SGLT2-hemmere. Bruk alternative metoder for å overvåke glykemisk kontroll. *Laktose:* Inneholder laktose og skal ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel, eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Pasienten skal varsles om risikoen for hypoglykemi ved bruk i kombinasjon med et sulfonylureaderivat eller insulin. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Dapagliflozin kan forsterke den diuretiske effekten av tiazid og slyngediuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon. Insulin og insulinstimulerende legemidler slik som sulfonylureaderivater, forårsaker hypoglykemi, og lavere dose insulin eller insulinstimulerende legemiddel kan være nødvendig, for å redusere hypoglykemirisikoen ved bruk i kombinasjon med dapagliflozin. Interaksjonsstudier indikerer at dapagliflozins farmakokinetikk ikke endres av metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibose, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin. Klinisk relevant effekt med andre induktorer (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) er ikke forventet. I interaksjonsstudier endret ikke dapagliflozin farmakokinetikken til metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan, digoksin (P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, CYP2C9-substrat) eller de antikoagulerende effektene målt med INR. Kombinasjon av dapagliflozin og simvastatin (CYP3A4-substrat) førte til 19% økning i AUC for simvastatin og 31% økning i AUC for simvastatinsyre. Økningen anses ikke å være klinisk relevant. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data fra bruk hos gravide. Studier av rotter har vist nyretoksisitet under utvikling i tidsperioden som tilsvarer 2. og 3. trimester. Dapagliflozin anbefales derfor ikke i 2. eller 3. trimester. Når graviditet oppdages, bør behandlingen avbrytes. *Amming:* Ukjent hvorvidt dapagliflozin og/eller dets metabolitter utskilles i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier har vist utskillelse av dapagliflozin/metabolitter i melk, samt farmakologisk medierte effekter hos ammende avkom. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Skal ikke brukes ved amming. *Fertilitet:* Effekt på human fertilitet er ukjent. Ingen effekt på fertilitet hos hann- og hunnrotter. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi (når brukt med sulfonylureaderivat eller insulin). *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Utslett. Infeksiøse: Vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner, infeksjoner i urinveiene. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerter. Nevrologiske: Svimmelhet. Nyre/urinveier: Dysuri, polyuri. Undersøkelser: Dyslipidemi, nedsatt renal kreatininclearance, økt hematokritverdi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Forstoppelse, munntørrhet. Infeksiøse: Soppinfeksjon. Kjønnsorganer/bryst: Vulvovaginal kløe, genital kløe. Nyre/urinveier: Nokturi, nedsatt nyrefunksjon. Stoffskifte/ernæring: Volumdeplesjon, tørste. Undersøkelser: Forhøyet kreatininnivå i blodet, forhøyet ureanivå i blodet, redusert vekt. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Stoffskifte/ernæring: Diabetisk ketoacidose. Ingen av bivirkningene er doserelaterte. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Dapagliflozin viser ingen toksisitet hos friske personer ved orale doser på opptil 500 mg (50 × maks. anbefalt dose). Personene hadde påviselig glukose i urinen i en doserelatert periode (minst 5 dager etter dosen på 500 mg) uten rapportering om dehydrering, hypotensjon eller elektrolyttubalanse, og uten klinisk relevant effekt på QTC-intervallet. *Behandling:* Hensiktsmessig støttebehandling basert på klinisk tilstand. Fjerning av dapagliflozin gjennom hemodialyse er ikke undersøkt. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B K01 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Svært potent, selektiv og reversibel SGLT2-hemmer. *Absorpsjon:* Raskt og effektivt. Cmax nås innen 2 timer etter administrering, i fastende tilstand. Absolutt biotilgjengelighet etter en 10 mg dose er 78%. *Proteinbinding:* Ca. 91%. *Fordeling:* Gjennomsnittlig Vd: 118 liter. *Halveringstid:* Gjennomsnittlig terminal t1/2 i plasma er 12,9 timer etter 10 mg enkeltdose til friske personer. *Metabolisme:* I stor grad av UGT1A9, primært til dapagliflozin-3-O-glukuronid, som er en inaktiv metabolitt. Metabolittene bidrar ikke til de glukosesenkende effektene. *Utskillelse:* Dapagliflozin og relaterte metabolitter elimineres primært via urin, med <2% som uendret dapagliflozin. Etter administrering av 50 mg [14C] dapagliflozin gjenfinnes 96%; 75% i urin og 21% i feces. I feces er ca. 15% uendret legemiddel. **Pakninger og priser:** ***5 mg:*** 28 stk. (blister) kr 390,80. 98 stk. (blister) kr 1277,20. ***10 mg:*** 28 stk.[1] (blister) kr 412,90. 98 stk.[1] (blister) kr 1286,30.
Refusjon: [1]***A10B K01_22 Dapagliflozin*** *Refusjonsberettiget bruk:* Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale.

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: 24.01.2018

Ref: 1. Helsedirektoratet.no; 2015 (oppdatert 20 Nov 2016; cited Feb 2018). Tilgjengelig på https://helsedirektorat.no/retningslinjer/diabetes. **2.** FORXIGA, godkjent preparatomtale 12.10.2017 pkt. 4.1. **3.** FORXIGA, godkjent preparatomtale 12.10.2017 pkt 5.1. **4.** FORXIGA, godkjent preparatomtale 12.10.2017 pkt. 4.8 **5.** FORXIGA, godkjent preparatomtale 12.10.2017 pkt 4.4.

NO-3779-02.18-FO

AstraZeneca Norge AS, AstraZeneca Nordic-Baltic, Postboks 6050 Etterstad, 0601 Oslo, Tel: 21 00 64 00, www.astrazeneca.no

AstraZeneca

TIL BEHANDLING AV PASIENTER MED TYPE 2 DIABETES[2]

MOTiVÉR-AKTiVÉR-INTENSiVÉR[1]

FORXIGA® (dapagliflozin)

GLUKOSE UT GIR EFFEKT[3]

HbA$_{1c}$ ↓[3]

YTTERLIGERE EGENSKAPER:

Vekt ↓*[3]

Blodtrykk ↓*[3]

*** Forxiga® er ikke indisert for behandling av overvekt eller høyt blodtrykk.**

Forxiga® er ikke forbundet med økt risiko for kardiovaskulære hendelser[3]

forxiga (dapagliflozin) ▼xigduo (dapagliflozin og metformin HCl) ▼QTERN (saxagliptin/dapagliflozin)

NO-3779-02.18-FO

AstraZeneca

AstraZeneca Norge AS, AstraZeneca Nordic-Baltic, Postboks 6050 Etterstad, 0601 Oslo, Tel: 21 00 64 00, www.astrazeneca.no

Hva er fremtiden for generell indremedisin i Norge?

Samfunnet vårt står overfor store endringer. Det er stadig økende krav fra myndighetene om større pasientfokus (med slagord som pasienten først). Det forventes at sykdomsbyrden vil øke i en stadig eldre befolkning samtidig som tilgangen på avansert (og dyr) behandling også øker. Helsevesenet står altså overfor utfordringer som krever nytenkning og omstilling. Kan denne nytenkningen åpne for en større og viktigere rolle for den indremedisinske generalisten?

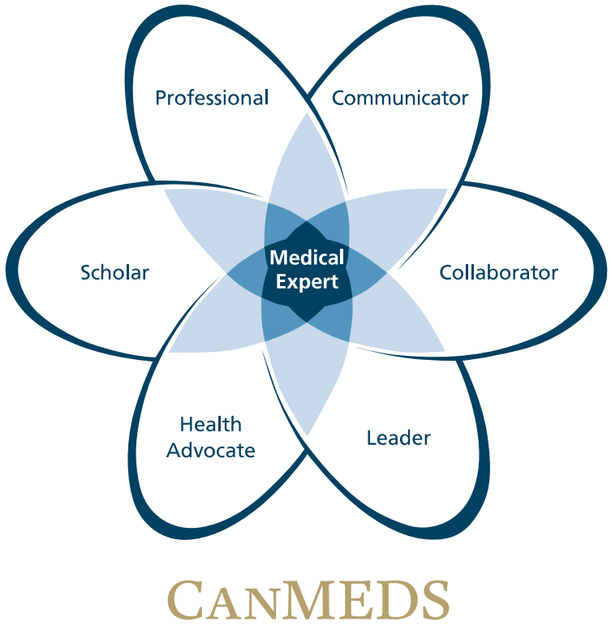
Vikas K. Sarna, styreleder i Norske Yngre Indremedisinere og LIS gastromedisinsk avd. OUS - Ullevål

Vikas K. Sarna

For å forsøke å besvare spørsmålet i tittelen kan det være nyttig å trekke noen historiske linjer. Indremedisinens historie kan spores tilbake til de eldste sivilisasjonene med nedtegninger flere århundre før Kristus. Hippokrates (født år 460 f. k.) innførte medisinsk begrepsbruk og tenkning som brukes den dag i dag. Sykdomstilstandene ble beskrevet i detalj der formålet var å utvikle kliniske ferdigheter med den kliniske undersøkelsesmetoden som det viktigste hjelpemiddel. I løpet av 1900-tallet har det vært en revolusjon med sterk økning i omfanget av medisinsk kunnskap som har ført til en oppdeling av indremedisinen. Avanserte undersøkelsesmetoder som endoskopi og ultralyd krever høyspesialiserte ferdigheter og et økende utvalg av klinisk-kjemiske og molekylær-diagnostiske tester krever stadig oppdatert oversikt. Det gir seg selv at den moderne indremedisiner har måttet subspesialiere seg, derav de åtte indremedisinske grenspesialitetene vi hittil har hatt i Norge.

Selv om den økende grad av spesialisering har vært en nødvendig og villet utvikling, er faren med dette at faget blir overfokusert på det tekniske. Det er til syvende og sist mennesket inni pasienten foran oss som betyr noe, og spørsmålet er hvordan man som behandler kan formidle et helsebringende budskap til akkurat dette mennesket. I den spesialiserte helsetjenesten har man ikke prosedyrekode for kommunikasjon og empati, men dette er likevel noe av kjernen i faget vårt. Helhetlig tankegang er grunnleggende og godt ivaretatt innen generell indremedisin.

En annen ulempe med organsentrert medisin er at man lett kan overse resten av pasienten, siden de fleste



Figur 1. Slik illustrerer "Royal College of Physicians and Surgeons of Canada" egenskapene til den medisinske eksperten. Gjengitt med tillatelse.

> I den spesialiserte helsetjenesten har man ikke prosedyrekode for kommunikasjon og empati, men dette er likevel noe av kjernen i faget vårt.

sykdommer affiserer mer enn kun et organ. Problemet øker i omfang hvis klinikeren også mister interessen for annet enn sitt eget spesiale og unngår relevante spørsmål fra pasienten med henvisning til at dette er utenfor hans / hennes spesialkompetanse. Pasienten har mulighet til å bli henvist videre, men kan finne seg i en situasjon der forskjellige spesialister sier forskjellige ting om samme sykdom. Skal pasienten da høre mest på nyrelegen eller på hjertelegen? Å samle nefrologen og kardiologen i en felles konsultasjon med pasienten er nærmest utenkelig. Det fins noen få arena for samordnet medisinsk praksis i form av multidisiplinære team-møter, men der er pasienten ikke tilstede. I et slikt spesialisert helsevesen i en pasientsentrert æra, aktualiseres derfor behovet for en generell indremedisiner som innehar kompetanse til å samordne og individualisere pasientbehandlingen, slik at pasienten har én kliniker å forholde seg til. Videre vil behovet for bedre generalistkompetanse øke betydelig med den forventede demografiske utviklingen av sykdomsspekteret i retning multimorbiditet og multifarmasi, når eldrebølgen slår inn over oss.

Det kan i denne sammenheng, som i mange andre sammenhenger, være nyttig å se utenfor vårt lands grenser. I mer folkerike og tettere befolkede land som Spania og Portugal har generalistene tatt tilbake en større del av behandlingsansvaret, mens spesialistene har en mer rådgivende rolle. Kanskje er dette den mest effektive måten å drive større sykehus på, slik vi for eksempel også ser ved OUS - Ullevål, et av landets største sykehus. Her har man opprettet en egen generell indremedisinsk avdeling med dyktige klinikere som interesserer seg for og takler alle deler av indremedisinen. Ved mindre og perifere sykehus i Norge er generalistens betydning udiskutabel.

Vi har nå vært inne på medisinerens rolle som helseformidler og kommunikator. I tillegg til dette beskriver Canadian Medical Education Directives for Specialists (CanMEDS) også andre likeverdige egenskaper ved den medisinske eksperten (figur 1). CanMEDS er et rammeverk over medisinsk kjernekompetanse som også ble lagt til grunn i utviklingen av et felles europeisk indremedisinsk pensum ferdig utarbeidet i 2016 (av E.U.M.S og EFIM i fellesskap). I følge dette rammeverket skal vi som medisinske eksperter også være profesjonelle, gode samarbeidspartnere, gode ledere og drive kunnskapsutviklingen i faget vårt videre. På bakgrunn av sin breddekunnskap og evne til å fordype seg er generalisten godt egnet til å ta på seg disse samfunnsrollene også utenfor sykehusvesenet. Dette er roller som bør vektlegges i større grad under utdanningen.

Spesialiststrukturen i Norge er under endring. Generell indremedisin er i den nye strukturen sidestilt med de andre spesialitetene innen indremedisin. Helsedirektoratet utarbeider en veileder for vurdering av leger i spesialisering der undertegnede har deltatt i referansegruppen. Utdanningen inkluderer mer eller mindre konkrete læringsmål med dertil egnede læringsaktiviteter, og det skilles mellom oppnåelse av faglig kunnskap / ferdigheter og felles kompetansemål som tar for seg de andre aspektene ved legerollen nevnt i avsnittet over. Det legges vekt på en kontinuerlig formativ vurdering med større grad av supervisjon og veiledning enn før. Tanken er også at veilederne skal få bedre opplæring og kursing til å ta seg av kandidatene. Dette virker lovende og fint på papiret, og gir et positivt signal fra myndighetene om at man satser på en allsidig spesialistutdanning. Så blir det opp til helseforetakene, som nå overtar ansvaret for utdanning og evaluering, å videreføre den allerede høye kvaliteten og den gode intensjonen om forbedring av spesialistutdanningen.

For å konkludere rundt denne beskrivelsen av fremtiden for generalistene i Norge vil jeg si at fremtiden er svært god. Det kommer til å være økende behov for generalister grunnet en stadig økende befolkningsandel eldre med sammensatte helseproblemer. Den nye spesialiststrukturen legger tilrette for egen spesialitet for generell indremedisin som vil være like aktuell for store som for små sykehus. Vi aner allerede noen av konsekvensene av den maskinstyrte digitale revolusjonen som er på trappene. Også i et slikt scenario vil generalisten med sin brede og pasientnære tilnærming vanskelig kunne erstattes av en maskin.

EFIM
www.efim.org

30 August
to
1 September
2018

17th
European Congress
of Internal Medicine
Wiesbaden, Germany

President of ECIM 2018: Petra-Maria Schumm-Draeger, Munich, Germany
EFIM President: Runólfur Pálsson, Reykjavik, Iceland

The art of managing clinical complexity:
An integrated, patient-centred approach

Explore the scientific programme & pre-congress workshops!
- Early bird registration until 4th July -
www.ecim2018.eu

Indremedisinsk høstmøte 18–19. oktober 2018

På denne tiden av året, når trærne står i blomst og solfylte dager gir en forsmak på sommeren, begynner vi i komiteen å glede oss til høsten.

Høstens faglige høydepunkt er ikke før i uke 42 (torsdag 18. og fredag 19. oktober) - men tanker svirrer, planer legges og mailer sendes landet rundt allerede. I disse tider, når spesialistutdanningen er blitt et studium i seg selv, forsøker vi å lage et møtepunkt med et bredt indremedisinsk fokus.

Vi håper at programmet gjenspeiler helheten i den forgrenede virkeligheten, ved å invitere foredragsholdere fra alle indremedisinske spesialiteter. Det er også viktig å ha med dyktige kolleger fra hele landet.

I år har vi valgt "Akutt- og intensivmedisin" som tema torsdag 18. oktober. De fleste av oss møter kritisk syke pasienter enten i akuttmottakene eller på de medisinske overvåkningsavdelingene, og det er få ting i vår legehverdag som skremmer mer enn å oppleve at livet henger i en tynn tråd.

Vi håper denne dagen vil bidra til å utvide kunnskapsfeltet og øke tryggheten blant leger.

Fredagen er, som tidligere, forbeholdt grenspesialitetene, der det blir belyst nye retningslinjer, behandlingsmetoder eller spennende nyvinninger innenfor de ulike fagfeltene. Da får vi "siste fagnytt" på gullfat, og hvem ser ikke fram til det?

Vi ønsker at Indremedisinsk høstmøte skal bli en arena for faglig "påfyll" og hyggelig sosialt samvær med kolleger fra hele landet. Drømmen er at representanter fra alle landets sykehus skal hilses velkommen på Hotel Bristol i Oslo i uke 42. Hold av datoene – det blir uke 42 hvert år.

Til høsten har vi også planer om et kveldsprogram for LIS-legene, og håper at mange leger i spesialisering søker seg fri allerede nå! Og husk at dere får 15 tellende kurstimer ved å delta på høstmøtet!

Vær velkommen!

Hilsen Høstmøtekomitéen.
Ved Trond Vartdal, Cecilie H. Nordmo og Maya Bass

Norsk Selskap for Immunologi

Norsk immunologisk forskning er i voldsom utvikling etter hvert som immunologi blir viktigere og viktigere innenfor stadig flere områder med betydning for sykdom og immunterapi. Norsk Selskap for Immunologi er særlig viktig for de unge medlemmene. Mange holder sine første faglige presentasjoner utenfor forsknings-gruppene på årsmøtet til Norsk Selskap for Immunologi. Mange deltar på Immunologiens Dag som har populærvitenskapelig fokus. Det er også dem som skal ta immunologisk forskning videre inn i fremtiden og gjøre funn som blir til glede for pasienter og behandlere.

Inger Sandlie er president i Norsk Selskap for Immunologi fra 2018. Hun er professor ved Institutt for biovitenskap ved Universitetet i Oslo og har bistilling som forsker ved Klinikk for laboratoriemedisin ved Oslo Universitetssykehus.

Inger Sandlie

Historie

Norsk Selskap for Immunologi har eksistert siden 1982. Da fantes allerede Norsk Forening for Immunologi og Immunhematologi, (Norsk Forening for Immunologi og Transfusjonsmedisin NFIT fra 1998) som del av Den Norske Legeforening. Ikke-leger kunne være assosierte, men ikke fullverdige medlemmer av foreningen. Norsk immunologisk forskning skjøt imidlertid fart og både leger og andre yrkesgrupper var aktive, og gode kolleger. Ikke bare legene følte behov for et faglig forum. Molekylær Immunologi ble opprettet som undergruppe av Norsk Biokjemisk Selskap. Men flere ville mer. De ville ha et Norsk Selskap for Immunologi som var åpent for alle med interesse for immunologi, enten de nå var leger, farmasøyter, tannleger, biokjemikere, matematikere, fysikere eller kjemikere. Immunologi som vitenskap tiltrekker seg mange med ulik faglig bakgrunn. Stiftelsesmøtet ble holdt på Folkehelseinstituttet og tannlegen Per Brandtzæg ble valgt til leder. I årene som fulgte, fikk Norsk Selskap for Immunologi stadig flere medlemmer og økende aktivitet. Vi har i dag lokallag i Oslo, Tromsø, Trondheim og Bergen. Stadig flere av medlemmene er Phd studenter og postdocs, og de har sin grunnutdanning i en av de nevnte disiplinene.

Norsk immunologisk forskning

Norsk immunologisk forskning er i voldsom utvikling etter hvert som immunologi blir viktigere og viktigere innenfor stadig flere områder med betydning for sykdom og immunterapi. Forskningsgruppene øker i størrelse, de vinner fram som Sentre for Fremragende Forskning og som K.G. Jebsen Sentre. De internasjonale kontaktene blir flere, mange miljøer inviterer gjesteforelesere og de arrangerer symposier og små og store faglige konferanser. Norsk Selskap for Immunologi er i mange tilfeller medarrangør og medfinansiør og inviterer medlemmene til de forskjellige arrangementene. På den måten er Norsk Selskap for Immunologi viktig for å holde det nasjonale miljøet samlet og faglig oppdatert.

Norsk Selskap for Immunologi

Selskapet er særlig viktig for de unge medlemmene. De holder seg orientert om alle de faglige tilbudene via foreningen. Mange holder sine første faglige presentasjoner utenfor forskningsgruppene på årsmøtet til Norsk Selskap for Immunologi. Mange deltar også på Immunologiens Dag, som har et populærvitenskapelig fokus. Immunologiens Dag arrangeres hvert år ca 27 april i universitetsbyer verden over. I år var det arrangementer i Bergen og i Oslo. I Bergen var temaet «Tuberkulose», i Oslo var det «Født sånn eller blitt sånn? Betydningen av arv og miljø i utvikling av autoimmun sykdom». I fjor var «Immunterapi ved kreft» i fokus.

ImmunoQuiz er også et meget populært arrangement hvor det konkurreres steinhardt på skyhøyt nivå. Dette lager er godt sosialt samhold mellom unge forskere fra mange ulike forskergrupper (se bilder). I tillegg til presidenten, består styret av helt unge forskere som får sin første organisasjonserfaring. Norsk Selskap for Immunologi holder kontakt med den Skandinaviske og den Internasjonale foreningen. Medlemsmassen vokste til over 500, før den brått ble redusert da Norsk Forening for Immunologi og Transfusjonsmedisin meldte seg kollektivt ut i 2017. Vi håper derfor at mange nå vil velge individuelt medlemskap. Medlemmene får mulighet til å delta på foredrag og andre begivenheter arrangert av Norsk Selskap for Immunologi samt meldinger om øvrige interessante arrangementer eller karrieremuligheter via vår epostliste. Men kanskje aller viktigst, så er de med å støtte norsk immunologisk forskning, og særlig de unge medlemmene av foreningen, som er de som står i første linje i laboratoriet og faktisk gjør jobben. Det er også dem som skal ta immunologisk forskning videre inn i fremtiden og gjøre funn som blir til glede for pasienter og behandlere. Innmelding skjer på vår hjemmeside (http://norwegianimmunology.org/join/).

Neste arrangementi Norsk Selskap for Immunologi går av stabelen fredag den 24. august. Da markerer Norsk Selskap for Immunologi starten på høstsemesteret og inviterer til seminar under temaet "Systems Immunology". Det blir deltakelse av både lokale og internasjonale forskere, som representerer den absolutte fronten av immunologisk forskning. Etterpå tenner vi opp grillen og feirer med utvekslingen av nye spennende ideer.

Immunologiens Dag

Norsk Selskap for Immunologi feiret Immunologiens Dag på Litteraturhuset 23. april 2018 med fire foredrag under tittelen «Født sånn eller blitt sånn. Arv og miljø i utvikling av autoimmun sykdom»

Interessert forsamling i Litteraturhuset i Oslo på Immunologiens Dag.

Spiser du på restaurant, og leser menyen, får du straks vite om maten inneholder gluten. Hva er gluten, og hvorfor får noen tarmbetennelse av å spise det? Det har med immunforsvaret å gjøre.

Professor Anne Spurkland utgav nylig boken "Immun. Kroppens evige kamp for å overleve" om kroppenes eget forsvarssystem. Immunforsvaret påvirkes av genvarianter vi har arvet og av miljøet vi lever i. Immunforsvaret holder oss friske. Men det kan også være årsaken til at vi blir syke. Anne Spurkland var dagens konferansier.

Anne Spurkland

Ludvig Sollid:
Født sånn eller blitt sånn? Arv og miljø i utvikling av cøliaki

Cøliaki er en vanlig sykdom som skyldes en skadelig immunrespons mot glutenproteiner i korn. Dette er en sykdom som enkelte kan pådra seg en eller annen gang i løpet av livet. Både arv og miljø er helt nødvendige faktorer, og det er samspillet mellom arv og miljø som er avgjørende. Uten spesielle HLA gener kan man ikke få sykdommen. Dersom man ikke spiser gluten, vil heller aldri sykdommen kunne utvikles. Cøliaki viser stor grad av arvelighet. Om lag 10% av førstegangsslektninger har sykdommen, og konkordansraten hos eneggete tvillinger er på rundt 70%. Mange gener bidrar til sykdomsdisposisjonen, så langt er 42 genregioner identifisert. HLA gener har voldsomt dominerende effektstørrelse sammenliknet med de andre disponerende genene. Det er gener som koder for HLA-DQ2 og HLA-DQ8 molekyler som er ansvarlig for HLA gen-effekten. Disse har en unik evne til å binde glutenpeptider som er blitt deamidert og så presenteres for T-celler. T-cellene setter i gang en rekke immunreaksjoner som til slutt resulterer i cøliaki. Deamidering er en post-translasjonell modifikasjon hvor aminosyren glutamin omdannes til aminosyren glutamat og katalyseres av enzymet transglutaminase 2.

Transglutaminase 2 er ikke bare involvert i cøliaki ved dannelsen av deamiderte glutenpeptider med særlig evne til å binde HLA. Transglutaminase 2 er også mål for autoantistoffer. Autoantistoffene mot transglutaminase 2 er typiske før cøliaki og i klinikken brukes påvisning av dem i serum for diagnostikk. Denne doble rollen til transglutaminase 2 –både som mål for autoantistoffer og ansvarlig for dannelse av T-celle epitoper – er neppe tilfeldig. Forskning pågår for å finne ut hvordan disse prosessene mekanistisk henger sammen.

Professor Ludvig Sollid har brukt sitt forskerliv til å finne ut hvordan arv og miljø spiller sammen i sykdommen cøliaki. Det er hans forskergruppe som har gjort de viktigste funnene når det gjelder denne sykdommen, som skyldes at immunforsvaret feilaktig reagerer på gluten.

Knut Lundin:
Hva er det med cøliakerne? Hvordan finner vi dem?

Professor Knut Lundin er både forsker og lege på Rikshospitalet. Han treffer pasientene som har cøliaki og har siden 1985 samarbeidet tett med Ludvig Sollid. Han fortalte om hvordan sykdommen arter seg for pasientene og om metoder for diagnostikk og behandling.

Cøliaki rammer minst 1 % av alle nordmenn, det samme gjelder i de aller fleste «vestlige» land. Undersøkelser fra Sverige tyder på at det kan være enda vanligere. Sykdommen kan oppstå i alle aldre, både hos barn og voksne. Tegnene på cøliaki kan komme snikende. Det er spesielt tre typiske tegn; 1) «noe med magen» inkludert urolig mage, luft i magen og både løs og hard avføring, 2) uforklart jernmangel og 3) følelse av alltid «å være trett». Men de fleste som har disse tegnene har ikke cøliaki, så diagnosen kan ikke stilles på denne bakgrunnen. Det sier også veldig lite om pasienten blir bra av å slutte med gluten, det viser seg at få av de som opplever effekt av glutenfri kost virkelig har cøliaki. Det finnes en gentest som kan tas i en enkel blodprøve (HLA-DQ2 og -DQ8), men den viser bare en arvelig egenskap for å kunne utvikle sykdommen, ikke at man er sensitiv for gluten.

Derimot gir en annen blodprøve, der en leter etter IgA mot transglutaminase 2 eller IgG mot deamidert gliadin peptid mye bedre indikasjon på om man har cøliaki. Et positivt funn passer med sykdom, spesielt hvis den er sterkt positiv. Men det går an å ha cøliaki også hvis disse testene er normale (negative)! Beviset på om man har cøliaki finner man etter dagens retningslinjer ved å undersøke tarmtottene i mikroskop. Dette gjøres etter at en spesialist har gjort gastroskopi med biopsi. Vi forsker meget aktivt på nye metoder for å påvise cøliaki sikkert i en blodprøve og har veldig lovende resultater. Men så langt kan den nye testen ikke brukes i klinisk praksis, kun i forskning.

Det er mange i befolkningen som kutter ut gluten uten å ha cøliaki. Det kan ikke uten videre anbefales medisinsk. Og alle tegn til cøliaki i blodprøver og vevsprøver forsvinner når man slutter med gluten. Som et minimum bør den enkelte ta en blodprøve før man slutter med gluten.

I USA sier man det slik: «Test first, test right!».

Knut Dahl-Jørgensen:
Er barnediabetes egentlig en virussykdom?

Professor Knut Dahl-Jørgensen mener han er på sporet av noe viktig når det gjelder diabetes. Det er også en autoimmun sykdom, som i likhet med cøliaki knyttes til spesielle genvarianter. Dahl-Jørgensen har helt nye forskningsresultater som tyder på at sykdom utløses av en virusinfeksjon. Like over påske starter studier på Ullevål sykehus hvor barn med nyoppdaget diabetes skal få medisin mot virussykdom.

Genvariantene som knyttes til utvikling av cøliaki er vanlige. Så mange som en tredjedel av oss har dem, og vi får i oss gluten i store mengder uten at vi blir syke. Hva er det som utløser sykdom? Vi vet ikke.

Type 1 diabetes som oppstår i barne- og ungdomsalder, er en svært alvorlig sykdom som ofte gir invalidiserende senkomplikasjoner og for tidlig død. Behandlingen er meget krevende og påvirker dagliglivet i stor grad. Årsak til type 1 diabetes er ukjent. Både genetikk og miljøfaktorer spiller en rolle. Genetisk er det likheter til andre autoimmune sykdommer med tydelig assosiasjon til HLA gener. Hos eneggede tvillinger er konkordansen 30-45%. Det har vært en dobling av insidensen etter krigen, og dette kan vanskelig forklares uti fra endringer i genene. Epidemiologiske studier og undersøkelser av blod og avføringsprøver har vist en mulig assosiasjon til enterovirus infeksjoner, men det har manglet avgjørende bevis for dette, og vi har derfor studert vevsprøver fra bukspyttkjertelen. Vi har der påvist en lavgradig, persisterende enterovirusinfeksjon i de insulinproduserende cellene ved diagnosetidspunktet. Likeledes har vi påvist en antiviral respons i vevet. Vi har også påvist en rest av insulinproduserende celler som kanskje kan reddes hvis infeksjonen kan bekjempes. En slik restproduksjon kan gi en betydelig bedre prognose, og føre til en enklere behandling med bedre og jevnere blodsukker. Vi vil derfor nå gjøre en dobbelt-blind, placebo-kontrollert, randomisert studie av virkningen av antiviral behandling med pleconaril og ribavirin fra diagnosetidspunktet. 96 pasienter i alderen 6-15 år behandles i et halvt år og følges i 3 år, med tanke på insulinbehov, HbA1c og egenproduksjon av insulin målt ved stimulert C-peptid.

Johannes Espolin Roksund Hov:
Tarmbakteriene. Våre samarbeidspartnere.

Tarmbakteriene er våre samarbeidspartnere. Kroppen er kolonisert av mikrober, hvorav en stor del i tarmen, og hovedmassen utgjøres av bakterier. Samspillet mellom mikrobe og vert har utviklet seg over like lang tid som mennesket selv, så det er ikke overraskende at tarmfloraen har stor betydning for helsen. Likevel er det først den senere tid vi virkelig har blitt interessert i og begynt å oppdage dette samspillet, noe som i stor grad skyldes fremveksten av nye metoder. Gjennom moderne genteknologi kan vi nå få komplett oversikt over alle arter som er tilstede i tarmfloraen og hvilke funksjoner de har. Bakteriefrie laboratoriedyr er blitt tilgjengelige og gjør at vi kan studere effekten av for eksempel sykdomsassosierte mikrober. Mest imponerende er kanskje de mange eksperimentene, der sykdommer vi tradisjonelt ikke tenker på som smittsomme, viser seg å kunne overføres fra syke til friske laboratoriemus, ved å overføre tarmflora. Eksemplene inkluderer overvekt og tarmbetennelse. Men studier av tarmfloraen i mennesker er også omfattende, og mer enn 10 millioner forskjellige bakteriegener er nå kjent. Ved bruk av sekvenseringsteknologi har en avdekket store forskjeller i tarmbakteriesammensetningen mellom syke og friske personer. Dette sees i alt fra kroniske tarmsykdommer, til overvekt, type 2 diabetes, kardiovaskulær sykdom - og ikke minst i autoimmun sykdom. Funnene er imidlertid vanskelige å tolke. Er tarmfloraendringene årsak til sykdom eller er de forårsaket av sykdom? Det siste er kanskje minst like sannsynlig som det første. Likevel kan det ha betydning for helsetilstanden, og ikke minst er det et rasjonale for å studere sammenhengen videre.

For hva kan være de bakenforliggende mekanismene?
Det er lett å tenke seg at et endret økosystem i tarmen kan gi plager fra mage-tarm-kanalen. Mindre opplagt er det hvordan det kan bli sykdom ellers i kroppen. Mye tyder på at en del metabolitter, produktene av tarmbakterienes aktivitet, fungerer som "signaler" til kroppen - som kan være gode eller dårlige. Det tydeligste eksempelet er fra hjerte-karsykdom, hvor produktene fra bakterienes omsetning av stoffer i for eksempel egg og rødt kjøtt medfører dannelse av metabolitter i blodet som ikke bare predikerer sykdom, men også direkte innvirker på aterosklerosеprosessen. Tilsvarende kan den autoimmune sykdomsprosessen påvirkes og reduseres av ikke-fordøyelige fibre i kosten, fordi bakteriene omdanner dem til kortkjedete fettsyrer som virker på immuncellene.

Om ikke årsak til sykdommene nødvendigvis ligger i tarmen, tyder dette på at sykdomsprosessen i en del tilfeller kan påvirkes ved å manipulere tarmfloraen, for eksempel ved hjelp av kosthold, bakterietilskudd (probiotika), bakterievekstfremmende kostelementer (prebiotika), i noen tilfeller antibiotika - og til og med transplantasjon av avføring. Eksperimenter med å transplantere tarmflora ved human sykdom er sannsynligvis noe av det som raskest kan dokumentere at tarmfloraen har betydning. Resultatene synes lovende ved en del sykdommer, men det virker slett ikke på alle - og effekten av en behandling er oftest ikke varig. Det er derfor avgjørende å forstå mekanismene bak effektene. Da ligger det til rette for ”tarmfloramedisin”.

Forsker Johannes Espolin Roksund Hov er også engasjert med hvordan arv og miljø spiller sammen i utvikling av autoimmun sykdom. I noen tilfeller finner han at arv betyr lite. Da må miljøet være drivkraften, og særlig bakteriene i tarmen, som han sier er bindeleddet mellom kroppen og omgivelsene. Han fortalte om hvordan økosystemet i tarmen kan påvirkes av for eksempel medikamenter og kosthold.

ECIM - Wiesbaden, Tyskland, 30.8–1.9.2018

ECIM konferansene arrangeres av European Federation for Internal Medicine og går på rundgang i Europa. Mulighet for forkurs i ultralyd. Topp faglig nivå. https://ecim2018.eu/

Søknad om reisestipend fra NIF kan stiles til v.sarna@hotmail.com og skal innholde motivasjonsbrev, CV og kostnadsoverslag (registrering, reise og overnatting). Uttalelse fra veileder skal vedlegges for LIS.

Neste europeiske indremedisinske konferanse (ECIM) arrangeres i Wiesbaden, Tyskland. (Bilde fra Wikpedia).

Norske Yngre Indremedisinere

Norske Yngre Indremedisinere (NYI) er en del av Norsk Indremedisinsk forening (NIF) og representerer indremedisinske leger i spesialisering. Som medlem i legeforeningen er man i tillegg til å være del av en yrkesforening og lokalforening også medlem i en fagmedisinsk forening. For indremedisinske LIS som ikke har registrert seg med fagtilhørighet, anbefales det at man logger seg inn på legeforeningens hjemmeside og registrerer seg. Dermed vil man motta tidsskriftet Indremedisineren fire ganger årlig. Man vil også få tilbud om å reise på indremedisinske konferanser til inn- og utland, samt til de indremedisinske skolene som per tid arrangeres i Nederland om sommeren og i Finland på vinteren. Vi dekker som regel reise og opphold. Vi lyser også ut midler til lokale tiltak for å dekke fagrelevante aktiviteter av typen kveldskurs etc. I tillegg til dette har vi et forskningsfond. Via samarbeid med den europeiske indremedisinske foreningen (EFIM) tilbyr vi også hospiteringsopphold ved utenlandske sykehus. Følg med på vår facebook-side for å holde deg oppdatert. Her følger en presentasjon av styremedlemmene i NYI:

Vikas Kumar Sarna
Jeg ble uteksaminert fra Universitetet i Oslo i 2005 og er lege i spesialisering i generell indremedisin og gastromedisin ved OUS - Ullevål. Jeg har gjennomført en fireårig stipendiatperiode der jeg har sett på nye metoder for diagnostikk av cøliaki. Jeg har vært leder i NYI siden 2013. Siden 2015 har jeg også vært med i styret for NIF og vært fagmedisinsk delegat (FaMe) i YLF og DNLF Landsråd. Siden 2016 har jeg vært aktiv som redaksjonsmedlem i Indremedisineren. I 2017 ble jeg valgt inn i som styremedlem i Young Internist Group i EFIM. Jeg er opptatt av å bevare bredden i faget og at det vies mer tid til forskning.

Ieva Martinaityte
Jeg jobber som LIS i generell indremedisin og geriatri ved UNN Tromsø og har nylig gjennomført en PhD innen forskning på D-vitamin. Jeg har vært med NYI siden 2013. Jeg har organisert lokal blodutstryksaften og deltatt i det internasjonale arbeidet i Young Internist Group der jeg bidro til en undersøkelse av arbeidsforhold for LIS i forskjellige europeiske land. Jeg er ansvarlig for Facebook-sida til NYI, og komité-medlem for utdeling av NIFs forskningsmidler. Per tid er jeg medlem i Helsedirektoratets arbeidsgruppe for utarbeidelse av den nye veileder for vurdering av LIS-utdanningen. Indremedisin er et solid grunnlag for en (ung) lege og er, akkurat som geriatri, faget som hjelper oss å se hele mennesket. Nettopp derfor er jeg stolt av å være under spesialisering i disse to fagene. Jeg er opptatt av små endringer i hverdagen og riktig kommunikasjon. Dette bidrar til trivsel og nærvær, både for kollegaer og for pasienter. Derfor jobber jeg for å implementere kommunikasjonskurs for LIS, i hvert fall på UNN. Utenom sykehuslivet er jeg en entusiast av nordnorsk friluftsliv, både til fjells, til vanns og under vannoverflaten.

Ekskursjon til Tromsø Villmarkssenter i forbindelse med årets NYI vårmøte i Tromsø. Fra venstre: Ieva, Eivind, hunden Tintin, Maren, Ishita og Vikas.

Martine Marcussen
Jeg jobber ved Sørlandet Sykehus Arendal og har nylig gjennomført spesialiteten i generell indremedisin og lungesykdommer. Jeg har vært del av NYI-styret siden 2016. Etter turnus jobbet jeg et år i Frankrike på lungemedisinsk avdeling i Strasbourg som var avgjørende mtp. valg av grenspesialitet. Etter å ha jobbet noen år med generell indremedisin og lungemedisin i Arendal tok jeg gruppe en tjenesten på Rikshospitalet. Den nye spesialistutdanningen fokuserer på å få mest mulig utført på et sted. Jeg tror vi har godt av å komme oss litt rundt og se hvordan tingene gjøres på forskjellige sykehus. Det er ikke alltid en fasit på problemstillingene våre.

Maren Glomsrød
Født og oppvokst i Halden. Uteksaminert fra Pomeranian Medical University i Polen i 2012 og gjennomførte turnustjeneste ved Narvik sykehus. Jeg jobber nå som lege i spesialisering i generell indremedisin og geriatri ved UNN Tromsø. Jeg ble medlem av NYI styret etter å ha deltatt på Vinterskolen i Riga 2017 (ESIM). Dette oppholdet illustrerte for meg hvor viktig erfaringsutveksling, samarbeid og kompetansebygging er både innenfor og ut over landegrenser. Vinter- og sommerskolen som NYI årlig sender deltagere til er en fantastisk mulighet til å møte kolleger fra andre land i Europa og for å få faglig input. Jeg oppfordrer alle til å søke!

Eivind Westrum Aabel
Jeg er 28 år og lege i spesialisering i generell indremedisin og kardiologi på Gjøvik sykehus som også er min hjemby. Jeg har vært tillitsvalgt i Legeforeningen siden 2012, styremedlem i NYI siden 2017 og har i tillegg diverse andre verv i Yngre legers forening. Jeg bruker mye av tiden min ellers på undervisning av helsepersonell via forelesninger på universitetet og internt i Sykehuset Innlandet. Kommunikasjon med pasientene har alltid vært min kampsak, spesielt det å lære om egen sykdom. Fritiden tilbringer jeg for det meste på tennisbanen.

Ishita Barua
Jeg gikk på medisinstudiet ved UiO. Jobber som lege i spesialisering i generell indremedisin og gastromedisin ved Bærum sykehus. På Bærum jobber jeg også innen prosjektet for tarmkreftscreening i regi av Kreftregisteret. Jeg har vært styremedlem i Norske Yngre Indremedisinere (NYI) siden 2017, og brenner for at faget vårt skal få bestå som et breddefag, samt få den anerkjennelsen det fortjener som en grunnleggende medisinsk spesialitet og hjørnestein innenfor sykehusmedisin. Som mangeårig tillitsvalgt i ulike student-organisasjoner og på sykehus, ønsker jeg nå å rette fokuset mot faget og utfordringene i tilknytning til den nye spesialistutdanningen.

Enda et bilde fra årets vårmøte. Her fra Sommarøy utenfor Tromsø.

Kontakt indremedisinske konferanser: v.sarna@hotmail.com
Kontakt indremedisinske skoler: martine.marcussen@gmail.com
Kontakt lokale tiltak: eivind.westrum.aabel@gmail.com

Foreningsnytt

Gjør Kloke Valg

– En kur mot overdiagnostikk og overbehandling?

Legeforeningen og flere fagmedisinske foreninger samarbeider for tiden om en kampanje kalt Gjør kloke valg, som lanseres høsten 2018. Målet er å redusere overdiagnostikk og overbehandling ved å stille spørsmål om tester, prosedyrer eller behandling.

Sigrid Rød, spesialrådgiver, medisinsk fagavdeling, Legeforeningen.
Bente Kristin Johansen, fagsjef, medisinsk fagavdeling, Legeforeningen.

Sigrid Rød

Bente Kristin Johansen

Det har de siste årene vært øket oppmerksomhet omkring overdiagnostikk og overbehandling. Internasjonalt har ledende tidsskrifter satt fokus på problemet, gjennom artikkelserier som "Too much medicine" i BMJ (1) og "Less is More" i JAMA (2, 3). Norsk Forening for Allmennmedisin har i lengre tid engasjert seg i overdiagnostikk og overbehandling, og publiserte i 2016 et policydokument om temaet (4,5). Geografisk variasjon i bruk av norske helsetjenester er godt dokumentert gjennom helseatlasene, som utgår fra Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE) (6). Variasjon som ikke kan forklares av ulik sykelighet eller pasientønsker, kan skyldes både over- og underbehandling. I høringsarbeidet til Prioriteringsutvalget (7) oppga flere fagmedisinske foreninger at overdiagnostikk og overbehandling var et betydelig problem innen deres fagområder. Legeforeningen fulgte opp med en utredning, som resulterte i rapporten «For mye, for lite eller akkurat passe? Om variasjon, over- og underforbruk i helsetjenesten» i 2016 (8). Rapporten drøfter begreper som over- og underdiagnostikk, over- og underbehandling og variasjon, og identifiserer drivere for disse fenomenene. Som oppfølging av rapporten vedtok sentralstyret at sekretariatet skulle arbeide for en norsk versjon av den internasjonale kampanjen "Choosing Wisely", kalt "Gjør kloke Valg".

Fra Choosing Wisely til Gjør Kloke Valg

The Choosing Wisely Initiative ble lansert i USA i 2012 av the American Board of Internal Medicine (ABIM) Foundation i samarbeid med Consumer Reports (9). Artikkelen "Medicine's Ethical Responsibility for Health Care Reform – The Top Five List" utfordret legespesialister i USA til å identifisere helsehjelp de mente var overforbrukt, eller som pasientene ikke hadde nytte av (10). Det var dette arbeidet ABIM bygde Choosing Wisely kampanjen på. Choosing Wisely har siden spredt seg til mer en 20 land, først og fremst via de kliniske fagmiljøene, der det ser ut til at kampanjen har fått størst resonans (11).

De ulike lands foreninger, slutter seg til grunnprinsippene for kampanjen (12), men lager versjoner som er tilpasset det enkelte lands helsevesen og som finner gjenklang i de nasjonale fagmiljøene. Felles for de nasjonale Choosing Wisely initiativene er at rammene defineres av klinikere, og at pasientene inviteres inn. De er profesjonsdrevede med et "bottom-up" design, der dialogen mellom pasienten og legen er navet i kampanjen.

Den norske versjonen av Choosing Wisely bygger på prinsippene for det globale The Choosing Wisely Initiative og har lånt mye fra den canadiske kampanjen. Det overordnede målet med kampanjen er å redusere overdiagnostikk og overbehandling. Dette gjøres ved å oppmuntre klinikere og pasienter til å velge trygge og gode helsetjenester som

- det er god evidens for
- unngå å duplisere tester eller prosedyrer man allerede har utført.
- ikke påfører skade
  -virkelig er nødvendig

13.mars i år arrangerte Legeforeningen en konferanse om Choosing Wisley. Deltakerne var leger, kiropraktorer, fysioterapeuter, optikere, studenter, helsepolitikere og helsebyråkrater. Wendy Levinson (bilde 1), leder av den canadiske Choosing Wisely kampanjen og koordinator for den internasjonale bevegelsen snakket om drivere for overdiagnostikk og overbehandling, og om hvordan "Choosing Wisley is a campaign to help clinicians and patients engage in conversations about unnecessary tests and treatments and make smart and effective choices to ensure high-quality care". Hun snakket også om muligheter for evaluering og måling av kampanjen. Beccah Rothschild (bilde 2), tidligere direktør for Health Literacy Projects ved UC Berkely School of Public Health, ga eksempler på hvordan man kan hjelpe pasienter til å gjøre kloke valg og unngå overdiagnostikk og overbehandling. Hun presenterte også pasientressurser utarbeidet av forbrukerorganet "The Consumer Reports".

> Unngå å forskrive nye medisiner til eldre pasienter før det er gjort legemiddelgjennomgang

Anbefalinger fra fagmedisinske foreninger

De fagmedisinske foreningene som blir med i kampanjen lager lister med fem anbefalinger over tester, prosedyrer eller behandling som ofte er unyttige og unødvendige, eller som potensielt kan skade pasienten. Anbefalingene starter med "Unngå å…". De er ikke absolutte, men pasienten og legen oppfordres til å ha en samtale om de enkelte anbefalingene, og om overdiagnostikk og overbehandling generelt.
Det er et vesentlig element i kampanjen at hver fagmedisinsk forening som deltar, lager egne anbefalinger om diagnostiske tester, prosedyrer eller behandlinger, som er ofte brukt og som kan utsette pasienten for belastning eller skade. For hver anbefaling må det foreligge et kunnskapsgrunnlag som skal dokumenteres gjennom referanser. Når anbefalingene er laget, må de først sendes på høring internt i den fagmedisinske foreningen. Deretter sendes de på høring til foreninger i tilgrensende fagområder. For eksempel sendte Norsk radiologisk forening (13) en anbefaling om billeddiagnostikk ved ryggsmerter på høring til Norsk forening for allmennmedisin, Norsk ortopedisk forening, Norsk forening for fysikalsk medisin og rehabilitering og Norsk nevrokirurgisk forening. Anbefalingene blir justert i henhold til høringsinnspillene. Hele listen med anbefalinger må følges av en redegjørelse for hvordan anbefalingene er laget og hvilken høringsprosess som er gjennomført. Anbefalingene med begrunnelser, evidensgrunnlag og beskrivelse av høringsprosess vil publiseres på nettsiden til Gjør Kloke Valg, og noen av anbefalingene vil bli forsøkt frontet i lansering av kampanjen eller på et senere tidspunkt. Anbefalingene må revideres jevnlig, helst årlig. Av indremedisinske spesialiteter, er det Norsk forening for geriatri som har kommet lengst i arbeidet. Ramme 1 viser deres anbefalinger.

Hvilke foreninger deltar?

Tabell 1 viser de fagmedisinske foreningene som deltar i kampanjen.

Pasientinvolvering

Dialogen mellom lege og pasient er en grunnstein i kampanjen. Sammen skal lege og pasient gjøre kloke valg. Parallelt med arbeidet i de fagmedisinske foreningene jobber vi derfor med at Gjør Kloke Valg skal bli en kampanje rettet mot befolkningen, med budskap om at overdiagnostikk og overbehandling i beste fall er bortkastet, og i verste fall skadelig. Et av de viktigste virkemidlene er å invitere pasienter/pårørende til å stille spørsmål ved tester, prosedyrer og/eller behandling: 1) Trenger jeg denne testen/prosedyren/behandlingen 2) Hva er risiko og bivirkninger? 3) Finnes det et alternativ? 5) Hva skjer hvis jeg ikke tar den? Til å hjelpe oss med å formidle budskapet om at mer helsetjenester ikke alltid er bedre, har vi engasjert et kommunikasjonsbyrå. De bistår også med utforming av visuell profil, kampanjemateriell og strategi for sosiale medier. På nettsiden vil vi publisere anbefalinger fra fagmedisinske foreninger, som også pasienter og pårørende kan bruke. Det er til denne siden vi loser

Anbefalinger fra Norsk forening for geriatri

- Unngå å foreskrive nye medikamenter til eldre uten først å gjøre legemiddelgjennomgang.
- Unngå beroligende midler og sovemidler (benzodiazepiner/sedativa/hypnotika) som førstevalg ved søvnproblemer hos eldre.
- Unngå antipsykotika som førstevalg ved atferdsvansker hos eldre med demens.
- Unngå bruk av antibiotika ved asymptomatisk bakteriuri hos eldre.
- Unngå bruk av antidepressiva hos eldre uten først å gjennomføre adekvat utredning, og vurdere ikke-medikamentelle tiltak

Beccah Rothschild, som har ledet det befolknings- og pasientrettede arbeidet i USA, under legeforeningens konferanse om Choosing Wisley 13.mars 2018.

trafikk fra sosiale medier, google-søk og annen eksponering. Nettsiden vil også inneholde relevant informasjonsmateriale og fagartikler.

Vil det virke?
Kampanjen vil bli evaluert og målt gjennom spørreundersøkelser, ved bruk av kvalitetsregistre og pasientadministrative systemer – og langs følgende tre dimensjoner: 1) Legers kunnskap om og holdninger til overdiagnostikk og overbehandling, 2) Legers rekvireringsadferd og 3) Pasienters kunnskap om og holdning til overdiagnostikk og overbehandling.

Samarbeidspartnere
Andre grunnleggende prinsipper i "The Choosing Wisely Initiative" er tverrfaglighet og pasientinvolvering. Legeforeningen har inngått et samarbeid med Norsk Pasientforening, som blant annet deltar i kampanjens styringsgruppe, og det utredes for tiden modeller for samarbeid med andre helseprofesjonsforeninger som har uttrykt ønske om å delta i kampanjen. Spørsmål om kampanjen kan rettes til klokevalg@legeforeningen.no Alle fagmedisinske foreninger og spesialforeninger er velkommen til å delta i Gjør Kloke Valg kampanjen. Forfatterne oppgir ingen interessekonflikter.

Dr Wendy Levinson, professor i medisin ved universitetet I Toronto, leder av Choosing Wisely Canada og koordinator av det internasjonale Choosing Wisely samarbeidet. Her under legeforeningens konferanse om Choosing Wisely 13.mars 2018.

Fagmedisinske foreninger som deltar i kampanjen.

Norsk radiologisk forening
Norsk forening for medisinsk biokjemi
Norsk forening for Geriatri
Norsk barnelegeforening
Norsk forening for allmennmedisin
Norsk forening for immunologi og transfusjonsmedisin
Norsk nevrologisk forening
Norsk infeksjonsmedisinsk forening
Norsk lungemedisinsk forening
Norsk endokrinologisk forening
Norsk forening for fysikalskmedisin og rehabilitering
Norsk psykiatrisk forening
Norsk onkologisk forening
Norsk ophtalmologisk forening
Norsk otorhiniolaryngologisk forening
Norsk ortopedisk forening
Norsk gastroenterologisk forening
Norsk kirurgisk forening
Norsk karkirurgisk forening

Referanser

1. https://www.bmj.com/too-much-medicine
2. Grady, Deborah, & Redberg, Rita F. (2010). Less is more: How less health care can result in better health. Archives of Internal Medicine, 170(9), 749
3. https://jamanetwork.com/collections/44045/less-is-more
4. Overdiagnostikk – norske allmennleger viser vei. Tidsskrift for Den Norske Legeforening, 136(22), 1903-1905.
5. http://legeforeningen.no/PageFiles/253324/Policy-dokument%20overdiagnostikk.pdf
6. https://helseatlas.no/
7. https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/NOU-2014-12/id2076730/
8. http://legeforeningen.no/PageFiles/277634/For%20mye_for%20lite%20eller%20akkurat%20passe.pdf
9. http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2017/10/Choosing-Wisely-at-Five.pdf
10. Brody, H. (2010). Medicine's Ethical Responsibility for Health Care Reform — The Top Five List. The New England Journal of Medicine, 362(4), 283-285.
11. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2679354
12. http://qualitysafety.bmj.com/content/qhc/early/2014/12/31/bmjqs-2014-003821.full.pdf
13. http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-radiologisk-forening/Nyheter/Fag-og-utdanning/Gjor-kloke-valg/

Norske bidrag i utviklingen av den kunstige nyren

Norsk nefrologi har bidratt betydelig i dialysens utvikling fra sin spede barndom etter krigen. Først og fremst takket være Fredrik Kiils platenyre som ble tatt i bruk første gang i 1958, men også norsk industris interesse for videreutvikling av selve dialysatoren og tekniske forhold ved det maskinelle.

Lars Westlie, Fredrikstad
Pensjonert overlege i nefrologi ved Sentralsykehuset i Fredrikstad.

Faget indremedisin er ikke det samme som før, sier jeg, en 80 år gammel pensjonist. Tidligere var indremedisin, kirurgi og røntgen basis for det tredelte gamle sykehuset. Kanskje var tiden da jeg kom inn i faget et tidsskifte. Jeg ble spesialist i hjertesykdommer i juni 1971, og spesialist i indremedisin oktober samme år, en uvanlig rekkefølge. Seksjoneringen av fagene var i sin spede begynnelse. For ordens skyld: jeg ble spesialist i nyresykdommer åtte år senere. Da hadde jeg på Legeforeningens landsmøte i Stavanger (juni 1979) argumentert for opprettelsen av grenspesialitet i nyresykdommer, med hell. Hvorfor ble det aktuelt å skille ut nyresykdommer fra indremedisinen? Det er to enkle årsaker: dialyse var blitt tilgjengelig, og nyretransplantasjon var et organisert tilbud både ved Ullevål sykehus og Rikshospitalet fra midten av 1960-tallet. Med andre ord var kroniske nyresykdommer ikke lenger ensbetydende med dødelig utgang, og både dialyse og transplantasjon bød på helt nye og spennende utfordringer. I denne artikkelen vil jeg fokusere på dialysedelen, siden norsk forskning var direkte involvert i utviklingen av den tekniske siden av dialyse.

Figur 1: Kolffs dialysemaskin på et nederlandsk frimerke

Historien om nederlenderen Wilhelm Kolff (1911-2009) () er vel kjent. Han konstruerte under siste verdenskrig (1943) den første dialysemaskinen (fig. 1), en "trommelnyre", der 40 meter cellofanpølser ble surret rundt en trommel og nedsenket i 70 liter dialysevæske. Cellofanpølsene ble fylt med pasientens blod. Trommelen sirkulerte i dialysevæsken, og dialyseprosessen kunne starte. Behandlingen var ikke uten komplikasjoner. Mellom mars 1943 og juli 1944 benyttet han dialysatoren i behandlingen av 15 pasienter, men alle døde. Dødsårakene til den enkelte pasient er ikke beskrevet, men dette var en tid uten antobiotika og uten den arteriovenøse shunten. Blodtilgang ble oppnådd ved punksjon av arterier og vener og infeksjonsfaren stor. Kolff brukte ikke dyreeksperimenter, men startet rett på pasienter. For kort dialysetid var nok også en av dødsårsakene. Først i september 1945 klarte han å redde den første pasienten fra akutt nyresvikt etter 11 timers behandling (1)

Lars Westlie

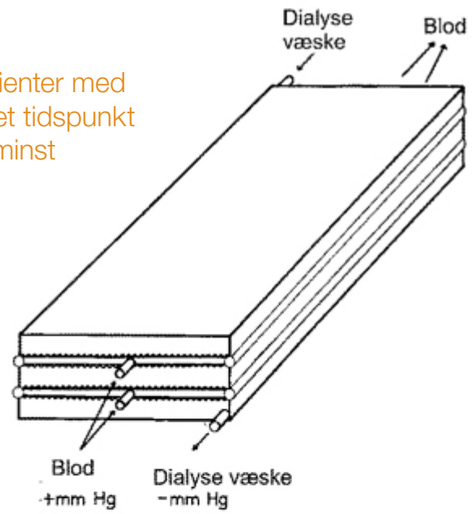
Fredrik Kiil (1921-2015)
Uavhengig av hverandre ble det i tiden som fulgte, utviklet modifikasjoner av Kolffs nyre, med svært forskjellig design. I 1957 forsvarte Fredrik Kiil (fig. 2) ved Ullevål sykehus sin doktoravhandling "The function of the ureter and pelvis". Den selvvalgte prøveforelesningen var om kunstig nyre. Bakgrunnen for dette var Kiils modellforsøk, og ikke minst at han allerede i 1947 ble introdusert for "Skegg-Leonards platenyre" Kiil så denne første gang på besøk hos Claus Brun i København. Ifølge Kiil hadde nyren flere alvorlige mangler, blant andre betydelige lekkasjer og en så stor motstand at blodet måtte pumpes inn mellom dialysemembranene, hvilket ikke gjorde lekkasjeproblemet mindre. Kiil fikk anskaffet et eksemplar til Institutt for Eksperimentell Forskning (IEMF) på Ullevål, og forsøkte å forbedre produktet. Han endte opp med å konstruere sin egen modell, Kiils platenyre, senere kalt "Kiil-nyren", både den ekte og de etterfølgende kopier som dukket opp rundt i verden.

Fire-lags nyren som først ble laget, ga en membranoverflate på 2 m2. Den var svært effektiv, men tungvint å montere, så to-lag (tre plater) var den som fikk størst utbredelse. Nedre del av figur 3 viser detaljer av platene. De ble støpt på Institutt for industriell forskning, ble laget av epoxy-resin og ga en membranoverflate på 1 m2. Dialysatoren kunne brukes uten blodpumpe, da pasientens eget blodtrykk var tilstrekkelig til å oppnå den ønskede flow. Kiil hadde også introdusert motstrømsprinsippet der dialysevæske og blodet mellom membranen sirkulerte i hver sin retning.

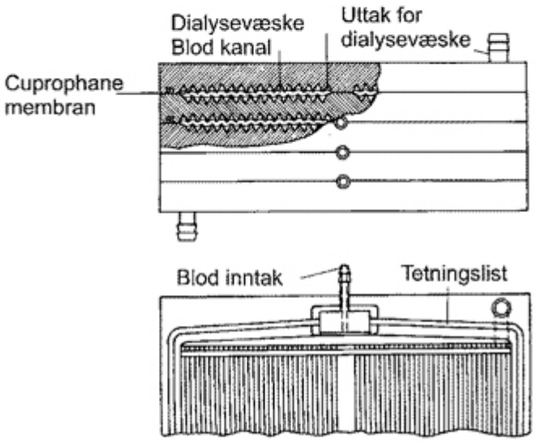
Kiil-nyrens tilblivelse kom samtidig med at den arteriovenøse shunten (Scribnershunten) ble introdusert i Seattle, USA av Belding Scribner. Shunten muliggjorde behandling av pasienter med kronisk nyresvikt, og Kiil-nyren var på det tidspunkt den dialysatoren med best yteevne og minst komplikasjoner, og fikk en utstrakt bruk. (2). I tillegg var Kiil den første til å erstatte cellofanmembraner med cuprofan, en membran som var tynnere og mer permeabel enn den typen cellofan som var benyttet tidligere. Den viktigste konkurrenten de første årene var coilnyren som var utviklet av Bruno Watchinger og Wilhelm Kolff i USA i 1956. Men Kiils to-lags nyre ble den dominerende på grunn av stort blodtap og høy motstand i konkurrentens dialysator.

Kiil hadde imidlertid ikke sikret seg patentrettigheter til sitt produkt, så det tok ikke lang tid før diverse kopier oversvømmet markedet. Alle brukte Kiil-navnet i sin markedsføring, noe som selvsagt ergret opphavsmannen. Årsaken til mangel på patent var ifølge Kiil en omtale i et festskrift til Carl Sembs (daværede sjef på IEMF) 65-årsdag i 1960. Der ble det publisert detaljer i forbindelse med utviklingen av "a paralell-flow artificial kidney in plastics". Denne publikasjonen kom i 1962 til å stå i veien for patentering siden amerikansk lov krevde mindre enn et halvt år mellom publisering og patentsøknad. (3)

> Shunten muliggjorde behandling av pasienter med kronisk nyresvikt, og Kiil-nyren var på det tidspunkt den dialysatoren med best yteevne og minst komplikasjoner, og fikk en utstrakt bruk.



Figur 2 : Fredrik Kiil (Foto: IEMF, Ullevål)



Figur 3: Kiils to-lags platenyre (Foto IEMF, Ullevål)

Erik Enger (1927-2016) og Stein Halvorsen (1930-2011)

På Ullevål ble Erik Enger ansatt som spesiallege i 1963 med ansvar for driften av dialysevirksomheten, sammen med Stein Halvorsen De etablerte en avdeling som i hovedsak var basert på Kiils platenyrer og hans blandemaskin. Utprøving av Nycotrons produkter sto også sentralt. Omtrent samtidig introduserte de peritonealdialyse ved akutt nyresvikt, senere også ved kronisk nyresvikt. I 1969 ble den nye dialyseavdelingen innviet med 20 plasser. Helsedirektør Karl Evang (1902-1981) var til stor hjelp i denne etableringsfasen for innføring av ny teknologi i Norge. Han så mulighetene og la få hindringer i veien. Det var en tid man fikk det man pekte på. For Ullevåls del ble det laget en avtale om minst en ny dialyseenhet hvert år. Jeg er temmelig sikker på at denne avtalen ikke gjelder lenger (4).

Christian Cappelen jr. (1917–1993)

På Rikshospitalet var Christian Cappelen jr. ansatt ved kirurgisk avdeling som patofysiolog (fig. 4). Firmaet Nycotron AS, en avlegger av Nyco, fikk i stand en avtale med Kiil om å kopiere hans plater. Kongsberg Våpenfabrikk skulle stå for produksjonen. Cappelen, Arne Wøien og etter hvert også Lars Grimsrud var hjernene bak Nycotron. De hadde alle en stor tro på at dialysemarkedet lå åpent. Cappelens kontakter i USA resulterte til slutt i innkjøp av en enkel blandemaskin av merket Drake-Willoch. Dens konstruksjon og oppbygging var selvforklarende for brukerne. Dette la grunnlaget for at hjemmedialyse ble introdusert med utgangspunkt i Rikshospitalet. Som dialysator ble en modifisert to-lags Kiil-nyre (Meltec) benyttet.

Rikshospitalets dialyseavdeling sorterte under kirurgisk avdeling A med Leif Efskind som øverste sjef og Cappelen som daglig leder. I 1969 overtok den øre-nese-halsavdelingens operasjonsfløy i 6. etasje i den kirurgiske blokk. Staben ble utvidet, og avdelingen kunne behandle 14 pasienter samtidig. (5

Audun Øyri (1926-2002)

I 1970 ble den første reservelegen ansatt, Audun Øyri (). Det skulle vise seg å være et godt valg. Hans oppfinnsomhet var uvurderlig. En enkel oppfinnelse var den såkalte Øyris kule, en hjemmelaget billig variant av et Fogarthy-kateter til å fjerne koagler i en tett shunt. Kula ble presentert og bejublet på det årlige møtet i European Dialysis and Transplantation Assiciation. "Hver dialyse ble en festforestilling i patofysiologi" var et av Øyris inspirerende utsagn.

Øyri flyttet etter hvert til Stavanger.
Der hadde pumpene på dialysemaskinen sluttet å virke. For å få undertrykk i dialysatoren, koplet Øyri avløpsslangen til en lengre slange, firte den ut av vinduet i 2. etasje og fikk på den måten etablert et sug slik at pasienten kunne dehydreres og dialyseres. Flere av Øyris modifikasjoner ble senere brukt i moderne monitorer med elektronisk styring, men patenterte ble de ikke (5). På Rikshospitalet overtok jeg som reservelege.

Arne Wøien (1931-2006)

Arne Wøien, ingeniør og entreprenør, i dagens terminologi, var en pioner bak firmaet Nycotron og senere Vingmed (fig. 5). Han arbeidet tett sammen med Christian Cappelen, i starten mest med kvantifisering av blodflow og etter hvert også med kunstig nyre-problematikken.

Figur 4: Christian Cappelen jr. (Foto: Anne Mørdre)

Figur 5: Arne Wøien (Foto: privat)

Foreningsnytt

Han skriver blant annet: "Både Christian og jeg var av den oppfatning at Kiil-platene var mye bedre enn de forskjellig coil-variantene. Jeg tok kontakt med Fredrik, og han ga oss tillatelse til å kopiere hans plater". Mellom 50 og 100 av hans dialysatorer ble solgt." Men, som Wøien skriver videre: "Jeg forlot Nyco hovedsaklig på grunn av deres manglende forståelse for hva som skulle til for å etablere en slik industri. Dessverre viste det seg at jeg hadde rett. Selv Christians ide om en selvautoklaverende blandemaskin for dialysevæske var ikke nok". (5)

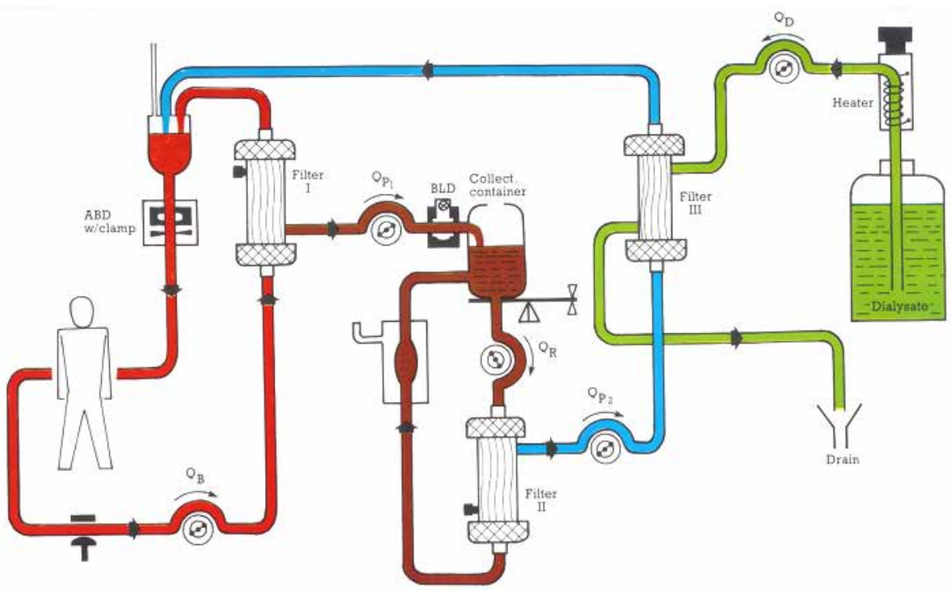
Knut Joachim Berg (1930-2017) og Tor-Erik Widerøe (1940 -)

I Trondheim startet dialysevirksomheten i 1967 da Knut Joachim Berg ble ansatt ved medisinsk avdeling. Han kom fra VII avdeling på Ullevål, og hadde fått med seg starten på dialysebehandling der. Akutt hemodialyse ble startet i 1968 og Tor Erik Widerøe ble ansatt i 1970. Widerøe ble landets fremste ekspert på peritoneums fysiologi og membrantransport i forbindelse med utbredelse av peritonealdialyse i Norge. Sivilingeniør Leif Smeby hører også med til de sentrale figurene fra NTH i Trondheim. Han arbeidet på Institutt or biofysikk og overførte sine kunnskaper i matematisk analogsimulering til membranfysiologi og ble en medisinsk teknolog av første klasse. Senere ble han forskningssjef i det svenske firmaet Gambro. (6)

Lars Grimsrud (1932-2000)

Dialysevæsken ble i starten blandet for hånd i store rustfrie kar som rommet ca 300 liter, en metode som åpenbart ikke kunne benyttes i lengden. I USA var Seattle et senter for utviklingen av både metode og behandling av nyresyke pasienter. Belding Scribner var "oppfinneren" av shunten, men i Seattle var også trønderen og sivilingeniøren Lars Grimsrud. Han og hans sjef A.L. Babb løste problemet med de store volumene med dialysevæske, ved at de konstruerte en blandemaskin der en del dialysekonsentrat ble blandet med 35 deler vann. Kanskje ikke så banebrytende i dag: likevel, de gjorde det de gjorde, og deres prinsipper brukes fortsatt i dagens moderne apparatur.

Lars Grimsrud flyttet etter hvert hjem til Norge og Trondheim (1967). Der møtte han Knut Joachim Berg. Det ble starten på et mangeårig teknisk-medisinsk samarbeid mellom Sentralsykehuset i Trondheim og NTH. Det ble etablert et forskningssamarbeid med Nycotron og de fikk støtte fra Industrifondet. Sentralt var utprøving av nytt dialyseutstyr fra NTH og Nycotron. Den selvautoklaverende blandemaskinen Mark II fra Nycotron ble utviklet som en konsekvens av dette samarbeidet. Grimsrud konstruerte en mindre utgave av Kiil-nyren, den såkalte LG-dialysatoren som ble introdusert internasjonalt, men den fikk en kort levetid. (6).



Figur 6: Fra "Removal of uremic toxins and regeneration of hemofiltrate by a selective dual hemofiltration artificial kidney system" (7) Foto: Størker Jørstad)

Størker Jørstad (1938-)

Det slutter ikke med det i Trondheim. "Snåsamannen" er blitt et kjent begrep, men lenge før det kom Størker Jørstad fra Snåsa på banen Han fikk en ide om hvordan de uremiske toksinene kunne fjernes. Han søkte hjelp hos Grimsrud og Smeby, og sammen konstruerte de konseptet SEDUFARK (Selective Dual Filtration Kidney). Prinsippet skulle vise seg å være best egnet til plasmaferese og dannet grunnlaget for maskiner som kjører kaskadefiltrasjon der et filtrat resirkulerer mellom de to membran-ene (fig. 6). Konseptet ble forsøkt realisert under navnet "Fabio", men eventyret stoppet der. Jørstad ga seg imidlertid ikke, og utviklet senere et system for fotosyntese, og Trondheim ble landsenter for denne behandlingsformen. To verdenskongresser er blitt arrangert i Trondheim i samarbeid med International Society of Blood Purification (6, 7).

I dag har Rikshospitalet overtatt mye av behandlingen. Siden dialysebehandlingens spede begynnelse i Norge på Ullevål og Rikshospitalet, har virksomheten etterhvert spredt seg til de fleste sykehusene i landet. I begynnelsen av 2001 var det totalt 526 dialyse-pasienter. Antallet pasienter har økt paralellt med aldersøkningen i den generelle befolkning. I begynnelsen av 2017 var1474 i behandling hvorav 107 pasienter var over 85 år. (Norsk Nyreregister).

Denne utviklingen stiller store krav til behandlerne, både etiske utfordringer, og arbeidsmessige. Det ser ikke ut til at den dramatiske økningen i antall pasienter vil endre seg med det første.som fag har endret seg. For noen er stetoskopet byttet ut med skrujern. Tidligere grenspesialiteter er blitt hovedspesialiteter. Om det er en riktig vei å gå, vil tiden måtte vise. Det blir i hvert fall ikke enklere å være indremedisiner.

Referanser

1. van Noordwijk J: Dialysing for life. The development of the artificial kidney: 27-32, 2001, Kluwer Academic publishers
2. Drukker W: in Replacement of renal function by dialysis ;41-42, 1983, Springer verlag)
3. F Kiil: Historien om en nyremaskin, i Norsk nyremedisin. Et moderne eventyr: 9-23, 1999, L.Westlie red.((http://nephro.no/foreningsnytt/NNF_historie_samleside.html)
4. Enger E, Halvorsen S: Den nyremedisinske utvikling ved Ullevål sykehus, i Norsk nyremedisin. Et moderne eventyr: 31-50, 1999, L.Westlie red. (http://nephro.no/foreningsnytt/NNF_historie_samleside.html)
5. Westlie L: De første årene på Rikshospitalet, i Norsk nyremedisin. Et moderne eventyr: 51-69 , 1999, L.Westlie red. (http://nephro.no/foreningsnytt/NNF_historie_samleside.html)
6. Berg KJ, Widerøe TE, Jørstad S: Miljøet i Trondheim, i Norsk nyremedisin. Et moderne eventyr: 79-92, 1999, L.Westlie red.
7. Jørstad S, Smeby LC, Widerøe TE et al.: Removal of uremic toxins and regeneration of hemofiltrate by a selective dual hemofiltration artificial kidney (SEDUFARK) system. Clin. Nephrol.: 13, 85-92,1980

Toujeo “sanofi-aventis”
C
T

Human insulinanalog. ATC-nr.: A10A E04

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn *300 enheter/ml:* *1 ml inneh.:* Insulin glargin 300 enheter, sinkklorid, m-kresol, glyserol, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Behandling av diabetes mellitus hos voksne. **Dosering:** Individuell. Må kombineres med hurtigvirkende måltidsinsulin ved diabetes type 1. Kan gis sammen med andre blodglukosesenkende midler ved diabetes type 2. Styrke-enhetene er spesielle for Toujeo, og er ikke det samme som IE eller enhetene som angir styrken til andre insulinanaloger. **Voksne:** *Gis s.c. 1 gang daglig når som helst i løpet av døgnet, men til samme tid hver dag. Kan ved behov gis inntil 3 timer før/etter vanlig doseringstidspunkt. Oppstart (diabetes type 1) :* Kombineres med måltidsinsulin og krever individuell dosejustering. *Oppstart (diabetes type 2):* Daglig startdose er 0,2 enheter/kg kroppsvekt, etterfulgt av individuell dosejustering. ***Omstilling mellom insulin glargin og Toujeo hos voksne:*** *Omstilling fra insulin glargin 100 enheter/ml til Toujeo:* Kan gjøres enhet for enhet, men ca. 10-18% høyere dose Toujeo kan være nødvendig. *Omstilling fra Toujeo til insulin glargin 100 enheter/ml:* Dosen reduseres ca. 20%. Tett metabolsk kontroll under omstillingen og i ukene etterpå. ***Omstilling mellom andre basalinsuliner og Toujeo hos voksne:*** *Omstilling fra andre basalinsuliner (middels eller lang virkningstid) til Toujeo:* Det kan være nødvendig å endre basalinsulindosen samt justere annen antidiabetisk behandling. Omstilling fra basalinsulin som doseres 1 gang daglig til Toujeo 1 gang daglig kan gjøres enhet for enhet basert på tidligere dose basalinsulin. Ved omstilling fra basalinsulin gitt 2 ganger daglig til Toujeo 1 gang daglig, er anbefalt startdose Toujeo 80% av total daglig dose tidligere basalinsulin. Pasienter med høye insulindoser pga. antistoffer kan oppleve forbedret insulinrespons med Toujeo. Tett metabolsk kontroll under omstillingen og i ukene etterpå. Med bedret metabolsk kontroll og påfølgende økt insulinfølsomhet kan ytterligere dosejustering bli nødvendig. Dosejustering kan også bli nødvendig f.eks. dersom pasientens vekt eller livsstil endres, ved forandring av tidspunkt for insulindosen eller hvis andre forhold gir økt følsomhet for hypo- eller hyperglykemi. *Omstilling fra Toujeo til andre basalinsuliner:* Medisinsk overvåkning med tett metabolsk kontroll under omstilling og i ukene etterpå. Følg Felleskatalogteksten til legemidlet som det omstilles til. ***Glemt dose:*** Pasienten skal informeres om at det ikke skal injiseres dobbel dose for å oppveie glemt dose. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt lever-/nyrefunksjon:* Insulinbehovet kan være redusert. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke vist. *Eldre ≥65 år:* Tiltagende forverring av nyrefunksjonen kan gi jevn nedgang i insulinbehov. ***Tilberedning/Håndtering:*** Se pakningsvedlegget for bruksanvisning. Pennen må oppbevares i romtemperatur i minst 1 time før bruk. En ny steril kanyle må brukes til hver injeksjon. Gjenbruk av kanyler øker risikoen for blokkerte kanyler, som kan gi underdosering eller overdosering. Trekk aldri insulin ut av pennen med en sprøyte da dette kan føre til en alvorlig overdose. ***Administrering:*** Injiseres s.c. i abdomen, overarm eller lår. Injeksjonssted skal roteres innen et injeksjonsområde og byttes på hver gang. Skal ikke gis i.v. eller i insulinpumper. Unngå feilmedisinering, se Sikkerhetsregler. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene.**Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes til behandling av diabetisk ketoacidose. Ved utilstrekkelig glukosekontroll eller tendens til hyper-/hypoglykemi, må pasientens oppfølging av behandlingsopplegg, injeksjonssted og teknikk, samt andre faktorer, vurderes før ev. dosejustering. *Hypoglykemi:* Tidspunkt for hypoglykemi kan variere når behandlingsopplegget endres. Det bør utvises særlig forsiktighet og økt grad av blodsukkerovervåkning i tilfeller hvor episoder av hypoglykemi kan ha spesiell klinisk betydning, f.eks. ved tydelig stenose i koronararteriene eller i blodkarene til hjernen, og ved proliferativ retinopati. Pasienten må være oppmerksom på situasjoner der varselsymptomene på hypoglykemi er redusert. Varselsymptomene på hypoglykemi kan være endret, mindre uttalte eller utebli hos enkelte risikogrupper. Den lange virketiden av insulin glargin kan forsinke bedringen etter hypoglykemi. Ved normal eller lav HbA1C, må det tas hensyn til muligheten for gjentatte ikke-merkbare (særlig nattlige) anfall av hypoglykemi. Faktorer som gir økt følsomhet for hypoglykemi krever særlig nøye kontroll, ev. dosejustering. *Omstilling av insuliner:* Siden insulin glargin 100 enheter/ml og Toujeo ikke er bioekvivalente eller byttbare, kan omstilling medføre behov for dosejustering, og skal bare gjøres med grundig medisinsk oppfølging. Det samme gjelder omstilling mellom en annen type/annet merke insulin og Toujeo. *Samtidige sykdommer:* Samtidige sykdommer krever intensivert metabolsk kontroll. I mange tilfeller er det indisert å måle ketoner i urin, ev. dosejustering. Insulinbehovet er ofte økt. Type 1-diabetikere skal fortsette å spise i det minste en liten mengde karbohydrater regelmessig, selv om de bare kan spise lite/ingen føde, kaster opp osv., og aldri utelate helt å ta insulin. *Antistoffer mot insulin:* I sjeldne tilfeller vil insulinantistoffer nødvendiggjøre dosejustering. *Kombinasjon med pioglitazon:* Hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer. Pasienten observeres mht. symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. *Unngå feilmedisinering:* Feilmedisinering hvor andre insuliner, særlig hurtigvirkende insuliner, ved en feil har blitt administrert istedenfor langtidsvirkende insuliner, er rapportert. Insulinetiketten må alltid kontrolleres. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Blodglukosesenkende midler, ACE-hemmere, disopyramid, fibrater, fluoksetin, MAO-hemmere, pentoksyfyllin, propoksyfen, salisylater og sulfonamidantibiotika kan gi økt risiko for hypoglykemi. Kortikosteroider, danazol, diazoksid, diuretika, glukagon, isoniazid, østrogener og progestogener, fenotiazinderivater, somatropin, sympatomimetika, thyreoideahormoner, atypiske antipsykotika og proteasehemmere kan redusere den blodsukkersenkende virkningen. Betablokkere, klonidin, litiumsalter eller alkohol kan enten potensere eller svekke den blodsukkersenkende virkningen. Pentamidin kan gi hypoglykemi som i noen tilfeller etterfølges av hyperglykemi. Ved kombinasjon med antiadrenergika kan tegn på adrenerg motregulering svekkes eller utebli. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Bruk under graviditet kan vurderes ved klinisk behov. Nøye glukosekontroll er svært viktig. *Amming:* Ingen forventede metaboliske effekter hos diende barn. Fertilitet: Dyrestudier indikerer ikke direkte skadelige effekter. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Endokrine: Hypoglykemi. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Lipodystrofi, som oftest lipohypertrofi (ved gjentatt injeksjon på samme sted). Reaksjoner på injeksjonsstedet (rødme, smerte, kløe, utslett, hevelse, inflammasjon) går vanligvis over i løpet av et par dager/uker. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Lipoatrofi. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Immunsystemet: Straksallergiske reaksjoner (hudreaksjoner, angioødem, bronkospasme, hypotensjon, sjokk), kan være livstruende. Dannelse av antistoffer mot insulin. *Øye:* Nedsatt syn, retinopati. Markert endring i blodglukosekontroll kan gi forbigående synsvekkelse pga. midlertidig endring i linsens turgiditet og brytningsindeks. Intensivert insulinbehandling med plutselig bedring i blodsukkerkontroll kan gi temporær forverring av diabetesretinopati. Ødem, spesielt ved intensivert insulinbehandling etter tidligere dårlig metabolsk kontroll. *Svært sjeldne (<1/10 000):* Muskel-skjelettsystemet: Myalgi. Nevrologiske: Smaksforstyrrelse. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Alvorlig og ibiant langvarig og livstruende hypoglykemi. *Behandling:* Milde tilfeller kan vanligvis behandles med oralt inntak av karbohydrater. Det kan bli nødvendig med justering av dose, matinntak eller fysisk aktivitet. Alvorlige episoder med koma, kramper eller nevrologisk svekkelse kan behandles med glukagon i.m./s.c. eller konsentrert glukose i.v. Fortsatt karbohydrattilførsel og observasjon kan bli nødvendig fordi hypoglykemi kan opptre på nytt etter klinisk bedring. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insuliner og analoger A10A side c. **Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Senker blodsukkernivået ved å stimulere perifert glukoseopptak, særlig i skjelettmuskulatur og fettvev, og hemming av glukoseproduksjonen i lever. Hemmer lipolyse i fettceller, hemmer proteolyse og øker proteinsyntesen. *Absorpsjon:* Langsom og forlenget. Foreligger oppløst ved lav pH og nøytraliseres etter s.c. injeksjon slik at det dannes mikroutfellinger som kontinuerlig frigjør små mengder insulin glargin. Gir forlenget frigjøring sammenlignet med insulin glargin 100 enheter/ml, pga. reduksjon i injeksjonsvolum, som gir mindre overflateareal. Effektvarighet 24-36 timer. *Halveringstid:* T1/2 er 18-19 timer, uavhengig av dosen. Steady state nås etter 3-4 dager. *Metabolisme:* Raskt, til 2 aktive metabolitter. **Oppbevaring og holdbarhet:** *Før bruk:* Oppbevares i kjøleskap (2-8°C) og i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses eller plasseres ved fryseboks eller fryseelementer. *Etter anbrudd:* Penner i bruk oppbevares i inntil 6 uker i romtemperatur (<30°C), beskyttet fra direkte varme og lys, og skal ikke oppbevares i kjøleskap. **Pakninger og priser:** 3 × 1,5 ml (ferdigfylt penn, SoloStar) kr 485,10. 5 × 1,5 ml (ferdigfylt penn, SoloStar) kr 784,30. **Refusjon:** *Refusjonsberettiget bruk:* Behandling av type 1 diabetes mellitus. Refusjonskode: ICPC T89 Diabetes type 1 (180, 181). ICD E10 Diabetes mellitus type 1 (180, 181). Vilkår: (180) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av: - hyppige eller alvorlige nattlige følinger som skyldes insulinbruken - store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodsukkerkontroll. (181) Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, barnesykdommer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.

Sist endret: 11.01.2018

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

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

FOR VOKSNE PERSONER MED TYPE 1 -OG TYPE 2-DIABETES[1]

Toujeo–stabil

og forlenget glukosesenkende effekt versus Lantus[2]

Toujeo®
insulin glargin 300 enheter/ml

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene[3]. **Vanligste bivirkninger:** hypoglykemier, reaksjoner på injeksjonsstedet og lipohypertrofi[4].

Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes til behandling av diabetisk ketoacidose[5].

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 1 diabetes mellitus. Refusjonskode: ICPC: T89 - Diabetes type 1. ICD: E10 - Diabetes mellitus type 1. Vilkår nr: 180, 181. Vilkår: 180: Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår be-handlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av: - hyppige eller alvorlige nattlige følinger som skyldes insulinbruken - store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodsukkerkontroll. 181: Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, barnesykdommer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet[6].

Individuell refusjon under §3a ved type 2-diabetes: Refusjonskoder: ICPC-2: T90 Diabetes mellitus ikke-insulinavhengig. ICD-10: E11 Diabetes mellitus type II. Krav til tidligere behandling: Minst ett middels langtidsvirkende insulin (ATC-gruppe: A10AC eller A10AD) eller et langtidsvirkende insulin (ATC-kode A10AE56). Spesialistkrav: Ingen spesialistkrav (NAV: www.nav.no/rettskildene/Virkestoffer/glargin (17.01.2018)). Pasienter med innvilget individuell refusjon på Lantus trenger ikke søke på nytt for Toujeo, da vedtaket automatisk også gjelder for Toujeo grunnet samme virkestoff.

Toujeo (insulin glargin 300 E/ml) indikasjoner: Behandling av diabetes mellitus hos voksne[7].

Insulin glargin 100 enheter/ml indikasjoner: Diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn ≥2 år[8].

1. Toujeo SPC 26.10.2017 pkt. 4.1 **2.** Toujeo SPC 26.10.2017 pkt 5.1 **3.**Toujeo SPC 26.10.2017 pkt. 4.3 **4.** Toujeo SPC 26.10.2017 pkt. 4.8 **5.** Toujeo SPC 26.10.2017 pkt. 4.4 **6.**Toujeo felleskatalogtekst 11.01.2018 **7.** Toujeo SPC 26.10.2017 pkt. 4.1 **8.** Lantus SPC 16.06.2017 pkt 4.1.

SANO.TJO.18.01.0013

sanofi-aventis Norge AS, Prof. Kohtsvei 5-17, 1366 Lysaker , Tlf: 67 10 71 00

SANOFI