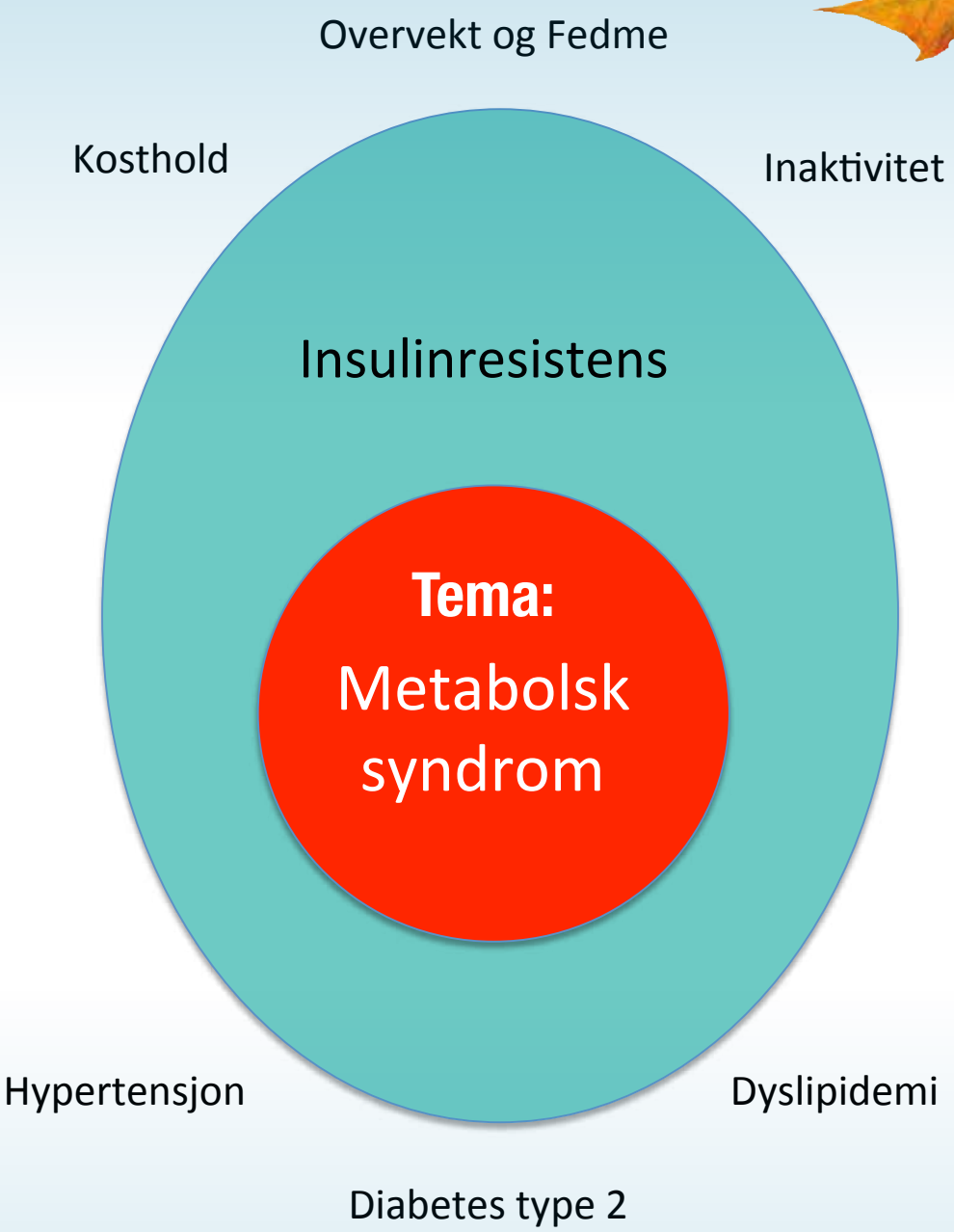
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 3 • 2018

Husk!
HØSTMØTET
18–19. oktober

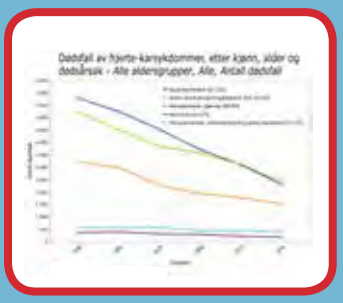


www.indremedisineren.no

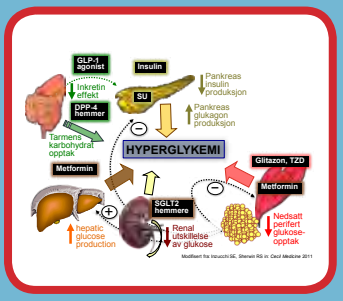
www.legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-indremedisinsk-forening/

ISSN 1891-1617

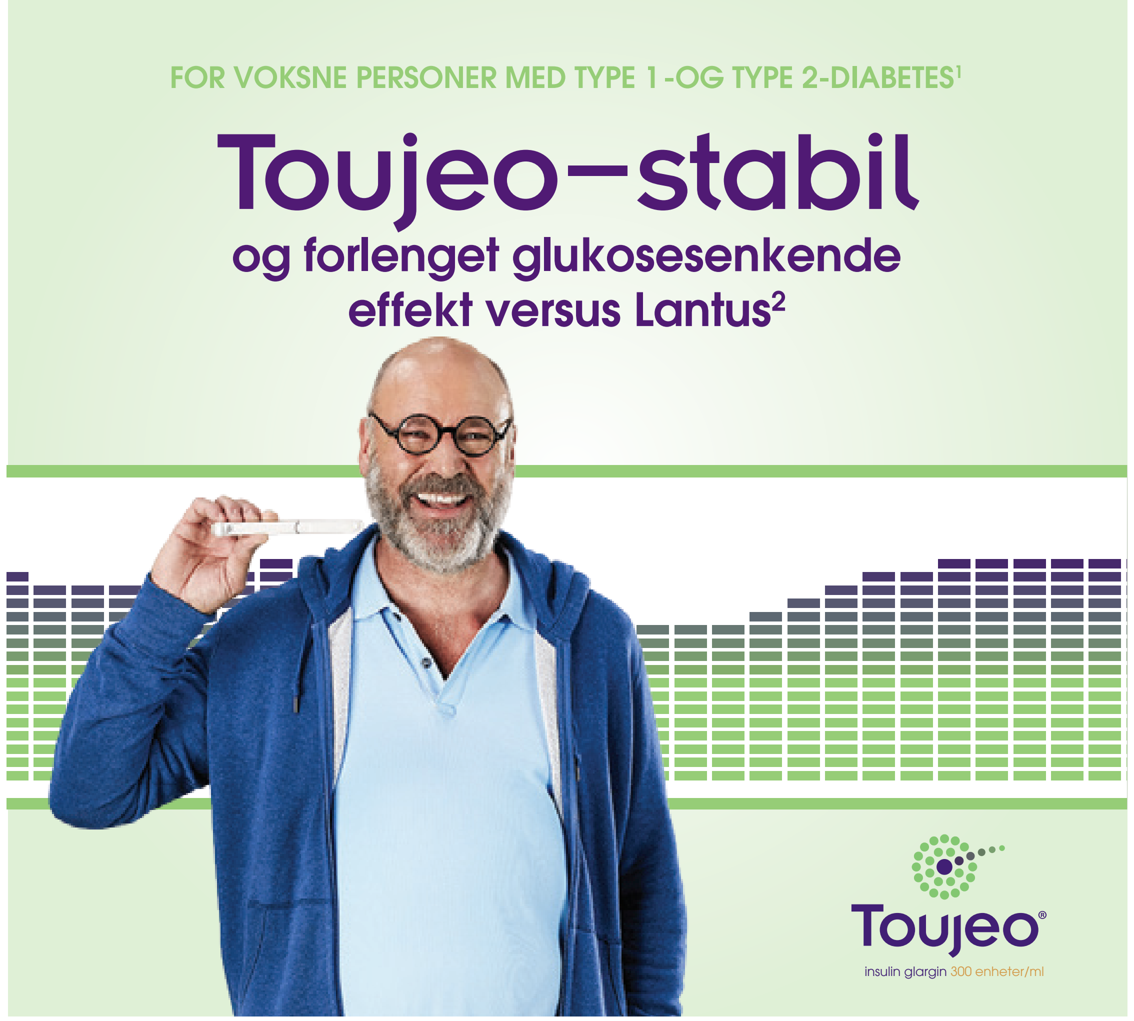
Kaloriforgiftning og metabolsk sykdom
s. 10



Kardiovaskulær risikovurdering
s.16



Nye Nye diabetes-medikamenter
s. 34



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

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 basalinsulilner 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 Forsiktighetsregler. **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 metabolske 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 synssvekkelse 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 iblant 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

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 Ullevål
Styremedlem for NYI

Bjørn Jørgensen
Drammen Sykehus
Spesialistkomiteen i indremedisin

Trond Vartdal
OUS Rikshospitalet
Høsmøtekomiteen

Stephen Hewitt
OUS Aker
Indremedisineren

Redaksjon:

Stephen Hewitt (redaktør)
OUS Aker
stehewi@online.no
T: 913 72 199

Vikas Sarna
OUS Ullevål
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 indremediner 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. 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

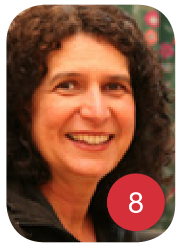
Tema:

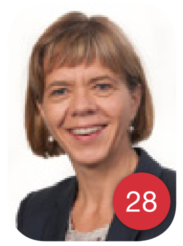
Metabolsk helse 6
Kaloriforgiftning og metabolsk sykdom 10
Kardiovaskulær risikovurdering 16
Ny forståelse av hypertriglyseridemi og hjerte- og karsykdom 23
Tromsøundersøkelsen 28
Nye diabetesmedikamenter 34

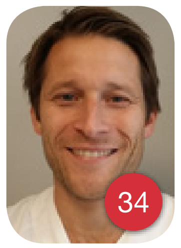
Foreningsnytt

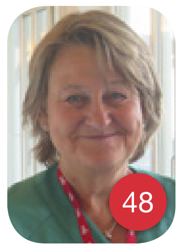
Indremedisinsk høstmøte 18–19. oktober 2018 43
Ny organisering av Legeforeningens fagmedisinske akse 46
Etiske utfordringer i de fagmedisinske foreningene 53
For mye, for lite – eller akkurat passe? 54
Hjerteforskningsprisen 2018 55

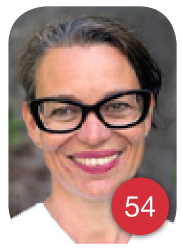
Vi retter en stor takk til alle bidragsytere i Indremedisineren nr. 3!











Kjære kolleger!

Med høsten i emning går det mot et nytt Indremedisinsk høstmøte. Høstmøtekomiteen har gjort en stor innsats med å rekruttere mange spennende foredrag. Høstmøtet er samtidig en bredere arena for norsk indremedisin. I tillegg til årsmøte i Norsk indremedisinske forening, er det pauser og lunsj. Se også program. Og sett av datoene 18-19. oktober. Vi håper å se mange av dere igjen.

Vi har i dette nummer av Indremedisineren metabolsk syndrom som tema. Det var tema på fjorårets Indremedisinsk høstmøte, og vi har her lykkes å rekruttere de fleste foredragsholderne. Metabolsk syndrom har særlig sammenheng med overvekt og fedme, og er assosiert med flere viktige risikofaktorer for hjerte- og karsykdom. Studier tyder på at en økende andel av våre koronarpasienter har dette. Dette samtidig som vekten øker i befolkningen. Vi takker alle bidragsytere, og spesielt Serena Tonstad, som velvillig takket ja til rollen som vår temaredaktør. Hun gjør nærmere rede for tema og gir en omtale av fagartiklene.

Under foreningsnytt skriver leder for FaMe, Cecilie Risøe, om Legeforeningens nye fagakse. Ambisjonen er i større grad å skille den faglige siden i foreningen fra den tradisjonelle fagpolitiske delen. Et faglandsråd vil kunne være et faglig samordnende organ innad og skal velge representanter til Legeforeningens landsstyre. Et samtidig mål er å styrke faget i Legeforeningens arbeid. Vi må takke Risøe for hennes store innsats i arbeidet som FaMe-leder.

Første utgaven av Indremedisineren nr. 1-2009

Leder i Legeforeningens Rådet for legeetikk, Svein Aarseth, oppfordrer fagforeningene og norske indremedisinere å løfte etikk som tema. Hvilke etiske utfordringer står vi overfor i vårt fagområde? I tillegg til å kartlegge etiske dilemmaer, oppfordres vi til etiske betraktninger i faglig praksis og utdanning.

Nylig gikk startskuddet for Legeforeningens kampanje "Gjør Kloke Valg". Vi gjengir i den anledningen innlegget til Hege Ihle-Hansen og Ketil Størdal i Tidsskriftet. Overdiagnostikk og overbehandling er et kjent tema, og i en nylig spørreundersøkelse, mente et flertall av legene at dette er et problem i sin praksis. De ulike fagmedisinske foreninger er oppfordret å definere problemområder innen sine fagområder. Det blir interessant å følge utviklingen i dette arbeidet fremover.

Indremedisineren er nå i sitt 10. utgivelsesår. Vårt første redaksjonsmøte fant sted en novemberdag 2008, og første nummer utkom før påsken 2009. Norsk indremedisinsk forening er svært glad for mottakelsen vårt fagtidsskrift har fått. Forfattere har gjennomgående stilt seg velvillige; unge under utdanning og i stipendiat-arbeid, og mange av våre ledende fagpersoner har bidratt og gitt bladet verdifulle løft. Vi merker nok tendenser til at forfatteroppgaven oppleves mer seriøs, og mange ønsker litt mer tid på seg enn før. Fortsatt har vi imidlertid en målsetting om en lav terskel og stor takhøyde for en allment engasjert indremedisiner å ytre seg. Vi i redaksjonen ser med spenning på fremtiden og spør oss hvordan vi kan forbedre Indremedisineren fremover. Vi er ønsker innspill og er takknemmelige for bidrag.

På vegne av redaksjonen.
Med vennlig hilsen
Stephen Hewitt
Redaktør

Utdanning i endring

Den medisinske utdanningen er i endring. Det bør den nok også være – nærmest kontinuerlig, med store endringer i faget og samfunnet rundt oss. Det har vært mye fokus på spesialistutdanningen og ny spesialiststruktur de siste årene, her skal det handle om grunnutdanningene.

Jeg deltar for tiden som universitetsrepresentant i en gruppe som skal utvikle nasjonale faglige retningslinjer for helse- og sosialfagutdanningene i Norge. Prosjektet utgår fra Kunnskapsdepartmentet, og styringsgruppen omfatter også toppledere fra Helse- og omsorgsdepartementet, Barne- og likestillingsdepartementet og Arbeids- og sosialdepartementet. Prosjektet springer ut fra Stortings-melding 13 (2011-2012) «Utdanning for velferd – Samspill i praksis». Meldingen konkluderte med at helse og velferdstjenestene ikke hadde god nok innflytelse på innholdet i utdanningene, og at utdanningene var for statiske. I rene ord betyr det at de nyutdannede kandidatene ikke har lært det arbeidslivet trenger.

Mye kan sies om et slikt utgangspunkt, og betoningen av «yrkesskole» heller enn «akademisk studium og fordypning» kan stimulere til mange gode diskusjoner. Representanter fra 19 ulike helse- og sosialfaglige utdanninger (fra medisin til barnevernspedagogikk, sykepleie, optikerutdanningen m.fl.) sitter i ulike komi-teer og utarbeider læringsutbyttebeskrivelser (lær deg forkortelsen først som sist: «LUBer») for sine fag.

«Forskrift of felles rammeplan for helse- og sosialfag-utdanninger» inneholder 12 punkter og skal inngå i alle LUBene – og gjelde for alle utdanningene. Et par eksempler:

- Kandidaten kan identifisere, reflektere over og håndtere etiske problemstilinger i sin tjenesteutøvelse
- Kandidaten har kunnskap om inkludering, likestilling og ikke-diskriminering, uavhengig av kjønn, etnisitet, religion og livssyn, funksjonsnedsettelse, seksuell orientering, kjønnsidentitet, kjønnsuttrykk og alder, slik at kandidaten kan bidra til å sikre likeverdige tjenester for alle grupper i samfunnet
- Kandidaten har digital kompetanse og kan bistå i utviklingen av og bruke egnet teknologi både på individ og samfunnsnivå.

I tillegg kommer en lang rekke fagspesifikke LUBer, kanskje hele 60-80 for medisinerutdanningen. De første forslagene skal foreligge i løpet av høsten, så kommer uttalelser/re-visjoner fra sentralt hold, deretter bred høring før innføring, kanskje i 2020. Noen eksempler vi diskuterer er:

Den nyutdannede legen

- har inngående kunnskap om det friske mennesket i alle aldre og kroppens oppbygning og utvikling
- har bred kunnskap om sosiale og miljømessige forholds betydning for utvikling av sykdom
- har inngående kunnskap om alle vanlige symptomer og sykdommer, deres årsaker og prognose
- …osv

Det er gode intensjoner og fokus på viktige oppgaver som den nyutdannede lege skal beherske. Vi er nok enige om at det kan bli krevende for medisinerutdanningen å inkorporere mange slike elementer på en troverdig måte, og som helst gir målbare resultater hos studentene. Leger som er opptatt av studiets innhold oppfordres å følge med, gi innspill og ikke minst, når det endelige dokumentet foreligger, ta i bruk LUBene aktivt i under-visning og veiledning av kommende leger.

I dette nummer av Indremedisineren får vi alle en utfor-dring fra leder av Rådet for legeetikk, Svein Aarseth. Jeg oppfordrer sterkt til å lese innlegget og ta utfordringen. Hva er de viktigste etiske utfordringer i vårt indremedi-sinske fagfelt? Er det spriket mellom de muligheter som finnes til diagnostikk og behandling og ressursene som er tilgjengelige? Er det risikoen for overdiagnostikk og overbehandling? Eller er det rett og slett mangelen på «tid og rom» for etisk refleksjon i vårt daglige virke? Skriv gjerne til Indremedisineren og del dine tanker om dette – kort eller langt! Kanskje vi kan bruke bladet til å stimulere til etiske refleksjoner og diskusjoner på de ulike arbeidsstedene?

God lesing!

Kåre Birkeland,
Leder Norsk
indremedisinsk forening (NIF)

Indremedisinsk høstmøte

18.–19. oktober 2018

Hotel Bristol, Kristian IV gate

Vi har som vanlig et knippe foredrag fra indremedisinens ulike deler, med både kunnskapsoversikt og oppdatering om nyvinninger.

Ingen forhåndspåmelding.
Registrering på møtet begge dager og innbetaling av kursavgift kr 500 gir rett til kursbevis med tellende timer for spesialiteten indremedisin.
Lunsjservering begge dager.

Velkommen!

▼ Repatha "Amgen"

ATC-nr.: C10A X13

Lipidmodifiserende middel

C **INJEKSJONSVÆSKE, *oppløsning 140 mg:*** Hver ferdigfylte penn inneh.: Evolokumab 140 mg, prolin, iseddiksyre, polysorbat 80, natriumhydroksid (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** *Hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi:* Voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tillegg til diett: Kombinert med et statin eller statin sammen med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som ikke er i stand til å nå LDL-C-målene med maks. tolerert dose av et statin, eller alene eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. *Homozygot familiær hyperkolesterolemi:* Voksne og ungdom ≥12 år med homozygot familiær hyperkolesterolemi, i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger. *Påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom:* Voksne med påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (hjerteinfarkt, slag eller perifer arteriesykdom) for å redusere kardiovaskulær risiko ved å senke LDL-C-nivåene, som tillegg til korreksjon av andre risikofaktorer: I kombinasjon med den maks. tolererte dosen av et statin med eller uten andre lipidsenkende behandlinger, eller alene eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. For informasjon om studieresultater i forhold til effekt på LDL-C, kardiovaskulære hendelser og studerte pasientgrupper, se SPC. **Dosering:** Før oppstart bør sekundære årsaker til hyperlipidemi eller blandet dyslipidemi (f.eks. nefrotisk syndrom, hypotyreose) utelukkes. ***Primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi:*** *Voksne:* Anbefalt dose er enten 140 mg annenhver uke eller 420 mg 1 gang månedlig som 1 enkelt s.c. injeksjon (doseringene er klinisk ekvivalente). *Barn og ungdom <18 år:* Ingen tilgjengelige data. ***Homozygot familiær hyperkolesterolemi:*** *Voksne og barn ≥12 år:* Innledende anbefalt dose er 420 mg 1 gang månedlig. Etter 12 ukers behandling kan dosefrekvensen titreres opp til 420 mg 1 gang annenhver uke. Pasienter på aferese kan starte behandling med 420 mg annenhver uke slik at det sammenfaller med afereseplanen. *Barn <12 år:* Ingen tilgjengelige data. ***Påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom:*** *Voksne:* Anbefalt dose er enten 140 mg annenhver uke eller 420 mg 1 gang månedlig (begge doser er klinisk ekvivalente). ***Spesielle pasientgrupper:*** Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering nødvendig ved lett nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. *Eldre ≥65 år:* Ingen dosejustering nødvendig. ***Tilberedning/Håndtering:*** Før administrering må oppløsningen undersøkes. Ikke injiser oppløsning som inneholder partikler, er uklar eller misfarget. For å unngå ubehag på injeksjonsstedet må legemidlet ha romtemperatur (opptil 25°C) før injeksjon. Injiser hele innholdet. Ubrukt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Kanylehetten over ferdigfylt penn inneholder tørr naturgummi (lateksderivat), som kan forårsake allergiske reaksjoner. Skal ikke blandes med andre legemidler. **Administrering:** Til s.c. bruk. Skal ikke administreres i.v. eller i.m. Injeksjonsstedene bør veksles mellom mage, lår eller overarm, og bør ikke settes i områder der huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Dosen på 140 mg gis med 1 ferdigfylt penn. Dosen på 420 mg gis med 3 ferdigfylte penner som gis etter hverandre i løpet av 30 minutter. Preparatet kan egenadministreres eller settes av person med tilstrekkelig opplæring. Kun for engangsbruk. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** *Nedsatt nyrefunksjon:* Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. *Nedsatt leverfunksjon:* Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Grundig overvåkning av pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, da det er observert reduksjon i total evolokumabeksponering som kan føre til redusert effekt på LDL-C-reduksjonen. *Natriuminnhold:* Inneholder ≤1 mmol natrium (23 mg), dvs. praktisk talt natriumfritt. **Interaksjoner:** Ingen interaksjonsstudie utført. Ca. 20% økning i evolokumabclearance er observert ved bruk sammen med statiner, delvis mediert av at statiner øker konsentrasjonen av proproteinkonvertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Ingen justering av statindose nødvendig ved bruk i kombinasjon med evolokumab. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Begrensede data. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling nødvendig. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. *Fertilitet:* Ingen data. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Kvalme. Immunsystemet: Hududtslett Infeksjøse: Influensa, nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, ryggsmerter. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet, vanligvis blåmerker, erytem, blødning, smerte og hevelse. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Immunsystemet: Urticaria.**Overdosering/Forgiftning:** *Behandling:* Symptomatisk behandling, og støttende tiltak. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25°C) i originalpakningen, men må da brukes innen 1 måned.

Basert på SPC godkjent av SLV: 08.05.2018

Pakning og Priser: ***140 mg,*** *1 stk. (ferdigfylt penn),* kr. 2735,90 ***140 mg,*** *2 stk. (ferdigfylt penn),* kr. 5435,40 ***140 mg,*** *3x2 stk. (ferdigfylt penn),* kr. 16233,80

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

1. Helsedirektoratet, retningslinjer : https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom (07.09.2017)
2. NKT for FH, behandlingsmål: http://nktforfh.no/pasienter-parorende/FH/behandling/behandlingsmal/ (07.09.2017)
3. Helfo, refusjonskriterier: https://helfo.no/Documents/Lege/Evolokumab2017.pdf
4. Repatha® (evolokumab) SPC (08.05.2018)

Repatha® ▼ (evolokumab)

Til pasienter som har en svært høy kardiovaskulær risiko [1,2,3]

TA NESTE STEG, TA KOLESTEROLVERDIENE TIL *ET ENDA LAVERE NIVÅ*

NÅR STANDARDBEHANDLING IKKE ER NOK, LEGG TIL REPATHA® FOR Å SENKE LDL-C OG REDUSERE KARDIOVASKULÆR RISIKO[4]

NY INDIKASJON • Repatha® • TIL PASIENTER SOM HAR SVÆRT HØY KARDIOVASKULÆR RISIKO •

Ny oppdatert indikasjon

Hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi

Repatha er indisert til voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tillegg til diett:

- kombinert med et statin eller statin sammen med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som ikke er i stand til å nå LDL-C-målene med maksimal tolerert dose av et statin, eller
- alene eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som er statin-intolerante, eller der et statin er kontraindisert.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Repatha er indisert til voksne og ungdom fra 12 år og oppover med homozygot familiær hyperkolesterolemi, i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger.

Påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom

Repatha er indisert til voksne med påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (hjerteinfarkt, slag eller perifer arteriesykdom) for å redusere kardiovaskulær risiko ved å senke LDL-C-nivåene, som tillegg til korreksjon av andre risikofaktorer:

- i kombinasjon med den maksimale tolererte dosen av et statin med eller uten andre lipidsenkende behandlinger, eller
- alene eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som er statin-intolerante, eller der et statin er kontraindisert.

Informasjon om studieresultater i forhold til effekt på LDL-C, kardiovaskulære hendelser og studerte pasientgrupper finnes i Repatha SPC pkt. 5.1.

AMGEN®

Amgen AB Norge
Munkedamsveien 45F, 0250 Oslo | Postboks 1532 Vika, 0117 Oslo | Telefon: 23 30 80 00

Repatha® ▼ (evolokumab)

NOR-PS-145-0618-065322

Tema: Metabolsk syndrom

Metabolsk helse

– den største utfordring i vår tid?

Dette temanummeret av Indremedisineren er dedikert til metabolsk syndrom. Til tross for stort fokus på kosthold, aktivitet, forebygging og livsstil i vårt samfunn, har ikke fedmeepidemien stoppet sitt inntog. Sammenhengen mellom fedme og metabolske risikofaktorer er betydelig. Både almenheten og helsepersonnel frykter derfor at fedme-epidemien vil føre til mer sykdom og død. Men overraskende nok fortsetter insidensen av hjerte- og karsykdom (HKS) å synke, og de nyeste data viser at også forekomsten av type 2 diabetes holder seg nokså stabil.

Serena Tonstad, Temaredaktør

Serena Tonstad,

Disse observasjonene fortjener oppmerksomhet og diskusjon. Er overvekt og fedme mindre viktige tilstander enn vi har tenkt? Gjør det noe om vi gir opp kampen mot overvekt, fedme og diabetes, fordi det ikke har så mye å si likevel? Eller fordi det er lite vi kan gjøre for å motvirke folks gleder og valg? Nylig ble dette temaet diskutert i Arendalsuken. Jeg var ikke tilstede, og kan ikke fortelle hva politikere, representant fra Helsedirektoratet og selvutnevnte eksperter mente. Det vi kan si, er at en stor andel av våre medmennesker sliter med følger av overvekt og fedme, uansett settingen der vi møtes, i allmenpraksis, spesialistpraksis, sykehus avdeling, poliklinikk eller sosiale sammenhenger. Følgene av overvekt og fedme er hemmende for individet – og er kumulative over tid og med økende alder. Pasientene forteller om stadige anmodninger fra leger og noen ganger fra venner og familiemedlemmer om å gå ned i vekt. Men årsaksforklaringer til fedme og varige løsninger er mangelfullt besvart, og «ingen» har svarene.

Vi kan redusere følger av hjerte- og karsykdommer (HKS) med nye behandlings-metoder og stoppe insidensen med røykestopp, legemidler for kolesterol og blodtrykkssykdommer, og med generell økt velferd. Men vi trenger å forstå epidemiologien og patofysiologien av overvekt, fedme og metabolske konsekvenser bedre, definere hvilke vurderinger som står sentralt, og ha tips på hvordan vi kan hjelpe våre pasienter i den evige kampen mot overspising, lite fysisk aktivitet og arvelighet.

Dette er det andre nummeret av Indremedisineren som omhandler overvekt og fedme på kort tid (siste var #4, 2017). I det tidligere nummeret ble flere av de vanlige konsekvensene av fedme gjennomgått, som type 2 diabetes, hypertensjon, livskvalitet og obstruktiv søvnapne, og hvorfor vedlikehold av vektreduksjon er vanskelig.

Det første innlegget i dette temanummeret om metabolsk syndrom, oppsummerer effekten av energioverskudd på insulinresistens og metabolsk syndrom skrevet av Trond Methi, medisinsk direktør i Novo Nordisk. Han poengterer at den aller største utfordringen ikke er vektreduksjon i seg selv, men opprettholdelse av vektreduksjonen med endret livsstil over tid. Det er betenkelig om bariatrisk kirurgi blir løsningen for stadig flere, og ved lavere og lavere BMI-nivåer. Samtidig er det usannsynlig av vi i nærmeste framtid vil ha godt tolererte legemidler som vil gi den samme vektreduksjonen som oppnås ved fedmekirurgi over lang tid. Vi sitter igjen med livsstilsendringer som den eneste løsningen. Og med følelsen av at fedmeepidemien kommer til å være med oss veldig lenge.

I 2017 publiserte Helsedirektoratet nye retningslinjer for forebygging av HKS. Lederen for utvalget, Tor Ole Klemsdal, påpeker at studier viser at over 50 % av unge infarktpasienter fyller kriteriene for metabolsk syndrom, d.v.s. minst 3 av 5 metabolske kjennetegn. Personer med metabolsk syndrom har i utgangspunktet en risikoprofil som i mindre grad fanges opp av de kjente risikoalgoritmene. Vil retningslinjene identifisere personer med metabolsk risiko? De nye kriteriene for forebyggende behandling er basert på NORRISK 2, en algoritme basert på norske befolkningsundersøkelser. Med de nye retningslinjene får man angitt risikoen for kardiovaskulære hendelser, og ikke bare kardiovaskulær død – da sistnevnte er svært lav hos yngre personer. Med justeringer for lavt HDL kolesterol og legemiddelbehandlet hypertensjon samt en skjønnsmessig justering for abdominal fedme, vil man kunne fange opp flere med metabolsk risiko. Det er sannsynlig av nytten av statiner oversees i dag hos denne gruppen.

Et av de vanligste lipidspørsmål jeg får som behandler ved Avdeling for preventiv kardiologi, Oslo universitetssykehus er hvordan vurdere hypertriglyseridemi, en hovedkomponent av metabolsk syndrom. Jeg beskriver i min artikkel at forståelsen av hypertriglyseridemi har endret seg i de senere år. Økte triglyseridnivåer kan ses på som en markør på høyt restkolesterol, som synes å ha en kausal relasjon til HKS. Men fremdeles etterlyser vi endepunktsstudier med reduksjon i triglyserider som et hovedmål og som viser redusert HKS.

Helsedirektoratet har nylig publisert oppdaterte retningslinjer for behandling av diabetes (medio september 2018). Sondre Meling fra Stavanger universitetssykehus gir i sin artikkel en oversiktlig og oppdatert gjennomgang av disse. Her er pasienter delt opp i to kategorier, med eller uten kjent HKS. Hos pasienter med HKS er det anbefalt valg av en SGLT-2 hemmer eller en GLP-1 analog, fortrinnsvis et av de som har vist positiv effekt på hjerte- og karhendelser (f.eks empagliflozin og canagliflozin fra SGLT-2 hemmergruppen og liraglutid og langtidsvirkende eksenatid fra GLP-1 analogklassen). I tillegg er disse medikamentklassene egnet ved overvekt og fedme. Artikkelen inneholder mye nyttig og oppdatert informasjon om tsunamien av legemidler for behandling av type 2 diabetes.

Til slutt omtales Tromsøundersøkelsen og de nyeste funn fra befolkningsundersøkelser i Norge. Fremdeles møter nesten 2/3 av de inviterte til Tromseundersøkelsen. Av nedgangen i HKS kan trolig 2/3 tilskrives en reduksjon i klassiske risikofaktorer som røyking, kolesterol og blodtrykk. I dette ser vi samtidig at kroppsvekten øker videre. Hva vil dette bety for fremtidig sykdom? Nye studier og satsinger er beskrevet av forfatterne.

Bør denne personen behandles?

- 59 år gammel mann, gift, sønn som har tilpasningsvansker, jobber som selger, mange reisedøgn. ingen hjerte-karsykdom i familien. Sluttet med sigarettrøyking for 11 måneder siden, røyker nå 2-3 sigarer 3-4 dager i uken. Behandles for søvnapne med CPAP. Mangeårig hypertensjon. Atrieflimmer fra 30 årsalderen. Behandles med Lodoz, Eliquis, Somac, og Enalapril. Av og til Stilnoct for søvn ved reiser.
- Vekt 125 kg, BMI 37,8, BT 132/92.
- HbA1c 6,1 %. Fastende glukose 6,3 mmol/l.
- Totalkolesterol 4,4, HDL kolesterol 1,0, LDL kolesterol 3,3, TG 0,9.
- Etter gjentatte vurderinger/oppfølginger hos indremedisinere hadde ingen startet ham på de viktigste tiltak for å forebygge hjerte- og karsykdom.
- Hva er risikoen? Hva er diagnosene i tillegg til de angitte? Bør mer behandling gis?

Vurdering:

Pasienten har risiko for hjerte-karsykdom. Røyking av sigarer teller som risiko hos tidligere sigarettrøykere. Han har mangeårig hypertensjon. Det er tilleggsrisiko sykdommer som atrieflimmer og søvnapnoe. Stress med forstyrrede matvaner og kanskje søvn øker risiko. Vi finner 3 av 5 oppfylte kriterier for metabolsk syndrom: hypertensjon, økt fastende glukose, og økt livvidde men normale lipider (HDL kolesterol og triglyserider).

Ifølge risikoberegning etter NORRISK II (bruk Helsedirektoratets kalkulator) finner vi 10 % risiko for hjerte-karsykdom pluss ekstraprosenter for uttalt abdominal fedme og muligens noe for psykososial stress. Dette tilsvarer høy risiko. Pasienten anbefales å starte behandling med statiner og bør gis hjelp til total røykeslutt.

Selv om lipidene er normale, blir LDL kolesterol modifisert ved faktorer som røyking, hypertensjon og fedme, gjerne med subklinisk inflammasjon. Lettere røyking eller festrøyking gir omtrent halvparten av risikoen av 20 sigaretter daglig. Hvis ikke han kan unnvære sigarene, er damping eller snus en mulighet.

Kaloriforgiftning og metabolsk sykdom

– Et historisk, genetisk og fysiologisk perspektiv

Vårt moderne samfunn er preget av kalorioverskudd. Insulinresistens kan sees på som enkeltcellens forsvar mot metabolsk overbelastning, og kronisk opphopning av glukose, lipider og frie fettsyrer i systemisk sirkulasjon resulterer i den tilstanden vi har valgt å kalle "type 2-diabetes".

Trond Methi, Medisinsk direktør, Farmasøyt, PhD, Novo Nordisk

Trond Methi

Konsekvensen av det moderne samfunn er at mennesket, homo sapiens, for første gang har ubegrenset tilgang på kalorier, gjerne i prosessert og konsentrert form, og at det krever minimalt med anstrengelse å anskaffe seg disse kaloriene. Videre kan man leve et sedat liv uten ytre farer eller arbeid som forbruker vesentlig energi.

Denne situasjonen har riktignok gjort homo sapiens til jordklodens mest tallrike og lengstlevende pattedyr, med evne til å bebo de mest avsides-liggende regioner, hvor få andre kan overleve, og rikelig med tid til overs som kan benyttes på andre sysler, som vitenskap, kunst og kultur. En suksesshistorie uten sidestykke med andre ord. Et problem er dog at vi aldri tidligere har opplevd denne situasjonen gjennom vår evolusjonsmessige historie, snarere det motsatte, og at det biokjemiske maskineri som utfører vår metabolisme ikke er forberedt på tilstanden. Med ubegrenset tilgang på kalorier, og en sedat livsstil, vil kroppens fettvev ekspandere, vi blir overvektige og fete, hvilket i utgangspunktet er en ønsket tilstand, ettersom dette er opplagsnæring som kan brukes i magrere tider. Problemet oppstår når de magrere tidene aldri kommer, og kroppen ikke lenger makter å lagre overskuddsenergien på en forsvarlig måte. Denne motsetningen mellom hva våre gener er selektert til å håndtere, og livsvilkårene i det moderne samfunnet, gir opphav til økende grad av metabolske utfordringer. Karakteristisk er at stadig økende nivåer av glukose, lipider og frie fettsyrer opptrer i systemisk sirkulasjon, som har toksiske effekter på kroppens celler og vev, såkalt glukotoksisitet og lipotoksisitet, altså en kaloriforgiftet tilstand. Dette manifesterer seg til slutt som sykdommen som vi har valgt å kalle type 2-diabetes. Denne sykdommen diagnostiseres relativt arbitrært når systemisk opphopning av glukose har kommet til et visst nivå, f.eks. langtidsblodglukose, HbA1c≥6.5%.

Insulinresistens

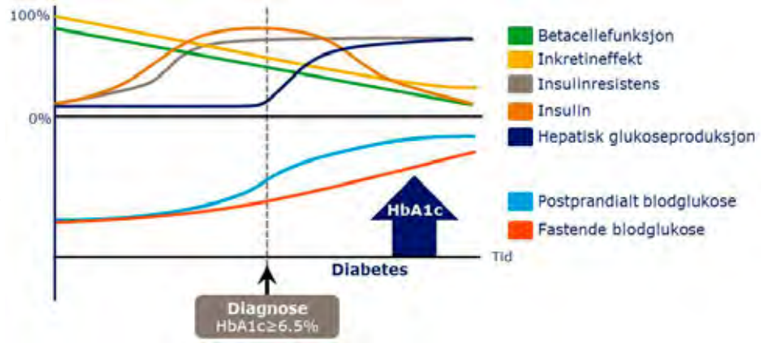
Insulinresistens er et fenomen karakterisert av nedsatt følsomhet for insulin i lever, muskulatur og fettvev, og dermed redusert opptak av glukose, fett og aminosyrer i disse vevene. Insulinresistens er dels arvelig betinget, men øker ved kronisk kalorioverskudd, og er en medvirkende årsak til sykdomsutviklingen av type 2-diabetes (1). Samtidig er insulinresistens ikke utelukkende en patologisk tilstand. Under graviditet, sykdom, pubertet ser man induksjon av insulinresistens, antagelig som en mekanisme for å prioritere energi til henholdsvis fosteret, immunforsvaret og hjernens utvikling. Faktisk møter kroppen et energioverskudd etter hvert måltid i form av postprandiale økninger i glukose, lipider og aminosyrer. Dette håndteres gjennom utskillelse av insulin, men også midlertidig insulinresistens i skjelett- og hjertemuskulatur, hvilket favoriserer energilagring i fettvev til senere bruk. Insulinresistens kan altså sees på som en dynamisk prosess som justeres individuelt i ulike organer for effektiv fordeling av energi til ulike formål (2-4).

- Overvekt og fedme gir opphav til økende grad av metabolske utfordringer
- Ved økende nivåer av glukose, lipider og frie fettsyrer opptrer det glukotoksisitet og lipotoksisitet - en kaloriforgiftet tilstand
- Insulinresistens karakteriseres av nedsatt følsomhet for insulin i lever, muskulatur og fettvev, den øker ved kronisk kalorioverskudd og medvirker til utviklingen av diabetes type2
- Kun et mindretall av overvektige personer utvikler diabetes type 2, avhengig av kroppens evne til å lagre overskuddskaloriene i subcutant vev.
- Tilstanden er reversibel ved kalorirestriksjon og fysisk aktivitet
- Livstilsendringer står sentralt i både forebyggingen og behandlingen av sykdommen

> Overvekt og fedme gir opphav til økende grad av metabolske utfordringer. Karakteristisk er økende nivåer av glukose, lipider og frie fettsyrer … , som har toksiske effekter på proppens celler og vev.

I motsetning til uregulert type 1-diabetes hvor cellene er insulinfølsomme, men sulter på grunn av insulinmangel, opplever cellene ved type 2-diabetes kronisk energioverskudd. I et slikt perspektiv kan insulinresistens anses som en forsvarsmekanisme mot kaloriforgiftning, og en ønsket respons fra kritiske organer med formål om å beskytte seg mot metabolsk overbelastning. Dette gjelder særskilt hjertemuskulatur som er sårbar overfor næringsindusert dysfunksjon (5–9). Problemet er at næringsstoffene da hoper seg opp systemisk, eller deponeres ektopisk utenfor fettvev, f.eks. som visceral fedme. Ektopisk fettlagring i bukspyttkjertelen står sentralt i patogenesen til type 2-diabetes (10). Visceralt inflammert adiposevev er forbundet med ytterligere insulinresistens, hvilket legger enda større press på betacellene. Insulinresistens og sviktende betacellefunksjon danner dermed en ond sirkel så lenge kaloritilgangen opprettholdes, og resultatet er en gradvis forverring av den metabolske tilstanden.

Det er vist at nedsatt insulinfølsomhet og hyperinsulinemi kan induseres i løpet av kun en måneds overspising (40% hyperkalorisk diett) hos friske normalvektige personer, og dette skjer innenfor normal BMI. Tilstanden er reversibel med påfølgende kalorirestriksjon (4). Skjelettmuskulatur står for 80% av insulinindusert glukoseopptak i perifere vev og fysisk inaktivitet øker insulinresistensen. En ukes sengeleie induserer omlag 30% nedsatt insulinfølsomhet hos friske forsøkspersoner (11). Insulinresistens induseres altså mange år før man får diagnosen type 2-diabetes, og før man har utviklet fedme. Når kalorioverskuddet blir kronisk, og får pågå over mange år kan resultatet bli type 2-diabetes. I et slikt perspektiv er kanskje type 2-diabetes prisen kroppen må betale for overlevelse i en kaloriforgiftet tilstand.



Figur 1. Gradvis utvikling av type 2-diabetes. Insulinresistens indusert av kaloriforgiftning inntreffer lenge før man får diagnosen type 2-diabetes. Betacelledysfunksjon markerer overgangen til mer alvorlig metabolsk sykdom. Basert på Kendall DM et al. Am J Med 2009:122(6 Suppl):S37–S50

Fettlagring og betacellenes skjebne

Kronisk kalorioverskudd induserer fedme, men selv om fedme er prevalent hos personer med type 2-diabetes, utvikler kun et mindretall av overvektige personer diabetes. Det er med andre ord ikke fettet i seg selv som nødvendigvis forårsaker metabolsk sykdom. Dette beror på evnen til å lagre overskuddskaloriene i relativt sunt subkutant fett. Enkelte har betydelig evne til å lagre energi i subkutant fettvev, og kan ha høy BMI med normalt blodsukker. Faktisk har kun 25 % av personer med BMI >40 kg/m2 type 2-diabetes (12). Andre har lavere evne til subkutan fettlagring og vil utvikle metabolsk sykdom ved lavere BMI. Omkring 15 % av personer med type 2-diabetes har BMI <25 kg/m2 (12). Hvis man hemmer evnen til subkutan fettlagring hos forsøksdyr, vil de utvikle type 2-diabetes raskere, til tross for lavere kroppsvekt (13). Genetiske studier har også pekt på subkutan fettlagringskapasitet som sentral i risikoen for utvikle type 2-diabetes (14, 15). Det er ukjent hvorfor det er så stor variasjon i evnen til å lagre kalorioverskudd i subkutant fettvev, men noen hypoteser finnes (16).

Så lenge betacellene i pankreas klarer å øke insulinproduksjon vil normoglykemi opprettholdes, selv ved alvorlig insulinresistens. Først når betacellefunksjonen svikter, hvilket den gjør progressivt ved type 2-dia-

Figur 2. Metabolsk risiko avhenger av evne til å lagre kalorioverskudd i subkutant fett. Kun 25% av personer med BMI>40 har type 2-diabetes, mens 15% av personer med type 2-diabetes har BMI<25 (12).

betes, blir resultatet hyperglykemi. Det er langt på vei ukjent hvorfor noen personers betaceller svikter lettere enn andres. Betacellenes problem er at de har en ´Urias post´ ved kronisk kalorioverskudd, fordi de både er satt til å monitorere blodsukkeret, og samtidig respondere på det ved insulinutskillelse. Når dette insulinet ikke lenger har den tilsiktede effekten på grunn av insulinresistens blir oppgaven uoverkommelig. En konsekvens av dette er at betacellene nedlegger arbeidet, såkalt betacelledysfunksjon. En hypotese er at heller ikke denne dysfunksjonen er en «defekt» ved type 2-diabetes, men snarere et forsøk fra betacellenes side på å beskytte seg selv mot fullstendig kaloriforgiftet destruksjon, slik at en viss insulinproduksjon kan opprettholdes, og utviklingen til enda mer alvorlig diabetes forsinkes.

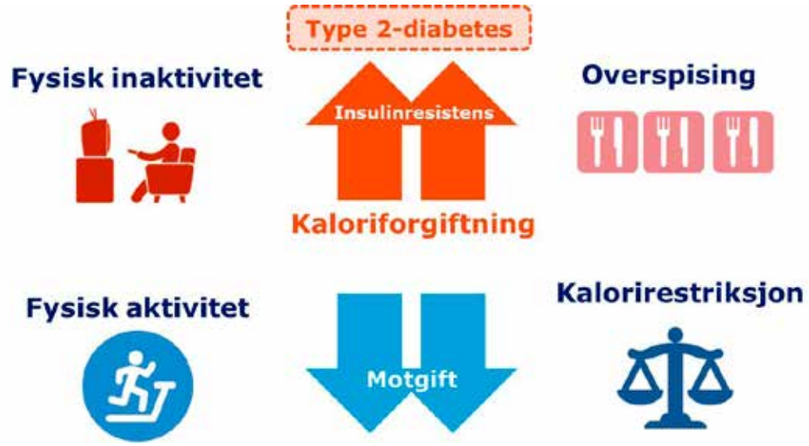
Figur 3. Kaloriforgiftning. Vedvarende kalorioverskudd medfører metabolsk overbelastning og oksidativt stress i kroppens celler. Deres beskyttelse er å indusere insulinresistens for å redusere næringstilførselen (9).

Livsstilsendringer

Insulinfølsomhet og perifert glukoseopptak kan forbedres både ved fysisk aktivitet og ved kalorireduksjon. Helt siden 1939 har vi visst at kalorrestriksjon forbedrer glukosehomeostasen hos personer med type 2-diabetes (17). Overvektige personer med type 2-diabetes kan sågar få normalisert sitt fastende blodsukker etter kun én uke med betydelig kalorirestriksjon (inntak av 600 kcal/dag) (18). I løpet av 8 uker ble også betacellefunksjon, hepatisk insulinsensitivitet, hepatisk og pankreatisk fettinnhold og HbA1c betydelig forbedret; rent biokjemisk en reversering av den type 2-diabetiske tilstanden. I den nylig publiserte DiRECT-studien gjennomførte man kalorirestriksjon i allmennpraksis (inntak av 825-850 kcal/dag) og oppnådde remisjon av type 2-diabetes hos nær halvparten av deltagerne (19). I subgruppen av dem med høyest vektreduksjon (≥15 kg) var remisjonsraten 86%.
I større randomiserte studier er det vist at progresjonen fra nedsatt glukosetoleranse til type 2-diabetes kan reduseres med opptil 60% med livsstilsendringer (20, 21).
På den annen side så man ingen effekt av intensive livsstilsendringer på kardiovaskulær død i Look-AHEAD-studien (22). Her kan man argumentere for at man ikke klarte å oppnå vedvarende endring i livsstil ettersom initial vektreduksjon og forbedring av metabolske parametre var midlertidig. Dette antyder at den aller største utfordringen ikke er vektreduksjon i seg selv, men opprettholdelse av vektreduksjonen med en ny livsstil over tid. Hvis man gjennomfører livslang kalorirestriksjon hos rhesusaper (30% reduksjon vs ad libitum i kontrollgruppen) ser man en signifikant reduksjon i mortalitet (nesten 3 ganger høyere hasard-ratio for aldersrelatert dødlighet i kontrollgruppen) (23). Bariatrisk kirurgi er et annet eksempel på at kalorirestriksjon normaliserer blodsukkeret raskt og over tid (24), og ser ut til å kunne ha en gunstig effekt på kardiovaskulær sykdom (25). Hvis man gjennomfører kalorirestriksjon på samme nivå som det man oppnår med bariatrisk kirurgi, oppnår man samme forbedring i insulinresistens og betacellefunksjon hos personer med type 2-diabetes (26). Disse dataene antyder at kaloriforgiftning har en vesentlig betydning for patogenesen til type 2-diabetes, og med tanke på at insulinresistens opptrer så tidlig i sykdomsforløpet, bør livsstilsendringer være sentrale både i forebyggelsen og behandlingen av sykdommen.

Interessekonflikter: Forfatteren er ansatt i Novo Nordisk

> Insulinresistens anses som en forsvarsmekanisme mot kaloriforgiftning, og en ønsket respons fra kritiske organer med formål om å beskytte seg mot metabolsk overbelastning



Figur 4. Kalorirestriksjon er vist å kunne reversere den type 2-diabetiske tilstanden.

Referanser

1. Kahn SE et al. Pathophysiology and treatment of type 2-diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet. 2013 S0140-6736(13)62154-6
2. DeFronzo RA. Lilly Lecture: The triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. Diabetes 1988; 37:667-687
3. Jallut D, Golay A, Munger R et al. Impaired glucose tolerance and diabetes in obesity: a 6-year follow-up study of glucose metabolism. Metabolism 1990; 39: 1068–75.
4. Brands M, Swat M, Lammers NM et al. Effects of a hypercaloric diet on β-cell responsivity in lean healthy men. Clin Endocrinol (Oxf) 2013; 78: 217–25.
5. Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE et al. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. Diabetes 2015; 64: 673–86.
6. Taegtmeyer H, Beauloye C, Harmancey R et al. Insulin resistance protects the heart from fuel overload in dysregulated metabolic states. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2013; 305: H1693–7.
7. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. J Clin Invest 2008; 118: 2992–3002.
8. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. Trends Endocrinol Metab 2003; 14: 398–403.
9. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C et al. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 17787–92.
10. Steven S, Hollingsworth KG, Small PK et al. Weight loss decreases excess pancreatic triacylglycerol specifically in type 2 diabetes. Diabetes Care 2016; 39: 158 – 65.
11. Dirks ML, Wall BT, van de Valk B et al. One Week of Bed Rest Leads to Substantial Muscle Atrophy and Induces Whole-Body Insulin Resistance in the Absence of Skeletal Muscle Lipid Accumulation. Diabetes. 2016 65:2862-75.
12. Bays HE, Chapman RH, Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. Int J Clin Pract 2007; 61: 737 – 47.
13. Wang MY, Grayburn P, Chen S et al. Adipogenic capacity and the susceptibility to type 2 diabetes and metabolic syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A2008; 105: 6139 – 44.
14. Lotta LA et al. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. Nat Genet. 2017 49:17-26
15. Yaghootkar H, Scott RA, White CC, et al. Genetic evidence for a normal-weight "metabolically obese" phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. Diabetes. 2014 63:4369-77.
16. Methi T, Thorsby PM. Hvorfor får ikke alle type 2-diabetes? Tidsskr Nor Legeforen 2014; 134: 2284 – 6.
17. Newburgh LH og Conn JW. A new interpretation of hyperglycemia in obese middleaged persons. JAMA. 1939; 112:7-11.
18. Lim EL et al. Reversal of type 2-diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. Diabetologia. 2011 54:2506-14.
19. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2017. pii: S0140-6736(17)33102-1.
20. Tuomilehto J et al. Prevention of type 2-diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001 344:1343-50.
21. The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2-diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346: 393–403
22. Wing RR, Bolin P, Brancati FL et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369: 145 – 54.
23. Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz JW, et al. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. Nat Commun. 2014 5:3557.
24. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, singlecentre, randomised controlled trial. Lancet 2015; 386: 964 – 73.
25. Eliasson B, Liakopoulos V, Franzén S et al. Cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden: a nationwide, matched, observational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3: 847 – 54.
26. Jackness C, Karmally W, Febres G et al. Very lowcalorie diet mimics the early beneficial effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and beta-cell Function in type 2 diabetic patients. Diabetes 2013; 62: 3027 – 32.

Indremedisinsk vinterskole i Levi, Finland 20-26. januar 2019

Norsk indremedisinsk forening inviterer 2 LIS i indremedisin til en kursuke utenom det vanlige. Den europeiske vinterskolen byr på varierte indremedisinske temaer med topp europeiske foredragsholdere og kasuistikkbasert læring. I tillegg er det lagt opp til sosiale aktiviteter på kveldstid, og en uke i Lappland i Finland kan nok by på mye forskjellig hva gjelder vinterlige aktiviteter. Kursavgift, reise og opphold dekkes av Norsk indremedisinsk forening.

Send søknad og CV til Martine Marcussen
martine.marcussen@gmail.com
innen 21.10.18 hvis du ønsker å være med!

Les mer om kurset på hjemmesiden til European Federation of Internal Medicine. Du kan også lese tidligere reisebrev i Indremedisineren. Følg gjerne Norske Yngre Indremedisinere på facebook for å holde deg oppdatert.

På vegne av Norske yngre indremedisinere,
Martine Marcussen

▼ Trulicity «Lilly»

ATC-nr.: A10B J0

Antidiabetikum.
INJEKSJONSVÆSKE, opplösning i ferdigfylt penn *0,75 mg:* *Hver ferdigfylte penn (0,5 ml) inneh.:* Dulaglutid 0,75 mg, natriumsitrat, vannfri sitronsyre, mannitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. **INJEKSJONSVÆSKE, opplösning i ferdigfylt penn *1,5 mg:*** *Hver ferdigfylte penn (0,5 ml) inneh.:* Dulaglutid 1,5 mg, natriumsitrat, vannfri sitronsyre, mannitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Til voksne med diabetes type 2 for bedring av glykemisk kontroll. *Kombinasjonsbehandling:* I kombinasjon med andre glukosesenkende legemidler, inkl. insulin, når disse sammen med diett og trening ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll (se SPC for tilgjengelige data om kombinasjoner som er studert). *Monoterapi:* Når diett og trening alene ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll hos pasienter der metformin ikke kan benyttes pga. intoleranse eller kontraindikasjoner. **Dosering:** ***Kombinasjonsbehandling:*** *Voksne:* Anbefalt dose er 1,5 mg 1 gang ukentlig. Ved tillegg til eksisterende behandling med metformin og/eller pioglitazon, og/eller natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere, kan gjeldende doseringer opprettholdes. Ved tillegg til et eksisterende sulfonylureapreparat eller insulin, kan dosereduksjon av sulfonylureapreparatet eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. Egenmåling av blodglukose er ikke nødvendig med unntak av ved kombinasjon med sulfonylureapreparater eller insulin, der egenmåling kan være nødvendig for å justere dosen av sulfonylureapreparat eller insulin. ***Monoterapi:*** *Voksne:* Anbefalt dose er 0,75 mg 1 gang ukentlig. ***Glemt dose:*** Hvis en dose glemmes, bør den administreres så snart som mulig dersom det er minst 3 dager (72 timer) til neste planlagte dose. Er det <3 dager (72 timer) til neste planlagte dose, skal den glemte dosen utelates, og neste dose administreres på opprinnelig planlagt dag. Pasienten kan i begge tilfeller gjenoppta sin vanlige ukentlige doseringsplan. Hvis nødvendig kan ukedag for administrering endres, så lenge siste dose ble administrert ≥3 (72 timer) tidligere. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig. *Nedsatt nyrefunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig ved lett/moderat/alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Anbefales ikke ved terminal nyresvikt, pga. svært begrenset erfaring. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Tilgjengelige data foreligger ikke. *Eldre >65 år og potensielt sårbare pasienter:* Dosejustering er ikke nødvendig på grunnlag av alder. Erfaring med behandling hos eldre ≥75 år er imidlertid svært begrenset. Startdose 0,75 mg 1 gang ukentlig kan vurderes til potensielt sårbare pasienter, som eldre ≥75 år. ***Tilberedning/Håndtering:*** Bruksanvisningen i pakningsvedlegget må følges nøye. Skal ikke brukes hvis opplösningen er uklar og/eller farget eller inneholder partikler. Frosset preparat skal ikke brukes. ***Administrering:*** S.c. injeksjon i abdomen, låret eller overarmen. Skal ikke administreres i.v. eller i.m. Dosen kan administreres når som helst på dagen, uavhengig av måltider. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Anbefales ikke ved alvorlig gastrointestinal sykdom. Ev. dehydrering som følge av gastrointestinale bivirkninger bør tas med i vurdering mht. forverring av nedsatt nyrefunksjon. Bruk av GLP-1-reseptoragonister er forbundet med risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienten skal informeres om symptomene. Ved mistanke om pankreatitt skal dulaglutid seponeres. Dersom pankreatitt bekreftes, skal dulaglutidbehandling ikke gjenopptas. I fravær av andre tegn og symptomer på akutt pankreatitt, er forhøyede verdier av pankreasenzymer alene ikke prediktivt for akutt pankreatitt. Ved kombinasjon med sulfonylureapreparater eller insulin, kan risiko for hypoglykemi økes. Risikoen kan reduseres ved å redusere dosen av sulfonylureapreparater eller insulin. Begrenset erfaring ved kongestiv hjertesvikt. *Hjelpestoffer:* Inneholder <1 mmol natrium pr. 0,75 eller 1,5 mg dose, dvs. praktisk talt natriumfritt. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Dulaglutid forsinker magetømmingen og har potensiale til å påvirke absorpsjonshastigheten av samtidig administrerte orale legemidler. Bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får orale legemidler som krever hurtig gastrointestinal absorpsjon. For visse depotpreparater kan forlenget tid i magesekken øke frigivelse, og kan slik øke eksponering for legemidlet noe. Dosejustering av paracetamol, atorvastatin, digoksin, lisinopril, metoprolol, warfarin, orale antikonseptiva eller metformin er ikke nødvendig. DPP-4-hemmeren sitagliptin kan redusere nedbrytningen av dulaglutid, og samtidig administrering økte eksponering og C_{max} for dulaglutid med hhv. ca. 38% og 27%, og median T_{max} økte med ca. 24 timer. Økt eksponering kan forsterke effekten på blodglukoseniveåer og bivirkninger. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Anbefales ikke. *Amming:* Bør ikke brukes. *Fertilitet:* Effekt på fertilitet er ukjent. **Bivirkninger:** Hyppigst rapportert er gastrointestinale, inkl. kvalme, oppkast og diaré. Disse reaksjonene er som regel milde eller moderate i alvorlighetsgrad, og forbigående. *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, diaré, oppkast, magesmerter. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi[1] (når brukt i kombinasjon med insulin, glimepirid, metformin eller metformin pluss glimepirid). *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Nedsatt appetitt, dyspepsi, forstoppelse, flatulens, abdominal oppblåsthet, gastroøsofageal refluksysykdom, raping. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi[1] (når brukt som monoterapi eller i kombinasjon med metformin pluss pioglitazon). Undersøkelser: Sinustakykardi, AV-blokk grad I. Øvrige: Fatigue. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Immunsystemet: Hypersensitivitet. Lever/galle: Kolelitiasis, kolecystitt. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Gastrointestinale: Akutt pankreatitt. Hud: Angioødem. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. *Ukjent frekvens:* Gastrointestinale: Ikke-mekanisk intestinal obstruksjon. *Utvalgte bivirkninger:* 1,6% dannet antistoffer mot dulaglutid, generelt lave nivåer. Hypersensibilitet (f.eks. urticaria, ødem) er rapportert hos 0,5%, ingen utviklet antistoffer mot dulaglutid. [1] Dokumentert, symptomatisk hypoglykemi og blodglukose ≤3,9 mmol/liter. For mer informasjon om forekomst av hypoglykemi, se SPC. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Gastrointestinale lidelser og hypoglykemi. *Behandling:* Støttende iht. kliniske tegn og symptomer. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B J05 på www. felleskatalogen.no. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Langtidsvirkende glukagon-lignende peptid 1 (GLP-1) reseptoragonist med ukentlig dosering. GLP-1-analogdelen har ca. 90% homologi med humant GLP-1. *Virkningsmekanisme:* Dulaglutid utviser flere av virkningene til inkretinhormonet GLP-1: Insulinse-kresjonen stimuleres ved forhøyet blodglukose, mens glukagonsekresjonen hemmes. Fastende og postprandiale blodglukoseverdier reduseres. Effekt inntreffer etter første dose. Glykemisk kontroll målt ved HbA_{1C} forbedres signifikant. Magetømminghastigheten reduseres. Kroppsvekten reduseres. Reduksjon i systolisk blodtrykk er vist. Økning i kardiovaskulær risiko er ikke vist. *Absorpsjon:* C_{max} nås etter 48 timer. Gjennomsnittlig C_{max} og total AUC er hhv. ca. 114 ng/ml og 14 000 ngh/ml etter flere 1,5 mg-doser. Steady state nås etter 2-4 uker (1,5 mg). Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet etter en enkeltdose er 65% (0,75 mg) og 47% (1,5 mg). *Fordeling:* Gjennomsnittlig Vd_{ss} er ca. 19,2 liter (0,75 mg) og ca. 17,4 liter (1,5 mg). *Halveringstid:* Clearance ved steady state er i gjennomsnitt 0,111 liter/time (0,75 mg) og 0,107 liter/time (1,5 mg) med en $t_{1/2}$ på hhv. 4,5 og 4,7 dager. Dulaglutid er motstandsdyktig mot degradering av DPP-4, og molekylets størrelse forsinker absorpsjon og reduserer renal clearance. $T_{1/2}$ er forlenget i forhold til GLP-1, hvilket gjør den egnet for s.c. administrering 1 gang ukentlig. *Metabolisme:* Dulaglutid antas å degraderes til aminosyrekomponenter ved generell proteinkatabolisme. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Kan oppbevares utenfor kjøleskap i inntil 14 dager ved høyst 30°C. **Pakninger og priser:** ***0,75 mg:*** 4 stk.[1] (ferdigfylt penn) kr 1071,20. ***1,5 mg:*** 4 stk.[1] (ferdigfylt penn) kr 1071,20. **Refusjon:** ***[1]A10B J05_2 Dulaglutid*** *Refusjonsberettiget bruk:* Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene *Refusjonskode:*

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

Vilkår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolerente dose metformin **Sist endret:** 28.06.2018 **Basert på SPC godkjent av SLV:** 02.07.2018 **Reseptgruppe C**

Referenser:

1. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann A.G, et.al., Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes; J Diabetes Sci Technol 1-9; April, 2015
2. Trulicity SPC, avsnitt 5.1, 02.07.2018
3. Trulicity SPC, avsnitt 4.2, 02.07.2018
4. Trulicity SPC, avsnitt 4.8, 02.07.2018
5. Trulicity SPC, avsnitt 4.4, 02.07.2018

Lilly

▼trulicity
dulaglutid - injeksjon én gang ukentlig

Til voksne pasienter med type 2 diabetes for bedring av glykemisk kontroll.

▼Trulicity, et enkelt alternativ[1]

GLP-1 analog som reduserer HbA1c inntil 1,5 % etter 26 uker[2]

Enkelt fordi[1,3]:

- En gang i uken
- Ingen dosejustering
- Ingen titrering
- Klar til bruk
- Integrert skjult nål
- Autoinjektor

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var gastrointestinale, inkludert kvalme (21,2%), diaré (13,7%) og oppkast (11,5%). Disse reaksjonene var som regel milde eller moderate i alvorlighetsgrad og forbigående.[4]

INDIKASJON Trulicity er indisert hos voksne med type 2-diabetes for bedring av glykemisk kontroll.

REFUSJON Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene 232: Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

FORSIKTIGHETSREGLER[5] Bruk av GLP-1-reseptoragonister kan være forbundet med gastrointestinale bivirkninger. Dette bør tas med i vurderingen ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon ettersom f.eks. kvalme, oppkast og/ eller diaré, kan forårsake dehydrering som igjen kan forårsake forverring av nyrefunksjonen. Akutt pankreatitt har blitt rapportert ved bruk av GLP-1-reseptoragonister. Pasienter skal informeres om symptomene på akutt pankreatitt, og ved mistanke om pankreatitt skal Trulicity seponeres. Dersom pankreatitt bekreftes, skal Trulicitybehandling ikke gjenopptas. Ved kombinasjon med sulfonylureapreparater eller insulin, kan risiko for hypoglykemi økes. Risikoen for hypoglykemi kan reduseres ved å minske dosen av sulfonylureapreparater eller insulin.

DOSERING Tilleggsbehandling: Anbefalt dose er 1,5 mg én gang ukentlig. For potensielt sårbare populasjoner, som pasienter ≥ 75 år, kan en startdose på 0,75 mg én gang ukentlig vurderes. *Monoterapi:* Anbefalt dose er 0,75 mg én gang ukentlig.

PP-DG-NO-0041 September 2018

Lilly

▼trulicity
dulaglutid - injeksjon én gang ukentlig

Kardiovaskulær risikovurdering

ut fra Helsedirektoratets nye nasjonale retningslinjer og NORRISK 2

– fanger vi opp personer med metabolsk syndrom?

Verktøy for å beregne risiko for hjerte- og karsykdom har utviklet seg de siste tiårene. Vi har også at endringer av risikofaktorer, og nye faktorer kan påvirke risikobildet annerledes. NORRISK 2 er utviklet for å beregne risiko for hjerte- og karsykdom under oppdaterte norske forhold. Metabolske faktorer spiller trolig en større rolle i hjerte-karbildet enn tidligere.

Tor Ole Klemsdal, seksjonsleder overlege dr med, Avd. for Endokrinologi, sykelig overvekt og forebyggende medisin, Preventiv Kardiologi, OUS.

Tor Ole Klemsdal

Generelt om risikoberegning

Risikoberegning er et sentralt punkt i arbeidet med individuell primærforebygging av hjerte- og kar sykdom, fordi dette muliggjør identifikasjon av individer som er i størst behov av forebyggende tiltak. På den måten kan både endring av levevaner og eventuell medikamentelle tiltak dirigeres mot de personer som har størst potensiell helsegevinst, og man sikrer at samfunnets ressurser benyttes så effektivt som mulig. Ved optimal risikovurdering kan også personer med lav risiko for sykdom unngå årelang unødvendig medisinering og eventuell helseangst som det ikke er grunnlag for.

På denne bakgrunn er det utviklet en rekke risikoberegningsverktøy som Framingham (USA), PROCAM (Tyskland), QRISK (Storbritannia), og SCORE (Europeisk) (1-4). Felles for disse risikoberegningsverktøy-ene er at de tar utgangspunkt i en gitt populasjon hvor de tradisjo-nelle risikofaktorer som kolesterol, blodtrykk, røykevaner, alder og kjønn (samt noen tilleggsfaktorer) har vært kartlagt, og at man har tilgjengelig registrering av senere forekomst av hjerte- og karsykdom (evt. bare data på dødelighet av slik sykdom) i den samme populasjonen. Med slike data tilgjengelig har man utviklet risikoalgoritmer som beregner hva slags 10-års risiko som kan forventes hos en kvinne eller mann med gitt alder og røykevaner, når aktuell verdi for systolisk blodtrykk og kolesterol legges inn – og noen ganger flere faktorer. Risikoen kan da leses ut av en tabell, beregnes ut fra en mer eller mindre håndterlig formel, og dermed fremstilles i lett tilgjengelige dataprogrammer.

I Norge benyttet man lenge mest Framingham, men fra 2003 kom europeiske SCORE på banen. En norsk variant av denne, NORRISK, ble anbefalt i Helsedirektoratets retningslinjer for primærforebygging av hjerte- og karsykdommer som ble publisert i 2009 (5). Tabell 1 viser noen viktige risikoalgoritmer og hva som inngår i disse, til sammenlikning med den nye NORRISK 2.

Endring i befolkningens risiko og nivå av risikofaktorer

De overnevnte risikoinstrumenter har vist seg å gi en overraskende god pekepinn på reelt risikonivå, men vil alltid reflektere situasjonen i den populasjonen de er basert på. Om man anvender algoritmen på en annen befolkningsgruppe, vil man straks få mindre gyldige estimater. Den samme utfordringen oppstår når befolkningens risikoprofil endres over tid, og i Norge, som i andre land, har vi sett svært store endringer de siste 30-40 år:

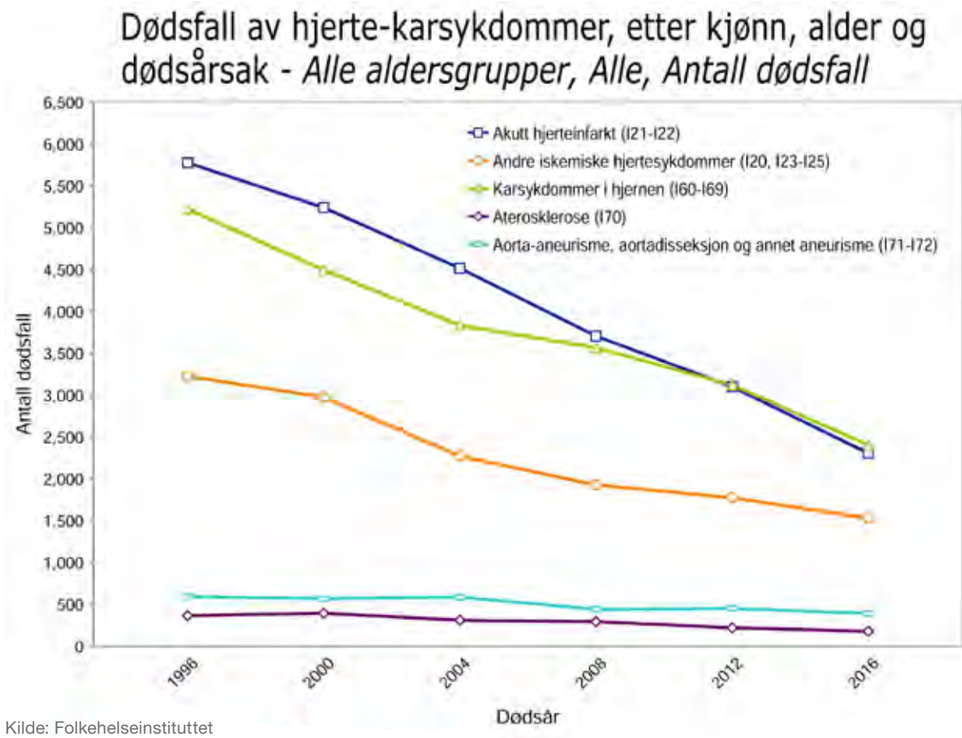
- Andel røykere har falt fra over 50% blant menn og 30% blant kvinner til i dag ca. 12% for begge kjønn – i tillegg kommer ca. 10% ”av og til røykere”.
- Gjennomsnittlig nivå av totalkole-sterol i alder 40-49 år har tilsvar-ende falt fra rundt 6,5 til 5,5 mmol/l.
- De siste 20 år er det også sett lavere blodtrykksnivå i befolkningen.

Sammen med fremskritt i den medisinske behandlingen, har disse endringene medvirket til at vi i dag har ca. 75% lavere dødelighet av hjerte- og kar sykdom enn for 40 år siden – en enestående medisinsk utvikling, som har fortsatt også siste 20 år (se Figur 1). Nyere studier har også vist at både Framingham- og SCORE-algoritmene overvurderer risikoen i den nåværende europeiske og norske befolkning (6, 7).

Når vi fortsatt trenger stor innsats for kardiovaskulær forebygging, må det ses på bakgrunn av bl.a. følgende punkter:

1) Hjerte-karsykdom er fortsatt dødsårsak nr. 1 (delt 1. plass med kreftsykdommer),
2) Risikofaktorer knyttet til metabolsk syndrom og diabetes øker, og rammer mange – dog ofte i noe høyere alder,
3) ”What’s good for your heart is also good for your head” – overvekt, hypertensjon, diabetes og hyperlipidemi midt i livet er assosiert med økt risiko for demens, og kan trolig motvirkes tilsvarende og
4) Høyrisikoindividene vil fortsatt ha høy risiko selv om vi har gunstige endringer i befolkningen som helhet. Her utgjør sosiale og utdanningsmessige skjevheter en svær utfordring.

> Sammen med fremskritt i den medisinske behandlingen, har endringer i disse risikofaktorene medvirket til at vi i dag har ca. 75% lavere dødelighet av hjerte- og kar sykdom enn for 40 år siden – en enestående medisinsk utvikling



Kilde: Folkehelseinstituttet

Tabell 1. Oversikt over noen sentrale risikoberegningsverktøy, og hva slags faktorer som inkluderes i risikoberegningen.

Risiko-algoritme	Alder, kjønn og røyking	Syst. BT og totalkolestrol	Familiær belastning	Legemiddel-behandlet hypertensjon	Lavt HDL-kolesterol	Annet
Framingham	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Diabetes Etnisitet
Procam	Ja (opprinnelig kun for menn)	Ja (bruker LDL-kolesterol)	Ja	Nei	Ja	Triglycerider
QRISK	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Diabetes Psykososial belastning, etnisitet, revmatiske sykdommer
SCORE (ESC)	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei (tabell med ratio Totalkol.l/HDL tilgjengelig	Tabell for 'relativ risiko' anbefalt brukt hos yngre
NORRISK	Ja	Ja	(Ja, anslått)	Nei	Nei	(Diabetes/ HbA1C)
NORRISK2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Sørasiatisk etnisitet Revmatoid artritt

Faktorer som er nevnt, men uten tallmessig definert effekt på sluttrisiko, er ikke tatt med. Merk at SCORE og NORRISK angir 10-års risiko for kardiovaskulær død, mens de øvrige angir 10-års risiko for noe ulikt definert kardiovaskulære hendelser, QRISK også 'lifetime' risiko.

Klassiske risikofaktorer versus metabolsk syndrom

Dessverre har befolkningens utvikling med hensyn til kardiovaskulære risikofaktorer ikke bare vært gunstig. Vi har også sett en rask og betydelig økning av andel med overvekt, fedme, metabolsk syndrom og diabetes. Slike tilstander har kjent og udiskutabel ugunstig påvirkning av risiko for hjerte- og karsykdom, men de overnevnte risikoberegningsverktøy har bare i svært liten grad inkludert slike karakteristika. Et viktig spørsmål er da om de personer som har økt risiko primært gjennom overvekt og metabolsk syndrom vil fanges opp ved den vanlige risikoberegningen. Her er det noen forskjeller mellom de ulike risikoverktøy, men i hovedsak har nok denne typen risikoprofil vært mangelfullt fanget opp. En studie fra Hellas publisert i 2008 av 200 fortløpende pasienter innlagt med hjerteinfarkt og alder under 45 år, viste f. eks. at ingen av disse hadde en "SCORE"-10 års risiko for kardiovaskulær død over 1% (>5% risiko er her definert som 'høy risiko'), mens kun 22,5% av pasientene hadde en "Framingham" 10-års risiko for kardiovaskulære hendelser på over 20%, som i dette systemet definerer høy risiko (8). Imidlertid oppfylte over 50% av de unge infarktpasientene kriteriet for å ha metabolsk syndrom, det vil si tilstedeværelse av minst 3 av 5 metabolske kjennetegn; Blodtrykk over 130/85 (enten systolisk eller diastolisk), livvidde over 102/88 cm (mann/kvinne – obs befolkningsjusteringer), HDL < 1,0/1,3 mmol/l (mann/kvinne), fastende glukose over 5,6 mmol/l, og triglyserider over 1,7 mmol/l.

Reviderte nasjonale retningslinjer 2017 med NORRISK 2

I Norge fikk vi i 2017 reviderte nasjonale retningslinjer for forebygging av hjerte- og karsykdom, og en viktig endring i disse retningslinjene er et nytt risikoberegningsverktøy, NORRISK 2. Bakgrunnen for denne nye risikoalgoritmen er omfattende analyser av et stort antall norske menn og kvinner, hvor over 6000 kardiovaskulære hendelser er inkludert, slik det fremgår av en egen publikasjon ved Randi Selmer og medarbeidere (9). NORRISK 2 inneholder flere viktige endringer og forbedringer:

- man kan nå beregne risiko for både ikke-fatale og fatale hjerteinfarkt og hjerneslag (mot tidligere kun kardiovaskulær død),
- faktorene "Familiær belastning", "Lavt HDL-kolesterol" og "Legemiddelbehandlet hypertensjon" er inkludert i selve hovedmodellen, mens
- "Sørasiatisk etnisitet" og "Revmaotoid artritt" angis med tallmessige justeringsfaktorer som må benyttes i etterkant.

Andre tilleggsfaktorer; slik som "abominal fedme (>88 cm for kvinner, >100 cm for menn)", "Psykososial belastning og stress" samt "Depresjon, psykotisk lidelse med medikasjon" er i NORRISK2 angitt som viktige å ta hensyn til. Justeringsfaktorer må imidlertid vurderes skjønnsmessig da tilstedeværelsen av slike faktorer er begrenset studert og gir for stor variasjon til at en fast veiledende justeringsfaktor kan angis.

I NORRISK 2 tar algoritmen i tillegg hensyn til risiko fra konkurrerende sykdommer ("competing risk") og alderskategoriene er justert oppover med 5 år for å være mer tilpasset risikoprofilen i dagens befolkning.

Det er viktig å være oppmerksom på at tilstedeværelse av diabetes ikke lenger er inkludert i risikoberegningen. Dette skyldes at nye norske retningslinjer for diabetes nå anbefaler bl.a. forebygging med statiner hos alle med diabetes og alder over 40 år såfremt LDL-kolesterol er > 2,5 mmol/l, og dette anbefales altså uavhengig av noen form for risikoberegning.

Som i retningslinjene fra 2009, anbefales fortsatt alderjusterte intervensjonsgrenser, og disse tilsier nå anbefaling av medikamentell profylakse ved risiko >5% for aldersgruppen 45-54 år, ved risiko >10% for alder 55-64 og ved risiko >15% i aldersgruppen 65-74. Ved alder over eller under disse alderskategoriene, må behov for forebygging med legemidler gjøres individuelt.

Det er grunn til å være oppmerksom på at personer med metabolsk syndrom i utgangspunktet har en risikoprofil som i mindre grad fanges opp av de kjente risikoalgoritmene. Også med NORRISK 2 er dette en utfordring, særlig hos yngre individer. Det er likevel en fordel at vi nå får angitt risiko for kardio-vaskulære hendelser, og ikke bare kardiovaskulær død, siden sistnevnte nesten alltid er lav ved alder under 55 år.

Det at vi nå har inkludert konkrete justeringer for lavt HDL og legemiddelbehandlet hypertensjon har bedret risikoberegningen, og om man i tillegg legger til en skjønnsmessig justering ved abdominal fedme, vil man ved bruk av de nye retningslinjene i større grad enn tidligere fange opp denne typen høyrisikoindivider.

Andre viktige punkter i Helsedirektoratets reviderte nasjonale retningslinjer

De nye retningslinjene beskriver hovedprinsipper i kartlegging og råd om levevaner, inkludert kosthold, fysisk aktivitet og prinsipper for røykeslutt. Utredning og behandling av lipidforstyrrelser og hypertensjon er omtalt ganske omfattende, mens hovedprinsipper i sekundærforebygging av aterosklerotisk hjertesykdom, perifer aterosklerose og ischemiske hjerneslag er mer kortfattet oppsummert. Videre finner man anbefalinger om både blodtryksbehandling og statinbehandling hos de eldre, og retningslinjer for behandlingsmål og hvordan pasienter skal følges opp. For mer om disse temaene viser man til selve retningslinjene (10), men noen sentrale elementer kan angis med følgende punkter:

- Statin anbefales til personer med NORRISK 2 risiko over intervensjonsgrensene, og til de fleste med kolesterol >7 mmol/l (og LDL-kolesterol >5 mmol/l) - unntak kvinner over 50 år uten annen risiko.
- Statin anbefales ved diabetes og alder >40 år.
- Ny primærforebyggende standard-dose statin er atorvastatin 20 mg.
- BT-behandling ved mild hypertensjon (BT 140-159/90-99) gis vurdert ut fra tilsvarende risikoberegning, og ved vedvarende systolisk BT >160mmHg, diabetes og endeorganskade. 24-timers måling ofte aktuelt
- Behandlingsmål for blodtrykk uendret på <140/90 mmHg (<150 mmHg ved alder over 80 år)
- Acetylsalicylsyre sjelden aktuelt i primærforebygging

Referanser

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486-97.
2. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. Circulation. 2002; 105: 310–315
3. Hippisley-Cox J1, Coupland C, Robson J, Brindle P. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database. BMJ. 2010 Dec 9;341:c6624. doi: 10.1136/bmj.c6624.
4. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM, for the SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. Eur Heart J. 2003; 24: 987–1003. https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e328011490a
5. Norheim OF, Gjelsvik B, Kjeldsen SE et al. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. Oslo: Helsedirektoratet, 2009. https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-retningslinje-for-individuell-primerforebygging-av-hjerte-og-karsykdommer (19.6.2017).
6. Hense HW, Schulte H, Löwel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. Eur Heart J. 2003; 24: 937-45.
7. Lindman AS, Veierød MB, Pedersen JI, Tverdal A, Njølstad I, Selmer R. The ability of the SCORE high-risk model to predict 10-year cardiovascular disease mortality in Norway. Eur J Prev Cardiol 2007; 14: 50 -507.
8. Kalantzi K, Korantzopoulos P, Tzimas P, Katsouras CS, Goudevenos JA, Milionis HJ. The relative value of metabolic syndrome and cardiovascular risk score estimates in premature acute coronary syndromes. Am Heart J. 2008;155: 534-40. doi: 10.1016/j.ahj.2007.10.038.
9. Selmer R, Igland J, Ariansen I et al. NORRISK 2: A Norwegian risk model for acute cerebral stroke and myocardial infarction. Eur J Prev Cardiol 2017; 24: 773 - 82.
10. Forebygging av hjerte- og karsykdom. Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom. Helsedirektoratet 2017. https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdo

C ▼**Entresto** «Novartis»

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

TABLETTER, filmdrasjerte 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg og 97 mg/103 mg: Hver tablett inneh.: Sakubitril-valsartan-natriumsaltkompleks tilsv. sakubitril/valsartan 24,3 mg/25,7 mg, resp. 48,6 mg/51,4 mg og 97,2 mg/102,8 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Alle styrker: Titandioksid (E 171). 24 mg/26 mg og 97 mg/103 mg: Rødt og sort jernoksid (E 172). 49 mg/51 mg: Gult og rødt jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** Behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos voksne. **Dosering:** Kompleksformuleringen øker biotilgjengeligheten av valsartan. Anbefalt startdose 49 mg/51 mg 2 ganger daglig, med unntak av tilfellene beskrevet under. Dosen bør dobles i løpet av 2-4 uker. Ved toleranseproblemer (systolisk blodtrykk (SBP) ≤95 mm Hg, symptomatisk hypotensjon, hyperkalemi, nyresvikt), anbefales dosejustering av samtidig brukte legemidler, midlertidig nedtitrering eller seponering av kombinasjonen sakubitril/valsartan. Skal ikke gis i kombinasjon med ACE-hemmer eller angiotensinreseptorantagonist (ARB), se Kontraindikasjoner. Begrenset erfaring hos pasienter som ikke tidligere har brukt ACE-hemmer eller ARB, eller tatt lave doser av disse. Anbefalt startdose hos disse pasientene er derfor 24 mg/26 mg 2 ganger daglig, og langsom dosetitrering. Behandling skal ikke initieres ved serumkalium >5,4 mmol/liter eller SBP <100 mm Hg. Ved SBP ≥100-110 mm Hg bør startdose 24 mg/26 mg 2 ganger daglig vurderes. *Glemt dose:* Neste dose tas til planlagt tid. *Spesielle pasientgrupper:* Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A). Bør brukes med forsiktighet ved moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) eller ved ASAT/ALAT 2 × øvre normalområdet (ULN). Anbefalt startdose 24 mg/26 mg 2 ganger daglig. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering ved lett nedsatt nyrefunksjon. Startdose 24 mg/26 mg 2 ganger daglig bør vurderes og er anbefalt ved hhv. moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Anbefales ikke ved terminal nyresykdom. Barn og ungdom: Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen data. Eldre: Dosen skal være i samsvar med nyrefunksjonen. *Administrering:* Kan tas med eller uten mat. Skal svelges med et glass vann. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig bruk av ACE-hemmer, pga. økt risiko for angioødem. Skal ikke tas <36 timer etter seponering av ACE-hemmer. Ved avbrutt behandling med kombinasjonen sakubitril/valsartan, skal ikke ACE-hemmerbehandling startes opp før etter minimum 36 timer. Kjent angioødem i anamnesen ved tidligere behandling med ACE-hemmer eller ARB. Arvelig eller idiopatisk angioødem. Samtidig bruk av aliskiren hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon. Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase (Child-Pugh C). 2. og 3. trimester av svangerskapet. **Forsiktighetsregler:** Hypotensjon: Symptomatisk hypotensjon er sett, spesielt hos eldre ≥65 år, ved nyresykdom og ved lav SBP (<112 mm Hg). Blodtrykk bør kontrolleres rutinemessig ved behandlingsstart og under dosetitrering. Ved hypotensjon anbefales midlertidig nedtitrering eller seponering. Dosejustering av diuretika, samtidig administrerte antihypertensiver og behandling av andre årsaker til hypotensjon (f.eks. hypovolemi) bør vurderes. Natrium og/eller nedsatt væskevolum bør korrigeres før behandlingsstart, men vurder nøye risikoen for overhydrering og volume overload. Nedsatt nyrefunksjon: Pasienter med lett/moderat nedsatt nyrefunksjon er mer utsatt for hypotensjon. Svært begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, som kan ha størst risiko for hypotensjon. Forverret nyrefunksjon: Bruk kan være forbundet med redusert nyrefunksjon. Risikoen kan økes ytterligere ved dehydrering eller samtidig bruk av NSAID. Nedtitrering bør vurderes ved klinisk signifikant reduksjon i nyrefunksjonen. Hyperkalemi: Behandling skal ikke initieres ved serumkalium >5,4 mmol/liter. Økt risiko for hyperkalemi. Hypokalemi kan også forekomme. Tett oppfølging av serumkalium anbefales, spesielt ved risikofaktorer som nedsatt nyrefunksjon, diabetes mellitus, hypoaldosteronisme, kaliumrik diett eller bruk av mineralkortikoidantagonist. Seponering av kombinasjonen sakubitril/valsartan bør vurderes ved serumkalium >5,4 mmol/liter. Angioødem: Er sett. Seponer umiddelbart ved angioødem og igangsett nødvendig behandling og overvåkning, inntil fullstendig og vedvarende opphør av symptomer. Behandlingen skal ikke gjenopptas. Generelt opphører tilstanden uten behandling når hevelsene er begrenset til ansikt og lepper. Ingen erfaring ved angioødem i anamnesen, og forsiktighet anbefales. Mørkhudede har økt følsomhet for å utvikle angioødem. Nyrearteriestenose: Kan gi økt serumkreatinin og blodurinstoff hos pasienter med bilateral eller unilateral nyrearteriestenose. Forsiktighet er påkrevd, og tett oppfølging av nyrefunksjonen er anbefalt. NYHA-klasse IV: Forsiktighet bør utvises ved behandlingsstart pga. begrenset erfaring. B-type natriuretisk peptid (BNP): BNP er ikke egnet biomarkør for hjertesvikt hos pasienter behandlet med kombinasjonen sakubitril/valsartan, da BNP er et nepriysinsubstrat. NT-proBNP er ikke et neprilysinsubstrat, og er derfor mer egnet. Bilkjøring/bruk av maskiner: Liten påvirkning. Forekomst av svimmelhet og fatigue bør tas i betraktning. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se C09D X04. Aliskiren: Kombinasjon med direkte reninhemmer er ikke anbefalt, se Kontraindikasjoner, da kombinasjonen gir dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. OATP1B1- og OATP1B3-substrater: Indikasjoner på at sakubitril hemmer OATP1B1 og OATP1B3. Økt systemisk eksponering for OATP1B1- og OATP1B3-substrater kan sees. Samtidig bruk øker Cmax og AUC av atorvastatin og dens metabolitter med opptil hhv. 2 og 1,3 ganger. Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon med statiner. PDE5-hemmere: Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon med PDE5-hemmere. Kalium: Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, mineralkortikoidantagonister, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler kan gi økt serumkalium og -kreatinin. Overvåkning av serumkalium anbefales. NSAID, inkl. selektive COX-2-hemmere: Samtidig bruk av NSAID kan gi økt risiko for forverring av nyrefunksjonen hos eldre, ved nedsatt væskevolum (inkl. ved diuretikabehandling) eller ved nedsatt nyrefunksjon. Ved samtidig bruk av NSAID anbefales tett oppfølging av nyrefunksjonen ved oppstart eller endring i behandlingen. Litium: Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjoner og toksisitet er rapportert ved samtidig bruk av litium og ACE-hemmere eller ARB. Kombinasjonen sakubitril/valsartan og litium er ikke undersøkt, og anbefales derfor ikke. Om nødvendig, anbefales nøye overvåkning av serumlitiumnivå. Risiko for litiumtoksisitet kan økes ytterligere ved samtidig bruk av diuretika. Furosemid: Ingen effekt på farmakokinetikken til kombinasjonen sakubitril/valsartan, men Cmax og AUC for furosemid reduseres med hhv. 50% og 28%. Nitrater: Samtidig bruk av i.v. nitroglyserin er assosiert med forskjell i hjertefrekvens på 5 slag/minutt sammenlignet med nitroglyserin gitt alene. Lignende effekt kan oppstå ved kombinasjon med sublinguale, orale eller transdermale nitrater. Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig. OATP og MRP2: Den aktive metabolitten til sakubitril (LBQ657) og valsartan er substrater for OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3. Valsartan er også substrat for MRP2. Samtidig bruk av hemmere av disse (f.eks. rifampicin og ciklosporin) kan derfor øke systemisk eksponering av LBQ657 eller valsartan. Forsiktighet skal utvises når samtidig behandling med slike legemidler startes/avsluttes. Metformin: Samtidig administrering kan redusere Cmax og AUC av metformin med 23%. Pasientens kliniske status bør evalueres ved behandlingsstart. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Ikke anbefalt i 1. trimester. Kontraindisert i 2. og 3. trimester. Amming: Anbefales ikke. Utskillelse i human morsmelk er ukjent. Fertilitet: Ingen humane data. **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Hjerte/kar: Hypotensjon. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon. Stoffskifte/ernæring: Hyperkalemi. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, gastritt. Hjerte/kar: Ortostatisk hypotensjon. Luftveier: Hoste. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine, synkope. Nyre/urinveier: Nyresvikt (akutt). Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, hypoglykemi. Øre: Vertigo. Øvrige: Fatigue, asteni. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Hud: Kløe, utslett, angioødem. Immunsystemet: Overfølsomhet. Nevrologiske: Postural svimmelhet. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Hypotensjon. Behandling: Symptomatisk. Kan ikke fjernes ved hemodialyse pga. høy proteinbinding. **Egenskaper:** Virkningsmekanisme: LBQ657 (sakubitrils aktive metabolitt) hemmer neprilysin, og nivået av peptider som nedbrytes av neprilysin, som natriuretiske peptider (NP), økes. NP aktiverer guanylatsyklase-reseptorer, noe som gir økt cGMP, som kan resultere i vasodilatasjon, natriurese og diurese, økt GFR og renal blodgjennomstrømming, hemming av renin- og aldosteronfrigjøring, reduksjon av sympatisk aktivitet, og anti-hypertrofisk og anti-fibrotiske effekter. Valsartan hemmer angiotensin II type-1 (AT1)-reseptoren, og også angiotensin II-avhengig aldosteronfrigjøring. Dette hindrer vedvarende aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet som ville føre til vasokonstriksjon, renal natrium- og væskeretensjon, aktivering av cellulær vekst og proliferasjon, og følgende maladaptiv kardiovaskulær remodellering. *Absorpsjon:* Tmax for sakubitril, LBQ657 og valsartan er hhv. 1 time, 2 timer og 2 timer. Absolutt biotilgjengelighet for sakubitril og valsartan er hhv. 23% og 60%. Steady state nås etter 3 dager. *Proteinbinding:* 94-97%. *Fordeling:* Gjennomsnittlig Vd av sakubitril og valsartan er hhv. 103 og 75 liter. *Halveringstid:* Gjennomsnittlig t1/2 av sakubitril, LBQ657 og valsartan er hhv. 1,43 timer, 11,48 timer og 9,9 timer. *Metabolisme:* Sakubitril omdannes raskt til LBQ657 av karboksylesteraser 1b og 1c, og metaboliseres ikke videre i signifikant grad. Ca. 20% av valsartandosen gjenfinnes som metabolitter. *Utskillelse:* 52-68% av sakubitril (primært som LBQ657) og 13% av valsartan og dens metabolitter utskilles i urin. 37-48% av sakubitril (primært som LBQ657) og 86% av valsartan og dens metabolitter utskilles i fæces. **Pakninger og priser:** Tablett, filmdrasjert 24 mg/26 mg, 28 stk, kr 716,20, Tablett, filmdrasjert 97 mg/103 mg, 56 stk, kr 1396,10, Tablett, filmdrasjert 49 mg/51 mg, 56 stk, kr 1396,10, Tablett, filmdrasjert 97 mg/103 mg, 168 stk, kr 4115,70, Tablett, filmdrasjert 49 mg/51 mg, 168 stk, kr 4115,70.

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos pasienter som tidligere er behandlet både med betablokker og en ACE-hemmer eller angiotensin II-antagonist (ARB)

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	**Tekst**	**Vilkår**	**Kode**	**Tekst**	**Vilkår**
K77	Hjertesvikt	263	I50	Hjertesvikt	236

Vilkår: Refusjon ytes kun for pasienter med • NYHA klasse II-IV • Ejeksjonsfraksjon (EF) ≤ 35 % bestemt ved ekkokardiografi, angiografi, myokardscintigrafi, computertomografi (CT) eller magnetomografi (MR)
EF ≤ 35 % skal være påvist under behandling med maksimalt tolererbare doser av betablokker, ACE-hemmer eller ARB og eventuelt mineralkortikoidantagonist

Sist endret: 06.01.2016 (iht. SPC 22.06.2018)

N01804812295

Refusjonsberettiget bruk:
Behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos pasienter som tidligere er behandlet både med betablokker og en ACE-hemmer eller angiotensin II-antagonist (ARB)

Vilkår:
Refusjon ytes kun for pasienter med
- NYHA klasse II-IV
- Ejeksjonsfraksjon (EF) ≤ 35 % bestemt ved ekkokardiografi, angiografi, myokardscintigrafi, computertomografi (CT) eller magnettomografi (MR)
- EF ≤ 35 % skal være påvist under behandling med maksimalt tolererbare doser av betablokker, ACE-hemmer eller ARB og eventuelt mineralkortikoidantagonist

Entresto på blå resept[1]

Entresto® ▼
sakubitril/valsartan

Nå på blå resept![1]

Entresto er indisert til behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos voksne pasienter.[2]

Entresto reduserer risikoen for kardiovaskulær død og sykehus-innleggelse pga hjertesvikt, sammenlignet med enalapril.[3]

Vanligste bivirkninger: Hypotensjon, hyperkalemi og nyresvikt.[4]

Kontraindikasjoner: Kjent angioødem i anamnesen i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hemmere eller ARB. Arvelig eller idiopatisk angioødem. Samtidig bruk av ACE-hemmere. Entresto må ikke administreres før 36 timer etter seponering av ACE-hemmer-behandlingen.[5]

Les mer på www.entresto.no
For refusjonsvilkår se www.legemiddelsok.no/ (søk opp Entresto per 15. april 2018).

Referanser:
1. https://www.legemiddelsok.no/ (søk Entresto per 15. april 2018)
2. Entresto SPC 22.06.2018, pkt. 4.1 Indikasjoner
3. McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., et al (2014). Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. New England Journal of Medicine, 371(11), 993-1004
4. Entresto SPC 22.06.2018, pkt. 4.8 Bivirkninger
5. Entresto SPC 22.06.2018, pkt. 4.3 Kontraindikasjoner

N01804812295

NOVARTIS

FLYTTER FOKUS

FRA SULTFØLESE OG LENGSEL ETTER USUNN MAT

Nytt oralt sentraltvirkende middel mot fedme

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

Virker på sultsenteret og belønningssystemet

Godkjent indikasjon*

Mysimba er ment som tillegg til en kalori-redusert kost og økt fysisk aktivitet for vektbehandling av voksne pasienter (≥ 18 år) med en initial kroppsmasseindeks (BMI) på ≥ 30 kg/m² (fedme) eller ≥ 27 kg/m² til < 30 kg/m² (overvekt) sammen med en eller flere vektrelatert komorbiditeter (f.eks. type 2-diabetes, dyslipidemi eller kontrollert hypertoni). Behandlingen bør seponeres etter 16 uker hvis pasienten ikke har mistet minst 5% av innledende kroppsvekt.

Mysimba ▼
(naltrexone HCl/bupropion HCl)

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

Mysimba «Orexigen». *Sentraltvirkende middel mot fedme.* ATC-nr.: A08AA62. ***DEPOTTABLETTER 8 mg/90 mg:*** *Hver depottablett inneh.:* Naltreksonhydroklorid 8 mg tilsv. naltrekson 7,2 mg, bupropionhydroklorid 90 mg tilsv. bupropion 78 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin aluminiumlakk (E 132), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Som tillegg til kalorifattig kosthold og økt fysisk aktivitet for vektreduksjon hos voksne (≥18 år) med innledende kroppsmasseindeks (BMI/KMI) på ≥30 kg/m² (fedme) eller ≥27-30 kg/m² (overvekt) samt én eller flere vektrelaterte risikofaktorer (f.eks. diabetes type 2, dyslipidemi eller kontrollert hypertensjon). Behandlingen bør seponeres etter 16 uker hvis pasienten ikke har mistet minst 5% av innledende kroppsvekt. **Dosering:** ***Voksne:*** Ved innledning av behandling bør dosen økes i en 4 ukers periode som følger:

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

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

*) Den eksakte nevrokjemiske appetittdempende effekten av naltrekson/bupropion er enda ikke helt klarlagt. *) www.felleskatalogen.no

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

Ny forståelse av hypertriglyseridemi og hjerte- og karsykdom

Høye triglyserider er en viktig komponent i metabolsk syndrom. Forståelsen av hypertriglyseridemi har endret seg i de siste årene. Mens usikkerheten har vært stor rundt spørsmålet om hypertriglyseridemi har forbindelse med hjerte- og karsykdom, har genetiske analyser nå økt bevisgrunnlaget for en slik sammenheng. Studier er i gang for å kartlegge effekten av nye legemidler, og for å se om reduksjon i triglyserider forebygger hjerte- og karsykdom.

Serena Tonstad, overlege dr med, Avdeling for endokrinologi, sykelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo universitetssykehus

Serena Tonstad,

Faste eller ikke faste?

Måling av lipidprofilen (totalkolesterol, HDL-kolesterol, direktemålt LDL-kolesterol og triglyserider) kan foretas i fastende eller ikke-fastende prøver. Ikke-fastende prøver vil omfatte triglyserider i kylomikronpartikler fra tarmen som fjernes raskt etter måltider i tillegg til triglyserider i partikler som produseres i leveren døgnet rundt (very low density lipoprotein [VLDL]). Forskjellen er liten (1), og oftest brukes ikke-fastende verdier i epidemiologisk forskning. Fastende prøver må benyttes hvis Friedewalds formel brukes til å kalkulere LDL-kolesterol. Formelen kan ikke brukes ved triglyseridnivåer over ~ 4 mmol/l.

Definisjoner og følgetilstander

Moderat hypertriglyseridemi defineres som verdier mellom 1,7 og < 10 mmol/l og er oftest en del av metabolsk syndrom. Hypertriglyseridemi observeres også hos pasienter med familiær kombinert hyperlipidemi og familiær hypertriglyseridemi (Boks 1). Mange i denne gruppen har også noen av de andre kjennetegn til metabolsk syndrom, som abdominal fedme, dysregulert glukose, hypertensjon og lavt HDL-kolesterol.

Alvorlig hypertriglyseridemi (verdier ≥ 10 mmol/l) er svært sjeldent og krever nøye utelukkelse av sekundære årsaker, som overforbruk av alkohol, ukontrollert diabetes, eller bruk av legemidler som øker triglyserider. Tilstanden skyldes oftest økning i store triglyseridrike partikler som ikke bidrar til utviklingen av aterosklerose. Alvorlig hypertriglyseridemi øker derimot risiko for pankreatitt med forverret prognose sammenliknet med andre årsaker til pankreatitt.

Hypertriglyseridemi opptrer sammen med andre lipidforstyrrelser som økning i små tette LDL partikler og i apolipoproteiner B og CIII. Apolipoprotein B finnes i alle pro-aterosklerotiske lipoproteiner mens apolipoprotein CIII finnes kun i triglyseridrike lipoproteiner. Ledsagende lipidforstyrrelser kan gjøre det vanskelig å identifisere om legemidler som reduserer triglyseriderinivået påvirker risikoen for hjerte- og karsykdom direkte eller gjennom å påvirke andre lipider primært.

Sammenhengen med hjerte- og karsykdom

Flere undersøkelser har bekreftet sammenhengen mellom triglyse-ridnivåer og hjerte- og karsykdom (2), spesielt hos kvinner. Kontroll for HDL-kolesterol svekker risikoen (2), men fjerner den ikke. Nylig viste en norsk studie at hos personer med normale HDL-kolesterolnivåer, hadde kvinner med de høyeste triglyseridni-våene (≥ 2,88 mmol/l) 4,7 ganger mer risiko for hjerteinfarkt enn kvinner med lave nivåer (<0,7 mmol/l) (3). Risikoen blant menn var 2,8 ganger høyere.

Sammenhengen mellom hypertri-glyseridemi og hjerte- og karsykdom forsvinner etter justering for non-HDL-kolesterol (2). Observasjonen tyder på at sammenhengen kan skyldes de andre lipidforstyrrelsene som følger hypertriglyseridemi. Non-HDL-kolesterol består hovedsakelig av LDL-kolesterol og restkolesterol («remnant cholesterol») (Boks 2). Restkolesterol gjenstår i triglyserid-rike partikler etter lipolyse. Med økende triglyseridnivåer øker også proporsjonen av kolesterol i disse partiklene, og partiklene blir enda mer kolesterolrike enn LDL. Nylig har befolkningsstudier utført i Danmark bekreftet sammenhengen mellom ikke-fastende restkolesterol og hjerte- og karsykdom (4). Sam-menhengen med hjerteinfarkt var like sterk som den mellom LDL-kolesterol og hjerteinfarkt, mens sammenhen-gen med totalmortalitet var sterkere. Restkolesterol måles jo ikke i vanlig klinisk praksis. Økte triglyseridnivåer er en markør på høyt restkolesterol.

Genetikk som forklaringsmodell

Hypertriglyseridemi er vanligvis as-sosiert med andre lipidforstyrrelser, men det finnes genetiske varianter som gir isolert økning i triglyseridni-våer. Tolkningen av disse variantene baseres på tanken om at utbredelsen av genene i befolkningen er tilfeldig, og ikke konfundert av livsstil eller omgivelser. Såkalte «mendelske» randomiserte studier viser at økning i hjerte- og karrisiko er forbundet med genvariantene som øker triglyserid-nivåer, men ikke med varianten som påvirker HDL-kolesterol (5). Videre har en dansk studie blant >137,000 individer nylig vist at mutasjoner som reduserer funksjonaliteten til apolipoprotein CIII (i triglyserid-rike partikler) gir 43 % reduksjon i restkolesterolnivå og redusert risiko for hjerte- og karsykdom (6). Siden genuttrykket starter fra fødselen og varer livet ut, er sammenhengen mellom variantene og hjerte- og karsykdom enda sterkere enn den

Tabell 1. Effekten av lipidsenkende legemidler på triglyseridnivåer, LDL-kolesterol og hjerte- og karsykdom (hendelser inkluderer ikke totalmortalitet).

	Triglyserider*	LDL-kolesterol	Hjerte- og karsykdom
Statiner	↓10-20 %	↓18-55 %	↓16-22 %/1 mmol/l reduksjon i LDL-kolesterol
Fibrater	↓24-51 %	↓opptil 20 %**	↓Hendelser hos subgruppen med dyslipidemi;
Omega-3	↓30-50 %	Varierer	Ikke konsistente funn
Ezetimib	↓opptil 8 %	↓18 %	↓Hendelser
PCSK-9 antistoffer	↓10-15 %	↓60 %	↓Hendelser

*Reduksjonen i triglyseridnivåer kan være større enn vist i tabellen hos personer med økende grader av hypertriglyseridemi
↑LDL-kolesterol kan øke hos subgrupper med alvorlig hypertriglyseridemi

som observeres i vanlige epidemiologiske undersøkelser (5). Det er også mulig at disse genvarianter påvirker andre faktorer, f eks inflammasjon eller ukjente risikofaktorer. Derfor tenkes det at kun randomiserte kliniske studier kan endelig bekrefte rollen til triglyserider/restkolesterol i utviklingen av hjerte- og karsykdom.

Behandling

Livsstilsendringer

Livsstilsendringer er hjørnestenen i all forebygging. De viktigste rådene er de samme som er vist å redusere hjerte- og karsykdom, dvs. røykeslutt, økt fysisk aktivitet, et kosthold bygget på Middelhavsmodellen og vektreduksjon.

Legemiddelbehandling

Flere lipidmodifiserende legemidler reduserer triglyseridnivåer i tillegg til å redusere LDL-kolesterol og hjerte- og karsykdom (tabell).

Statiner

Statiner er førstevalget for å redusere hjerte- og karsykdom. I Helsedirektoratets retningslinjer vil lave HDL-kolesterolnivåer, abdominal fedme og legemiddel-behandlet hypertensjon, alle være tilstander som kan ledsages av hypertriglyseridemi, som forsterker indikasjonen for statinbehandling utover standard risikofaktorer, som alder, kjønn, røyking, blodtrykk og totalkolesterol. Hos pasienter med moderat hypertriglyseridemi reduserer de mest effektive statiner triglyseridnivåer med 15-31 % (7). Reduksjonen er større hos personer med større grad av hypertriglyseridemi. Omtrent halvparten av pasienter som behandles med statiner oppnår ikke triglyseridverdier < 1,7 mmol/l (7). Nylig har beregninger vist at personer som ikke er statinkandidater, men har triglyserider 3 mmol/l påløper like stor risiko for hjerte- og karsykdom som statinkandidater (8).

Fibrater

Fibrater er de mest effektive triglyseridreduserende legemidler ved modulering av peroksisomproliferatoraktiverte reseptorer (PPARβ). Som andre lipidsenkende legemidler har fibrater flere lipideffekter, blant annet en liten reduksjon i LDL-kolesterol (dog kan økninger observeres hos individer med alvorlig hypertriglyseridemi). Randomiserte forsøk med fibrater har inkludert en bredde av pasienter, uten seleksjon for høye triglyserider. Dette har vanskeliggjort tolkningen av resultatene. Meta-analyser av fibratbehandling blant subgruppene med høye triglyserider/lavt HDL-kolesterol har vist en 29 % reduksjon i vaskulære hendelser, men ikke i totalmortalitet (9). Fibrater er ikke markedsført i Norge, men kan rekvireres for pasienter med alvorlig hypertriglyseridemi. Pemafibrat, en ny selektiv PPARβ modulator, undersøkes hos statin-behandlede pasienter med type 2 diabetes med hensyn til hjerte- og karhendelser (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03071692).

Omega-3-fettsyrer

Fiskeoljer har lenge vært brukt i behandling av hypertriglyseridemi.

Familiær kombinert hyperlipidemi/hypertriglyseridemi

Familiær kombinert hyperlipidemi overlapper med familiær hypertriglyseridemi og har antatt prevalens på 2-3 %. Tilstanden debuterer oftest i tidlig voksen alder med høyt nivå av både total- og LDL-kolesterol og/eller triglyserider. Tilstanden skyldes polygenetiske endringer.
Flere kan ha tatt gentest for familiær hyperkolesterolemi uten at det er påvist. Gevinsten ved livsstilsendringer og statiner er stor.

FKH kan mistenkes
- Ved kolesterolverdier ≥ 6,0-7,0 mmol/l
- I tillegg apolipoprotein B-nivå >1,2 mmol/l og triglyseridnivå >1,5 mmol/l
- Hos voksne som har 1 eller flere familiemedlemmer med høyt kolesterol og/eller høye triglyserider og/eller tidlig hjerte- og karsykdom.

Kilde: Helsedirektoratets retningslinjer

Store doser (2-6 g daglig) anbefales i de fleste retningslinjer for personer med markert hypertriglyseridemi, men rollen i behandlingen av moderate grader av hypertriglyseridemi er ikke fastsatt. I meta-analyse har tilskudd av omega-3-fettsyrer ikke vist å redusere kardiovaskulære hendelser (10). Pågående endepunktstudier undersøker effekten av høye doser av omega-3 fettsyrer kombinert med statiner hos pasienter med hypertriglyseridemi. STRENGTH-studien (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104817) undersøker effekten av en blanding av tre omega-3-fettsyrer (icosapentaen syre [EPA], docosahexaen syre [DHA] og docosapentaen syre), mens REDUCE-IT ser på effekten av EPA etylestere på hjerte- og karsykdom (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492361).

Nikotinsyre

Nikotinsyrepreparater er ikke lengre markedsført på bakgrunn av randomiserte kliniske forsøk som viste betydelige bivirkninger og manglende effekt på hjerte- og karsykdom.

Ezetimib

Ezetimib reduserer tarmens opptak av kolesterol fra gallen og kosten ved å hemme Niemann-Pick C1-liknende protein. Preparatet brukt sammen med statiner reduserte hjerte- og kar hendelser hos pasienter med akutt koronarsyndrom (11). Effekten på triglyseridnivå er ganske moderat.

PCSK-9-hemmere

Nylig er antistoffer mot proproteinkonvertase-subtilisin/kexin-type 9 (PCSK9) kommet i bruk. Evolocumab reduserte forekomsten av hjerte- og karsykdom blant pasienter med tidligere hjerteinfarkt, hjerneslag eller perifer karsykdom i FOURIER-studien (12). Alirocumab reduserte hjerte- og karsykdom blant pasienter med akutt koronarsykdrom i ODYSSEY OUTCOMES (13). Ingen av preparatene reduserte kardiovaskulær død, sannsynligvis p.g.a. kort oppfølgingstid. Effekten på triglyseridnivå er lite studert blant pasienter med hypertriglyseridemi.

Lipidbegrep

LDL-kolesterol
Kolesterol i LDL partikkelen
Måles direkte (krever ikke faste) eller beregnes ved Friedewalds formel (krever faste og triglyserider < ~4 mmol/l)

Non-HDL-kolesterol
Kolesterol i LDL, VLDL og andre lipoproteiner enn HDL
Totalkolesterol minus HDL-kolesterol (krever ikke faste)

Restkolesterol
Totalkolesterol minus HDL-kolesterol minus LDL-kolesterol (helst direktemålt)
Kolesterol i VLDL og andre lipoproteiner enn HDL og LDL
Korrelerer med triglyseridnivået

Nye behandlingsprinsipper i pipeline

Lomitapid er en mikrosomal triglyseridtransfer protein-hemmer. Mipomersen er en antisense apolipoprotein B mRNA-hemmer. Begge preparatene reduserer triglyseridnivåer i tillegg til LDL-kolesterol, men langtidssikkerheten er ikke godt kartlagt.

Volanesorsen er en antisense molekyl apolipoprotein CIII mRNA hemmer. Effekten på hypertriglyseridemi undersøkes i pågående studier.

Angiopoietin-liknende 3 protein (ANGPTL3) regulerer triglyserid-metabolismen delvis ved å hemme lipoprotein lipase. Et monoklonalt antistoff mot ANGPTL4 (evinacumab) er utviklet som reduserer triglyseridnivåer betydelig.

Konklusjon

Høye triglyserider utgjør en viktig komponent av metabolsk syndrom. Epidemiologisk forskning og mendelske randomiseringsstudier støtter tanken om at å senke triglyseridnivåer samt restkolesterolet i triglyseridrike partikler vil føre til mindre hjerte- og karsykdom. Denne hypotesen er ennå ikke bekreftet i endepunktstudier. God praksis vil være å angripe hypertriglyseridemi med livsstilsendringer, bruk av statiner hos personer med høy totalrisiko for hjerte- og karsykdom, og bruk av omega-3 preparater/fibrater hos pasienter med alvorlig hypertriglyseridemi og risiko for pankreatitt.

Referanser

1. Nordestgaard BG. A test in context: lipid profile, fasting versus nonfasting. J am Coll Cardiol 2017; 70: 1637-46.
2. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009; 302: 1993-200.
3. Egeland GM, Igland J, Sulo G et al. Non-fasting triglycerides predict incident acute myocardial infarction among those with favourable HDL-cholesterol: Cohort Norway. Eur J Prev Cardiol 2015; 22: 872-81.
4. Varbo A, Freiburg JJ, Nordestgaard BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. Clin Chem 2015; 61: 533-43.
5. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. Eur Heart J 2015; 36: 539-50.
6. Wulff AB, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. APOC3 loss-of-function mutations, remnant cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and cardiovascular risk. Mediation and meta-analyses of 137 895 individuals. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2018; 38: Epub
7. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ et al. A Voyager meta-analysis of the impact of statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol and triglyseride levels in patients with hypertriglyceridemia. Am J Cardiol 2016; 117: 1444-8.
8. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Unmet need for primary prevention in individuals with hypertriglyceridemia not eligible for statin therapy according to European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society guidelines: a contemporary population-based study. Eur Heart J 2017; Epub ahead of print
9. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. Atherosclerosis 2011; 217: 492-8.
10. Aung T, Halsey J, Kromhout D et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks. Meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. JAMA Cardiol 2018; doi:10.1001/jamacardio.2017.5205
11. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387-97.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713-22.
13. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial. Am Heart J

C **Champix** «Pfizer»
***Røykeavvenningspreparat*. ATC-nr.: N07B A03**

TABLETTER, filmdrasjerte *0,5 mg og 1 mg:* Hver tablett inneh.: Vareniklin 0,5 mg, resp. 1 mg. Fargestoff: 0,5 mg: Titandioksid (E 171). 1 mg: Indigokarmin aluminiumlake (E 132), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Røykeavvenning hos voksne.

Dosering: Dag 1-3: 0,5 mg 1 gang daglig. Dag 4-7: 0,5 mg 2 ganger daglig. Fra dag 8 til behandlingsslutt: 1 mg 2 ganger daglig. Pasienten bør fastsette en dato for røykeslutt. Dosering bør vanligvis igangsettes 1-2 uker før denne dato. 12 ukers behandling anbefales. For pasienter som har klart å slutte å røyke etter 12 uker, kan tilleggsbehandling på ytterligere 12 uker med 1 mg 2 ganger daglig vurderes for fortsatt røykfrihet. Gradvis tilnærming til røykeslutt med behandling bør vurderes for pasienter som ikke klarer eller ønsker å slutte brått. Røykingen bør reduseres i løpet av de 12 første ukene med behandling og slutte innen utgangen av den behandlingsperioden. Pasientene bør deretter fortsette med behandlingen i ytterligere 12 uker, som gir en behandlingstid på totalt 24 uker. For pasienter som ikke har klart å slutte å røyke, eller som får tilbakefall, kan et nytt behand-lingsforsøk vurderes dersom pasienten ønsker det. Pasienter som ikke tolererer bivirkningene kan midlertidig eller permanent få redusert dosen til 0,5 mg 2 ganger daglig. Ved høy risiko for tilbakefall kan gradvis doseredukson vurderes. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Dosejustering ikke nødvendig. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Ved moderat nedsatt nyrefunksjon kan dosen reduseres til 1 mg 1 gang daglig, dersom bivirkninger ikke tolereres. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon 0,5 mg 1 gang daglig de første 3 dager, deretter 1 mg 1 gang daglig. Anbefales ikke ved nyresykdom i siste stadium. Barn og ung-dom <18 år: Ingen doseringsanbefaling kan gis da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. Eldre: Dosejustering ikke nødvendig, men nyrestatus bør vurderes før oppstart. Administrering: Tas med eller uten mat. Bør svelges hele med vann.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Fysiologiske endringer som resultat av røykeavvenning, uavhengig av vareniklinbehandling, kan endre farmakokinetikken/-dynamikken til enkelte legemidler. Dosejustering kan være nødvendig (gjelder f.eks. teofyllin, warfarin og insulin). Røykeavvenning kan resultere i økt plasmanivå av CYP1A2-substrat. Røykeavvenning, med eller uten farmakoterapi, har vært assosiert med forverring av underliggende psykiatrisk sykdom (f.eks. depresjon). Forsiktighet skal utvises ved psykiatrisk sykdom i anamnesen, og pasienten må rettledes deretter, da det er sett hyppigere nevropsykiatriske bivirkninger hos disse. Nedstemthet, sjeldent med selvmordstanker og selvmordsforsøk, kan oppstå som følge av avbrutt nikotininntak. Behandlende lege bør være oppmerksom på ev. utvikling av alvorlige nevropsykiatriske symptomer. Preparatet bør seponeres om-gående og behandlingen revurderes ved alvorlige nevropsykiatriske symptomer. Pasienten skal instrueres om å informere lege om nye eller forverrede kardiovaskulære symptomer og om å umiddelbart oppsøke legevakt eller sykehus ved tegn og symptomer på myokardinfarkt eller slag. Det er også sett tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner inkl. angioødem. Kliniske symptomer som hevelser i ansiktet, munn (tunge, lepper og tannkjøtt), halsen (strupe og strupehode) og ekstremiteter. Det er i sjeldne tilfeller sett livstruende tilfeller av angioødem som krever øyeblikkelig medisinsk hjelp som følge av respiratoriske komplikasjoner. Pasienter som opplever slike symptomer skal avslutte behandlingen med vareniklin og kontakte helsepersonell umiddelbart. Det er sett sjeldne, men alvorlige, tilfeller av hudreaksjoner, inkl. Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme. Ettersom disse hudreaksjonene kan være livstruende, skal pasienter avslutte behandlingen ved første tegn til utslett eller hudreaksjoner og kontakte helsepersonell umiddelbart. Krampeanfall er observert hos pasienter både med og uten tidligere krampeanfall i anamnesen. Vareniklin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har opplevd krampeanfall eller som har andre tilstander som kan senke krampeterskelen. Seponering ved behandlingsslutt har vist økt irritabilitet, røykesug, depresjon og/eller søvnløshet. Vareniklin kan forårsake svimmelhet og døsighet. Dette kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forsiktighet må utvises.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse.
Ingen kjente interaksjoner av klinisk betydning. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør samtidig bruk av cimetidin unngås. Det er sett forsterket berusende effekt av alkohol ved behandling med vareniklin. Årsakssammenheng med vareniklin er ikke fastslått.

Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet: Bruk bør unngås. Potensiale for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet er ikke sett. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Amming: Fordeler må avveies mot potensiell risiko for barnet. Fertilitet: Basert på data fra dyr forventes ikke påvirkning av fertilitet hos mennesker.

Bivirkninger: Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Kvalme. Infeksiøse: Nasofaryngitt. Nevrologiske: Hodepine. Psykiske: Unormale drømmer, søvnløshet. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, forstoppelse, diaré, abdominal distensjon, abdominalsmerter, tannpine, dyspepsi, flatulens, munntørrhet. Hud: Utslett, kløe. Infeksiøse: Bronkitt, sinusitt. Luftveier: Dyspné, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi, ryggsmerter. Nevrologiske: Søvnighet, svimmelhet, nedsatt smakssans. Stoffskifte/ernæring: Vektøkning, nedsatt appetitt, økt appetitt. Undersøkelser: Unormal leverfunksjonstest. Øvrige: Brystsmerter, tretthet. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Blodig avføring, gastritt, endret tarmfunksjon, luftoppstøt, aftøs stomatitt, tannkjøttsmerter. Hjerte/kar: Myokardinfarkt, angina pectoris, takykardi, palpitasjoner, forhøyet hjerterytme, forhøyet blodtrykk, hetetokter. Hud: Erytem, akne, hyperhidrose, nattesvette. Infeksiøse: Soppinfeksjon, virusinfeksjon. Kjønnsorganer/bryst: Menoragi. Luftveier: Inflammasjon i øvre luftveier, tetthet i luftveiene, dysfoni, allergisk rhinitt, halsirritasjon, tette bihuler, nesedrypp, snue. Muskel-skjelettsystemet: Muskelkramper, brystsmerter. Nevrologiske: Krampeanfall, tremor, letargi, hypoestesi. Nyre/urinveier: Pollakisuri, nokturi. Psykiske: Selvmordstanker, aggresjon, panikkreaksjon, unormalt tankemønster, rastløshet, humørsvingninger, depresjon, angst, hallusinasjoner, forhøyet eller nedsatt libido. Stoffskifte/ernæring: Hyperglykemi. Øre: Tinnitus. Øye: Konjunktivitt, øyesmerter. Øvrige: Ubehag i brystet, influensalignende sykdom, feber, asteni, generell sykdomsfølelse. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Blod/lymfe: Redusert antall blodplater. Gastrointestinale: Blodig oppkast, unormal avføring, tungebelegg. Hjerte/kar: Atrieflimmer, ST-segmentdepresjon ved EKG, redusert T-bølgeamplitude ved EKG. Hud: Alvorlige hudreaksjoner, inkl. Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, angioødem. Luftveier: Strupesmerter, snorking. Kjønnsorganer/bryst: Vaginal utflod, seksuell dysfunksjon. Muskel-skjelettsystemet: Leddstivhet, kostokondritt. Nevrologiske: Cerebrovaskulær hendelse, hypertoni, dysartri, unormal koordinasjon, nedsatt smaksopplevelse, døgnrytmeforstyrrelse. Nyre/urinveier: Glykosuri, polyuri. Psykiske: Psykoser, somnambulisme, unormal atferd, dysfori, bradyfreni. Stoffskifte/ernæring: Diabetes mellitus, sterk tørste. Undersøkelser: Unormal sædanalyse, forhøyet CRP, nedsatt blodkalsium. Øye: Skotom, skleral misfarging, mydriasis, fotofobi, myopi, forhøyet tåreproduksjon. Øvrige: Kuldefølelse, cyste.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Ingen rapporterte overdosetilfeller før markedsføring. Behandling: Støttende. Ved nyresykdom i siste stadium kan vareniklin fjernes ved dialyse. Ingen erfaring med dialyse etter overdose. Se Giftinformasjonens anbefalinger N07B A03 side c.

Egenskaper: Virkningsmekanisme: Partiell agonist til nevrale nikotin-α4β2-acetylkolinreseptorer. Bindes med høy affinitet og selektivitet. Nikotin konkurrerer om samme bindingssetet. Vareniklin har høyere reseptoraffinitet enn nikotin, og kan derfor effektivt redusere nikotinets evne til å aktivere α4β2-reseptorer og det mesolimbiske dopaminsystemet. Dette reduserer belønnings- og forsterkningseffektene ved røyking (antagonistaktivitet), samtidig som vareniklin gir tilstrekkelig stimulering til å lindre røyketrang og avvenningsproblemer (agonistaktivitet). Sikkerhet og effekt av vareniklin ble evaluert hos røykere med stabil hjerte-karsykdom, og insidensen av hjerte-kar-relaterte hendelser var lav. Absorpsjon: Så å si fullstendig. Tmax 3-4 timer. Høy systemisk biotilgjengelighet. Proteinbinding: Lav (≤20%), uavhengig av alder og nyrefunksjon. Fordeling: Vd: 415 liter. Halveringstid: Ca. 24 timer. Ved gjentatt dosering nås steady state etter 4 dager. Eliminering i nyrene hovedsakelig via glomerulusfiltrasjon
og aktiv tubulær sekresjon. Metabolisme: Minimal. Utskillelse: 92% uforandret i urin, <10% som metabolitter.

Pakninger og priser: Startpakn.: 11 tabl. 0,5 mg + 42 tabl. 1 mg (blister) kr 776,40. 0,5 mg: 56 stk. (boks) kr 818,00. 1 mg: 112 stk. (blister) kr 1593,40.

Sist endret: 18.07.2017

Referanser:
1. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6:883-895.
2. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz CA et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: A randomized trial. Circulation. 2010;121:221-229

VELLYKKET RØYKESLUTT REDUSERER RISIKO FOR KARDIOVASKULÆR SYKDOM[1]

CHAMPIX – En dokumentert effektiv røykesluttbehandling også for pasienter med stabil kardiovaskulær sykdom[2]

Indikasjon: Røykeavvenning hos voksne.

CHAMPIX® vareniklin

Viktig sikkerhetsinformasjon

Bivirkninger: De vanligste bivirkningene av Champix er mild til moderat kvalme, søvnløshet, hodepine og unormale drømmer. **Forsiktighetsregler**: Nedstemthet, sjeldent med selvmordstanker og selvmordsforsøk, kan oppstå som følge av avbrutt nikotininntak. Behandlende lege bør være oppmerksom på ev. utvikling av alvorlige depressive symptomer og pasienten bør rettledes deretter. Preparatet bør seponeres omgående ved selvmordstanker/-atferd eller agitasjon, nedstemthet eller atferdsendring som skaper bekymring hos lege, pasient eller familie. For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance mindre enn 30 ml/min), er anbefalt dosering med Champix 1 mg én gang daglig. Doseringen bør starte med 0,5 mg én gang daglig de første 3 dagene og deretter økes til 1 mg én gang daglig. Fordi klinisk erfaring med Champix hos pasienter med nyresykdom i siste stadium er utilstrekkelig, anbefales ikke behandling av denne pasientgruppen. **Kontraindikasjoner**: Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene. **Interaksjoner**: Basert på virkningsmekanismen til vareniklin og den kliniske erfaringen vi kjenner til nå, har Champix ingen legemiddelinteraksjoner av klinisk betydning. Det anbefales normalt ingen dosejustering av Champix eller andre legemidler som tas sammen med Champix.

Pfizer

Pfizer Norge AS – P.b. 3, 1324 Lysaker – tlf.: 67 52 61 00 – www.pfizer.no

PP-CHM-NOR-0171

Tromsøundersøkelsen

Nasjonale evalueringer av norsk forskning utpeker Norges befolkningsundersøkelser og helseregistre med tilhørende biobanker som vår viktigste helseforskningsressurs. Tromsøundersøkelsen startet i 1974 og er Norges lengste og mest omfattende befolkningsundersøkelse. I alt syv datainnsamlinger er gjennomført med 7-8 års mellomrom, og sammen med to ungdomsundersøkelser (Fit Futures), danner de grunnlaget for en unik samling av helsedata fra spørreskjema, biologiske prøver, målinger og kliniske undersøkelser.

Sameline Grimsgaard, professor dr. med. MPH, leder Tromsøundersøkelsen
Heidi Johansen, Cand. scient, prosjektleder Tromsø 7, seniorrådgiver Tromsøundersøkelsen

Sameline Grimsgaard

Heidi Johansen

Bakgrunn

På 1970-tallet erfarte hele den vestlige verden en epidemi av hjerte-karsykdom, og epidemien rammet Nord-Norge særlig hardt. Tromsøundersøkelsen ble initiert for å kartlegge årsakene til den høye dødeligheten av hjerte- og karsykdom, overvåke risikofaktorer og forebygge sykdom (1). Gjennom syv datainnsamlinger er studien gradvis utvidet til å omfatte en rekke andre folkesykdommer som diabetes, lungesykdom, kreft, blodpropp, beinskjørhet og brudd, muskel-skjelettsykdommer, aldring og demens, kronisk smerte, psykiske plager, kronisk nyresykdom m. m.

Tromsøundersøkelsens datamateriale

Den første datainnsamlingen ble gjennomført i 1974 og omfattet kun menn, kvinnene kom med fra andre runde i 1979. Mer enn 45 000 Tromsøværinger har deltatt minst en gang, 18 510 har deltatt tre eller flere ganger, 1236 kvinner har deltatt samtlige seks ganger og 737 menn har deltatt samtlige sju ganger. Høyt oppmøte, den lange tidsaksen og dataomfanget fra sju repeterte målinger gjør kohorten til et unikt og ettertraktet datagrunnlag for forskning.

Fra 1994 (Tromsø 4) ble studien utvidet til å omfatte ultralydundersøkelse av hjerte, hovedpulsåre, og halspulsåre samt måling av beintetthet. Omfanget av kliniske undersøkelser er suksessivt utvidet i påfølgende datainnsamlinger. I tillegg til de kliniske undersøkelsene, har Tromsøundersøkelsen en omfattende samling av data fra spørreskjema, biologiske prøver fra blod, urin, avføring og spytt, og måling av høyde, vekt, blodtrykk, hofte- og livvidde (se datapresentasjon på nett).

Årlige oppkoblinger til dødsårsak– og kreftregisteret i tillegg til lokale endepunktregistre for kardiovaskulær sykdom (hjerteinfarkt, atrieflimmer, hjerneslag, trombose), brudd og diabetes gjør det mulig å følge sykdomsutvikling i befolkningen. Mellom de store tversnittsundersøkelsene hvert 7.-8. år pågår det oppfølgingsstudier der observasjoner og hypoteser fra undersøkelsene følges opp i kliniske studier, og med deltakere rekruttert på grunnlag av funn i Tromsøundersøkelsen.

Kohorten er et viktig utgangspunkt for klinisk forskning, og det samarbeides tett med fagmiljø ved universitetssykehuset i Nord Norge (UNN). Tromsøundersøkelsen er utgangspunkt for en rekke understudier og fremragende forskningsmiljøer; K.G Jebsen TREC senter for tromboseforskning, Tromsø Pain Study, Tromsø Brain and Heart Study, Tromsø Eye Study, Tromsø Staph and Skin Study, Tromsø Lung Study, Tromsø Study Clinical Cancer research, Tromsø Dementia Study, Renal Iohexol Clearance Survey (RENIS), og Tromsø Osteoporosis Study. Den store samlingen av kliniske data gjør Tromsøundersøkelsen særlig egnet for forskning og kompetansebygging i spesialist- og primærhelsetjenesten, og leger står bak mer enn halvparten av de over 130 avlagte doktorgradsarbeidene som benytter data fra Tromsøundersøkelsen.

Gjennom Fit Futures har Tromsøundersøkelsen den mest omfattende oppfølgingsundersøkelsen av ungdom i Norge, gjennomført i to runder med spørreskjema, fysiologiske målinger, biologiske prøver, og kliniske undersøkelser. En tredje oppfølging inn i tidlig voksen alder planlegges gjennomført i 2020.

Tromsø 7

Den sjuende datainnsamlingen (Tromsø 7) ble gjennomført i 2015-16 og er den mest omfattende til nå. Alle innbyggere i Tromsø kommune som var 40 år eller eldre ble invitert (32 600), og 21 083 møtte (65%). Tromsø 7 omfatter mer enn 50 forskningsprosjekter med prosjektledere fra UiT, Folkehelseinstituttet (FHI), Oslo universitetssykehus, London School of Hygiene and Tropical Medicine m. fl. Datainnsamlingen favner hjerte- og karsykdom, kreft, diabetes, lungesykdom, fysisk aktivitet og kosthold, kognitiv funksjon, aldring og demens, psykisk helse, rus, munn- og tannhelse, kronisk smerte, antibiotikaresistens, bruk av helsetjenester m.m.

Tromsøundersøkelsen	1974	1979-80	1986-87	1994-95	2001-02	2007-08	2015-16
Oppmøteprosent	74%	78%	75%	72%	79%	66%	65%
Antall deltakere	6595	16 221	21 826	27 158	8 130	12 982	21 083

Fit Futures	2010-11	2012-13
Oppmøteprosent	93%	77%
Antall deltakere	1038	870

Figur 1: Tromsøundersøkelsen og oppmøte med repeterte målinger siden 1974

Utvikling av hjerte- og karsykdom

Tromsøundersøkelsen viste at årsaken til den høye dødeligheten av hjerte- og karsykdom i regionen kunne tilskrives høyt nivå av «de tre store» risikofaktorene; røyking, kolesterol og blodtrykk. Siden 1970-tallet har vi sett betydelig nedgang i nivået av alle tre risikofaktorer. Hjerte- og kardødeligheten har falt, og Nord Norge er nå på samme nivå som resten av Norge. Analyser fra Tromsøundersøkelsen viser at dødelighetsutviklingen av hjerteinfarkt drives av nedgang i forekomsten av infarkt og plutselig død utenfor sykehus, og ca. to tredjedeler kan tilskrives reduksjon i røyking, kolesterol og blodtrykk (2). Preliminære analyser fra Tromsø 7 viser fortsatt reduksjon av røyking, kolesterol og blodtrykk, mens vekten fortsatt øker (Figur 2), og mest i de yngre aldersgruppene. Utviklingen av uoppdaget diabetes type 2 følges opp, og foreløpige analyser tyder på at forekomsten er lavere enn forventet. I forlengelsen av Tromsø 7 er det også gjennomført en intervensjon rettet mot personer som fikk avdekket høy risiko for hjerte- og karsykdom (3) i Tromsø 7. Resultatene analyseres nå og intervensjonen planlegges testet i en fullskala randomisert kontrollert studie.

Etter introduksjon av ultralydundersøkelser i 1994 har det vært tungt forskningsfokus på ateroskleroseutvikling i ulike deler av kartreet. Retinal fotografi ble introdusert i Tromsø 6 og er senere videreført, og etter Tromsø 7 er det gjort MR-angiografi av 1800 personer for å undersøke aterosklerose i hjernens blodkar. Nyrestudien RENIS, som også har utgangspunkt i Tromsøundersøkelsen, utforsker sammenhengen mellom nyrefunksjon og sykdom i normalbefolkningen, med særlig fokus på aldring. Det planlegges nå en tredje oppfølgingsstudie (RENIS 3) av 1600 personer for å undersøke sammenhengen mellom aldersrelatert fall i nyrefunksjon og sammenheng med hjerte-karsykdom og andre aldringsmarkører. Denne studien er den største populasjonsstudien som har målt nyrefunksjonen nøyaktig med iohexol-clearance. Resultatene tyder på at det aldersrelaterte fallet i nyrefunksjon er mer et uttrykk for aldring enn for sykdom. RENIS 3 vil undersøke sammenhengen mellom nyrefunksjon og andre aldringsmarkører.

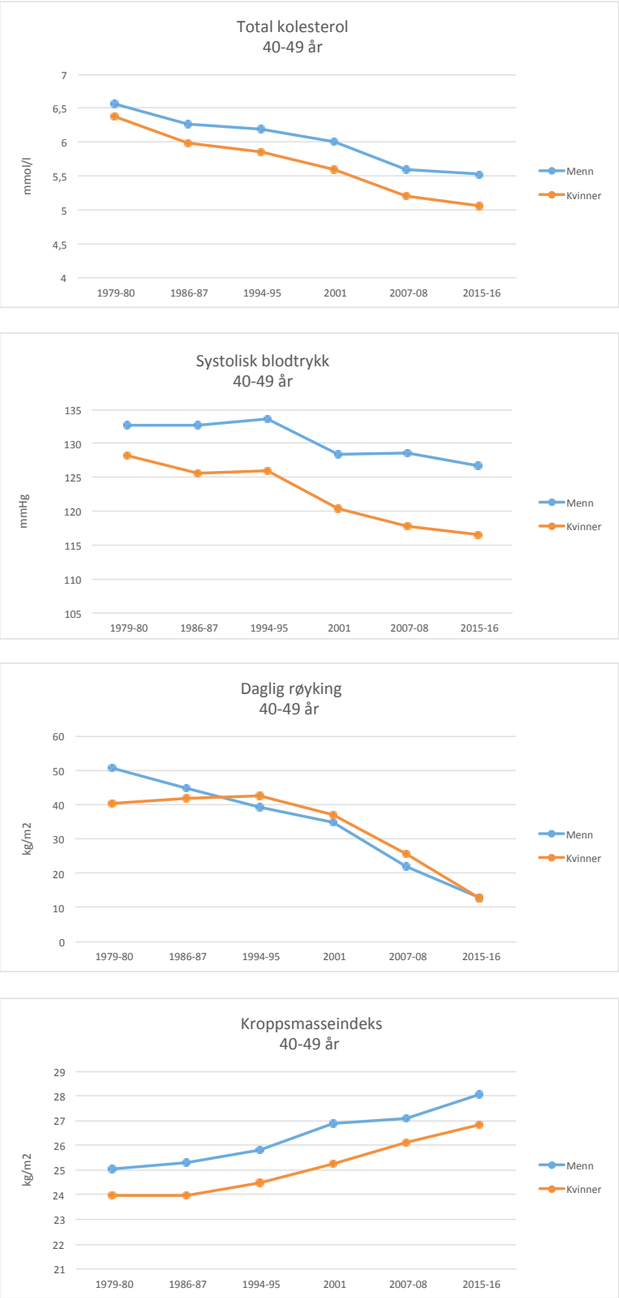
Den høye aktiviteten som involverer befolkningen også mellom tverrsnittsundersøkelsene, bidrar til stor oppslutning om Tromsøundersøkelsen og derigjennom høyt oppmøte og representative data.

Etterspurt forskningsressurs

Avanserte kliniske undersøkelser utgjør et særskilt etterspurt datagrunnlag for forskning. Ultralyd av hjerte og halspulsåre og andre bildediagnostiske undersøkelser står sentralt i et omfattende samarbeid med London School of Hygiene and Tropical Medicine og FHI, samt russiske forskere, knyttet til den store utbredelsen av hjerte- og karsykdom i Russland. Målet med den sistnevnte studien er å fremskaffe ny kunnskap om hjerte- og karsykdom, som kan forklare årsakene til at hjertedødeligheten i Russland er fire ganger høyere enn i Norge, og derigjennom bidra til forebyggende tiltak. Tromsøundersøkelsen deltar i flere nasjonale konsortier som tilrettelegger norske helseforskningsdata, i tillegg til utstrakt forskningssamarbeid nasjonalt og internasjonalt. Det internasjonale fokuset vil styrkes fremover for å sikre enda bedre internasjonal utnyttelse av helsedata.

Tromsøundersøkelsen er

- en felles forskningssatsing på UiT Norges arktiske universitet, universitetssykehuset Nord Norge (UNN) og i Helse Nord RHF
- finansiert av UiT, Helse Nord, Troms fylkeskommune og Helse- og omsorgsdepartementet
- forankret på Institutt for samfunnsmedisin ved UiT Norges arktiske universitet
- beskrevet her: https://uit.no/forskning/forskningsgrupper/gruppe?p_document_id=367276



Figur 2: Endring i kardiovaskulære risikofaktorer blant 40-49-åringer i Tromsøundersøkelsen 1979-2016

Alle forskere tilknyttet institusjoner med forskningskompetanse kan søke om tilgang til data fra Tromsøundersøkelsen.

Sikker lagring av helsedata

Tromsøundersøkelsen har nærmere 1 million biologiske prøver lagret i Biobanken ved det Helsevitenskapelige fakultet. Forskningsdata er lagret i databasesystemet EUTRO (Epidemiologiske Undersøkelser i TROmsø) på sikker server ved UiT. IT-løsningen gir komplett, lovpålagt oversikt over innsamlede helsedata, biologisk materiale og prosjektinformasjon. Løsningen har fått svært god vurdering av Datatilsynet og fyller kravene i den nye personvernforordningen (GDPR).

Tromsøundersøkelsen har konsesjon som helseregister og driften av undersøkelsen omfatter bl.a. kontinuerlig kvalitetskontroll og sikker lagring av data og biologiske prøver, innhenting og validering av endepunktdata fra nasjonale og egne sykdomsregistre, forvaltning av forskningskontrakter og avtaler, utlevering av data til forskningsprosjekt, medlemskap og representasjon i nasjonale og internasjonale infrastruktur- og forskningsnettverk, og samfunnskontakt.

Folkehelseoppdraget

Tromsøundersøkelsens formål er å drive forskning og formidling til det beste for folkehelsen ved å studere årsaker og risikofaktorer, samt legge til rette for forebygging og bedre behandling av sykdom I de senere årene har økt finansiering gitt rom for en mer utadvendt rolle i folkehelsearbeidet, og tettere samarbeid med kommuner, fylkeskommuner, nasjonale og internasjonale helsemyndigheter.

Data fra Tromsøundersøkelsen brukes i stor grad som grunnlag for oversikt over helse og levekår i befolkningen, og det samarbeides tett med FHI. Eksempelvis er betydelige data fra Tromsø 6 (2007-8), Tromsø 7 (2015-16) og ungdomsundersøkelsen Fit Futures 1-2 levert til det nasjonale samarbeidet om ikke-smittsomme sykdommer (Non-Communicable Diseases, NCD), og til det internasjonale sykdomsbyrde-prosjektet Global Burden of Disease, (GBD). Data utleveres jevnlig til andre nasjonale og internasjonale myndigheter og forskere, media og befolkningen for øvrig.

Tromsøundersøkelsen gir også individuelt grunnlag for forebygging ved at deltakerne får tilbakemelding om egne måleresultater og risiko for sykdomsutvikling samt anbefalinger til forebyggende helseatferd i tråd med nasjonale retningslinjer.

Strategisk satsing ved UiT Norges arktiske universitet

Tromsøundersøkelsen er utgangspunkt for en stor strategisk, interfakultær forskningssatsing ved UiT Norges arktiske universitet hvor ny teknologi og tettere samarbeid med samfunnsvitenskapelige miljøer står sentralt.

Digitalisering og ny teknologi

Endringer i samfunnet med økt digitalisering, en aldrende befolkning og skjerpede personvernhensyn krever nytenkning både med tanke på datainnsamling og kommunikasjon med forskningsdeltakere og befolkningen forøvrig. Ny teknologi er også en nøkkel for å imøtegå synkende oppmøte i befolkningsundersøkelser, og for å utnytte resultater fra undersøkelsen til innovative og samfunnsnyttige formål. Et eksempel er utnyttelsen av lungelydsdata fra Tromsø 7 til utvikling av opplærings- og analyseverktøy for diagnostisering av lungelyder, til bruk i undervisning og etter hvert også kommersiell bruk. Tromsøundersøkelsen vil derfor styrke innsatsen i skjæringspunktet mellom e-helse og medisinsk/epidemiologisk helseforskning og teknologi hvor potensialet for innovasjon og samarbeid mellom FoU aktører og næringsliv er betydelig.

Barne- og ungdomshelse

For å forstå utviklingen av helse gjennom hele livsløpet er det besluttet å utvide Tromsøundersøkelsen til en livsløpsstudie ved å inkludere barn. «Tromsøundersøkelsens barn» har fokus på psykisk helse og trivsel, sosiale relasjoners betydning for helse, og innsamling av data v.h.a. mobilapplikasjoner. Studien planlegges i samarbeid med fagmiljøer ved UiT, UNN, FHI, OsloMet (Ungdata), kommunehelsetjenester og fylkeskommuner m.fl.

Andre data i nordområdene

Tromsøundersøkelsen vil, i samarbeid med FHI, ta et større ansvar for å gjøre andre data om helse og levekår i nordområdene tilgjengelig for forskning (Finnmarksundersøkelsene, Fylkesundersøkelsene i Nordland m.fl.). Data skal harmoniseres og lagres i databasesystemet EUTRO. En sammenstilling av datamaterialene vil gjøre det betydelig enklere for forskere, forvaltning og helsemyndigheter å nyttiggjøre seg data fra disse befolkningsundersøkelsene.

Sosial ulikhet i helse

Norge er et velstående land med gjennomgående god folkehelse og høy levealder, men erfarer tross dette økende sosial ulikhet i helse. De som har lang utdanning og god økonomi, lever lengre og har bedre helse enn de som har kortere utdanning og dårligere økonomi. Kvinner med lav utdanning ligger etter menn m.h.t. nedgang i hjerte- og karsykdom.
I samarbeid med samfunnsvitenskapelige forskere, vil vi lenke Historisk befolkningsregister til Tromsøundersøkelsen på individnivå, og sammenstille med data på kommunenivå for å fremskaffe kunnskap som skal bidra til å forklare og utjevne helseforskjeller.

Referanser

1. Jacobsen BK, Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njølstad I. Cohort profile: the Tromso Study. International journal of epidemiology. 2012;41(4):961-7.
2. Mannsverk J, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Lochen ML, Rasmussen K, Thelle DS, et al. Trends in Modifiable Risk Factors Are Associated With Declining Incidence of Hospitalized and Nonhospitalized Acute Coronary Heart Disease in a Population. Circulation. 2016;133(1):74-81.
3. Selmer R, Igland J, Ariansen I, Tverdal A, Njølstad I, Furu K, et al. NORRISK 2: A Norwegian risk model for acute cerebral stroke and myocardial infarction. European journal of preventive cardiology. 2017:2047487317693949.

Tromsøundersøkelsens rolle kan oppsummeres

- Nasjonal og internasjonal forskningsressurs
- Folkehelsebarometer – kartlegger risikofaktorer og sykdom
- Fremskaffer grunnlag for endringer i levevaner og helseatferd
- Verktøy for målrettet planlegging og forebygging
- Bidrar til økt kompetanse og bedre pasientbehandling

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.

forxiga (dapagliflozin)

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 «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 CICR <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 405,70. 98 stk. (blister) kr 1329,20. ***10 mg:*** 28 stk.[1] (blister) kr 428,70. 98 stk.[1] (blister) kr 1338,70.

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: 01.03.2018

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-3885-04-18-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®

– når metformin ikke er nok, eller som tillegg til andre glukosereduserende legemidler[2]

HbA$_{1c}$ ↓[3]

YTTERLIGERE EGENSKAPER:

Vekt ↓*[3]

Blodtrykk ↓*[3]

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

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

NO-3885-04-18-FO

AstraZeneca

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

Nye diabetesmedikamenter, hva bør den generelle indremedisineren vite

Medikamentell behandling av diabetes type 2 har vært gjennom en rivende utvikling de siste 5-10 år. Som et resultat av det amerikanske Food and Drug Administration (FDA) sitt krav fra 2008 om at alle nye diabetesmedikamenter skal kunne dokumentere kardiovaskulær sikkerhet, kommer stadig ny kunnskap som bidrar i dagens anbefalinger av medikamentell behandling. Artikkelen tar for seg siste nytt innenfor anbefalt behandling, hvordan man best mulig kan skreddersy diabetesbehandlingen for hver enkelt pasient med type 2 diabetes og bygger hovedsakelig på Nasjonal retningslinje for diabetes som ble lansert høsten 2016 (1).

Sondre Meling, overlege, endokrinologisk seksjon, Stavanger Universitetssykehus

Sondre Meling

Innledning

Forebygging av hjerte- og karsykdom står sentralt i behandlingen av diabetes type 2. Risikoen for å dø av hjerte- og karsykdom hos diabetikere er økt i forhold til resten av befolkningen og kardiovaskulær død er fortsatt den vanligste årsaken til tidlig død hos pasienter med diabetes type 2 (2).

Tradisjonelt har medikamentell behandling av diabetes type 2 vært bruk av metformin som førstevalg og enten sulfonylureapreparat (SU) eller insulin som andrevalg. Dette var også anbefalingene i de norske retningslinjene fra 2009 (3).

Dokumentasjonen på bruk av metformin som førstevalg er hovedsakelig hentet fra studien UKPDS. Den viste at bruk av metformin gir redusert død og kardiovaskulær mortalitet hos overvektige med diabetes type 2 og mindre vektøkning og hypoglykemi enn insulin og SU. Gruppen som fikk metformin utgjorde imidlertid kun 342 pasienter, mens 951 kontroller fikk insulin eller SU (4). Den ble også utført i en tid hvor bruken av ACE-hemmere og statiner fortsatt ikke var utbredt. Det er senere gjort både metaanalyse (5) og Cochrane analyse (6), uten at data har vært gode nok til å konkludere med om metformin gir reduksjon av kardiovaskulær sykdom. SU medikamenter har i flere eldre studier, blant annet nevnte UKPDS, vist god blodsukkersenkende effekt og god effekt på mikrovaskulære diabeteskomplikasjoner, men har heller ingen god dokumentasjon for kardiovaskulær sykdom eller død (6).

Tabell 1 Vanligste medikamenter brukt i behandling av type 2 diabetes

Klasse	Virkestoff (navn på preparat)
Biguanider	Metformin (Metformin, Glucophage)
Sulfonylurea (SU)	Glibenklamid (Glibenclamid) Glipizid (Mindiab) Glimepirid (Glimepirid, Amaryl)
DPP-4 hemmere	Sitagliptin (Januvia) Vildagliptin (Galvus) Saksagliptin (Onglyza) Linagliptin (Trajenta)
GLP-1 analoger	Eksenatid (Byetta, Bydureon) Liraglutid (Victoza) Lixisenatid (Lyxumia) Dulaglutid (Trulicity)
SGLT-2 hemmere	Dapagliflozin (Forxiga) Empagliflozin (Jardiance)
Glitazon	Pioglitazon (Actos)
Insulin og analoger	Hurtigvirkende, middels lang virketid og langtidsvirkende
Kombinasjoner	Du vil i tillegg finne kombinasjonspreparater for de fleste kombinasjoner av diabetes type 2 medikamenter

I 2007 ble det publisert en metaanalyse som viste økt risiko for å utvikle hjerteinfarkt og en ikke signifikant økning i død av kardiovaskulær sykdom ved bruk av Rosiglitazon (Avandia) (7). Metaanalysen medførte at FDA krevde at alle «nye» medikamenter til behandling av diabetes må vise at de ikke gir økt risiko for å dø av hjerte-kar sykdom. De stilte også en del krav til design av studiene.

Kravet fra FDA har medført betydelig økt kunnskap og mange vil påstå at medikamentell behandling av diabetes type 2 har gjennomgått et paradigmeskifte de seneste årene.

Hovedgrupper og virkemåte

De viktigste medikamentgruppene finner du i tabell 1, sammen med de virkestoff og salgsnavn som foreløpig foreligger.

Virkemåte til de forskjellige diabetesmedikamentene baserer seg på kjente patofysiologiske prinsipper for diabetes type 2, se figur 1.

Metformin virker hovedsakelig ved å senke leverens mulighet for glukoneogenese og glykogenolyse, i tillegg vil man kunne få forsinket opptak av glukose i tarmen og økt perifer følsomhet for insulin.

SU-preparat stimulerer insulinsekresjonen via binding til ATP-avhengige kaliumkanaler i cellemembranen på betacellene i pancreas.

Inkretiner er hormoner som frigjøres fra tarmen når det tas opp karbohydrater og deles hovedsakelig opp i GLP-1 og GIP. Disse bidrar i hovedsak til å frigjøre insulin og hemme glukagon. GLP-1 analoger har samme virkning som kroppens GLP-1, mens DPP-4 hemmere senker nedbrytingen av kroppens GLP-1 og GIP, og gir lenger varighet av inkretinene.

Glitazoner gir økt insulinfølsomhet perifert.

SGLT-2 hemmere virker hovedsakelig ved å øke nyrenes utskillelse av glukose.

Nye studier gir økt kunnskap

De siste årene er det publisert flere resultat fra større studier vedrørende kardiovaskulær sikkerhet for diabetes medikamenter.

Deltakerne har vært pasienter med diabetes type 2 med kjent kardiovaskulær sykdom eller økt risiko for dette, og de fleste studiene har i hovedsak hatt et primært endepunkt i form av en tre-punkts MACE (major cardiovascular events) som inkluderer kardiovaskulær død, ikke fatalt hjerteinfarkt og ikke fatalt hjerneslag. Der man har valgt en fire-punkts MACE har man inkludert ustabil angina som endepunkt. I tillegg finnes det i de fleste studiene en del sekundære endepunkter, som blant annet hjertesvikt. Preparatene har hovedsakelig blitt testet mot placebo (8).

Her følger en oversikt over de viktigste studiene:

- SAVOR-TIMI-53 ble publisert i 2013 og omhandlet DPP-4 hemmeren Saxagliptin (Onglyza). Resultatene viste at preparatet ikke ga økning av tre-punkts MACE, men risikoen for innleggelse med hjertesvikt var noe økt (9).
- TECOS omhandlet DPP-4 hemmeren Sitagliptin (Januvia), publisert i 2015. Denne viste sikkerhet i forhold til aktuelle endepunkter uten økt risiko for innleggelse med hjertesvikt (10). Dette har ført til at sitagliptin er foretrukket DPP4-hemmer i nasjonal retningslinje (1).

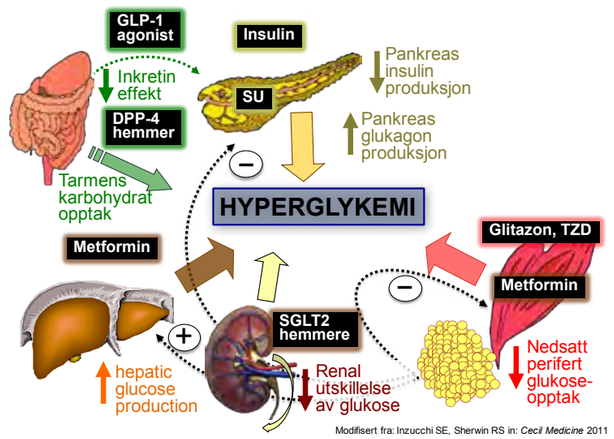
Noen studier har vist gunstig effekt på de aktuelle endepunktene. og størst oppmerksomhet har EMPA-REG-OUTCOME studien, som omhandler SGLT-2 hemmeren Empagliflozin, (Jardiance) fått (11). Publikasjonen fra 2015 viste at Empagliflozin reduserte de primære endepunktene, primært gjennom å redusere kardiovaskulær død. At dette skyldes reduksjon i blodsukker er lite sannsynlig da man allerede etter få uker i studien ser denne tendensen.

- Studien CANVAS/CANVAS-R, med SGLT-2 hemmeren canagliflozin, har vist liknende funn og resultatene tolkes i hovedsak som at effekten av SGLT-2 hemmerne på kardiovaskulære hendelser er en klasseeffekt (12). Canagliflozin er foreløpig ikke tilgjengelig i Norge og det er usikkert hvilken rolle det eventuelt vil få i retningslinjene etter at man i samme studie fant en økt risiko for amputasjon og frakturer.

Begge sistnevnte studier kunne også vise til redusert antall innleggelser med hjertesvikt i gruppen som fikk SGLT-2 hemmer.

- Også studier på GLP-1 analoger har vist lovende resultater, med reduksjon i kombinerte kardiovaskulære endepunkter for to av fire preparater. Av tilgjengelige preparat i Norge er det Liraglutid (Victoza) som har vist dette i LEADER-studien (13). Grunnet sprikende resultat for de forskjellige preparatene er det noe mer usikkert om resultatene også her tyder på en klasseeffekt for GLP-1 analoger.

Tabell 2 viser en oppsummering av kardiovaskulære sikkerhetsstudier som foreligger så langt. Både for liraglutide (LEADER) og empagliflozin (EMPA-REG-OUTCOME) tyder analyse av sekundære endepunkter på mindre utvikling av betydelig albuminuri ved bruk av disse medikamentene. Empagliflozin viste i tillegg mindre økning i kreatinin og mindre utvikling av terminal nyresvikt, men inkluderte ikke pasienter med



Figur 1: Virkningsmekanismer for de viktigste medikamentene til bruk ved diabetes type 2, basert på patofysiologiske mekanismer ved type 2 diabetes. (Modifisert figur basert på figur i Goldman Cecil medicin 2011 i kapittel om diabetes type 2 ved Inzucchi og Sherwin)

eGFR under 30, som studien for liraglutid gjorde (14,15).

Nye retningslinjer

Kapittelet i nasjonal retningslinje for diabetes som omhandler medikamentell behandling baserer seg i hovedsak på tidligere kunnskap, erfaring man har med medikamentene og de siste års studier. Metformin kommer både nasjonalt og internasjonalt fortsatt ut som førstevalg. Nytt i nasjonal retningslinje fra 2016, sammenliknet med 2009, er anbefaling rundt andrevalgs medikament.

Som man kan se av samme tabell 3 sidestiller man nå flere medikamentgrupper, og man deler også inn slik at man for hver medikamentgruppe vurderer fordeler og ulemper ut fra angitte kriterier.

Ved behov for et tredje medikament skal man hovedsakelig også velge fra angitte tabell. (Tabell 3)

Individuell tilpasning: Hva bør man ta hensyn til?

Det er i hovedsak fire momenter man må ta stilling til ved vurdering av diabetesmedikamenter:

1. ønsket reduksjon i HbA1c,
2. om ønsket reduksjon i vekt,
3. viktigheten av å unngå hypoglykemi og
4. komorbide tilstander.

Tanken er at man skal «skreddersy» behandling best mulig for hver enkelt pasient.

Ad ønsket reduksjon i HbA1c

I nasjonal retningslinje for diabetes anbefaler man nå «intensivert blodsukkersenkende behandling tilpasset den enkelte pasient». Det vil i praksis si mål for de fleste om HbA1c rundt 7% (53 mmol/mol), mens man hos dem med lang sykdomsvarighet, mye komorbiditet eller risiko for hypoglykemi, godt kan legge seg mellom 7-8 % (53-64 mmol/mol) (1).

Ved nyoppdaget diabetes type 2 der livsstilsintervensjon ikke gir tilstrekkelig effekt på blodsukker, er metformin førstevalg. Dersom maks dose metformin ikke gir ønsket HbA1c, bør man fortrinnsvis legge til et medikament som passer med ønsket blodsukkerfall. GLP-1 analoger og SU forventes å senke blodsukker noe mer enn DPP-4 hemmere og SGLT-2 hemmere. Alternativt kan man vurdere å legge til to medikament for bedre reduksjon av blodsukker.

Insulin står fortsatt som et alternativ ved valg av preparat etter metformin og vil hovedsakelig ha indikasjon dersom man ikke kommer i mål med ønsket HbA1c ved annen behandling eller dette er kontraindisert. Det anbefales da oppstart med basalinsulin til kveld. De fleste kan behandles med NPH-insulin (Insulatard, Humulin), men utvalgte pasienter kan ha nytte av langtidsvirkende analog, særlig ved nattlig hypoglykemi eller for kort virketid for NPH-insulin.
Et alternativ til medikamentene nevnt i tabell 3 er Pioglitazon, som virker godt ved høy insulinresistens.

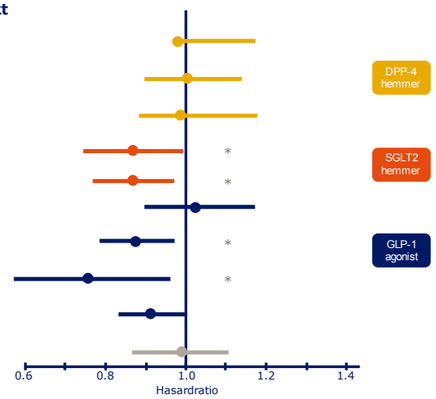
Ved høy HbA1c på diagnosetidspunkt kan man også vurdere å starte opp med to medikamenter allerede ved debut, i en del tilfeller må også oppstart med insulin vurderes, da gjerne NPH-insulin morgen og kveld.

Ad vektreduksjon

For de aller fleste med diabetes type 2 er vektreduksjon et mål. GLP-1 analog og/eller SGLT-2 hemmer er da gode andrevalg. For GLP-1 analoger forventes i snitt en vektreduksjon på 2-4 kg i løpet av 3-6 måneder, for SGLT-2 hemmere i snitt 2 kg i samme tidsrom. Basert på virkningsmekanisme framstår en kombinasjon av disse som gunstig, men sikkerhetsdata for dette er fortsatt noe mangelfull. Kombinasjonen er pr dags dato eneste for antidiabetika som ikke er godkjent for blåresept. For SU kan man forvente en vektøkning på 1-3 kg første året.

Kardiovaskulære sikkerhetsstudier innen T2D

Studie	Virkestoff	Legemiddel	Primært endepunkt
EXAMINE[1]	alogliptin	-	3P-MACE
SAVOR-TIMI-53[2]	saxagliptin	**Onglyza®**	3P-MACE
TECOS[3]	sitagliptin	**Januvia®**	4P-MACE
EMPA-REG[5]	empagliflozin	**Jardiance®**	3P-MACE
CANVAS[8]	canagliflozin	-	3P-MACE
ELIXA[4]	lixisenatid	**Lyxumia®**	4P-MACE
LEADER[6]	liraglutid	**Victoza®**	3P-MACE
SUSTAIN-6[7]	semaglutid	-	3P-MACE
EXSCEL[9]	exenatid QW	**Bydureon®**	3P-MACE
ACE[10]	acarbose	**Glucobay®**	5P-MACE



MACE, major cardiovascular event; *Superiority (p<0.05)
1. White *et al. N Engl J Med* 2013;369(14):1327–35; 2. Scirica *et al. N Engl J Med* 2013 Oct 3;369(14):1317–26;
3. Green *et al. N Engl J Med* 2015;16;373(3):232-42; 4. Pfeffer *et al. N Engl J Med* 2015 Dec 3;373(23):2247-57; 5. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117; 6. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827; 7. Marso SP et al. N Engl J Med. 2016 Sep 15; 8. Neal B et al. N Engl J Med. 2017 Jun 12; 9. Holman RR et al. N Engl J Med. 2017; 10. Holman RR et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017

Tabell 2 Oversikt over resultat fra kardiovaskulære studier inntil nylig publisert. Der kun angitt virkestoff og ikke legemiddel er preparatet fortsatt ikke tilgjengelig i Norge. (Tabell laget av Trond Methi, basert på angitte kilder, tillatelse til bruk innhentet fra Trond Methi)

Ad hypoglykemi

Dersom det er viktig å unngå hypoglykemi bør man vurdere alternativer til SU og insulin. Dette gjelder som oftest for pasienter med komorbid sykdom der det ansees viktig å unngå hypoglykemi, som for eksempel hjerte og karsykdom eller nyresvikt, eller rent praktisk der yrke innebærer spesiell risiko dersom alvorlig hypoglykemi. Man kan i slike tilfeller noen ganger bevisst legge seg noe høyere i HbA1c, med noe økt risiko for senkomplikasjoner, men for å minimere risikoen for hypoglykemi.

Ad komorbide tilstander

GLP-1 analoger og SGLT2-hemmere er vist gunstig med tanke på kardiovaskulære endepunkter og ett av disse bør inkluderes tidlig hos diabetikeren med kjent hjerte- og karsykdom. For tilgjengelige GLP-1 analoger gjelder dette foreløpig kun liraglutid. Vi venter fortsatt på studier for kardiovaskulære hendelser for pasienter uten kjent hjerte- og karsykdom fra før.

Dersom kjent hjertesvikt bør man unngå preparat som saxagliptin og pioglitazon (16) og heller velge empagliflozin, som ga mindre innleggelser for hjertesvikt (11).
Siste års studier tyder også på at man tidlig bør vurdere empagliflozin eller liraglutid for å forhindre progredierende albuminuri.

Den kanskje viktigste begrensende faktoren ved medikamenter brukt ved diabetes type 2 er nyrefunksjon. For oversikt viser jeg til tabell 4, men det er verdt å presisere at metformin i utgangspunktet ikke skal startes ved eGFR under 45 ml/min/1,73 m^2, men kan brukes i lav dose ned til verdi på 30. Ved eGFR <30 blir risikoen for laktacidose betydelig.

SGLT-2 hemmere er ikke anbefalt initiert ved eGFR under 60, kan brukes ned til eGFR på 45 dersom i bruk fra før, men dette er ut fra et perspektiv om at medikamentet da ikke lenger har blodsukkersenkende effekt. Det er også verdt å nevne at Victoza nå er godkjent brukt ned til eGFR på 15 (14).

Diabetesmedikamenter ved sykehusinnleggelse

Det finnes ingen råd i nasjonal retningslinje som forteller når man eventuelt bør legge inn pasienter med mistanke om nyoppdaget diabetes type 2. Ved Stavanger Universitetssykehus har vi sammen kommet fram til veiledende råd om å legge inn pasienter med fastende blodsukker over 20 mmol/L eller tilfeldig blodsukker over 30 mmol/L, men at man uansett i hvert tilfelle må vurdere i samråd med innleggende lege.

Ved kjent medikamentelt behandlet diabetes type 2 og innleggelse for annen tilstand må man alltid ta stilling til videre bruk av diabetes medikamenter.

Ved bruk av metformin bør man tenke på alle tilstander som kan bidra til laktacidose, som forverring av nyrefunksjon, dehydrering, tilstander med hypoxi, leversvikt og sepsis.
Man bør i tillegg vurdere å nulle metformin dersom planlagt undersøkelse

Blodsukkersenkende behandling ved diabetes type 2

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

Monoterapi	Metformin
Erfaring	Lang
Bivirkninger	Gastrointestinale/Laktacidose
Risiko for hypoglykemi	Lav
Vektpåvirkning	Nøytral/liten reduksjon
Redusert nyrefunksjon	Doseredukson ved eGFR < 45, seponeres ved eGFR < 30

Metformin + Kombinasjonsbehandling (andrevalgs-legemiddel)

	Pasient UTEN kjent hjerte- og karsykdom					Pasient MED kjent hjerte- og karsykdom	
Legemiddelklasse*	**Sulfonylurea**	**DPP-4-hemmer**	**GLP-1 analog**	**SGLT2-hemmer**	**Basalinsulin**	**SGLT2-hemmer**	**GLP-1 analog**
Erfaring	Lang	Middels	Kort	Kort	Lang	Kort	Kort
Bivirkninger	Få	Få	Kvalme, gastrointestinale	Genital infeksjon, dehydrering, ketoacidose?	Hypoglykemi, vektøkning	Genital infeksjon, dehydrering, ketoacidose?	Kvalme, gastrointestinale
Risiko for hypoglykemi	Moderat	Lav	Lav	Lav	Høy	Lav	Lav
Vektpåvirkning	Liten økning	Ingen	Moderat reduksjon	Moderat reduksjon	Moderat økning	Moderat reduksjon	Moderat reduksjon
Redusert nyrefunksjon	Forsiktighet ved eGFR < 30, se de ulike legemiddelomtaler i Felleskatalogen			Anbefales ikke ved eGFR < 60	Doseredukson kan være nødvendig	Anbefales ikke ved eGFR < 60	Forsiktighet ved eGFR < 30, se de ulike legemiddelomtaler i Felleskatalogen
Kommentar	Fortrinnsvis glimeperid	Velg et legemiddel som har dokumentert sikkerhet i langtidsstudier (fortrinnsvis sitagliptin)	Legemiddelgruppen er særlig egnet ved overvekt/fedme		Foretrukket ved behov for betydelig reduksjon av blodsukker	Velg et legemiddel som har dokumentert effekt på hjerte- og karhendelser Fortrinnsvis empagliflozin[1] eller liraglutid[2]	

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

*Se preparatomtale som gjelder for de enkelte legemidler. Det vises til Statens Legemiddelverks gjeldende refusjonsvilkår.
[1] Canagliflozin har vist liknende effekt [2] Langtidsvirkende eksenatid har vist liknende effekt

Forkortelser: **DPP** Dipeptidylpeptidase / **SGLT** Sodium glucose transporter / **GLP** Glukagonlignende peptid *Revidert 10.08.18*

Tabell 3. Blodsukkersenkende behandling ved diabetes type 2 etter de nye ferske anbefalingene.

> Det er i hovedsak fire momenter man må ta stilling til ved vurdering av diabetesmedikamenter; ønsket reduksjon i HbA1c, ønsket reduksjon i vekt, viktigheten av å unngå hypoglykemi og komorbide tilstander.

innebærer bruk av kontrastvæske og for dette bør det finnes retningslinjer ved alle sykehus.

Sulfonylurea har lang virkningstid og bør vurderes nullet om risiko for hypoglykemi, mens de andre preparatene bør vurderes nullet hovedsakelig ved komorbide tilstander som kan forverres på grunn av kjente bivirkninger av preparatene.
SGLT-2 hemmere bør seponeres dersom diabetisk ketoacidose, mens saxagliptin og pioglitazon bør seponeres dersom hjertesvikt.
Ved nulling av antidiabetika må behandlingen ofte erstattes med insulin.

Oppdatering av retningslinjene, hva kan vi forvente oss?
Med web-baserte nye nasjonale retningslinjer ligger det til rette for at retningslinjene oppdateres jevnlig ut fra ny kunnskap.

American Diabetes Association, ADA, har nylig kommet med nye anbefalinger hvor siste års studier i enda større grad er tatt hensyn til, spesielt når det gjelder anbefaling av andre-valgs medikament ved kjent hjerte- og karsykdom og nefropati. Tabell 5 oppsummerer noen fordeler og ulemper ved de forskjellige medikamentgruppene ut fra nyere studier.»

Man forventer at en oppdatering av norske anbefalinger også sterkere vil anbefale spesifikt andre-valgs medikament, blant annet ut fra komorbiditet, spesielt ved kjent kardiovaskulær sykdom og/eller diabetes nefropati.

Det finnes også etter hvert nye kombinasjonspreparater med god dokumentasjon, som for eksempel kombinasjonen av insulin degludec og liraglutid, Xultophy (18) og kombinasjonen linagliptin og empagliflozin, Glyxambi (19), som foreløpig ikke nevnes spesifikt i retningslinjene.

Flere studier pågår hvor man venter spent på utfallet:

Mer bekreftelse på om reduksjon i kardiovaskulær død er en klasseeffekt for SGLT-2 hemmere får man gjerne når DECLARE-studien, som omhandler SGLT-2 hemmeren Dapagliflozin (Forxiga), publiseres, forhåpentlig i løpet av 2019. I motsetning til EMPA-REG-OUTCOME, der 99% av deltakerne hadde kjent kardiovaskulær sykdom, har her kun 40 % av deltakerne kjent kardiovaskulær sykdom, mens de resterende 60 % av deltakerne kun har økt kardiovaskulær risiko. Studien vil derfor kunne bidra til svar på om SGLT2-hemmerne også har forebyggende effekt på kardiovaskulære hendelser hos dem uten kjent kardiovaskulær sykdom fra før. Foreløpig har to av fire GLP-1 analoger vist å kunne gi redusert kardiovaskulær sykdom og død. I REWIND studien får vi se effekten av en femte, Dulaglutid (Trulicity).

Som nevnt tidligere er kombinasjonen av GLP-1 analog og SGLT-2 hemmer foreløpig eneste kombinasjon som ikke er godkjent for blåresept ordningen. Dette kommer hovedsakelig av manglende sikkerhetsdata, men en studie er allerede publisert (20) og flere andre er på trappene, slik at også dette trolig vil nevnes mer spesifikt i retningslinjene etter hvert.

Videre blir det også spennende å se svar på studier som er startet på SGLT-2 hemmere i forhold til kardiovaskulære endepunkter hos pasienter med hjertesvikt, både med og uten bevart ejeksjonsfraksjon, og med og uten kjent diabetes. I tillegg kommer studier på disse medikamentene i forhold til bruk ved kronisk nyresvikt og utvikling av dette, både hos diabetikere og ikke-diabetikere.

En studie som sammenlikner linagliptin med glimepirid ventes også svar på snarlig og kanskje får vi endelig bedre svar på hvordan SU-preparat påvirker harde endepunkter.

Framtidige studier vil trolig innebære lenger varighet, populasjoner med lavere risiko for hjerte-kar sykdom og mer standardiserte protokoller som det er lettere å sammenlikne. Man får også trolig flere head to head studier der forskjellige medikamenter sammenliknes direkte (8).

Det vil utvilsomt bli spennende å følge utviklingen også de nærmeste årene, og forhåpentligvis vil det bidra til at hver enkelt pasient får en best mulig behandling for sin diabetes type 2.

Den generelle indremedisiner og spesialister i andre grenspesialiteter vil i sin hverdag stort sett daglig møte pasienter med diabetes, og da spesielt diabetes type 2. Til enhver tid vil rundt 15-20 % av inneliggende pasienter på et sykehus ha kjent eller ikke erkjent diabetes (21).

Å fange opp flest mulig, for eksempel ved å ta en HbA1c på alle pasienter med hjerteinfarkt eller bare å måle HbA1c hos pasienter med kjent diabetes, kan bidra til en bedre behandling for den enkelte pasient.
Takk til kollegaer Siri Carlsen og John Cooper for gode innspill

Interessekonflikter:
Holdt foredrag i regi av Boeringer Ingelheim, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi

Artikkelteksten ble i utgangspunktet skrevet like før de nyeste ferske anbefalinger, men at vi har valgt å inkludere den nye anbefalingen i tabellform (tabell 3).

Antidiabetika og nedsatt nyrefunksjon		eGFR (ml/min/1.73m²)					
Klasse	**Virkestoff**	**>90** Normal	**90-60** Lett nedsatt	**60-45** Moderat nedsatt	**45-30** Moderat nedsatt	**<30** Alvorlig nedsatt	**ESRD** Terminal nyresykdom
Biguanid	Metformin	Max 3000 mg	Max 3000 mg	Dosejustering (max 2000 mg)	Dosejustering (max 1000 mg)		
Sulfonylurea	Glimepirid, Glibenklamid, Glipizid						
DPP-4-hemmere	Linagliptin (Trajenta)	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
	Sitagliptin (Januvia)	100 mg	100 mg	100 mg	50 mg	25 mg	25 mg
	Vildagliptin (Galvus)	50 mg x2	50 mg x2	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
	Saxagliptin (Onglyza)	5 mg	5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	
GLP-1-analoger	Liraglutid (Victoza)	1.2-1.8 mg	1.2-1.8 mg	1.2-1.8 mg	1.2-1.8 mg	1.2-1.8 mg	
	Dulaglutid (Trulicity) (ukentlig)	0.75/1.5 mg	0.75/1.5 mg	0.75/1.5 mg	0.75/1.5 mg	0.75/1.5 mg	
	Exenatid (Byetta)	10 µg x2	10 µg x2	Forsiktighet	Forsiktighet		
	Exenatid ukentlig (Bydureon)	2 mg i uken	2 mg i uken				
	Lixisenatid (Lyxumia)	20 µg	20 µg	20 µg	20 µg		
Glitazon	Pioglitazon (Actos)						
SGLT-2-hemmer	Empagliflozin (Jardiance)	10-25 mg	10-25 mg	Ikke start ved eGFR<60			
	Dapagliflozin (Forxiga)	10 mg	10 mg				
Insulin	Insulin		Insulinbehovet kan være redusert. Blodglukosekontrollen må intensiveres og insulindosen justeres individuelt.				

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

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

Tabell 4 Diabetes medikamenter og nedsatt nyrefunksjon. (Original tabell laget av Trond Methi, oppdatert etter tillatelse fra Trond Methi.) Kilder: SPC tekster, Statens Legemiddelverk

Tabell 5: Fordeler og ulemper, hva bør man ta hensyn til når man velger medikament. (Tabellen er modifisert på tabell fra litteratur referanse nr. 17.)

Medikament	Blodsukker-senkende effekt	Hypo-glykemi	Påvirkning på vekt	Iskemisk hjerte sykdom	Hjertesvikt	Bevaring av nyre-funksjon	Kostnad	OBS
Metformin	Høy	Nei	Nøytral (mulig nedgang)	Potensielt fordel	Nøytral	Nøytral	Lav	- GI-bivirkn. - laktacidose - B12 mangel
SGLT-2 hemmere	Moderat	Nei	Nedgang	Fordel (empaglfl., canaglifl.)	Fordel (empaglfl., canaglifl.)	Fordel (empaglfl., canaglfl.)	Høy	- Genitourinale infeksjoner - ketoacidose - amput. og frakt. (canagl.
GLP-1 analoger	Høy	Nei	Nedgang	Fordel (liraglutid) Ellers nøytral	Nøytral	Fordel (liraglutid)	Høy	- GI bivirkn. pankreatitt? - tumor thyr?
DPP-4 hemmere	Moderat	Nei	Nøytral	Nøytral	Potensiell risiko (saxagl/alogl)	Nøytral	Høy	- GI bivirkn. - pankreatitt? - leddsmerte
Glitazoner	Høy	Nei	Økning	Potensielt fordelaktig (pioglitazon)	Økt risiko (pioglitazon)	Nøytral	Lav	- Frakturer - ødem
SU	Høy	Ja	Økning	Nøytral	Nøytral	Nøytral	Lav	- Hypoglykemi
Insulin	Høyest	Ja	Økning	Nøytral	Nøytral	Nøytral	Lav/høy	- Hypoglykemi

Referanser

1 Helsedirektoratet, Nasjonal faglig retningslinje for diabetes.https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes
2 Rawshani A, Rawshani A, Frantzen S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. N Eng J Med. 2017;376:1407-18
3 Helsedirektoratet, Nasjonal faglig retningslinje for forebygging, diagnostikk og behandling av diabetes» fra 2009.
4 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) Lancet 1998 352(9131):854–65
5 Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et. al. Comparative Effectiveness and Safety of Medications for Type 2 Diabetes: An Update Including New Drugs and 2-Drug Combinations. Annals of Internal Medicine 2011; 154(9): 602-613
6 Hemmmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes (Review). The Cochrane Library 2013, Issue 11.
7 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007 Jul 5;357(1):100.
8 Cefalu, WT, Sanjay K, Gerstein HC, et al. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors Expert Forum. Diabetes Care 2018;41: 14-31
9 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-26
10 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-42
11 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28
12 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:644-57
13 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311-22
14 Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes N Engl J Med 2017 Aug 31;377(9):839–48.
15 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-34
16 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovaskular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. Lancet. 2005 Oct 8 ;366 (9493):1279-89
17 Position Statements 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018 American Diabetes Association, Diabetes Care 2018 Jan; 41(Supplement 1): S73-S85.
18 Lingvay I, Perez Manghi F, Garzia-Hernandez P, et al. Effect of Insulin Glargin Up-Titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. JAMA 2016.Mar 1;315(9):898-907
19 DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al, Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. Diabetes Care 2015 Mar 38 (3): 384-93
20 Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patiens with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicenter, double blind, phase 3, randomized controlled trial, The Lancet Diabetes and endocrinology. 2016;4 (12): 1004-16.
21 Julsrud TB, Tazmini K, Sundnes MJ og Sharma A: Nasjonal Veileder i Endokrinologi, "Behandling av blodsukker i sykehus" Dato publisert: 07.03.2018

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 bevissthet, 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*
T89	Diabetes type 1	-
T90	Diabetes type 2	-
W85	Svangerskapsdiabetes	-

ICD		*Vilkår nr*
E10	Diabetes mellitus type 1	-
E11	Diabetes mellitus type 2	-
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

Velkommen til Indremedisinsk høstmøte

18.–19. oktober 2018
Kl 09.00-16.00 begge dagene
Hotel Bristol, Kristian IV gate

- Faglig påfyll
- Akutt indremedisin og intensivmedisin
- Alle indremedisinske subspesialiteter
- 15 tellende kurstimer i indremedisin og allmennmedisin
- Gratis lunsj

Vi ønsker med dette velkommen til årets faglige oppdatering i generell indremedisin. I år som i fjor er høstmøtet på Hotel Bristol, sentralt i Oslo. Etter tidligere tilbakemeldinger starter vi litt senere, slik at det blir greiere å reise inn til byen før møtestart. Møtestart er kl 09.00 begge dagene.

I disse tider, når spesialistutdanningen nærmest er blitt et studium i seg selv, forsøker vi å lage et møtepunkt med et bredt indremedisinsk miljø. Vi håper at programmet gjenspeiler dette, og vi har derfor inviterert foredragsholdere fra alle indremedisinske spesialiteter. Indremedisinsk høstmøte er et nasjonalt møte, og ambisjonen er å rekruttere foredragsholdere og møtedeltakere fra hele landet. I praksis er dette utfordrende, men vi håper å kunne dekke store deler av landet.

Torsdag er det foredrag rundt et sentralt tema: "Akutt- og intensivmedisin". Vi møter kritisk syke pasienter i akuttmottakene og på de medisinske overvåkningsavdelingene. Faget er i stadig utvikling, og denne dagen får man mulighen til å oppdatere seg på både nye og kjente problemstillinger innen akuttmedisinen.

Fredagen er som tidligere forbeholdt nyheter fra de ulike grenspesialitetene. De tradisjonelle 8 grenene er invitert til å presentere høyaktuelle saker fra sitt eget fag. Det kan være nye retningslinjer, behandlingsmetoder eller andre spennende nyvinninger innenfor de ulike fagfeltene.

Etter det faglige programmet er over på torsdag, ønsker Høstmøtekomiteen og «Norske Yngre Indremedisinere» (NYI) velkommen til et uformelt treff i Bristol grill, med mat og drikke. Møtet er åpent for alle leger i spesialisering. Programmet er ganske løst. Det vil bli gitt en status på utdanningen av indremedisinere i Norge. Men utover det, er tanken at dette blir en mulighet til å treffe kolleger i spesialisering i indremedisin.

Indremedisinsk høstmøte skal være en arena for faglig "påfyll" og hyggelig sosialt samvær med kolleger fra hele landet. Drømmen er at representanter fra alle landets sykehus og helseregioner møtes på Hotel Bristol i Oslo i uke 42 – hvert år. Hold av datoene – høstmøtet kommer til å være i uke 42 hvert år.

Husk at både indremedisinere og allmennmedisinere får 15 tellende kurstimer ved å delta på hele høstmøtet!

Vi ønsker dere alle hjertelig velkommen, både spesialister, leger i spesialisering og allmennmedisinere! Det er ingen påmelding, men vi vil be om en slags påmelding til arrangementet for leger i spesialisering på torsdag ettermiddag, for å beregne mat.

Vennlig hilsen Høstmøtekomitéen,

Trond Vartdal, Cecilie H. Nordmo og Maya Bass

Torsdag 18. oktober

Tema: Akutt indremedisin og intensivmedisin

Tid: 09.00-16.00
Lunsj: 13.00-13.45
Kveldsarrangement for leger i spesialisering (LIS): 16.00-18.00

Foredrag:

Tid	Navn, arbeidssted	Tittel
0900-0905	Maya Bass, Trond Vartdal	Velkommen
0905-0945	Øyvind Lie, OUS Rikshospitalet	Hjertestans hos idrettsutøvere
0945-1025	Sigrid Beitland, OUS Ullevål	Intensivbehandling av sepsis
1025-1040	PAUSE	
1040-1120	Steinar Skrede, Haukeland sykehus	Empirisk antibiotikabehandling i en tid med økende resistens
1120-1135	PAUSE	
1135-1215	Anders Jørgensen, OUS Rikshospitalet	Endokrin svikt ved immunterapi
1215-1250	Dag Jacobsen, OUS Ullevål	Forgiftninger
1250-1340	LUNSJ	
1340-1410	Dag Jacobsen, OUS Ullevål	Akuttmedisin og mottaksmedisin – ny medisinsk spesialitet
1410-1450	Hege Ihle-Hansen, OUS Ullevål og Guri Hagberg, Bærum sykehus	Akutt hjernesla4
1450-1500	PAUSE	
1500-1535	Håvard Sæverud, OUS Ullevål	NIV ved akutt på kronisk respirasjonsvikt
1535-1615	Knut-Erik Hovda, OUS Ullevål	Metabolsk acidose og toksiske alkoholer
1630-1800	EGET MØTE FOR LIS	Bristol Grill

Se hjemmesidene til Norsk indremedisinsk forening for oppdatert program

Fredag 19. oktober

Tema: Faglige nyheter fra grenforeningene

Tid: 09.00-16.00
Lunsj: 12.00-12.45
Årsmøte: 12.45-13.30

Foredrag:

Tid	Navn, arbeidssted	Tittel
0900-0905	Maya Bass, Trond Vartdal	Velkommen
0905-0945	Siri Rostoft, OUS Ullevål	Vurdering av skrøpelighet hos eldre pasienter - hvorfor og hvordan?
0945-1025	Bjørn Waagsbø, St.Olavs hospital	Antibiotikastyring
1025-1040	PAUSE	
1040-1120	Grete Åstrøm Ueland, Haukeland sykehus	Binyreincidentalom og autonom cortisolsekresjon, skal vi bry oss?
1120-1135	PAUSE	
1135-1215	Hanne Sorger, Helse Nord-Trøndelag Levanger	Guidet bronkoskopi ved perifere tumores
1215-1310	ÅRSMØTE NORSK INDREMEDISINSK FORENING	Kåre Birkeland m.fl.
1310-1400	LUNSJ	
1340-1420	Ole Darre-Næss, Bærum sykehus og OUS Rikshospitalet	Endoskopiskolen
1420-1430	PAUSE	
1430-1510	Helga Skaare, AHUS	Hjemme-hemodialyse
1510-1545	Cedric Davidsen, kardiologisk avd., Haukeland Sykehus	Behandling av kardiogent sjokk i 2018
1545	AVSLUTNING	

Se hjemmesidene til Norsk indremedisinsk forening for oppdatert program

(Med forbehold om endringer)

▼ Steglatro «MSD»

C ***Antidiabetikum.*** ATC-nr.: A10B K04

T **TABLETTER, filmdrasjerte *5 mg og 15 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Ertugliflozin 5 mg, resp. 15 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Voksne >18 år med diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet, for å bedre glykemisk kontroll. Gis som monoterapi når metformin er ansett som uegnet pga. intoleranse eller kontraindikasjoner, eller som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for informasjon om kombinasjoner og effekt på glykemisk kontroll.

Dosering: Anbefalt startdose er 5 mg 1 gang daglig. Tolereres 5 mg 1 gang daglig, kan dosen økes til 15 mg 1 gang daglig ved behov for ytterligere glykemisk kontroll. Ved kombinasjon med insulin eller insulinsekretagog, kan reduksjon av insulin- eller insulinsekretagogdosen være nødvendig for å redusere hypoglykemirisikoen. Korreksjon av volumdeplesjon anbefales før behandlingsstart. ***Glemt dose:*** Skal tas så snart pasienten husker det. 2 doser bør ikke tas på samme dag. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Ikke undersøkt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, men anbefales ikke. *Nedsatt nyrefunksjon:* Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før oppstart og deretter regelmessig. Ikke anbefalt ved eGFR <60 ml/minutt/1,73 m^2 eller Cl_{CR} <60 ml/minutt. Skal seponeres ved vedvarende eGFR <45 ml/minutt/1,73 m^2 eller Cl_{CR} vedvarende <45 ml/minutt. Bør ikke brukes ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon, terminal nyresykdom (ESRD) eller til dialysepasienter, pga. manglende forventet effekt. *Barn:* Sikkerhet og effekt ikke fastslått, ingen data. *Eldre:* Ingen dosejustering nødvendig pga. alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdeplesjon bør vurderes. Begrenset erfaring hos eldre ≥75 år. ***Administrering:*** Bør tas 1 gang daglig om morgenen. Tas med eller uten mat. Ved svelgevansker kan tabletten deles eller knuses.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1. *Hypotensjon/volumdeplesjon:* Basert på virkningsmekanismen gir ertugliflozin osmotisk diurese, som kan føre til redusert intravaskulært volum. Symptomatisk hypotensjon kan derfor opptre etter behandlingsstart, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon, hos eldre (≥65 år), ved diuretikabehandling, eller hos pasienter som behandles med antihypertensiver og tidligere har hatt hypotensjon. Før behandlingsstart bør volumstatus vurderes og korrigeres ved behov. Pasienten bør kontrolleres for tegn og symptomer etter behandlingsstart. Ved tilstander som kan føre til væsketap (f.eks. gastrointestinal sykdom) anbefales nøye overvåkning av volumstatus (f.eks. klinisk undersøkelse, blodtrykksmålinger, laboratorietester inkl. hematokrit) og elektrolytter. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes inntil væsketapet er korrigert. *Diabetisk ketoacidose (DKA):* Sjeldne, inkl. livstruende og dødelige, tilfeller av DKA er rapportert ved behandling med SGTL2-hemmere. I noen tilfeller er tilstanden atypisk, med bare moderat økte blodglukoseverdier (<14 mmol/liter). Ukjent om høyere ertugliflozindoser gir økt risiko for DKA. DKA må mistenkes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienten skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose ved slike symptomer, uavhengig av blodglukosenivå. Behandlingen skal avbrytes umiddelbart ved mistenkt eller diagnostisert DKA. Behandlingen bør avbrytes ved større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. Behandlingen kan gjenopptas når tilstanden er stabilisert. Før behandlingsstart bør pasientens anamnese vurderes for faktorer som kan predisponere for DKA, slik som lave reserver av funksjonelle betaceller (f.eks. ved type 2-diabetes og lavt C-peptid, ved latent autoimmun diabetes hos voksne eller ved pankreatitt), tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov som følge av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse. Reoppstart av behandling hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er identifisert og løst. *Amputasjoner av underekstremiteter:* Økt insidens av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Ukjent om dette er en klasseeffekt. Det er viktig å veilede pasientene om rutinemessig forebyggende fotpleie. *Nedsatt nyrefunksjon:* Effekten er avhengig av nyrefunksjonen, og er derfor redusert ved moderat nedsatt nyrefunksjon og trolig fraværende ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før oppstart og deretter regelmessig, se Dosering. *Hypoglykemi ved samtidig bruk av insulin og insulinsekretagoger:* Se Interaksjoner. *Genitale soppinfeksjoner:* I kliniske studier med SGLT2-hemmere var det høyere sannsynlighet for at pasienter med genitale soppinfeksjoner i anamnesen og uomskårede menn utviklet genitale soppinfeksjoner. Pasienten bør overvåkes og behandles hensiktsmessig. *Urinveisinfeksjoner:* Glukoseutskillelse i urinen kan være forbundet med økt risiko for urinveisinfeksjoner. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes ved behandling av pyelonefritt eller urosepsis. *Hjertesvikt:* Begrenset erfaring med hjertesvikt NYHA klasse I-II. Ingen erfaring med NYHA klasse III-IV. *Laktose:* Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. *Øvrig:* Pga. virkningsmekanismen vil glukosetesting av urinen være positiv. Alternative metoder bør brukes for å overvåke glykemisk kontroll.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Kan øke diuretisk effekt av diuretikaFor utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Kan øke diuretisk effekt av diuretika og gi økt risiko for dehydrering og hypotensjon. Kan øke risikoen for hypoglykemi ved samtidig bruk av insulin og/eller insulinsekretagog. Lavere dose insulin/insulinsekretagog kan være nødvendig. Ertugliflozin metaboliseres primært via UGT1A9 og UGT2B7. Klinisk relevante effekter forventes ikke med andre induktorer. Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til ertugliflozin ikke påvirkes av samtidig bruk av sitagliptin, metformin, glimepirid eller simvastatin, og at ertugliflozin ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til sitagliptin, metformin og glimepirid.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Begrenset mengde data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist påvirkning på renal utvikling og modning. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amming. *Fertilitet:* Effekt på human fertilitet er ukjent. Ikke sett effekt på fertilitet i dyrestudier.

Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Infeksiøse: Vulvovaginal soppinfeksjon og andre genitale soppinfeksjoner hos kvinner. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hjerte/kar: Volumdeplesjon. Infeksiøse: Candidabalanitt og andre genitale soppinfeksjoner hos menn. Kjønnsorganer/bryst: Vulvovaginal pruritus. Nyre/urinveier: Økt urinering. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Undersøkelser: Endrede serumlipider, økt hemoglobin, økt karbamid. Øvrige: Tørste. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Nyre/urinveier: Dysuri, økt blodkreatinin/redusert GFR. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Stoffskifte/ernæring: Diabetisk ketoacidose (DKA).

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Enkeltdoser opptil 300 mg, gitt oralt, og gjentatte doser opptil 100 mg daglig gitt oralt i 2 uker viste ingen toksisitet hos friske. *Behandling:* Vanlige støttetiltak iht. klinisk status. Fjerning av ertugliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt.

Egenskaper: *Virkningsmekanisme:* Potent, selektiv og reversibel SGLT2-hemmer. Øker glukoseutskillelsen i urin ved å redusere renal reabsorpsjon av filtrert glukose og senke renal glukoseterskel. *Absorpsjon:* Fastende T_{max} er 1 time. Samtidig inntak av et fett- og kaloririkt måltid reduserer C_{max} og forlenger T_{max} med hhv. 29% og 1 time, men endrer ikke AUC sammenlignet med fastende tilstand. Ingen klinisk relevant endring i effekt forventes av samtidig matinntak. Absolutt oral biotilgjengelighet etter 15 mg-dose er ca. 100%. *Proteinbinding:* Ca. 94%. *Fordeling:* Gjennomsnittlig Vd_{ss} ca. 86 liter etter i.v. dose. *Halveringstid:* Gjennomsnittlig $t_{1/2}$ er ca. 17 timer. Gjennomsnittlig systemisk plasmaclearance etter i.v. dose på 100 µg er 11 liter/time. *Metabolisme:* Viktigste metabolske reaksjonsvei er UGT1A9- og UGT2B7-mediert O-glukuronidering. CYP-mediert (oksidativ) metabolisme er minimal (12%). *Utskillelse:* Hos friske utskilles ca. 41% i feces, hvorav 34% uomdannet. Ca. 50% utskilles i urin, hvorav kun 1,5% uomdannet.

Pakninger og priser: ***5 mg:*** 28 stk. (blister) kr. 473,40. 98 stk. (blister) kr. 1561,10. ***15 mg:*** 28 stk. (blister) kr. 473,40. 98 stk. (blister) kr. 1566,30.

Sist endret: 10.07.2018

Refusjon: ***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:* T90 Diabetes type 2 (232). *ICD:* 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.

MSD

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

NYHET

En ny SGLT2-hemmer ved type 2-diabetes[1]

Steglatro® ▼ (ertugliflozin)

NÅR DET ER BEHOV FOR YTTERLIGERE BLODSUKKERKONTROLL[1]

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

Indikasjoner: Voksne >18 år med diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet, for å bedre glykemisk kontroll. Gis som monoterapi når metformin er ansett som uegnet pga. intoleranse eller kontraindikasjoner, eller som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes.

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

Forsiktighet og bivirkninger: Vurder nyrefunksjonen før oppstart. Oppstart er ikke anbefalt ved eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2. Behandlingen bør avsluttes når eGFR er vedvarende < 45 ml/min/1,73 m^2. Skal ikke brukes ved type 1-diabetes, diabetisk ketoacidose, under graviditet og amming. Vanligst bivirkning er genital soppinfeksjon hos kvinner. Kan gi hypotensjon, ketoacidose. Vurder lavere dose ved samtidig bruk av sulfonylurea eller insulin for å redusere risiko for hypoglykemi. Økt insidens av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer.

Før forskrivning av Steglatro®, se preparatomtalen

MSD

MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10.
Copyright © 2018 MSD (Norge) AS. All rights reserved. DIAB-1267750-0000 08/18

Referanse

1. STEGLATRO SPC april 2018, seksjon 4.1 og 5.1

Ny organisering av Legeforeningens fagmedisinske akse

Landsstyremøtet 2018 har vedtatt å etablere en sterkere fagakse. Formålet er å skape et tydeligere skille mellom fagforening og faglig forening. Vi håper dette vil styrke tverrfaglig samarbeid og bidra til at Helsedirektoratet og andre aktører finner det lettere å rette faglige henvendelser til fagstyret eller direkte til de fagmedisinske foreningene.

Cecilie Risøe, leder av FaMe

Cecilie Risøe

Grunnpilarene består

Betegnelsen fagmedisinske foreninger på de tidligere spesialforeningene ble introdusert ved siste omorganisering av Legeforeningen. Landsstyret vedtok i 2005 at det skulle være en fagmedisinsk forening (FMF) for hver godkjent spesialitet, og de FMF ble tettere knyttet til Legeforeningen ved at formål, oppgaver, rettigheter og plikter ble nedfelt i lovene. Medlemskap ble obligatorisk for alle godkjente spesialister. Leger som ikke er medlem av Legeforeningen, kan heller ikke være medlem av sin spesialitets FMF. Senere er det vedtatt at også leger i spesialisering (LIS) skal være medlem av en fagmedisinsk forening, og i 2017 ble det vedtatt at alle FMF skal ha et eget fagutvalg for LIS i faget.

Det er lovfestet at fagaksen velger 20 delegater til Legeforeningens landsstyre. De 45 FMF er inndelt i 6 valggrupper med fra 1 til 15 foreninger i gruppen. Vår gruppe, indremedisinske fag, omfatter 15 FMF og velger 4 delegater. LIS skal være representert svarende til medlemsmassen i foreningene. De 20 delegatene utgjør et fast utvalg og har tatt navnet FaMe.

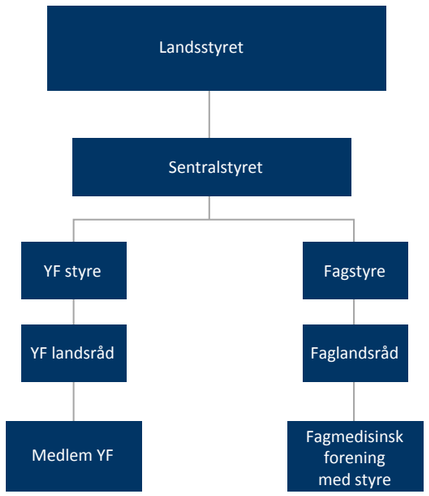
Behov for endring

Ettersom mange foreninger ikke er representert i FaMe har det vært arrangert halvårlige faglige seminarer der leder/styremedlem for alle de 45 FMF inviteres. Men selv med fellessamlinger mente FaMe-ledelsen at organiseringen fungerte dårlig og i liten grad ivaretok fagmedisinske foreningers egne behov. Det manglet en samarbeidsarena, og FaMe-ledelsen kunne ikke uttale seg på vegne av alle foreningene i enkeltsaker. En annen utfordring er at helsemyndighetene og media oppfatter Legeforeningen først og fremst som legenes fagforening, ikke som en faglig forening. I andre land er det faglige arbeidet gjerne organisert i en frittstående forening, et medisinsk selskap.

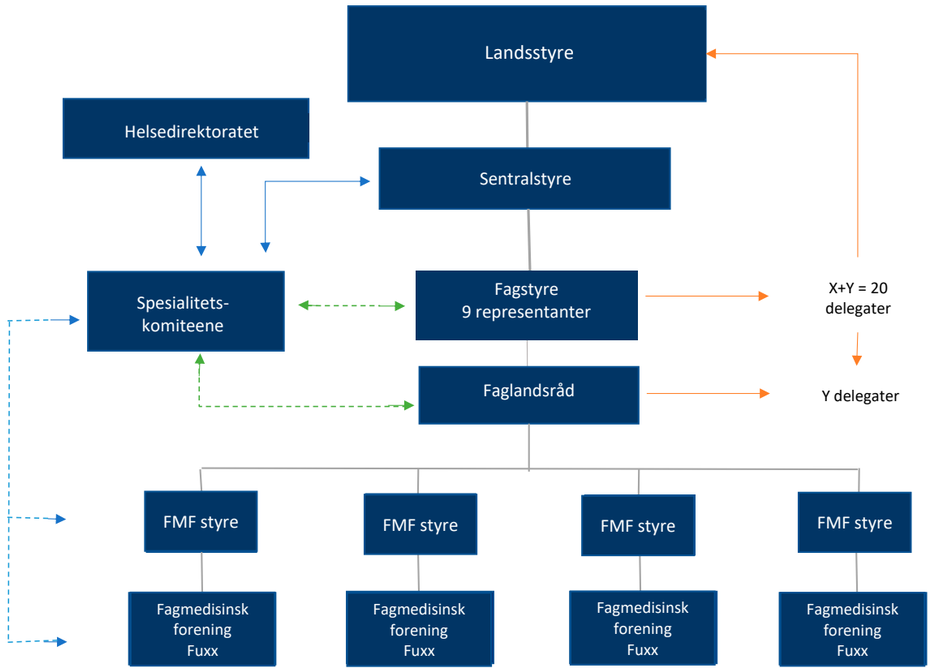
Med dette som bakgrunn opprettet sentralstyret i 2016 en arbeidsgruppe, som fikk som mandat å se på om samarbeidet mellom de FMF kunne organiseres på en bedre måte. Det var også ønskelig å gi de fagmedisinske foreningene som gruppe en mer direkte kontaktflate til myndighetene i utdanningsspørsmål og som ressurs for faglige utredninger i regi av Helsedirektoratet og HOD. Arbeidsgruppens forslag til ny organisering ble diskutert på landsstyremøtet 2017, og ny organisering av fagaksen med nødvendige lovendringer ble vedtatt av landsstyret i 2018.

Ny fagmedisinsk akse vedtatt

Modellen som nå er vedtatt, har klare paralleller til hvordan yrkesforeningene i Legeforeningen er organisert (figur 1). Etablering av ny fagakse krever at det opprettes



Figur 1: Ny fagakse har klare paralleller til dagens organisering av yrkesforeningene.



Figur 2: Fagstyret og faglandsrådet er nye organ under etablering. Røde piler angir delegater til Landsstyret. Heltrukne piler angir tidligere formalisert samarbeid. Stiplede linjer angir nytt samarbeid, formalisert eller ikke-formalisert.

to nye organ: et faglandsråd og et fagstyre. Alle de 45 FMF er representert med 1 delegat i faglandsrådet. Store foreninger får 1 ekstra delegat pr 1000 medlemmer over de første 1000, og det er lovfestet at delegat nr 2 (og nr 4 og 6) skal hentes fra foreningens LIS-utvalg. De 36 foreningene med under 1000 medlemmer innstiller i tillegg 1 LIS, og LIS-representantene fra de store foreningene velger ut 7 av disse som også får plass i faglandsrådet. Tilstrekkelig LIS-representasjon i faglandsrådet var viktig for YLF med henvisning til at utdanningsaker er en lovpålagt oppgave for de FMF.

Faglandsrådet velger fagstyret, og leder for fagstyret velges separat. Fagstyret møtes regelmessig og har ansvar for løpende behandling av fagmedisinske saker mellom de årlige samlingene av faglandsrådet. Styret skal følge opp vedtatt arbeidsprogram og eventuelle enkeltsaker som blir oversendt etter diskusjon i faglandsrådsmøtet. Andre saker kan komme i funksjonsperioden som følge av innspill fra de enkelte FMF. Fagstyret er underordnet presidenten, og president eller sentralstyret kan delegere saker eller gi fagstyret oppdrag. Oppnevning av spesialitetskomitéene er vedtatt delegert. Utforming av Legeforeningens svar på faglige høringer kan også være aktuelle for delegering. Faglandsrådets og fagstyres kontaktflater med andre organ i Legeforeningen er fremstilt i figur 2.

Landsstyrerepresentasjonen

Faglandsrådet velger også valgkomité og de supplerende delegatene til Legeforeningens landsstyre. Ny organisering av fagaksen endrer ikke FMFs representasjon i landsstyret. Fagstyrets medlemmer utgjør 7 delegater, og valgkomitéen må sørge for å balansere øvrige delegater slik at representasjonen fra de tidligere valggruppene ikke forrykkes. FaMe forsetter med 20 delegater i et landsstyre som stadig vokser fordi andre delegatgrupper får ekstra representanter når medlemstallet øker. Det kan vi leve med om faglandsrådet oppfattes som et viktigere organ for de interesser vi ønsker å fremme. Men flere har tatt til orde for at faget burde være bedre representert i landsstyret i en forening som ønsker troverdighet som både fagforening og faglig forening.

Veien videre

Fagaksen må selv bestemme hva den vil jobbe med og hvordan. På en samling av FMF høsten 2017 resulterte en brainstorming i et overveldende antall forslag til tema som faglandsrådet og fagstyret burde engasjere seg i. Faglandsrådet vedtar om fagstyrets leder skal være delvis eller helt frikjøp og må kunne legge føringer for fagstyrets arbeid. God sekretariatstøtte i Legeforeningen er en forutsetning for at fagstyret og fagaksen lykkes, men det er viktig at det er fagaksen og fagstyret som initierer arbeidsoppgaver og fremdrift.

Legeforeningen har innkalt til første faglandsråd den 26. september. Det blir spennende å følge utviklingen av fagaksen videre. Det faglige engasjementet i hver enkelt FMF er sterkt, og vi bør kunne høste synergieffekter. Ny organisering vil forhåpentlig også bidra til at Helsedirektoratet og andre aktører finner det lettere å rette faglige henvendelser til fagstyret eller direkte til de fagmedisinske foreningene.

Referanser:
1. Januvia SPC august 2018, seksjon 4.1, 4.2, 5.1 og 9.
2. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes: http:://www.helsedirektoratet.no/Retningslinjer/Diabetes.pdf (lest 13.09.18)
3. Raz I, Chen Y, Wu M, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2008;24(2):537–550.
4. Green J.B, Bethel M.E, Armstrong P.W. N Engl J Med 2015;373:232-42. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.

Study Design Ref 3: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of adding placebo or sitagliptin 100 mg once daily to metformin ≥1500 mg/day in 190 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (HbA_{1c} ≥64mmol/mol–≤97mmol/mol). The primary end point was HbA_{1c} change from baseline at 18 weeks.

Study Design Ref 4: Randomised, double-blind, placebo controlled study with 14,671 patients (3324 patients had renal impairment (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2). All patients had a median follow-up of 3.0 years.) added either sitagliptin or placebo to existing therapy. Open-label use of anti-hyperglycemic therapy was encouraged as required, aimed at reaching individually appropriate glycemic targets in all patients. To determine whether sitagliptin was non-inferior to placebo, a relative risk of 1.3 as the marginal upper boundary was used. The primary cardiovascular outcome was a composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina.

Januvia MSD

C ***Antidiabetikum.*** ATC-nr.: A10B H01
Står ikke på WADAs dopingliste

T **TABLETTER, filmdrasjerte *25 mg, 50 mg og 100 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Sitagliptinfosfatmonohydrat 25 mg, resp. 50 mg og 100 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult og rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).
Indikasjoner: Behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne for å bedre glykemisk kontroll. *Som monoterapi* hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med diett og fysisk aktivitet alene og metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. *Som oral kombinasjonsbehandling:* Med metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Med sulfonylurea når diett og fysisk aktivitet sammen med høyeste tolererte dose av sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. Med PPARγ-agonist (f.eks. tiazolidindion) når bruk av PPARγ-agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med en PPARγ-agonist alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. *Som oral trippelbehandling:* I kombinasjon med sulfonylurea og metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. I kombinasjon med PPARγ-agonist og metformin når bruk av PPARγ-agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Januvia er også indisert i tillegg til insulin (med eller uten metformin) når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
Dosering: ***Voksne:*** 100 mg 1 gang daglig. Når Januvia brukes i kombinasjon med metformin og/eller en PPARγ-agonist, bør dosen av metformin og/eller PPARγ-agonist opprettholdes, og Januvia bør tas samtidig. I kombinasjon med sulfonylurea eller med insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering er påkrevd ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Sitagliptin er ikke undersøkt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Overveies bruk av sitagliptin i kombinasjon med andre antidiabetika bør betingelsene hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon undersøkes. Ingen dosejustering er påkrevd ved lett nedsatt nyrefunksjon (GFR ≥60 til <90 ml/minutt) og ved moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR ≥45 til <60 ml/minutt). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR ≥30 til <45 ml/minutt) er sitagliptindosen 50 mg 1 gang daglig. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR ≥15 til <30 ml/minutt) eller terminal nyresykdom (ESRD) (GFR <15 ml/minutt), inkl. når hemodialyse eller peritonealdialyse kreves, er sitagliptindosen 25 mg 1 gang daglig. Kan gis uten hensyn til tidspunkt for dialyse. Vurdering av nyrefunksjonen er anbefalt før sitagliptinbehandling initieres og deretter periodisk, da dosejustering er basert på nyrefunksjonen. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke klarlagt. Ingen tilgjengelige data. *Eldre:* Ingen dosejustering er påkrevd. ***Administrering:*** Kan tas med eller uten mat og drikke. Bør ikke knuses eller deles.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.
Forsiktighetsregler: Bør ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller ved behandling av diabetisk ketoacidose. Bruk av DPP-4-hemmere er satt i sammenheng med risiko for utvikling av akutt pankreatitt. Pasienten må informeres om karakteristiske symptomer på akutt pankreatitt: Vedvarende alvorlige abdominalsmerter. Etter avsluttet behandling med sitagliptin (med eller uten støttebehandling) er det observert at pankreatitt går over, men veldig sjeldne tilfeller av nekrotiserende eller blødende pankreatitt og/eller død er rapportert. Mistenkes pankreatitt må behandling med sitagliptin og andre potensielt mistenkte legemidler avsluttes. Hvis akutt pankreatitt bekreftes, skal sitagliptinbehandling ikke gjenopptas. Forsiktighet bør utvises ved pankreatitt i anamnesen. Da hypoglykemi er sett ved bruk av sitagliptin sammen med insulin eller et sulfonylureapreparat, bør en lavere dose av sulfonylureapreparatet eller insulin overveies for å redusere risikoen for hypoglykemi. Lavere dose anbefales ved GFR <45 ml/minutt og ved ESRD som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, se Dosering. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert, inkl. anafylaksi, angioødem og grov avskalling av huden inkl. Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaksjonene har inntruffet i løpet av de 3 første månedene etter behandlingsstart og i noen tilfeller etter første dose. Ved mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, avsluttes behandlingen, andre potensielle årsaker for hendelsen vurderes og alternativ behandling initieres. Bulløs pemfigoid er rapportert ved bruk av DDP-4-hemmere. Seponeres ved mistanke om bulløs pemfigoid. Pasienter som opplever svimmelhet eller søvnighet, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. Informer om risiko for hypoglykemi ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea eller med insulin.
Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se A10B H01. Effekt av andre legemidler på sitagliptin: Liten risiko for klinisk relevante interaksjoner. Klinisk relevante interaksjoner med P-gp-hemmere forventes ikke. Risiko for klinisk relevante interaksjoner med OAT3-hemmere anses å være liten in vitro. Det er mulig at potente CYP3A4-hemmere kan endre farmakokinetikken til sitagliptin ved alvorlig redusert nyrefunksjon eller ESRD. Effekt av sitagliptin på andre legemidler: Gir ikke relevante endringer i farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller perorale antikonseptiva, noe som viser liten tilbøyelighet til å forårsake interaksjoner med substrater av CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Gir en liten økning i plasmakonsentrasjonen for digoksin. Ingen dosejustering av digoksin anbefales, men pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør monitoreres ved samtidig bruk.
Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Ikke tilstrekkelige data ved bruk hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Går over i morsmelk hos dyr. Bør ikke brukes av ammende. *Fertilitet:* Dyredata tyder ikke på effekt av behandling med sitagliptin på mannlig og kvinnelig fruktbarhet. Ingen humane data.
Bivirkninger: ***Sitagliptin monoterapi:*** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Infeksiøse: Infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt. Muskel-skjelettsystemet: Osteoartritt, smerter i ekstremitetene. Nevrologiske: Hodepine. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Forstoppelse. Nevrologiske: Svimmelhet. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Trombocytopeni. *Ukjent frekvens:* Gastrointestinale: Oppkast, akutt pankreatitt, dødelig og ikke-dødelig blødende og nekrotiserende pankreatitt. Hud: Pruritus, angioødem, utslett, urticaria, kutan vaskulitt, eksfoliative hudsykdommer inkl. Stevens-Johnsons syndrom, bulløs pemfigoid. Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner inkl. anafylaktiske reaksjoner. Luftveier: Interstitiell lungesykdom. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi, ryggsmerter, artropati. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt. ***Bivirkninger sett hyppigere ved kombinasjon med andre antidiabetika:*** *I kombinasjon med metformin: Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, flatulens, oppkast. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Diaré. Nevrologiske: Somnolens. *I kombinasjon med metformin og sulfonylurea: Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Forstoppelse. *I kombinasjon med pioglitazon: Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Flatulens. Øvrige: Perifert ødem. *I kombinasjon med metformin og pioglitazon: Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Perifert ødem. *I kombinasjon med insulin (med eller uten metformin): Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Infeksiøse: Influensa. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Tørr munn.
Overdosering/Forgiftning: Ingen erfaring med doser >800 mg. Ved doser opptil 600 mg pr. dag i perioder opptil 10 dager og 400 mg pr. dag i perioder opptil 28 dager, er ingen doserelaterte bivirkninger observert. *Behandling:* Vanlige støttetiltak, f.eks. fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk monitorering (inkl. elektrokardiogram) og ev. iverksetting av støttebehandling hvis nødvendig. Dialyseres bare i liten grad. Forlenget hemodialyse kan vurderes hvis dette anses klinisk egnet. Se *Giftinformasjonens anbefalinger:* A10B H01.
Egenskaper: *Virkningsmekanisme:* Hindrer hydrolysering av inkretinhormoner via enzymet DPP-4 og øker derved plasmakonsentrasjonene av de aktive formene av inkretinhormonene, glukagonlignende peptid-1 (GLP 1) og glukoseavhengig insulinotropt peptid (GIP). Inkretinhormoner frigjøres fra tarmen og øker som respons på et måltid. Ved normale og forhøyede blodsukkernivåer øker GLP 1 og GIP-biosyntesen, og frigjøringen av insulin. I tillegg senker GLP 1 glukagonsekresjonen. Normal glukagonrespons på hypoglykemi svekkes ikke. Hos type 2-diabetikere med hyperglykemi gir dette lavere HbA_{1c} og lavere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner. *Absorpsjon:* Raskt. C_{max} etter 1-4 timer. Absorpsjonen påvirkes ikke av mat. Absolutt biotilgjengelighet 87%. *Proteinbinding:* 38%. *Fordeling:* Vd ca. 198 liter. *Halveringstid:* Ca. 12,4 timer. *Metabolisme:* Begrenset. Hovedsakelig via CYP3A4 med bidrag fra CYP2C8. *Utskillelse:* 79% uendret i urinen.
Pakninger og priser: ***25 mg:*** 98 stk. (blister) kr. 682,00. ***50 mg:*** 98 stk. (blister) kr. kr 682,00. ***100 mg:*** 28 stk. (blister) kr. kr 427,90. 98 stk. (blister) kr. kr 1407,10.
Sist endret: 03.07.2018.

Refusjonsberettiget bruk:
Sitagliptin - 25 mg, 50 mg: Behandling av type 2 diabetes mellitus som monoterapi eller i kombinasjon med insulin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. **Refusjonskode:** *ICPC:* T90 Diabetes type 2 med nyrekomplikasjoner (210). *ICD:* E11.2 Diabetes mellitus type 2 med nyrekomplikasjoner (210). **Vilkår:** 210 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin på grunn av nedsatt nyrefunksjon.

Sitagliptin - 100 mg: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale. **Refusjonskode:** *ICPC:* T90 Diabetes type 2 (232). *ICD:* 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.

MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10. www.msd.no

Januvia®
(sitagliptin, MSD)

JANUVIA® for behandling av dine pasienter med diabetes type 2 når behandlingsmålet ikke kan nås med metformin, kost og mosjon[1]

Ved valg av DPP4-hemmer etter metformin foreslår nasjonal retningslinje fortrinnsvis sitagliptin (Januvia®)[2]

- **Signifikant HbA_{1c} reduksjon[3]**
  - 1 % HbA_{1c} reduksjon med Sitagliptin + Metformin versus placebo + Metformin. P<0.001[3]
- **Dokumentasjon av sikkerhetsprofil[1,4]**
  - Ingen økt kardiovaskulær risiko hos pasienter med diabetes og hjerte- karsykdom[4,a]
- **Diabetes type 2 pasienter med nyresvikt[1,b]**
  - Kan brukes ved alle grader av redusert nyrefunksjon hos diabetes type 2 pasienter[b]

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON FOR JANUVIA

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

FORSIKTIGHET: Skal ikke brukes ved type 1-diabetes, diabetisk ketoacidose eller under graviditet. Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon. Risiko for hypoglykemi ved samtidig bruk av sulfonylurea eller insulin. Informer pasienter om symptomer på akutt pankreatitt. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bulløs pemfigoid er rapportert.

Før forskrivning av JANUVIA, se preparatomtalen.

a) Primært sammensatt endepunkt var tiden til første bekreftede hendelse av kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller innleggelse for ustabil angina[4]

b) Vurdering av nyrefunksjonen er anbefalt før Januvia initieres og deretter periodisk, da dosejustering er basert på nyrefunksjonen

MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, N-3002 Drammen, Tlf. 32 20 73 00, Faks 32 20 73 10, www.msd.no.
Copyright © 2018 Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ, USA. All rights reserved. DIAB-1270632-0000 09/18

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

Etiske utfordringer i de fagmedisinske foreningene.

Med Legeforeningens prinsipprogram arbeider vi for en gjennomgang av etiske problemstillinger. De fagmedisinske foreninger oppfordres til å kartlegge etiske utfordringer innen sitt fag. Hvilke dilemma har du i din kliniske hverdag?

Svein Aarseth, Leder Rådet for legeetikk, Legeforeningen.

Rådet for legeetikk tar formuleringen "Etikk i alt vi gjør" på alvor. I Legeforeningens prinsipprogram heter det: ”Etikk er grunnleggende for helsetjenesten og legegjerningen. Viktige etiske avveininger og krav er implementert i internasjonale konvensjoner og nasjonal lovgivning. Medisinsk utvikling, og endrede krav og normer i befolkningen fører til nye etiske utfordringer. Muligheten til å gjøre riktige etiske valg utfordres også av nye prioriteringskrav, effektivitetskrav og omorganiseringer. Legeforeningen mener god profesjonsetikk vil bidra til en bedre helsetjeneste – for pasienter og pårørende.”

På Landsstyremøtet 2017 foreslo vi derfor, og fikk Landsstyrets støtte til følgende formulering i arbeidsprogrammet:

"Alle fagmedisinske foreninger oppfordres til å kartlegge de viktigste etiske utfordringene innen sitt fag."

Det heter også i arbeidsprogrammet: "*Etikk må vektlegges i utdanningen av leger. Legeforeningen vil bidra til å fokusere på viktige etiske utfordringer i legeyrket*".

Rådet for legeetikk har konkretisert dette i en henvendelse til de fagmedisinske foreningene og de spesialforeninger som representerer et kompetanseområde, der vi ber om følgende:

Konkretisering av
1) etiske dilemmaer som er spesielt hyppig forekommende i faget,
2) etiske dilemmaer i faget som dere anser for spesielt viktige eller uavklarte, og
3) etiske dilemmaer i faget som trolig kommer til å bli mer aktuelle på grunn av utvikling i medisinsk kunnskap, teknologi og helsetjeneste.

Etiske dilemma og prinsipper
Etiske dilemma er en del av vår kliniske hverdag, men også viktige når det gjelder fagets utvikling. Våre etiske regler sier at legen skal bygge sin gjerning på respekt for grunnleggende menneskerettigheter, og på sannhet og rettferdighet i forhold til pasient og samfunn (Kap. I § 1). Legen skal bevare taushet og diskresjon (Kap. I § 4). Når noen trenger rask og nødvendig helsehjelp, skal denne ytes så raskt som mulig (Kap. I § 6). En lege skal ved undersøkelse og behandling kun ta i bruk metoder som forsvarlig legevirksomhet tilsier (Kap I § 9).

De fagmedisinske miljøers rolle
Reglementet for Rådet for legeetikk sier at Rådet ikke behandler den faglige delen av medisinsk virksomhet. Vi tenker derfor at de fagmedisinske miljøer her har en viktig rolle.

En lege skal for eksempel i sin virksomhet ta tilbørlig hensyn til samfunnets økonomi. Unødige eller overflødige kostbare metoder må ikke anvendes (Kap. I § 12).

Som leder av Rådet for legeetikk har jeg videre erfart at tillitsvalgte Lis på Trinn III kurs i liten grad er kjent med eller har brukt kliniske etikkomitéer. De formidler også at etiske problemstillinger sjelden er en del av klinisk veiledning. Rådet mener at en nærmere kartlegging vil være en styrke for det fagmedisinske miljøet, og vi ser for egen del at svarene vi får, er til stor nytte i vårt arbeid. Jeg oppfordrer derfor Norsk indremedisinsk forening og medlemmene til å gjøre en "etisk" dugnad.

Svein Aarseth

> Alle fagmedisinske foreninger oppfordres til å kartlegge de viktigste etiske utfordringene innen sitt fag.

For mye, for lite – eller akkurat passe?

Legeforeningens kampanje «Gjør Kloke Valg» vil forhåpentligvis bidra til at vi ikke gjør for mye, ikke for lite, men akkurat passe.

Hege Ihle-Hansen, geriater og Ketil Størdal, barnelege, talspersoner for kampanjen «Gjør kloke valg»

Hege Ihle-Hansen

Ketil Størdal

Overdiagnostikk gjør unødvendig folk om til pasienter kan vi lese i en leder i BMJ 17.august 2018 (1). Legeforeningens kampanje ønsker å øke kunnskap om og holdninger til fenomenet. Målet for kampanjen er å redusere utredning og behandling som ikke er nødvendig og som i verste fall kan skade.

Skal kampanjen få gjennomslag, må vi kjenne til anbefalingene gitt av våre egne fagmedisinske foreninger, ønske å forstå kunnskapsgrunnlag og informere om konsekvenser av den utredningen vi anbefaler. I tillegg må vi være ydmyke om hva vi ikke vet, om egen usikkerhet, samtidig som vi tar et tydelig ansvar. Dette er ekte balanse- og legekunst gjennom kommunikasjon!

Vi må snakke samme språk, ha felles forståelse for hva vi snakker om, og få frem nyansene. Overdiagnostikk kan defineres som diagnostikk av en tilstand som ikke har gitt symptomer og som heller ikke vil gi symptomer eller forkorte livet (2). Overdiagnostikk er «for mye medisin», medikalisering av friske og overbehandling av syke, som igjen medfører unødvendig engstelse, plager og bruk av menneskelige ressurser.

Overdiagnostikk skjer oftere når vi foretar undersøkelser for å unngå å gjøre feil, dekke vår rygg, foreta tester for å være sikker på ikke å overse noe. Eksempler kan være rekvisisjon av undersøkelser grunnet ren engstelse for sykdom fra pasientens side, at undersøkelser rekvireres der vi nærmest kjenner resultatet i forkant, eller der eventuelle funn ikke vil gi indikasjon for å initiere eller endre behandlingen. Overdiagnostikk oppstår hvis vi tar prøver uten grunnlag i symptomer og forventede funn, uten tanke på hvordan unormale funn skal lede videre.

Nye behandlingsmuligheter gir økte forventninger til hva medisinen kan utrette. Men det finnes grenser for hva medisinen kan kurere, bremse, utsette eller unngå. Mange sykdommer er progressive i sin natur, og helsevesenet kan da ofte bare bremse utviklingen i en begrenset tidsperiode. Vi bør også omtale risikofaktorer med noe større varsomhet slik at våre pasienter ikke forveksler dette med direkte årsaksammenheng – og føler skyldfølelse og skam over selv å være ansvarlig for egen sykdom.

«Gjør Kloke Valg» handler også om sammen å reflektere over valg av utredninger vi igangsetter på individnivå, og spesielt det vi gjør for sikkerhets skyld. Kampanjen oppmuntrer pasienten til å be oss i større grad å kommunisere hva vi vet, hva vi kan forvente, hva vi kan oppnå – også hvis vi ikke gjør noe. Vi oppfordrer pasienter til å stille spørsmål om bivirkninger, om alternativer, om forventet utkomme hvis vi ikke foretar oss noe. Om tiltak rett og slett er unødvendig. Da må vi leger være trygge både i å invitere til dialog – og til å gi gode svar.

All behandling bygger på tillit. Ja, vi snakker om informert samtykke og medbestemmelse, men valgene pasientene selv tar for egen helse påvirker også effekten av våre kunnskapsbaserte anbefalinger. Tillit skaper vi og kloke valg tar vi ved å være ærlige, nære, åpne, nøkterne og ydmyke til egne begrensinger i kunnskap og det å kunne forutsi prognose, hva vi i beste fall kan oppnå, hva vi tror gir helse og livskvalitet eller hva som mer er «livets gang». Mot til å avstå intervensjon – eller nytteløs behandling – kan gjennom god kommunikasjon forsterke tilliten til helsevesenet.

Kloke valg vil forhåpentligvis bidra til at vi ikke gjør for mye, ikke for lite, men akkurat passe.

Innlegget er tidligere publisert i Tidsskrift for Den norske legeforening og trykkes med tillatelse.

Geir Selbæk (til venstre) mottok Demensforskningsprisen og Kåre Bønaa Hjerteforskningsprisen for 2018 av HM Kong Harald. Foto: Paal Audestad

Hjerteforskningsprisen 2018

Professor Kaare Harald Bønaa (65) ble tildelt Nasjonalforeningen for folkehelsens Hjerteforskningspris for 2018 for sin forskning på fiskeoljer, B-vitamin og stent ved utblokking av trange blodårer.

Kaare Harald Bønaa har satt søkelyset på viktige kliniske problemstillinger og har gjennom sin forskning belyst disse. Før 2008 var det utbredt og økende bruk av folat (B-vitamin) for å hindre hjerte- og karsykdom i den voksne befolkningen. Forskning til Bønaa viste ingen slik effekt. Hans resultater viste at folat, B6 og B12 i forebyggende hensikt kunne være skadelig.

Bønaa var den første som i 1990 viste at fiskeolje hadde en gunstig effekt på hjerte- og karsystemet. I en pasientundersøkelse fant Bønaa at fiskeolje senket blodtrykket, mens maisolje ikke gjorde det.

Ved akutt koronarsykdom som hjerteinfarkt er det som regel behov for å blokke ut trange blodårer. For å holde årene åpne settes det inn metallstenter. De mest moderne stentene skiller ut medikamenter som skal hindre at årene tetter seg på nytt. I NORSTENT-studien, ledet av Bønaa, ble vist at den nye generasjonen stenter, såkalte medikamentavgivende stenter, som er langt dyrere enn de tradisjonelle, ikke var bedre enn tradisjonelle metallstenter. Kaare Harald Bønaa er overlege i hjertemedisin ved St. Olavs Hospital og professor ved Norges Teknisk Naturvitenskapelige Universitet (NTNU) og Universitetet i Tromsø. Han er også faglig leder for Norsk hjerteinfarktregister.

Geir Selbæk (psykiater) mottok Demensforskningsprisen.

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

posten DISTRIBUERT AV POSTEN NORGE

NORGE P.P. PORTO BETALT

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.

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 reflukssykdom, 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 sentralt 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 iht. 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 spinale eller epidurale hematomer kan forekomme ved traumatiske eller gjentatte punksjoner og ved bruk av epiduralkatetre 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 tromboemboliske 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 sentralt vene- eller arteriekateter. 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 væsking, sårsekresjon. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, dyspepsi, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, 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 reflukssykdom, oppkast, dysfagi. Hjerte/kar: Hematom, blødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, utslett, pruritus. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester, forhøyet ALAT/ASAT. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Redusert hematokrit. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Lever/galle: Økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blødning ved sår, blødning ved innsnittstedet. Ukjent frekvens: Immunsystemet: Bronkospasme. ***DVT/LE behandling og DVT/LE profylakse:*** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, dyspepsi, rektal blødning. Hud: Hudblødning. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, diaré, kvalme, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast. 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 Giftinformasjonens 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 bieksponentiellt 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. Primæroreborggelse 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

PRA180605

Boehringer Ingelheim

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