Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 4 • 2018

Tema: Lever

Post lungeemboli syndrom
s. 8

Når leveren svikter
s. 38

Indremedisinsk høstmøte 2018
s. 44

World Congress of Internal Medicine 2018
s. 52

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

OLYMPUS
Your Vision, Our Future

OLYMPUS ESG-300

Real Power - Just got smart.

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

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

www.olympus.eu/ESG300

Argon Plasma probe

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

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

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

Knut Lundin
OUS Rikshospitalet

Elisabeth K. Vesterbekkmo
St. Olavs Hospital

Vikas Sarna
OUS 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 indremedisiner å ytre seg.

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

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

Utgivelsesplan

	Forfatterfrister	Bestillingsfrist/ Materiellfrist annonsører	Levering Posten
Nr. 1 2019	10.02	25.02	15.03
Nr. 1 2019	10.05	25.05	15.06
Nr. 1 2019	01.09	15.09	08.10
Nr. 1 2019	01.11	15.11	15.12

Forsideillustrasjon: Getty Images

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

Fagartikler:

«Post lungeemboli syndrom» – en ny sykdomsbetegnelse? 8
Medikamentell behandling av eldre med fokus på kardiologiske legemidler 11

Temaartikler:

Temaredakøren 17
Pateologiske leverprøver 18
Forhøyet ferritin – hva betyr det? 22
Diagnostiske metoder i hepatologi 26
Oppfølging av pasienter med levercirrhose 32
Når leveren svikter 38

Foreningsnytt

Rapport fra Indremedisinsk Høstmøte 2018 44
Gjør kloke valg 50
World Congress of Internal Medicine 2018 52
Intervju med Odd Helge Gilja 55

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

Kjære kolleger!

Det er gledelig å avslutte nok et nummer av Indremedisineren. Vi synes dere også her får innblikk i flere relevante sider av indremedisinen, både hva angår faglig stoff og foreningens aktiviteter.

Vi har dels fått en form disse ti årene, som dette nummeret illustrerer. Fra starten var hovedfokuset noen assorterte fagartikler fra fagområdene pluss noe tilleggende lettere stoff. Senere har også temaorienterte artikler fått god mottakelse. For å sikre at alle finner minst en artikkel de ønsker å lese, har et mål vært å ha minst et par fagartikler av allmenn interesse utenom tema. Da slike nummer kan bli noe omfattende, har vi ofte måttet begrenset dette noe. Det innebærer også arbeid for redaksjonen.

Vi har vært tilfredse og lettet over utviklingen til et stabilt og et passelig fyldig blad. Selv om vårt lille tidsskrift kun utgjør en begrenset del av den store litteraturstrømmen, opplever vi en målgruppe som får med seg Indremedisineren. Mange indremedisinere har et bredt interesseområde fra tidlig karrierestart og finner mye relevant. I dette ligger en utfordring videre, å bedre møte etterspørselen etter mer. Vi ser jo hvor mye spennende som skjer i faget.

Vi er svært takknemmelige til alle bidragsytere. Det er denne gangen gledelig med intervju ved vår første redaktør, Svein Ødegaard. Spesielt takker vi temaredaktør Zbigniew Konopski, som i samarbeid med Vikas Sarna i redaksjonen, har rekruttert et knippe forfattere innen temaet leversykdommer. Hva angår de ulike fagartiklene følger en kort introduksjon:

Jervan og Ghanima gjennomgår sykdomsspekteret venøs tromboembolisme. Via et innblikk i patogenesen rettes oppmerksomheten mot de langsiktige konsekvensene med spesiell fokus på tilstanden post-lungeemboli syndrom, der de viser til forskning fra eget helseforetak.

Romskaug og Wyller tar for seg bruken av hjertemedisiner hos eldre. Der høy alder tidligere var et eksklusjonskriterium i utprøvende studier, har senere studier vist vel så god effekt av å behandle eldre, som yngre. Med endret farmakokinetikk og -dynamikk, flere samtidige sykdommer og polyfarmasi bør en imidlertid vurdere nye medikamenter mer nøye og individuelt.

Under temaartiklene gir først Sarna og Konopski en innføring i forståelse og tolkning av patologiske leverprøver. Det inndeles i parametere for leverskade og leversyntese/funksjon. Selv små avvik i disse prøvene kan signalisere alvorlig underliggende sykdom og bør som hovedregel alltid følges opp.

Frigstad gir en innføring i kroppens håndtering av jern og tolkning av ferritin. Det er kun et mindretall av pasienter med forhøyet ferritin som faktisk har jernavleiringssykdom, oftere dreier det seg om akutt fase eller annen leversykdom.

Mulabecirovic og kolleger fra ultralydmiljøet ved Haukeland Universitetssykehus gir en oversikt over ulike diagnostiske metoder i hepatologien. Elastografi er en relativt ny og nyttig non-invasiv metode som ofte erstatter leverbiopsi i vurdering av fibrosegrad ved diagnostikk og oppfølging av pasienter med kronisk leversykdom.

Haukeland tar for seg oppfølgingen ved levercirrhose. Dette er endestadium ved kroniske leversykdommer og omfatter forstyrrelser i energi- og væskehomeostase, sirkulasjon og forhøyet kreftrisiko. God oppfølging av pasientgruppen er viktig for å forebygge komplikasjoner og for utredning før levertransplantasjon når den tid kommer.

Paulssen skriver om forskjellige aspekter av leversvikt. Tilstanden er ofte alvorlig og ledsages av symptomer som ikterus og encefalopati. I en slik situasjon kan det gå raskt utfor, og det er avgjørende å identifisere og klassifisere tilstanden raskt for å tilby optimal behandling.

Vi håper slik at de fleste kan finne noe av interesse og nytte også i dette nummer. Det vises også til foreningsnytt med sine ulike innslag.

Redaksjonen ønsker dere med dette en riktig god jul og et godt nytt år.

På vegne av redaksjonen.
Med vennlig hilsen
Stephen Hewitt
Redaktør

Digital pasientkommunikasjon – tid for at klinikerne engasjerer deg

Jeg var nylig på et møte innkalt av Direktoratet for eHelse for å bidra med en indremedisiners synspunkter på hvordan våre pasienter skal få elektronisk tilgang til prøvesvar fra sykehusene. Direktoratet ønsket innspill på deres målbilde for hvordan en slik tjeneste bør implementeres. Dette målbildet er utarbeidet av DIS (Digitale innbyggere i spesialisthelsetjenesten) prosjektet. De regionale helseforetakene har via Nasjonal IKT HF over flere år hatt en felles satsing på digitale innbyggertjenester i spesialisthelsetjenesten (DIS) og det er siden 2015 utviklet flere slike tjenester for spesialisthelsetjenesten på helsenorge.no. Helsenorge er valgt som nasjonal portal for digitale innbyggertjenester. Det er vedtatt at innbyggerne skal ha enkel tilgang til kvalitetssikret informasjon om helse, livsstil, sykdom, behandling og rettigheter. Dette skal gjøre pasienter og brukere mer delaktige og i større grad være med å utforme egne tjenestetilbud.

Prosjektet har pågått en tid og vil trolig levere de første resultatene i 2019. Private klinisk kjemiske laboratorier har allerede løsninger for dette og det er ingen tvil om at vårt offentlige helsevesen også må legge til rette for det. Allerede i dag kan de fleste pasienter lese journalnotatene via «Min journal», men det har altså tatt tid å få en løsning der de kan se sine prøvesvar. Noen av utfordringene som må løses, er om dette skal gjelde alle typer prøvesvar (klinisk kjemi, patologi røntgen osv.), om pasienten først skal få tilgang etter at rekvirerende lege har sett svaret og hatt anledning til å gjøre tiltak og hvilken tilleggsinformasjon (referanseverdier, kommentarer) som skal følge svarene. En separat utfordring er at pasienten på denne måten ofte vil få informasjon som ennå ikke er kommet til fastlegen, hvilket kan være uheldig.

Direktoratet for eHelse har kommet langt i dette arbeidet allerede, og det planlegges en gradvis introduksjon ved i første omgang å gi pasienttilgang til et begrenset utvalg svar. Det er viktig at de kliniske fagmiljøene er aktivt med på å velge ut hvilke prøvesvar innen de ulike spesialitetene som er særlig egnet for slik digital kommunikasjon med pasientene.

Mange kliniske kolleger har uttrykt frykt for at digital tilgang til prøvesvar vil skape unødig frykt hos pasientene og genere mange telefoner til behandlende lege. I følge refererte erfaringer fra andre nordiske land som har hatt slik visning av prøvesvar til pasientene en stund, ser det ikke ut til å være tilfelle. Erfaringene er stort sett gode, en informert pasient er en fornøyd pasient og en fornøyd pasient gir en fornøyd lege.

Et eksempel på prøvesvar som kunne tenkes lagt ut it første runde er måling av serumkonsentrasjoner av legemidler der pasienten selv kan justere doser for å nå terapeutisk nivå. Med gode, skriftlige rutiner for dosejustering og kontrollprøvetaking, burde det kunne fungere godt for mange legemidler. Et annet eksempel kunne være måling av HbA1c hos pasienter med diabetes eller tyreoideafunksjonsparametre ved tyroksinsubstituert hypotyreose.

Med et slikt system er det jo nærliggende å tenke at neste steg er direkte elektronisk kommunikasjon mellom lege og pasient (for eksempel via sikker epost). Det potensielle omfanget og tidsbruken av en slik mulighet skremmer mange kliniske kolleger. Jeg er imidlertid overbevist om at pasientinvolvering og brukermedvirkning vil øke i tiden som kommer og at det vil føre til bedre og mer fornøyde pasienter. Jeg tror også at pasientene representerer en ubrukt ressurs som, hvis vi klarer å utnytte den, kan avlaste oss og andre ansatte i helsevesenet på sikt. Det fordrer at vi tar i bruk nye digitale løsninger og at klinikerne får tilgang på nødvendige verktøy og tilstrekkelig brukerstøtte. Det fordrer også økt digital kompetanse blant leger. Vi må starte med studentene og, digital kompetanse kommer nok inn i de nye nasjonale læringsmålene for medisinstudiene i Norge. Det blir spennende å se hvordan de fire fakultetene vil implementere dette i undervisningen og eksamensarbeidet. Vi som er engasjert i videre- og etterutdanning av leger bør nok også integrere digitale verktøy og formidle kunnskap om digitale ressurser på våre videre- og etterutdanningskurs. Da må vi også være åpne for å ta inn andre faggrupper som lærere og instruktører som kan supplere vår kliniske kompetanse og dyktiggjøre oss til å bidra med integrasjon av klinisk kompetanse med dagens og morgendagens teknologi.

Kåre Birkeland,
Leder Norsk
indremedisinsk forening (NIF)

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]

HbA1c ↓[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

«Post lungeemboli syndrom» – en ny sykdomsbetegnelse?

En stor andel pasienter opplever vedvarende plager og funksjonsnedsettelse etter lungeemboli. En generell dekondisjonering etter lungeemboli-hendelsen er trolig mest plausible forklaring.

Øyvind Jervan, stipendiat og lege ved indremedisinsk avdeling Sykehuset Østfold,
Waleed Ghanima, førsteamanuensis og spesialist i blodsykdommer, avdelingssjef ved forskningsavdelingen Sykehuset Østfold.

Øyvind Jervan

Waleed Ghanima

Lungeemboli (LE) har en insidens rundt 0,5/1000 personår, tilsvarende rundt 2500 - 3000 tilfeller årlig i Norge, basert på tall fra helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag [1]. Symptomer og funn vil være avhengig av utbredelse av embolier, og det kliniske bildet varierer fra tilfeldig påviste embolier hos asymptomatiske pasienter til plutselig sirkulasjonskollaps og død. Ofte blir lungeemboli betraktet som akutt tilstand som er kurert og ferdigbehandlet etter en periode med antikoagulasjon, med unntak av noen uheldige få prosent (2-4 %) som utvikler kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (CTEPH)[2]. Det er økende evidens for at spekteret av mulige langtidsutfall etter LE er mer nyansert enn tidligere antatt.

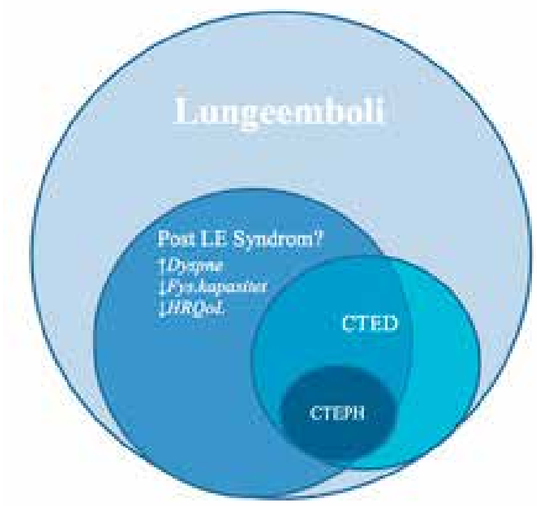
Patofysiologi ved venøs tromboembolisme

Ofte vil dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli forekomme samtidig; ved DVT er det anslått at 40-50 % har koeksisterende LE tross ingen symptomer [3, 4], og over 80 % av LE-pasienter vil samtidig ha radiologisk verifiserbar DVT [5]. Ofte brukes samlebegrepet venøs tromboembolisme (VTE).
Ved gjennomgått symptomatisk DVT vil opp mot 50 % utvikle såkalt PTS (post trombotisk syndrom) som følge av venøs okklusjon, venøs hypertensjon, klaffedestruksjon og sekundær inflammasjon [6]. PTS gir symptomer og funn i form av smerter, hevelse, hudforandringer og eventuell sårdannelse. Standard behandling ved DVT utover antikoagulasjon har vært elastiske kompresjonsstrømper for å unngå utvikling til PTS, men enkelte studier senere tid har sådd noe tvil rundt nytteeffekten av dette [7].

Nedbrytningen av tromboembolisk materiale ved LE skjer ved mekanisk fragmentering, endogen fibrinolyse og rekanalisering gjennom et samspill mellom endoteliale celler, mononukleære celler og fibroblaster [8]. Men til tross for adekvat antikoagulasjon og nødvendig tid fra den akutte LE, vil det hos opptil 20-30 % være radiologiske holdepunkt for inkomplett nedbrytning av trombe 6 – 12 måneder etter den akutte hendelsen [9-12]. Ekkokardiografiske tegn til høyre ventrikkel dysfunksjon og/eller pulmonal hypertensjon er vanlig i det akutte forløpet av LE, men selv etter 6-12 måneder vil opp mot 25 % av LE-pasienter stadig ha slike ekkokardiografiske funn [13-15]. Vedvarende patologiske radiologiske og ekkokardiografiske funn, talende for gjenværende strukturelle eller fysiologiske abnormaliteter, er altså ikke uvanlig etter LE, men hvorvidt dette har betydning for den enkelte pasient med hensyn til symptomer, fysisk kapasitet og livskvalitet har vært mer uklart.

Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon

Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (CTEPH) er en alvorlig tilstand med betydelig komorbiditet og mortalitet, og rammer 2-4 % av pasienter som har gjennomgått lungeemboli. Den reelle prevalensen og insidens av pulmonal hypertensjon ved tromboembolisk sykdom er dog noe usikker, da symptomene er uspesifikke, og en betydelig andel av diagnostiserte CTEPH-pasienter ikke har historikk på tidligere VTE [16]. Tilstanden antas å oppstå som følge av ufullstendig resolusjon og organisering av trombe med påfølgende remodellering og fibrosering av lungekarsengen, med utvikling av økende motstand i lungekarsengen, progredierende pulmonal hypertensjon og etter hvert høyre ventrikkelsvikt.



Figur 1. Skjematisk fremstilling av potensielle følgetilstander etter lungeemboli, størrelsesorden er ikke representativ for faktisk prevalens. CTED = chronic thromboembolic disease, CTEPH = Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (inspirert av figur fra artikkelen "The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism" av F. A. Klok og kollegaer, publisert I Blood Reviews, vol. 28, utgave 6, november 2014).

> ..økende evidens for at LE også kan påvirke pasienters helse og livskvalitet også på lang sikt….»

For å stille diagnosen CTEPH kreves tilstedeværelse av følgende etter minimum 3 måneder adekvat antikoagulasjon;

1) radiologisk holdepunkt for kronisk tromboembolisk sykdom i form av misforhold ved VQ-scintigrafi, klassiske radiologiske kjennetegn ved konvensjonell CT pulmonal angiografi, MRI eller invasiv pulmonal angiografi.

2) prekapillær pulmonal hypertensjon ved høyresidig hjertekateterisering (pulmonalt middelarterietrykk >25mmHg med innkilt lungearterietrykk < 15mmHg) i hvile [17].

CTEPH er en potensielt kurabel tilstand ved kirurgi; pulmonal endarterektomi (PEA) er den foretrukne metoden, men perkutan ballong angioplastikk kan være et alternativ for de med perifere lesjoner og komorbiditet som gjør pasienten uegnet for PEA [18]. Enkelte post-LE pasienter vil ha radiologiske tegn til kronisk tromboembolisk sykdom og symptomer uten at de oppfyller de trykkmessige kriteriene for pulmonal hypertensjon/CTEPH, og ofte brukes betegnelsen «chronic tromboembolic disease» eller CTED. Optimal behandling av denne pasientgruppen er under diskusjon, men enkelte studier tyder på at de med klare symptomer og tilgjengelig sykdom bør tilbys behandling på lik linje med CTEPH-pasienter [19].

Vedvarende plager etter lungeemboli – Post LE syndrom?

Majoriteten av tidligere studier på lungeemboli har vært sentrert rundt det akutte og subakutte forløpet, med fokus på korttidsutfall slik som mortalitet og risiko for residiv VTE i ukene og månedene etter den initiale hendelsen. Overraskende få studier har fokusert på langtidsutfall etter lungeemboli, med unntak av den alvorlige, men relativt sjeldne komplikasjonen CTEPH. De senere år er det altså kommet økende evidens for at LE også kan påvirke pasienters helse og livskvalitet også på lang sikt, og at potensielle langtidsutfall etter LE nok er mer nyansert enn tidligere antatt:

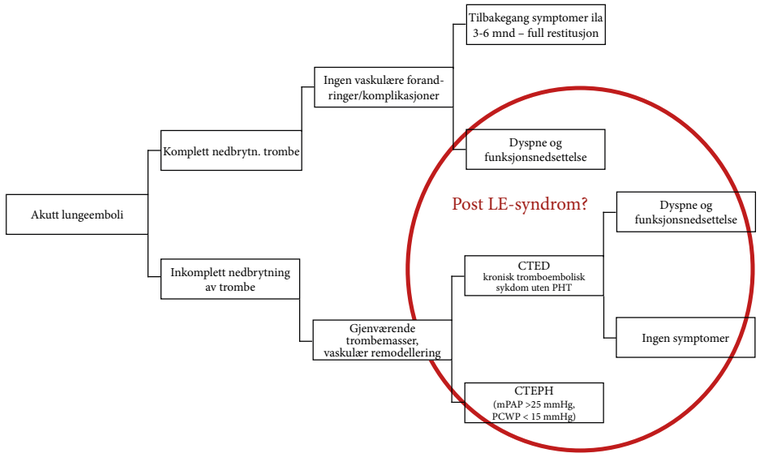
I en studie ved Sykehuset Østfold av M. Tavoly og kollegaer, som involverte 213 post-LE-pasienter, fant man at omtrent 50 % rapporterte varierende grad av dyspne 1-10 år etter LE-diagnosen. Den samme pasientgruppen viste redusert fysisk kapasitet målt ved gangtest (6-minute walk test) og rapporterte dårligere helserelatert livskvalitet (HRQoL) sammenlignet både mot LE-pasienter uten dyspne og mot normalbefolkningen [20]. Videre analyser avdekket ingen assosiasjon mellom komorbiditeter (bedømt ved Charlson comorbidity index) og HRQoL, gangtest eller dyspne [21].
I 2017 ble det utgitt en metaanalyse av 26 studier, totalt 3671 pasienter, hvor fokus var persisterende høyre ventrikkel dysfunksjon, nedsettelse av fysisk kapasitet og HRQoL etter LE [22]. Etter en median oppfølgning på 40 måneder, oppga 33,2 % av pasientene minst mild funksjonsnedsettelse, definert som NYHA-klasse (New York Heart Association) II-IV, 11 % anga moderat/alvorlig funksjonsnedsettelse tilsvarende NYHA-klasse III-IV.
Kahn og kollegaer publiserte i 2017 en prospektiv studie av 100 akutt LE-pasienter som ble undersøkt med bl.a. kardiopulmonal belastningstest (CPET), ekkokardiografi, perfusjonsscintigrafi med mer [23]. 46,5 % av post-LE pasientene hadde lavere maksimalt oksygenopptak (VO2 max) enn forventet ved 1 år, og den samme gruppen skåret lavere på helserelatert livskvalitet og anga høyere grad av dyspne. Man fant ingen assosiasjon med lungefunksjonstester eller ekkokardiografiske parametere, og forfatterne konkluderer med at funksjonsnedsettelsen mest sannsynlig skyldes muskeldekondisjonering fremfor annen sirkulatorisk eller ventilatorisk begrensning.

Albaghdadi og kollegaer publiserte tidligere i år en prospektiv studie av 20 pasienter med submassiv og massiv LE som ble vurdert med klinisk evaluering, ekkokardiografi og CPET ved 1 og 6 måneder etter utskrivelse [24]. 45 % av pasientene rapporterte vedvarende dyspne (NYHA II-III) og 60 % hadde redusert VO2-max ved 6 måneder, definert som < 80 % av alder/kjønn predikert VO2-max ved CPET. Videre tydet resultatene fra CPET på verken kardiell eller respiratorisk årsak til funksjonsnedsettelse, og man konkluderer også i denne studien med global dekondisjonering som mest sannsynlig forklaring på funksjonsnedsettelsen.

Flere studier de seneste år viser altså at en stor andel pasienter opplever vedvarende plager i form av økt dyspne, redusert fysisk kapasitet og redusert livskvalitet etter gjennomgått LE. Symptombyrden er mindre uttalt enn ved CTEPH, men absolutt til stede. Denne pasientgruppen har av enkelte fått betegnelsen «Post Pulmonary Embolism Syndrome» eller «post LE-syndrom», som en analog til det etablerte begrepet PTS i underekstremitetene, og man har stilt spørsmål om CTEPH er den ekstreme manifestasjon av en større sykdomsgruppe. Det er foreløpig ingen klar konsensus om hvordan man eventuelt skal definere «post LE-syndrom».

Konklusjon og veien videre

Uavhengig av om man kaller denne tilstanden «post-lungeemboli syndrom» eller ei, og hvordan man eventuelt definerer dette, synes en stor andel å oppleve vedvarende plager og funksjonsnedsettelse etter lungeemboli. Det foreligger i dag ingen klare retningslinjer verken nasjonalt eller internasjonalt om hvordan man skal håndtere disse pasientene, og det foreligger heller ingen validerte behandlingsalternativer. Studier har så langt ikke kunne avdekke noen underliggende patofysiologisk mekanisme/sekvele etter lungeemboli, og en generell dekondisjonering i forbindelse med lungeemboli-hendelsen anses foreløpig som mest plausible forklaring. Fysisk trening og rehabilitering fremstår da som en potensiell behandlingsform. Rehabilitering er allerede en etablert og godt validert behandling ved andre årsaker til dyspne og funksjonsnedsettelse, slik som ved kronisk obstruktiv lungesykdom og hjertesvikt [25-28].



Figur 2. Flytdiagram for mulige utfall etter lungeemboli

Ved Sykehuset Østfold Kalnes pågår det nå en klinisk randomisert studie hvor vi undersøker effekten av et 8 ukers fysioterapiveiledet rehabiliteringsprogram på post-LE pasienter med vedvarende uforklart dyspne og funksjonsnedsettelse. Studiedeltagerne gjennomgår i tillegg omfattende utredning med bl.a. ekkokardiografi, VQ-scintigrafi, magnetisk resonanstomografiundersøkelse av hjertet med mer. Hvis intervensjonen viser seg å ha effekt, kan denne studien danne grunnlaget for en ny evidensbasert behandling for en stor pasientgruppe som per i dag står uten reelt behandlingstilbud.

Referanser

1. Naess, I.A., et al., Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost, 2007. 5(4): p. 692-9.
2. Pengo, V., et al., Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med, 2004. 350(22): p. 2257-64.
3. Moser, K.M., et al., Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. JAMA, 1994. 271(3): p. 223-225.
4. Huisman, M.V., et al., Unexpected High Prevalence of Silent Pulmonary Embolism in Patients with Deep Venous Thrombosis. CHEST, 1989. 95(3): p. 498-502.
5. Girard, P., et al., High Prevalence of Detectable Deep Venous Thrombosis in Patients With Acute Pulmonary Embolism. CHEST, 1999. 116(4): p. 903-908.
6. Kahn, S.R. and J.S. Ginsberg, Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Archives of Internal Medicine, 2004. 164(1): p. 17-26.
7. Perrin, M. and B. Eklöf, Does prescription of medical compression prevent development of post-thrombotic syndrome after proximal deep venous thrombosis? Phlebology, 2015. 31(3): p. 160-169.
8. Alias, S. and I.M. Lang, Coagulation and the vessel wall in pulmonary embolism. Pulmonary circulation, 2013. 3(4): p. 728-738.
9. Alonso-Martinez, J.L., et al., Residual pulmonary thromboemboli after acute pulmonary embolism. Eur J Intern Med, 2012. 23(4): p. 379-83.
10. Cosmi, B., et al., Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. Internal and Emergency Medicine, 2011. 6(6): p. 521-528.
11. Golpe, R., et al., Long-term outcome of patients with persistent vascular obstruction on computed tomography pulmonary angiography 6 months after acute pulmonary embolism. Acta Radiologica, 2012. 53(7): p. 728-731.
12. O., S., et al., Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2010. 8(6): p. 1248-1255.
13. Stevinson, B.G., et al., Echocardiographic and functional cardiopulmonary problems 6 months after first-time pulmonary embolism in previously healthy patients. Eur Heart J, 2007. 28(20): p. 2517-24.
14. Sharma, G.V., et al., Long-term benefit of thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism. Vasc Med, 2000. 5(2): p. 91-5.
15. Ciurzynski, M., et al., Long-term effects of acute pulmonary embolism on echocardiographic Doppler indices and functional capacity. Clin Cardiol, 2004. 27(12): p. 693-7.
16. Tapson, V.F. and M. Humbert, Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. Proc Am Thorac Soc, 2006. 3(7): p. 564-7.
17. Wilkens, H., et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. International Journal of Cardiology, 2018.
18. Andreassen, A.K., et al., Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Heart, 2013. 99(19): p. 1415-1420.
19. Taboada, D., et al., Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. European Respiratory Journal, 2014. 44(6): p. 1635-1645.
20. Tavoly, T.U., K. Jelsness-Jørgensen, L. P. Wik, H.S. Klok, E. F. Sandset, p.M. Ghanima, W., Health-related quality of life after pulmonary embolism: a cross-sectional study. BMJ open, 2016.
21. Tavoly, M., et al., The impact of post-pulmonary embolism syndrome and its possible determinants. Thrombosis Research, 2018.
22. Sista, A.K., et al., Persistent right ventricular dysfunction, functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: Systematic review with meta-analysis. Vasc Med, 2017. 22(1): p. 37-43.
23. Kahn, S.R., et al., Functional and Exercise Limitations After a First Episode of Pulmonary Embolism: Results of the ELOPE prospective cohort study. Chest, 2016.
24. Albaghdadi, M.S., et al., Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients Following Massive and Submassive Pulmonary Embolism. J Am Heart Assoc, 2018. 7(5).
25. Spruit, M.A., et al., An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med, 2013. 188(8): p. e13-64.
26. Man, W.D., et al., Building consensus for provision of breathlessness rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. Chron Respir Dis, 2016. 13(3): p. 229-39.
27. Piepoli, M.F., et al., 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J, 2016. 37(29): p. 2315-2381.
28. Ponikowski, P., et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J, 2016. 37(27): p. 2129-2200.

Medikamentell behandling av eldre med fokus på kardiologiske legemidler

Andelen eldre i befolkningen kommer til å øke de nærmeste tiårene. Kardiovaskulær sykdom er vanlig hos eldre, og hjerte-karmidler er den vanligst brukte legemiddelgruppen i høy alder Det er ingen tvil om at moderne farmakologisk behandling og forebygging av hjerte- og karsykdom har en stor del av æren for at mennesker i vår del av verden lever lengre – og med bedre helse og funksjon – enn for noen få tiår siden. Kardiologiske legemidler er til åpenbar nytte for et stort antall eldre. Med økende alder og skrøpelighet blir imidlertid balansegangen mellom nytte og skade hos den enkelte pasient stadig vanskeligere. Potente legemidler gir bivirkninger, og bivirkningsrisikoen stiger med alderen – særlig med økende multisykelighet, polyfarmasi og funksjonstap.

Rita Romskaug og Torgeir Bruun Wyller, Geriatrisk avdeling, Oslo universitetssykehus og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

De fleste randomiserte studier som evidensen for vår behandling hviler på, har eksplisitt ekskludert gamle eller bare inkludert relativt spreke gamle med lite komorbiditet (1). Vi vet derfor lite om effekten av ulike legemidler i mer komplekse situasjoner – som er dem man oftest står overfor i den kliniske hverdagen (2). Siden kvinner generelt er underrepresentert i kliniske studier, er kunnskapsgrunnlaget ekstra spinkelt når det gjelder eldre kvinner med komplekse helseproblemer (3, 4). I den grad alder er tatt i betraktning, fokuserer studiene stort sett bare på kronologisk alder. Kognitiv funksjon og skrøpelighet («frailty») er mer relevant, men sjelden beskrevet. Dertil kommer at de fleste studiene omfatter «harde endepunkter» som hjerteinfarkt, hjerneslag og kardiovaskulær død. Disse er selvsagt relevante også hos eldre, men i høy alder øker betydningen av supplerende endepunkter som livskvalitet, aktiviteter i dagliglivet (ADL) og fysisk og kognitiv funksjon (1, 4).

Rita Romskaug

Torgeir Bruun Wyller

Den samlede konsekvensen av disse forholdene er at evidensbaserte retningslinjer har store hull når det gjelder behandlingsanbefalinger for skrøpelige eldre med kardiovaskulær sykdom.

Farmakologi hos eldre

Fysiologiske aldersforandringer påvirker legemidlers omsetning og effekt, og bidrar til å gjøre eldre sårbare for legemiddelbivirkninger (5-7). Aldringsprosessen fører til endringer i de fleste organsystemer, men det er store individuelle variasjoner i hvor klinisk betydningsfulle endringene er og når de oppstår. Mange gamle

> Evidensbaserte retningslinjer har store hull når det gjelder behandlingsanbefalinger for skrøpelige eldre

har sykdommer som kan forsterke effekten av aldersforandringene, og det kan være vanskelig å skille normalfysiologiske endringer fra endringer som skyldes sykdom.

Farmakokinetikk

Farmakokinetikk handler om legemidlenes omsetning i kroppen, og vi skal nevne noen av endringene som skjer med alderen.

Glomerulusfiltrasjonen reduseres med økende alder, men den fysiologiske reduksjonen varierer mye fra person til person. På grunn av redusert muskelmasse avtar også kreatininsyntesen, og det er viktig å huske at serum-kreatinin ofte overestimerer nyrefunksjonen, særlig hos de skrøpeligste gamle. Vanlig forekommende sykdommer som arteriosklerose, hypertensjon og diabetes kan føre til ytterligere kompromittert nyrefunksjon. En stor andel eldre har derfor betydelig svekket evne til å skille ut legemidler som elimineres renalt, slik som digoksin, de fleste ACE-hemmere, vannløselige betablokkere, spironolakton og metformin. Dersom dette ikke blir tatt hensyn til ved dosering av slike legemidler, risikerer man kraftig økt serumkonsentrasjon og bivirkninger.

Nyrenes tubulusfunksjon svekkes også med alderen. Dette har betydning for evnen til å regulere ionebalansen i plasma, og er trolig grunnen til at for eksempel hyponatremi ved bruk av tiazider er en mye vanligere bivirkning hos eldre enn hos yngre.

Med alderen endres kroppssammensetningen i retning av relativt høyere fettinnhold og lavere vanninnhold. For fettløselige legemidler, som acetylsalisylsyre, furosemid, verapamil og amiodaron, kan dette bety langsommere eliminasjon og forlenget virketid fordi distribusjonsvolumet øker (8). For vannløselige legemidler, som digoksin og mange ACE-hemmere, kan det føre til høyere toppkonsentrasjon etter hver dose, siden legemiddelet fordeles i et mindre volum. Bruk av diuretika kan redusere distribusjonsvolumet ytterligere og øker risikoen for toksiske effekter. Fordi gamle ofte samtidig har redusert nyreavhengig eliminasjon, medfører ikke nødvendigvis redusert distribusjonsvolum kortere halveringstid for vannløselige legemidler (9).

Kroppsvekten går gjerne ned hos de eldste, særlig hos pasienter med ernæringsproblemer, mange sykdommer og høyt legemiddelforbruk. Å bruke standarddoser av legemidler er sjelden optimalt hos denne pasientgruppen. For å unngå overdosering bør dosene ofte reduseres og justeres etter vekt, noe som er særlig viktig for legemidler med smal terapeutisk bredde.

Farmakodynamikk

Farmakodynamikk handler om legemidlenes effekt på virkestedet, og også her skjer det endringer med alderen. Et eksempel er at reseptortettheten i vev gjerne går ned med økende alder. Dette medfører at det skal mindre til av en antagonist (for eksempel en betablokker) for å gi effekt, mens en agonist (for eksempel en bronkodilaterende betastimulator) kan få svakere effekt hos eldre.

Aldring kan dessuten medføre en svekkelse av generelle homeostatiske mekanismer. En svekket baroreseptorrefleks fører for eksempel til redusert evne til å respondere raskt og presist på ortostatisk belastning, noe som øker faren for ortostatisk hypotensjon som bivirkning av legemidler som senker blodtrykket. Redusert nyrefunksjon svekker evnen til å opprettholde normal filtrasjon og væske- og elektrolyttbalanse, dermed blir sårbarheten større for legemidler som påvirker glomerulusfiltrasjonen (som ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere) og for legemidler som påvirker tubulusfunksjonen (som diuretika).

Farmakogenetikk

Genetisk variasjon kan ha betydning for hvordan legemidler omsettes og påvirker biokjemiske og fysiologiske responser, og har vist seg å være spesielt relevant for metabolismen av mange legemidler. Generelt kan man si at det ved avvikende metabolisme enten er fare for mangelfull effekt eller økt risiko for bivirkninger ved bruk av standarddoser, noe som kan få spesielt store konsekvenser hos skrøpelige eldre. Det vil føre for langt å redegjøre i detalj for dette i denne artikkelen, men vi gir to eksempler på legemidler der aktuelle farmakogenetiske forskjeller kan bidra til stor individuell variasjon i effekt og bivirkninger ved samme dosering:

1) Metoprolol metaboliseres hovedsakelig via CYP2D6. 5-10 % av kaukasere har genvarianter som gir uvanlig langsom metabolisme («poor metabolizers»). Disse vil ha 3-5 ganger lengre halveringstid av metoprolol enn hva som er vanlig og dermed økt risiko for bivirkninger (10). I slike tilfeller anbefales alternative betablokkere (som atenolol eller bisoprolol) eller å redusere måldosen med 75 % (11).

2) Statiner fraktes fra blodbanen og inn i leveren primært via transportproteinet OATP1B1, som kodes av genet SLCO1B1. Medfødte mutasjoner i SLCO1B1-genet kan gi redusert OATP1B1-aktivitet og dermed redusert opptak av statiner fra blod til lever. Dette medfører økt systemisk eksponering og økt risiko for doseavhengige bivirkninger. 15-20 % av kaukasere har redusert OATP1B1-aktivitet, og sammenhengen mellom genetisk variasjon i OATP1B1-mediert opptak av statiner og risiko for muskelbivirkninger er godt dokumentert (12, 13). For eldre med redusert muskelfunksjon og dårlig balanse kan dette være av stor betydning, selv om påvirkningen ikke nødvendigvis er så alvorlig at den fører til forhøyet CK.

Komorbiditet og polyfarmasi

Komorbiditet og polyfarmasi kompliserer bildet ytterligere og medfører at responsen på et gitt legemiddel kan bli enda mer variabel. Gamle med kardiovaskulær sykdom har ofte mange andre sykdommer i tillegg, som diabetes, KOLS, nyresvikt, polynevropati, slagsekvele og demens. Det betyr ikke at hjertekarmidler er unyttige, men det krever at nytte versus risiko for hvert enkelt legemiddel blir grundigere vurdert. Polyfarmasi øker naturligvis risikoen for legemiddelinteraksjoner, og i tillegg må risikoen for interaksjoner mellom legemidler og sykdom tas i betraktning.

Begrepet frailty (skrøpelighet, sårbarhet) brukes i økende grad i geriatrisk forskning og klinisk arbeid. Begrepet er ikke helt klart definert, men har sammenheng med funksjonelle organreserver, evne til å opprettholde fysiologisk homeostase, sårbarhet for bivirkninger og forventet gjenstående levetid. Multisykelighet kan, men behøver ikke nødvendigvis, medføre skrøpelighet. I klinisk geriatri identifiseres vanligvis skrøpelighet gjennom en bred klinisk vurdering som omfatter fysisk funksjon (f.eks. gripestyrke og ganghastighet), selvhjulpenhet i ADL, kognitiv funksjon, emosjonell status (i hovedsak fravær eller nærvær av depressive symptomer), ernæringsstatus, komorbiditet og polyfarmasi. En slik vurdering må altså være tilstrekkelig bred, men er ikke nødvendigvis spesielt tidkrevende dersom man har struktur og systematikk i arbeidet. Pasienter som er skrøpelige har høyere risiko for bivirkninger. Samtidig har de har kortere forventet gjenstående levetid og dermed mindre nytte av farmakologisk behandling som har til hensikt å redusere risikoen for sykdom langt frem i tid.

Som en grunnregel kan man si at jo mer skrøpelig en pasient er, dess større bør den antatte nytten av et planlagt behandlingstiltak være, og dess raskere bør effekten inntre for at tiltaket skal kunne forsvares. For eksempel vil bruk av blodplatehemmer og statin de første månedene etter en sikker koronar hendelse ha stor og raskt innsettende risikoreduserende effekt, og kan derfor forsvares også hos en ganske skrøpelig pasient. Det

Tabell 1. Kardiologiske legemidler hos gamle

Legemiddelgruppe	Kommentarer
ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere	Nyttig ved hjertesvikt, diabetisk nefropati og hypertensjon. Dosereduksjon ofte nødvendig med økende alder og skrøpelighet, men man bør aktivt prøve å finne ut hvor høy dose den enkelte kan tolerere. Det er bedre å redusere behandlingsintensiteten planlagt enn å måtte bråseponere pga. dramatisk nyresviktforverring. Viktig å monitorere nyrefunksjon og elektrolytter og å ta behandlingspauser ved interkurrente tilstander, dehydrering o.l. Vanlige bivirkninger er forverret nyresvikt, hypotensjon, ortostatisme og falltendens.
Kalsiumblokkere	Ofte godt tolererte antihypertensiver, men viktig å være oppmerksom på betydelig risiko for ødemer som kan feiltolkes som indikasjon for diuretika. Også risiko for hypotensjon, ortostatisme og falltendens.
Betablokkere	Nyttig ved rask atrieflimmer og symptomgivende koronarsykdom, men vær oppmerksom på bradykardi, AV-blokk, synkope, falltendens, ortostatisme og psykiske bivirkninger. Ofte redusert dosebehov ved økende alder. Vær oppmerksom på farmakogenetisk variasjon for metoprolol.
Digoksin	Vannnløselig, skilles ut renalt. Redusert nyrefunksjon, distribusjonsvolum og vekt kan føre til økt serumkonsentrasjon og dramatisk intoksikasjon; dosejustering er ofte nødvendig. Vanlige bivirkninger er anoreksi, vekttap og falltendens.
Slyngediuretika	Overforbruk ved venøs svikt i bena. Sjelden indisert i monoterapi, skal kombineres med ACE-hemmer/angiotensin II-reseptorblokker ved hjertesvikt (i hvert fall ved redusert systolisk venstre ventrikkelfunksjon) så sant pasienten tåler det. Bruk lavest mulig effektive dose. Bør doseres dynamisk: Øk dosen ved økende vekt, ødemer og ortopné, reduser dosen ved dårlig væskeinntak, varmt vær og interkurrent sykdom. Bivirkninger undervurderes ofte (obs. munntørrhet).
Tiazider	Dårligere effekt ved nyresvikt. Sterkt økt risiko for hyponatremi hos eldre pga. svekket tubulusfunksjon. Vurder å skifte fra kombinasjonspreparat til ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker i ren form hos eldre, i hvert fall i det de starter med slyngediuretika!
Spironolakton	Økt risiko for hyperkalemi kombinert med ACE-hemmere/angiotensin II-reseptorblokkere hos gamle med redusert nyrefunksjon. Vanlige bivirkninger er dårlig appetitt og vekttap.
Statiner	Styrken på indikasjonen varierer. Vær oppmerksom på farmakogenetiske variasjoner som kan øke bivirkningsrisikoen. Risiko for muskelsvakhet hos skrøpelige gamle (CK trenger ikke være særlig forhøyet), dårlig appetitt og vekttap.
Warfarin	Både risiko og gevinst øker med økende alder og sykelighet. Behandling hos de eldste skal som regel ikke unnlates, men man må monitorere grundigere, særlig ved endring i klinisk tilstand eller øvrige legemidler. Stor fordel at det finnes et direkte mål på biologisk aktivitet (INR).
Direktevirkende orale antikoagulasjons-midler (DOAK)	Enklere i bruk og bredere terapeutisk vindu, men mangler et godt biologisk mål. Foreløpig begrenset erfaring hos eldre. Mer nyreavhengig eliminasjon. Det at behandlingen ikke trenger laboratoriemonitorering gir fare for at også klinisk monitorering opphører.
Blodplatehemmere	Styrken på indikasjonen varierer, fra meget sterk (nylig koronar stent) til tvilsom (lett økt vaskulær risiko). Ofte nyttig å revurdere indikasjonen kritisk. Kombinasjon med antikoagulasjon bare på meget sterk indikasjon.

> Jo eldre og skrøpeligere pasientene er, jo vanskeligere blir avveiningene mellom nytte og risiko

samme gjelder for antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer. Statin som primærprofylakse hos en person med høyt serumkolesterol uten etablert kardiovaskulær sykdom har derimot svakere effekt, og effekten inntrer lenger frem i tid. Slik behandling bør derfor trolig reserveres for robuste eldre som ennå har en forventet levetid på flere år.

Det er viktig å være seg bevisst hva som er formålet med et medikamentelt behandlingstiltak, og spesielt hvorvidt tiltaket har symptomatisk eller forebyggende hensikt. Behandling som har til hensikt å bedre pasientens symptombelastning og funksjon her og nå, for eksempel analgetika, kan naturligvis være svært godt begrunnet også hos riktig skrøpelige pasienter. Dessuten er det i tvilstilfeller relativt enkelt å finne ut om middelet har den tiltenkte effekten (og om det har bivirkninger) ved å gjøre en forsøksvis dosereduksjon eller prøveseponering. For farmakologisk risikointervensjon derimot, må man gjøre seg opp en mening om hvorvidt den risikoreduksjonen man kan oppnå er meningsfull gitt pasientens grad av skrøpelighet, forventet gjenstående levetid og bivirkningsrisiko.

I mange tilfeller kan det være vanskelig å vite hvorfor en pasient bruker et gitt legemiddel, og mange legemiddelklasser brukes både med forebyggende og symptomlindrende hensikt. ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker gitt mot hypertensjon faller i kategorien risikoreduksjon, og bør kanskje revurderes hvis pasienten er blitt svært skrøpelig og har andre alvorlige og livsbegrensende sykdommer. Ved hjertesvikt med redusert venstre ventrikkelfunksjon bidrar imidlertid de samme midlene til klart bedre symptomkontroll, og indikasjonen kan derfor være sterk også ved betydelig skrøpelighet og alvorlig komorbiditet. Tilsvarende vil nytten av betablokkade være ulik avhengig av om middelet er gitt som postinfarktprofylakse hos en symptomfri pasient eller om det er gitt for frekvenskontroll av rask atrieflimmer. Ikke sjelden kreves det en smule detektivarbeid i journalen for å finne ut hvorfor en pasient bruker et gitt legemiddel, men dette er viktig for å rydde opp i legemiddelbruk som ikke lenger er relevant – samtidig som man sikrer at pasienten får behandling som fortsatt er til nytte. I tabell 1 har vi kort kommentert bruken av enkelte kardiologiske legemidler hos gamle.

Bivirkninger

Både fysiologiske aldersforandringer, komorbiditet og polyfarmasi bidrar altså til at eldre er mer utsatt for bivirkninger enn yngre (14). Opp mot 10 % av sykehusinnleggelser hos gamle kan relateres til bivirkninger, og kardiologiske legemidler som betablokkere, antikoagulantia, digoksin, ACE-hemmere og kalsiumblokkere er blant de vanligste legemidlene som er involvert (15). De fleste bivirkninger skyldes kjente farmakologiske egenskaper ved legemidlene (14), som bradykardi og AV-blokk av betablokkere og digitalis og blødninger av antitrombotiske midler. Studier anslår at minst halvparten av bivirkningsrelaterte innleggelser kunne vært unngått med tettere monitorering (16, 17).

Det er viktig å være oppmerksom på risikoen for alvorlige bivirkninger. For gamle pasienter kan imidlertid mindre dramatiske bivirkninger, som svimmelhet, falltendens, forvirring, dårlig matlyst og obstipasjon, ha svært stor betydning både for helse og livskvalitet. Slike bivirkninger er vanlige, blir sjelden spontanrapportert og er ofte uspesifikke og vanskelige å identifisere. Identiske symptomer kan i noen tilfeller skyldes sykdom eller aldersforandringer og i andre tilfeller være utløst av et legemiddel eller av flere legemidler i kombinasjon. Man må derfor lete aktivt etter bivirkninger ut fra mistanke og alltid være bevisst på at et klinisk problem kan tenkes å representere en legemiddelbivirkning. Siden det er vanskelig både å identifisere et gitt symptom som en bivirkning og å forstå hvilket legemiddel (eller kombinasjoner av legemidler) som i tilfelle er ansvarlig, må det ofte gjøres systematiske seponeringsforsøk for å finne nærmere ut av dette. Se tabell 1 for eksempler på vanlig forekommende bivirkninger ved bruk av enkelte kardiologiske legemidler.

Uheldige legemiddelreaksjoner hos gamle skyldes ofte at man ikke har tatt hensyn til svekket homeostase og økt legemiddelfølsomhet og dermed gitt for høy dose av et legemiddel, eller forskrevet for mange legemidler med lignende effekt eller bivirkningsprofil. For å unngå bivirkninger er det avgjørende at man starter med lave doser og ved behov øke dosene gradvis under tett klinisk oppfølging. Måldosene vil ofte være lavere hos eldre enn hos yngre. Selv om en eldre pasient har tålt et gitt legemiddelregime i mange år, kan toleransen endres med økende alder og komorbiditet, og det er viktig med tett monitorering og jevnlig revurdering av behandlingen også over tid. I dag er det ikke vanlig klinisk praksis å måle serumkonsentrasjonen av for eksempel ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere, kalsiumblokkere eller diuretika, men metoder for dette er under stadig utvikling. På sikt kan slike målinger tenkes å bli nyttige for å gi eldre bedre og mer individualisert behandling.

Tabell 2. Eksempler på farmakodynamiske interaksjoner hos eldre

Legemidler (ikke alle trenger å være involvert)	Effekt	Kliniske forhold ved pasienten som gir økt risiko
ACE-hemmere/Angiotensin II-reseptorblokkere + diuretika + NSAID + kaliumtilskudd/spironolakton	Akutt forverret nyresvikt, hyperkalemi	Nefropati, hypovolemi, redusert væskeinntak
Tiazider + karbamazepin + SSRI	Hyponatremi	Lavt saltinntak, svekket tubulusfunksjon
Warfarin/DOAK + blodplatehemmer + SSRI	Blødning	Nyresvikt, fysiologisk stress
Flere blodtrykkssenkende midler	Ortostatisme, fall	Redusert væskeinntak
Betablokker + digoksin	AV-blokk, bradykardi	Iskemisk skade på hjertets ledningssystem

Interaksjoner

Farmakokinetiske interaksjoner skyldes at legemidlene påvirker hverandres opptak, transport, nedbrytning og/eller utskillelse. Et vanlig sete for slike interaksjoner er cytokrom P-450-systemet i leveren (CYP-systemet). Et eksempel er interaksjonen mellom metoprolol og flere antidepressive legemidler. Som tidligere nevnt metaboliseres metoprolol hovedsakelig via CYP2D6. Mange antidepressiva (som paroksetin, fluoksetin, citalopram og escitalopram) har egenskaper som CYP2D6-hemmere. Ved å kombinere metoprolol med slike legemidler kan systemisk tilgjengelig dose av metoprolol øke betydelig (18). Risikoen for farmakokinetiske interaksjoner øker med økende antall legemidler i bruk, men påvirkes ikke av alderen i seg selv. Interaksjonene er gjerne godt dekket av oppslagsverk som interaksjoner.no og er derfor mulige å unngå hvis man husker å sjekke pasientens legemiddelregime opp mot en slik tjeneste.

Farmakodynamiske interaksjoner skyldes at legemidlene forsterker eller svekker hverandres effekt på virkestedet. Dette har ofte stor klinisk betydning hos eldre, ikke minst ved bruk av kardiologiske legemidler. Som et eksempel er kombinasjonen ACE-hemmer, betablokker og diuretika anbefalt ved hjertesvikt. For mange pasienter vil slik behandling være nyttig og uproblematisk, men for en skrøpelig pasient med svekkede homeostatiske reserver kan interaksjonene bli klinisk relevante og for eksempel føre til alvorlig ortostatisme og synkope. De fleste farmakodynamiske interaksjoner lar seg forutse, siden de skyldes legemidlenes forventede effekter. Fordi de er så avhengige av den kliniske konteksten, er de imidlertid dårlig dekket i interaksjonsdatabasene. Flere eksempler er vist i tabell 2.

Underbehandling

Det er viktig å ha fokus på bivirkninger, men samtidig må man ikke glemme at mange gamle ikke får medikamentell behandling som kunne vært til nytte for dem. Et tilsynelatende paradoks er at polyfarmasi er en risikofaktor for underbehandling. Ved nærmere ettertanke er det muligens ikke så overraskende at en lang legemiddelliste utgjør en psykologisk barriere mot å forordne enda et legemiddel, selv om dette middelet kanskje ville vært til klar nytte. Av og til vil det være fornuftig å sette inn et middel med stor antatt nytteverdi og heller seponere noe annet og mindre nyttig, mens andre ganger skal man nok forordne et nytt middel selv om det blir nummer 8 eller 10 på listen. Jo mer uttalt polyfarmasien er, dess mer omsorgsfull må imidlertid indikasjonsstillingen og vurderingen av den samlede behandlingen være. Eksempler på vanlig forekommende underbehandling av hjertesyke gamle er monoterapi med diuretika ved hjertesvikt og redusert venstre ventrikkelfunksjon i tilfeller der en ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker kunne vært god tolerert og gitt bedre symptomkontroll, behandling av atrieflimmer med digitalis der en betablokker ville gitt bedre frekvenskontroll, og unnlatelse av å gi antikoagulasjon ved atrieflimmer.

Oppsummering

Forebygging og behandling av hjertekarsykdom er til stor nytte for mange gamle, men jo eldre og skrøpeligere pasientene er, jo vanskeligere blir avveiningene mellom nytte og risiko. Både fysiologiske aldersforandringer, komorbiditet og polyfarmasi gjør eldre sårbare for negative effekter av legemiddelbehandling, og pasientenes kompleksitet gjør at man ikke kan følge retningslinjer blindt. Grundige kliniske vurderinger med individuelt tilpassede legemiddelvalg og doser er avgjørende for et vellykket resultat. Man må huske at bivirkninger er hyppig forekommende hos gamle, men ofte uspesifikke og vanskelige å oppdage. Fordi nye sykdommer eller forbigående interkurrente tilstander er vanlige, er det viktig med tett monitorering og en dynamisk legemiddelbruk.

Innlegget er tidligere publisert i Hjerteforum nr 1 2018 og trykkes med tillatelse.

Referanser

1. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, Alexander KP, Forman DE, Kitzman DW, et al. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. Circulation. 2016;133:2103-22.
2. Hughes LD, McMurdo ME, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. Age Ageing. 2013;42:62-9.
3. Sardar MR, Badri M, Prince CT, Seltzer J, Kowey PR. Underrepresentation of women, elderly patients, and racial minorities in the randomized trials used for cardiovascular guidelines. JAMA Intern Med. 2014;174:1868-70.
4. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. Nat Rev Cardiol. 2011;8:13-28.
5. Williams BR, Kim J. Cardiovascular drug therapy in the elderly: theoretical and practical considerations. Drugs Aging. 2003;20:445-63.
6. Ayan M, Pothineni NV, Siraj A, Mehta JL. Cardiac drug therapy-considerations in the elderly. J Geriatr Cardiol. 2016;13:992-7.
7. Mangoni AA. Cardiovascular drug therapy in elderly patients: specific age-related pharmacokinetic, pharmacodynamic and therapeutic considerations. Drugs Aging. 2005;22:913-41.
8. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. Exp Gerontol. 2003;38:843-53.
9. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. Br J Clin Pharmacol. 2004;57:6-14.
10. Rau T, Wuttke H, Michels LM, Werner U, Bergmann K, Kreft M, et al. Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study. Clin Pharmacol Ther. 2009;85:269-72.
11. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte-an update of guidelines. Clin Pharmacol Ther. 2011;89:662-73.
12. Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. Clin Pharmacol Ther. 2010;87:130-3.
13. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. Clin Pharmacol Ther. 2014;96:423-8.
14. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. Br J Clin Pharmacol. 2015;80:796-807.
15. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:759-70.
16. Steinman MA, Handler SM, Gurwitz JH, Schiff GD, Covinsky KE. Beyond the prescription: medication monitoring and adverse drug events in older adults. J Am Geriatr Soc. 2011;59:1513-20.
17. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2007;63:136-47.
18. Molden E, Spigset O. Interaksjoner mellom metoprolol og antidepressive legemidler. Tidsskr Nor Laegeforen. 2011;131:1777-9.

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 knieprotesekirurgi. **Dosering:** Før dabigatraneteksilatbehandling startes, må nyrefunksjonen undersøkes for alle pasienter ved å beregne Cl_{CR} for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} <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 ved 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 (Cl_{CR} 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):* Cl_{CR} ≥50 ml/minutt, VKA startes 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Cl_{CR} ≥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. PCI med stenting: Pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer kan behandles med dabigatraneteksilat i kombinasjon med platehemmere når hemostase er oppnådd. ***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 (knieprotesekirurgi) 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 (Pradaxatas 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 (knieprotesekirurgi) 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):* Doseredusksjon 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 (overfor). *Barn og ungdom <18 år (alle indikasjoner):* Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. *Eldre >75 år (alle indikasjoner):* Doseredusksjon er anbefalt. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (overfor). **Tilberedning/Håndtering:** Riv av en enkelt blister (endose) av blisterarket langs den perforerte linjen. Trekk av aluminumsfolien 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, når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent, eller når UFH gis under kateterablasjon for atrieflimmer. 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, eller under kateterablasjon for atrieflimmer. 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 knieprotesekirurgi, 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 refluksykdom, dysfagi. Hjerte/kar: Blødning. Immunsystemet: Utslett, pruritus, anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innsitik 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. øsofageal sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal refluksykdom, 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 innsitik 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, hemoroider, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal refluksykdom, 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 absorpsjonforekom 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 C_{max} med 2 timer. Oral biotilgjengelighet kan øke med 75% etter en enkeltdose og 37% ved steady state, hvis kapselinnholdet inntas alene uten kapselskallet. *Proteinbinding:* 34-35%. *Fordeling:* Vd: 60-70 liter. *Halveringstid:* Plasmakonsentrasjonen av dabigatran viser et bieksponentiell fall med gjennomsnittlig terminal $t_{1/2}$ på 11 timer hos friske eldre, og ca. 12-14 timer etter multiple doser. $T_{1/2}$ er doseuavhengig og forlenget ved nedsatt nyrefunksjon. *Metabolisme:* Dabigatran konjugeres til farmakologisk aktive acylglukuronider. Spor av andre metabolitter er påvist. *Utskillelse:* Hovedsakelig uforandret i urin. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Ikke legg kapslene i pilleesker eller doseringsesker/dosetter, med mindre kapslene kan oppbevares i originalpakningen (blisterpakningen). **Pradaxa, KAPSLER, harde:** ***Styrke:*** *75mg,* ***Pakning:*** 10stk (endose), ***Pris kr:*** 158,60,- . ***Pakning:*** 60stk (endose), ***Pris kr:*** 766,80. ***Styke:*** 110mg. ***Pakning:*** 10stk (endose), ***Pris kr:*** 158,60,- . ***Pakning:*** 60stk (endose), ***Pris kr:*** 766,80kr. 180stk (endose), ***Pris kr:*** 2228,00,- . ***Styke:*** 150mg. ***Pakning:*** 60stk (endose), ***Pris kr:*** 768,70kr. 180stk (endose), ***Pris kr:*** 2233,70,- **Refusjonsberettiget bruk:** Forebyggelse av slag og systemisk embo-lisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer slik som tidligere slag eller TIA (transient ischemic attack); alder f.o.m. 75 år, hjertesvikt (f.o.m. NYHA klasse II), diabetes, hypertensjon. **Refusjonskoder:** ICPC K78, ICD I48. **Vilkår:** Ingen. Primærforebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotese-kirurgi eller total knieprotesekirurgi. **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: Lungeembolisme. K94: Dyp venetrombose ICD: I26: Lungeemboli. I80: Flebitt og tromboflebitt. I82: Annen emboli og trombose i vener. **Vilkår:** Ingen spesielle. **Sist endret:** 10.09.2016. **Basert på SPC godkjent av SLV:** 07.06.2018.

PRA181128

Boehringer Ingelheim

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

Kjære kollega

Leversykdommer, slik som mange andre organspesifikke sykdommer, har med tiden blitt bedre karakterisert. Forskning, på både basalt og klinisk nivå, har gradvis levert stadig mer avanserte diagnostiske metoder og terapeutiske hjelpemidler. Disse sykdommene kan nå bli diagnostisert mer presist og behandlet bedre.

Faget «hepatologi» har vokst frem til å bli en egen medisinsk gren med behov for spesialkompetanse.
I mange land er hepatologi en egen spesialitet, mens i Norge drives faget av gastroenterologer med spesialinteresse og kompetanse innen hepatologi. Slik det fungerer i dag, er det avdelingslederens oppgave å skape gode vilkår for hepatologi innenfor gastroenterologiske avdelinger og rekruttere nye leger til dette faget. Der hepatologisk spesialkompetanse ikke er tilgjengelig, er det viktig at også indremedisinere innehar en del av denne kunnskapen for å kunne tilby riktig utredning og behandling for denne voksende pasientgruppen.

I dette nummeret av Indremedisineren ønsker vi å presentere de viktige elementene i «hverdagshepatologien» for våre lesere, slik vi opplever det i klinikken. Vi ønsker å vise hva utredning av patologiske leverprøver og høy ferritin innebærer. Vi ønsker også å presentere hvorfor abdominal ultralyd og elastografi er blitt viktige diagnostiske redskaper i hepatologien. Vi vil bidra til at våre lesere bedre forstår hva leversvikt er og kunne differensiere mellom de ulike kliniske typer som finnes. Vi håper at vårt bidrag vil belyse viktigheten av spesialkompetanse ved oppfølging av pasienter med levercirrhose, og behandling av komplikasjoner som tilkommer i forløpet.

Temaredaktør
Zbigniew Konopski
Overlege dr.med.,
gastromedisinsk
avdeling, OUS - Ullevål.

De store utfordringene innen hepatologi i tiden som kommer blir fortsatt alkoholisk leversykdom, steatohepatitt knyttet til fedme og metabolsk syndrom, samt komplikasjoner ved levercirrhose.

Vi blir bedre rustet til å imøtekomme dem med god hepatologisk kompetanse i tverrfaglig samarbeid, først når vi blir noen flere.

Vår interesse og engasjement gir leverpasienter bedre behandling, høyere livskvalitet og lengre overlevelse.

Jeg vil gjerne takke alle forfatterne for deres artikkelbidrag til denne temautgaven om leversykdommer.

Med vennlig hilsen,
Zbigniew Konopski

Patologiske leverprøver

Patologiske leverprøver kan være det eneste tegnet på leversykdom og i visse tilfeller kan selv en liten økning indikere et avansert stadium av leversykdom. Det anbefales derfor at man alltid vurderer utredning av patologiske prøver, uansett nivå eller varighet.

Vikas K. Sarna, lege i spesialisering, Gastromedisinsk avd., OUS – Ullevål
Zbigniew Konopski, overlege, Gastromedisinsk avd., OUS – Ullevål

Vikas K. Sarna

Zbigniew Konopski

Vi vil i det følgende karakterisere patologiske leverprøver fra to synsvinkler. En nedenfra-opp strategi vil ta utgangspunkt i de patologiske leverprøvene der vi prøver å tolke hva det biokjemiske utfallet forteller oss. Mens en ovenfra-ned strategi tar utgangspunkt i de vanligst forekommende sykdommene med mønster-gjenkjenning av den biokjemiske profilen og andre kliniske karakteristika som gjenspeiler disse sykdommene. En god diagnostisk evaluering bør involvere begge disse øvelsene. I denne sammenheng vil vi begrense oss til omtale av de vanligst forekommende kroniske leversykdommene, siden disse er vanskeligere å oppdage.

Hvilke leverprøver har vi og hva måler de?

Syntese

Leveren er det mest metabolsk aktive organ og har høyt uttrykk av organspesifikke gener.[1] Herunder inngår produksjon av plasmaproteiner som albumin, flere koagulasjonsfaktorer, lipoproteiner, ceruloplasmin, transferrin og komplementfaktorer. Således er albumin og INR (måler koagulasjonsfaktorene II, V, VII, IX, X) gode markører for leverens syntesefunksjon (tabell 1). Det er imidlertid viktig å være klar over andre årsaker til forstyrrelser i disse markørene; hovedsakelig underernæring eller økt tap via nyrer/tarm ved tolkning av albumin, og mangel på vitamin K eller bruk av vitamin K antagonist ved tolkning av INR. Bilirubin konjugeres i og skilles ut via leveren som følge av nedbrytning av heme fra de røde blodcellene. Lett forhøyet ukonjugert bilirubin kan ses ved hemolyse og ved genetiske defekter i konjugering (Gilberts syndrom). Høye bilirubinverdier ses ved obstuksjon av galleganger. Forhøyede nivåer av bilirubin og/eller INR sekundært til parenkymatøs leversykdom er alvorlige tegn og inngår, sammen med kreatininverdien, i utregningen av MELD (model for end-stage liver disease) skår som prediktor for mortalitet.[2, 3] Synteseparameterne albumin, INR og bilirubin inngår også, sammen med klinisk evaluering av encefalopatigrad og ascites, i skåringsverktøyet for Child-Pugh gradering ved cirrhose. Child-Pugh grad A, B og C sier noe om grad av dekompensering ved cirrhose og gjenspeiler dødelighet ved tilstanden.

Skade

Transaminaser kan lekke ut fra levercellene under pågående inflammasjon og er markører for celleskade. Der ALAT (alanin aminotransferase) er leverspesifikt, kan ASAT (aspartat aminotransferase) stamme fra hjertemuskel og skjellettmuskel. Fordelen med å måle begge er at en relativt forhøyet ASAT / ALAT ratio kan peke i retning alkoholisk leversykdom og cirrhose,[4, 5] og at ASAT gir bedre dag til dag dynamikk hos inneliggende pasienter grunnet kortere halveringstid.

ALP (alkalisk fosfatase) målt i plasma stammer hovedsakelig fra gallegangsepitelet i lever og fra skjelett, men kan også være forhøyet ved graviditet (fra placenta). Beinspesifikt ALP kan måles separat der ALP er isolert forhøyet, f.eks. hos unge i vekst og ved patologiske prosesser i bein (f.eks. vitamin D-mangel og metastaser). Isolert forhøyet ALP forekommer der gamma-glutamyltransferase (GT) ikke er samtidig forhøyet. GT finnes i rikelige mengder i lever, men også i flere andre organer bortsett fra i skjelett. ALP og GT, som også kalles kolestasemarkører, kan indikerer inflammasjon eller obstruksjon i galleganger. I slike tilfeller er ofte disse markørene uforholdsvis høyere enn transaminaseneøkningen, angitt som antall ganger økning i forhold til øvre referansegrense (x ULN – upper limit normal). I en slik situasjon vil graden av bilirubinstigning gi en indikasjon på grad av patologi.

Tabell 1. Biokjemisk mønster ved forskjellige typer leverpatologi

Leverpatologi	Leverprøver	Karakteristika
Skade / parenkymmønster	ASAT, ALAT	Ofte kun lettgradig forhøyet ved cirrhose. Moderat forhøyet ved steatose der ASAT/ALAT > 2 kan indikere alkoholbetinget skade. Kraftig forhøyet ved toksisk, akutt viral eller ischemisk hepatitt.
Skade / kolestasemønster	ALP, GT	Peker ofte i retning gallegangsobstuksjon eller kolestatiske autoimmune leversykdommer.
Syntesesvikt	INR, Albumin, Bilirubin	Gjenspeiler leverfunksjon og prognose
Portal hypertensjon	Plater, Ammoniakk	Lave trombocytter og forhøyet ammoniakk kan peke i retning varicer i øsofagus/fundus og encefalopati.

> Trombocytopeni predikerer portal hypertensjon med gastroøsofagale varicer. Legger man til splenomegali som variabel, økes sensitiviteten betraktelig

> Der det er mistanke om underrapportert forbruk vil den nye alkoholspesifikke markøren fosfatidyletanol (PEth) kunne brukes til å påvise skadelig inntak av alkohol.

Ferritin kan også plasseres i kategorien for skade-markør der en isolert forhøyelse bør ses i sammenheng med transferrin metning. Se egen artikkel om ferritin i dette nummeret.

Portal hypertensjon

Ved portal hypertensjon foreligger en forhøyet trykkgradient mellom portvene- og levervene-systemet. Tilstanden forårsakes vanligvis av cirrhose, men det fins også andre årsaker. Trombocytopeni predikerer portal hypertensjon med gastroøsofagale varicer. Legger man til splenomegali som variabel, økes sensitiviteten betraktelig (fra 0.71 til 0.93).[6] Antagelig er det flere andre faktorer, som lavt trombopoietin og benmargssuppresjon, som også bidrar til lave platetall (ved siden av hypersplenisme) ved portal hypertensjon.[7] Videre er forhøyet ammoniakk en kjent prediktor for en annen komplikasjon til portal hypertensjon, nemlig hepatisk encefalopati. Den positive prediktive verdien er imidlertid mye lavere enn den negative prediktive verdien og en korrelasjon til grad av encefalopati er kun til stede ved akutte leversykdommer, ikke kroniske.[8]

Hva er den biokjemiske profilen ved de vanligst forekommende kroniske leversykdommene?

Non-alkoholisk fettleversykdom

Non-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD) er en tilstand som følger overvektsepidemien og vil få store kliniske konsekvenser i fremtiden. Den globale prevalensen ble i en metaanalyse anslått til 25 %.[9] Tilstanden vil hos en betydelig andel kunne ledsages av en betennelse, såkalt non-alkoholisk steatohepatitt (NASH) og deretter kunne progrediere til fibrose.[9] Grunnet den økende prevalensen regner man med at NASH vil kunne ta over som den viktigste årsaken til levertransplantasjon i USA.[10] Utfall i leverprøvene ved NAFLD bør ses i sammenheng med BMI, blodtrykk, HbA1c og blodlipider, siden overvekt, hypertensjon, diabetes og hyperlipidemi er sterkt assosierte tilstander.[9] Histologisk eller radiologisk påvist leversteatose, i tillegg til utelukkelse av alkoholoverforbruk, er viktige momenter for å stille diagnosen.[11] Uspesifikt lett forhøyede titer på autoantistoffer kan forekomme.[12] Grunnet den lave sensitiviteten, anbefales ikke leverprøver tatt rutinemessig for screening av NAFLD hos risikogruper.[11] Ved klinisk mistanke bør man heller benytte validerte scoringssystemer som FIB-4 og NFS (se tabell 2) for å sannsynliggjøre avansert fibrose ved mistenkt NAFLD uavhengig av om leverprøvene er forhøyet, og henvise videre til billeddiagnostikk og elastografi ved forhøyet skår.[13]

Tabell 2. Skåringsverktøy for fibrose ved NAFLD (se referanse 13)

Skåringsverktøy	Formel / variabler	Beslutningsgrense for henvisning til gastroenterolog
FIB-4 (Fibrosis 4)	(Alder x ASAT) / (plater x √ALAT)	>1,3 eller >2,0 for eldre >65 år
NFS (NAFLD fibrosis score)	Alder, BMI, DM, ASAT, ALAT, plater, albumin. www.nafldscore.com	>-1,455 eller >0,12 for eldre >65 år

Merknad: BMI, kroppsmasseindeks; DM, forhøyet fastende glukose / diabetes mellitus.

Alkoholindusert leversykdom

Alkohol har lenge vært kjent for å være toksisk for leveren. Det histologiske bildet ved alkoholindusert leverskade likner NAFLD med få unntak.[14] Anamnestisk inntak av mer enn to alkoholenheter (à 15 ml ren alkohol) for kvinner og tre enheter for menn over lengre tid kombinert med leversteatose er det viktigste diagnostiske momentet. Der det er mistanke om underrapportert forbruk vil den nye alkoholspesifikke markøren fosfatidyletanol (PEth) kunne brukes til å påvise skadelig inntak av alkohol.[15]

Typiske kjennetegn på alkoholindusert leversykdom er en ASAT/ALAT ratio over 2 kombinert med en GT på minst to ganger øvre referansegrense.[5] Det kan foreligge en makrocytose av røde blodlegemer. Transaminasene overstiger sjelden verdier rundt 300, gitt at det ikke er andre mekanismer for leverskade i tillegg.5 En forhøyet ASAT/ALAT ratio ved cirrhose regnes som en uavhengig prediktor for død, men ikke hvis leverskaden er alkoholindusert.[4]

Virale og autoimmune leversykdomer samt jernavleiring

De viktigste årsakene til kronisk viral hepatitt er hepatitt B og C. Disse kan enkelt påvises ved taking av henholdsvis HbsAg og anti-HCV antistoff. Prevalensen er spesielt høy hos innvandrere fra Asia og Afrika sør for Sahara, injiserende rusmisbrukere og menn som har sex med menn. Diagnosen er viktig å stille fordi behandlingsutsiktene nå er svært gode.

> Utfall i leverprøvene ved non-alkoholisk fettleversykdom bør ses i sammenheng med BMI, blodtrykk, HbA1c og blodlipider.

Autoimmun leversykdom er den vanligste årsaken til levertransplantasjon og innbefatter autoimmun hepatitt (AIH), primær biliær cholangitt (PBC) og primær skleroserende cholangitt (PSC). Slik navnene tilsier, er det ved den førstnevnte formen primært forhøyede transaminaser, mens man ved de to neste primært ser et kolestasemønster med forhøyede ALP og GT, samt bilirubin i varierende grad. Viktig for karakteristikken av disse tilstandene er anti mitokondrie antistoff (AMA – spesifikt for PBC), anti glattmuskel antistoff (ASMA – spesifikt for AIH) og anti nukleært antistoff (ANA – støtter AIH-diagnosen) samt immunglobuliner (der IgM er forhøyet ved PBC og IgG ved AIH).

En viktig differensialdiagnose ved forhøyede leverprøver er jernavleiringssykdom, også kalt hemokromatose. Denne sykdommen belyses nærmere i en annen artikkel i denne utgaven av indremedisineren. Den viktigste indikatoren for denne tilstanden er forhøyet transferrin metning.[16] Diagnosen stilles ved en gentest.

Hva sier internasjonale anbefalinger?

De britiske retningslinjene for vurderingen av patologiske leverprøver ble nylig revidert.[13] Vi har prøvd å gjengi noen av disse anbefalingene i en forenklet form i tabell 3. Som vist i de to første kolonnene i tabell 3, anbefales det en standardpakke med basisblodprøver og deretter tilleggsprøver inkludert ultralyd abdomen ved tegn til patologi i basisprøvene. I den samme tabellen har vi i den tredje kolonnen samlet forslag til andre prøver som også kan være nyttige i utredningen av spesielle problemstillinger.
De internasjonale retningslinjene understreker videre viktigheten av å vurdere patologiske leverprøver i lys av tidligere resultater (kurvefunksjon i DIPS). Som nevnt i ingressen over er det viktig å ha i mente at graden av patologi på prøveresultat ikke nødvendigvis trenger å gjenspeile graden av leverskade. Utredning av årsak til patologiske leverprøver anbefales vurdert utført uansett nivå eller varighet.

Tabell 3. Britiske retningslinjer for vurderingen av patologiske leverprøver

	Anbefalte# basisprøver:	Anbefalt# tilleggsutredning ved patologi i basisprøver (voksne)	Eventuell tilleggsutredning (vurderes individuelt / barn)
Radiologi		Abdominal ultralyd	Elastografi
Biokjemi	ALAT, ASAT* ALP, GT Bilirubin Celletall (røde, hvite, plater)	HBsAg Anti-HCV (+ PCR hvis pos) AMA, ASMA, ANA serum immunglobuliner Ferritin og transferrin metning	Hepatitt B DNA kvantitering, Serologi for hepaitt D, E, EBV og CMV Anti-LKM Cøliaki-antistoffer α1 antitrypsin Ceruloplasmin Hemokromatose og Gilbert syndrom gentest Fosfatidyletanol

Merknad: HBsAg, Hepatitt B overflateantigen; Anti-HCV, Anti-hepatitt C antistoff; AMA, anti-mitokondrie antistoff; ASMA, anti-glattmuskel antistoff; ANA, anti-nukleært antistoff; EBV, epstein-bar virus; CMV, cytomegalusvirus. Anti-LKM, anti-lever-nyre microsom antistoff.
#Anbefaling i henhold til britiske retningslinjer (se referanse13)
*Inngår ikke i anbefalinger men kan gi nyttig tilleggsinformasjon, f.eks. som ledd i NAFLD risikoskår.

Referanser

1. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Tissue-based map of the human proteome. Science 2015;347.
2. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003;124:91-6.
3. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology 2007;45:797-805.
4. Haukeland JW, Schreiner LT, Lorgen I, et al. ASAT/ALAT ratio provides prognostic information independently of Child-Pugh class, gender and age in non-alcoholic cirrhosis. Scand J Gastroenterol 2008;43:1241-8.
5. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. Postgraduate Medical Journal 2003;79:307.
6. Colli A, Gana JC, Yap J, et al. Platelet count, spleen length, and platelet count-to-spleen length ratio for the diagnosis of oesophageal varices in people with chronic liver disease or portal vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2017;4:Cd008759.
7. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, et al. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. Hepatic Medicine : Evidence and Research 2016;8:39-50.
8. Aldridge DR, Tranah EJ, Shawcross DL. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy: Role of Ammonia and Systemic Inflammation. Journal of Clinical and Experimental Hepatology 2015;5:S7-S20.
9. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016;64:73-84.
10. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. Gastroenterology 2011;141:1249-53.
11. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018;67:328-357.
12. Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA, et al. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. Hepatol Int 2012;6:379-85.
13. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. Gut 2018;67:6-19.
14. Sakhuja P. Pathology of alcoholic liver disease, can it be differentiated from nonalcoholic steatohepatitis? World Journal of Gastroenterology : WJG 2014;20:16474-16479.
15. Aakeroy R, Skrastad RB, Helland A, et al. [New biomarkers for assesing alcohol consumption]. Tidsskr Nor Laegeforen 2016;136:1643-1647.
16. Pippard MJ. Detection of iron overload. Lancet 1997;349:73-4.

Intercept

OCALIVA® (obetikolsyre) er en selektiv og potent agonist for farnesoid X-reseptoren (FXR).[1]

OCALIVA® er indisert for behandling av primær biliær kolangitt (også kjent som primær biliær cirrhose); enten i kombinasjon med ursodeoksykolsyre (UDCA) hos voksne med en utilstrekkelig respons på UDCA, eller som monoterapi hos voksne som ikke tåler UDCA[1]

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

OCALIVA®
obeticholic acid

Ocaliva «Intercept»

Gallesyrederivat. ATC-nr.: A05A A04. Reseptgruppe C. Reseptbelagt preparat.
TABLETTER, filmdrasjerte *5 mg og 10 mg:* *Hver tablett inneh.:* Obetikolsyre 5 mg, resp. 10 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172).
Indikasjoner: Behandling av primær biliær kolangitt (også kjent som primær biliær cirrhose) (PBC); enten i kombinasjon med ursodeoksykolsyre (UDCA) hos voksne med en utilstrekkelig respons på UDCA, eller som monoterapi hos voksne som ikke tåler UDCA. **Dosering:** Før behandlingsstart må leverstatus være kjent.

Stadium/ klassifikasjon	Ikke-cirrhotisk eller Child-Pugh A	Child-Pugh B eller C eller dekompensert cirrhose
Startdose	5 mg 1 gang daglig	5 mg 1 gang ukentlig
Dosetitrering	For pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig reduksjon i alkalisk fosfatase (ALP) og/eller total bilirubin etter 6 måneder med behandling, og pasienten tåler obetikolsyre, titrer opp til 10 mg 1 gang daglig	For pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig reduksjon i ALP og/eller total bilirubin etter 3 måneder med behandling, og pasienten tåler obetikolsyre, titrer opp til 5 mg 2 ganger ukentlig (med minst 3 dagers mellomrom) og deretter til 10 mg 2 ganger ukentlig (med minst 3 dagers mellomrom) basert på respons og tolerabilitet
Maks. dosering	10 mg 1 gang daglig	10 mg 2 ganger ukentlig (med minst 3 dagers mellomrom)

Dosejustering av samtidig administrert UDCA er ikke nødvendig. ***Håndtering og dosejustering ved alvorlig pruritus:*** Håndteringsstrategier inkluderer tillegg av gallesyrebindende resin eller antihistamin. Ved alvorlig intoleranse pga. pruritus skal ett eller flere av følgende vurderes: *For ikke-cirrhotiske eller Child-Pugh A-pasienter:* Reduser dosen med obetikolsyre til 5 mg annenhver dag for pasienter som er intolerante overfor 5 mg 1 gang daglig, eller til 5 mg 1 gang daglig for pasienter som er intolerante overfor 10 mg 1 gang daglig. Midlertidig seponer obetikolsyre i opptil 2 uker etterfulgt av ny oppstart med redusert dose. Fortsett å øke dosen til 10 mg 1 gang daglig, hvis det tolereres, for å oppnå optimal respons. *For Child-Pugh B- eller C-pasienter eller pasienter med dekompensert cirrhose:* Reduser dosen med obetikolsyre til 5 mg 1 gang ukentlig for pasienter som er intolerante overfor 5 mg 2 ganger ukentlig, eller til 10 mg 1 gang ukentlig for pasienter som er intolerante overfor 10 mg 2 ganger ukentlig. Midlertidig seponer obetikolsyre i opptil 2 uker etterfulgt av ny oppstart med redusert dose hvis aktuelt. Fortsett å øke dosen til 10 mg 2 ganger ukentlig, hvis det tolereres, for å oppnå optimal respons. Vurder å seponere obetikolsyre for pasienter som fortsetter å oppleve vedvarende uutholdelig pruritus. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt nyrefunksjon:* Begrensede data ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen data ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering nødvendig. *Eldre ≥65 år:* Begrensede data. Ingen dosejustering nødvendig. ***Administrering:*** Tas med eller uten mat. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Fullstendig biliær obstruksjon. **Forsiktighetsregler:** *Leverrelaterte bivirkninger:* Økning i ALAT og ASAT samt kliniske tegn og symptomer på hepatisk dekompensering er sett, og har oppstått så tidlig som i løpet av 1. behandlingsmåned. Leverrelaterte bivirkninger er primært sett ved doser >10 mg daglig. Alvorlig leverskade og død er rapportert ved dosering hyppigere enn anbefalt hos pasienter med moderate til alvorlige leversykdommer. Etter behandlingsstart skal alle pasienter overvåkes med laboratorietester og klinisk vurdering for progresjon av PBC-sykdommen, for å bestemme om dosejustering er nødvendig. Pasienter med økt risiko for levernedbrytning, inkl. de med laboratorietester som indikerer svekket leverfunksjon og/eller progresjon til cirrhose, skal overvåkes nærmere. Dosefrekvensen skal reduseres hos pasienter med videreutvikling til fremskreden sykdom (f.eks. fra Child-Pugh A til Child-Pugh B eller C). *Alvorlig pruritus:* Er rapportert. For håndtering, se Dosering. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. *Warfarin:* INR reduseres ved samtidig bruk av warfarin. INR skal overvåkes og warfarindosen justeres om nødvendig. *CYP1A2-substrater med lav terapeutisk indeks:* Obetikolsyre kan øke eksponeringen for samtidig administrerte CYP1A2-substrater. Terapeutisk overvåkning av CYP1A2-substrater med lav terapeutisk indeks anbefales. *Gallesyrebindende resiner:* Gallesyrebindende resiner som kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam adsorberer og reduserer absorpsjon av gallesyre, og kan redusere effekten av obetikolsyre. Ved samtidig bruk skal obetikolsyre tas minst 4-6 timer før eller etter inntak av gallesyrebindende resin, eller med så stort intervall som mulig. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen humane data. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter mhp. reproduksjon. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk under graviditet. *Amming:* Det er ukjent om obetikolsyre utskilles i morsmelk. Basert på dyrestudier og kjent farmakologi er det ikke forventet at obetikolsyre forstyrrer amming eller veksten/utviklingen til et barn som ammes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. *Fertilitet:* Ingen humane data. Studier på dyr indikerer ingen direkte eller indirekte effekter på fertilitet. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Abdominale smerter og ubehag. Hud: Pruritus. Øvrige: Fatigue. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Endokrine: Unormal funksjon i skjoldkjertelen. Gastrointestinale: Forstoppelse. Hjerte/kar: Palpitasjoner. Hud: Eksem, utslett. Luftveier: Orofaryngeal smerte. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi. Nevrologiske: Svimmelhet. Øvrige: Perifert ødem, pyreksi. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Pruritus og reversibel økning i levertransaminaser er sett ved administrering av 250 mg i 12 etterfølgende dager. Hos PBC-pasienter som fikk 25 mg eller 50 mg 1 gang daglig, ble det rapportert en doseavhengig økning i forekomsten av leverrelaterte bivirkninger (f.eks. ascites, oppblussing av primær biliær kolangitt, nytt utbrudd av gulsott) samt økning i transaminaser og bilirubin. *Behandling:* Nøye overvåkning. Støttende behandling gis etter behov. Se Giftinformasjonens anbefalinger A05A A04 på www.felleskatalogen.no. **Pakninger og priser (pr. 14.06.2018):** ***5 mg:*** 30 stk. (boks) kr 30928,40. ***10 mg:*** 30 stk. (boks) kr 30928,40. **Basert på SPC godkjent av SLV:** 23.03.2018
Kontakt: Intercept Pharma Ltd., 2 Pancras Square, London, N1C 4AG, Storbritannia.

Referanser: 1. Ocaliva SPC godkjent av SLV 23.03.2018.

Intercept
Intercept Pharma Ltd., Storbritannia

Repr. Intercept Pharma Danmark ApS
Lyngby Hovedgade 10 C, 2800 Kongens Lyngby, Danmark. Telefon: 00 45 8893 4720
E-post: medinfo@interceptpharma.com · www.interceptpharma.com

NO-PP-PB-0022 juni 2018

Forhøyet ferritin – hva betyr det?

Forhøyet ferritin er en hyppig årsak til henvisning for vurdering i spesialisthelsetjenesten. I de fleste tilfeller dreier det seg ikke om økt jernavleiring i lever, men forhøyet ferritin grunnet annen sykdom.

Svein Oskar Frigstad, seksjonsoverlege, Vestre Viken Bærum Sykehus

Svein Oskar Frigstad

Ferritin og jernmetabolismen

Kroppens jernlager er normalt rundt 4 g hos menn og 3.5 g hos kvinner hvor det meste finnes i blodceller, lever og makrofager (1, 2). Ferritin er et intracellulært protein som binder jern og gjenspeiler kroppens jernlagre (1, 3, 4). Normale verdier varierer mellom ulike målemetoder og laboratorier, men generelt kan vi si at forhøyet verdi er verdier over 300 µg/l hos menn og postmenopausale kvinner eller over 200 µg/l hos kvinner før menopause (3). Overskudd av jern lagres hovedsakelig i leveren. Jern fra kosten tas opp i tynntarm og tapes ved blødninger samt tap av celler fra tarm og hud (figur 1). Jernopptaket hemmes ved kronisk inflammasjon grunnet økt produksjon av signalmolekylet hepcidin i leveren (1). Dette hormonet regulerer hvor mye jern som slipper ut av tarmens overflateceller og makrofager via hemming av transportmolekylet ferroportin. Således hindres også frigjøring av jern fra makrofager ved inflammasjon, noe som resulterer i høyere ferritinverdier. Forhøyet verdi av ferritin er derfor ikke ensbetydende med at det foreligger jernavleiring i øvrige organer. Ved inflammasjon kan jernmangel foreligge selv om verdien for ferritin er normal eller lett forhøyet, derfor bør verdien alltid ses i sammenheng med markører for inflammasjon (2). Transferrinmetningen påvirkes i liten grad av inflammasjon og gir oss oftest svaret på om det kan foreligge jernmangel, jernavleiring eller normalt sirkulerende jern som kan benyttes i produksjon av røde blodceller i benmargen (3, 5, 6). Dette er derfor en helt sentral test i utredningen av høyt ferritin.

Forhøyet ferritin uten jernavleiring

Om lag 90 % av pasienter med forhøyet ferritin har ingen jernavleiringssykdom (3). Dette kalles noen ganger reaktivt forhøyet ferritin eller hyperferritinemi. Transferrinmeting er den beste prøven til å skille mellom forhøyet ferritin med og uten mistanke om jernavleiring. Hvis jernmetningen er normal eller lav, bør vi først avklare om årsak til en sekundær hyperferritinemi finnes. Dersom transferrinmetningen er under 50 % hos en mann og under 45 % hos en kvinne, er jernavleiringssykdom nærmest utelukket (3, 5, 6). Oftest foreligger annen kronisk eller akutt sykdom. Ferritin kan være forhøyet ved infeksjoner, akutte og kroniske betennelsestilstander, hepatitter og leverskade, spesielt virale hepatitter og ikke-alkoholisk steatohepatitt, malignitet og ikke minst forhøyet alkoholinntak både med og uten avansert leversykdom (3-5). Ofte vil ferritin variere spontant eller reduseres etter behandling av den underliggende tilstanden. Det er ikke uvanlig å måle verdier fra 200-800 µg/l uten at det gir mistanke om jernavleiring. En god sykehistorie og utvidete blodprøver er oftest avklarende.

Tabell 1: De viktigste årsaker til forhøyet ferritin

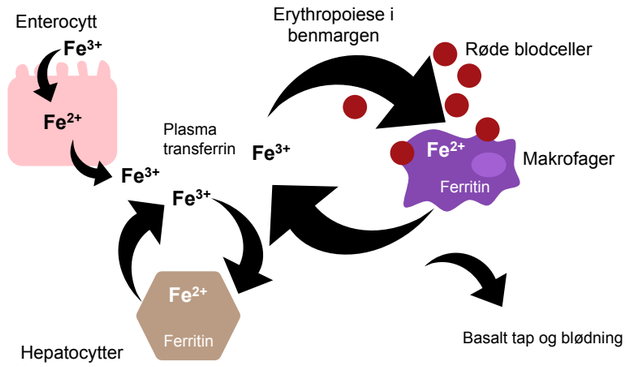
Forhøyet ferritin uten jernavleiring	Forhøyet ferritin med jernavleiring
Aktuell eller nylig gjennomgått infeksjon	Hemokromatose
Akutt eller kronisk inflammasjon	Beta-thalassemi
Forhøyet alkoholinntak	Kronisk hemolyse
Hepatitt (HBV,HCV) og leverskade	Porfyria cutanea tarda
Metabolsk syndrom	Jerntilskudd i toksiske doser
Malignitet	Hemosiderose etter blodtransfusjoner

Forhøyet ferritin med jernavleiring

Ved høy jernmetning og ferritin over 1000 µg/l er det sterk mistanke om jernavleiring som skyldes underliggende patologi (5). Ved lavere ferritinverdier anbefales å gjenta målingen fastende og helst etter avhold fra alkohol i minst 2-4 uker for å utelukke feilkilder (3). Hemokromatose er i den vestlige verden den viktigste jernavleiringssykdommen (7, 8). Dette er en arvelig sykdom som skyldes en defekt i HFE genet som medfører økt jernopptak og jernavleiring i ulike organer. Leddsmerter er ofte et tidlig symptom. Senere kommer leversykdom med gradvis fibroseutvikling, diabetes, gonadesvikt og hjertesvikt. Andre årsaker til jernavleiring, såkalt sekundær jernavleiring, kan være tilstander med økt jernabsorpsjon som beta-thalassemi og porfyria cutanea tarda, kronisk hemolyse med økt frisetting av jern eller økt jerntilførsel for eksempel gjennom kosttilskudd, bruk av jernholdige gryter og bryggerifat eller etter gjentatte blodtransfusjoner (3, 4).

Utredning av hyperferritinemi i praksis

Det viktigste i primærutredningen er å skille mellom hyperferritinemi med og uten mistanke om jernavleiring. Den viktigste blodprøven for å avklare dette er transferrinmetningen (3, 5, 6). Ved normal eller lav transferrinmetning, bør annen årsak utelukkes med supplerende blodprøver som inkluderer hepatittserologi, autoantistoffer, nyrefunksjon og inflammasjonsmarkører. Det er også viktig å måle vekt og tenke på muligheten for ikke-alkoholisk steatohepatitt (9). Alle pasienter med mistanke om kronisk leversykdom, bør henvises til ultralyd av lever og galleveier for å utelukke underliggende patologi. Dersom transferrinmetningen er forhøyet, er det aktuelt å måle HFE-gentest m.t.p hemokromatose. De fleste personer med hemokromatose er homozygote for mutasjonen C282Y med et mindretall som er heterozygote med kombinasjonen C282Y/H63D (7, 8). Mange pasienter med genmutasjon utvikler ikke sykdommen, og årsaken til dette er så langt ukjent. Genmutasjonen er vanlig i den norske befolkningen med 0.05 % homozygote og 10-12 % heterozygote bærere av genet som ikke selv utvikler sykdommen (10). Pasienter med mistanke om jernavleiring bør henvises til sykehus, særlig ved ferritin over 1000 µg/l og forhøyete leverenzymer (7, 8, 10). En sjelden tilstand, såkalt hemofagocytisk lymfohistiocytose, som skyldes en svær autoimmun aktivering ved immunsvikt, infeksjoner eller hematologisk malignitet, har ofte ferritinverdier > 5000 µg/l (3).



Figur 1: Jern tas opp i enterocyttene i tynntarmen og transporteres til benmargen bundet til plasma transferrin for produksjon av røde blodceller. Jern lagres i hepatocytter og makrofager som ferritin. Ved inflammasjon hindres frigjøring av jern fra makrofager og økt ferritin måles. Ved jernavleiring lagres økt mengde jern i hepatocyttene. Normalt tapes bare små mengder jern fra tarm og hud.

Leverbiopsi og avansert utredning

Ultralyd av lever viser ofte uspesifikt økt ekkosignal ved jernavleiring og kan ofte ikke skilles fra steatose. MR av lever er en god undersøkelse for å avklare grad av jernavleiring, men brukes sjelden i primærdiagnostikken (5). Elastografi av lever er nyttig til å avklare grad av fibroseutvikling enten det dreier seg om leversykdom med eller uten jernavleiring. Imidlertid er leverbiopsi aktuelt for å avklare årsak til leversykdom, spesielt om det foreligger flere mulige etiologiske faktorer, mistanke om fibroseutvikling eller svært høy ferritin (3, 5). I en leverbiopsi kan vi skille mellom jernavleiring ved hemokromatose hvor jernet påvises primært i hepatocytter avtakende med avstand fra portalfeltet, og sekundært forhøyet ferritin hvor det først og fremst påvises jern i Kupffer-cellene som er leverens makrofager (5, 7, 8).

Blodtapping eller andre tiltak

Det er ingen grunn til blodtapping for andre tilstander enn hemokromatose selv om dette tidligere ofte ble gjort diagnostisk (3, 5, 10). Ved hyperferritinemi av annen årsak, er det underliggende årsak som skal behandles (3). Alle pasienter med forhøyet ferritin, bør imidlertid ha råd om forsiktighet med alkohol, spesielt om fibroseutvikling påvises. Venesectio er aktuelt for pasienter med hemokromatose som har ferritin over 800 µg/l eller over 500 µg/l og påvist leversykdom (7, 8, 10). Symptomer sees oftest ved betydelig høyere verdier enn dette. Venesectio gjentas regelmessig slik at ferritin holdes under 50 µg/l, men blodtapping som gir anemi bør unngås (7, 8, 10).

Oppfølging av pasienter med hyperferritinemi

Ved hyperferritinemi uten jernavleiring ved kronisk leversykdom, vil kontrollopplegget følge anbefalinger for den underliggende leversykdommen. Variasjon i ferritin kan gjenspeile den inflammatoriske aktiviteten i leversykdommen og således gi nyttig informasjon i oppfølgingen. Dersom økt alkoholinntak mistenkes, kan sykehistorie og biokjemiske markører belyse dette nærmere. Både pasienter med og uten hemokromatose har dårligere prognose dersom alkoholinntaket er økt og avansert leversykdom foreligger (7, 8). Pasienter med cirrhose har økt risiko for utvikling av leverkreft (HCC) og bør følges med ultralyd screening og AFP i blodprøve hvert halvår (7, 8).

> Om lag 90 % av pasienter med forhøyet ferritin har ingen jernavleiringssykdom

Referanser

1. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. Blood. 2008;112(2):219-30.
2. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7(11):599-610.
3. Koperdanova M, Cullis JO. Interpreting raised serum ferritin levels. BMJ. 2015;351:h3692.
4. Hearnshaw S, Thompson NP, McGill A. The epidemiology of hyperferritinaemia. World J Gastroenterol. 2006;12(36):5866-9.
5. Adams PC, Barton JC. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. J Hepatol. 2011;55(2):453-8.
6. Adams PC, Beaton MD. Transferrin saturation as a predictor of hepatic iron overload. Liver Int. 2011;31(2):272-3.
7. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol. 2010;53(1):3-22.
8. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS, American Association for the Study of Liver D. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011;54(1):328-43.
9. Bozzini C, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Bassi A, De Matteis G, et al. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2005;28(8):2061-3.
10. Distante S ML, Borch-Iohnsen B, Ulvik RJ, Frodahl S. Primær Hemokromatose: Retningslinjer for diagnostikk, behanding og oppfølging. Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi. 2015.

Indikasjon: Reduksjon av tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encefalopati hos pasienter ≥ 18 år[1]

Selv om pasientene er hjemme, er faren for nye HE-episoder ikke over[2,3]

Håndtering av hepatisk encefalopati er utfordrende uansett om pasientene er på sykehuset eller hjemme.Ved å forskrive langsiktig, forebyggende behandling med XIFAXAN® 550, kan du bidra til å overvinne utfordringene.[4-9]

Xifaxan® 550
Rifaksimin-α

XIFAXAN® 550 mg tabletter, filmdrasjerte. **Virkestoffer**: Rifaksimin. **Indikasjoner**: Pasienter over 18 år: indisert for reduksjon av tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encefalopati. **Kontraindikasjoner**: Overfølsomhet overfor rifaksimin, rifamycinderivater eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene. Tilfeller av tarmobstruksjon. **Advarsler og forsiktighetsregler**: En potensiell forbindelse mellom rifaksiminbehandling og *Clostridium difficile*-assosiert diaré (CDAD) og pseudomembranøs kolitt (PMC) kan ikke utelukkes. På grunn av manglende data og mulighet for at tarmfloraen forstyrres alvorlig, med ukjente konsekvenser, anbefales ikke samtidig administrasjon av rifaksimin og andre rifamyciner. Pasientene bør informeres om at rifaksimin, som alle rifamycinderivater, kan forårsake rødfarging av urinen, til tross for den ubetydelige absorpsjonen av legemidlet (under 1 %). Nedsatt nyrefunksjon: brukes med forsiktighet til pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) og hos pasienter med MELD-skår (Model for End-Stage Liver Disease) >25. Forsiktighet må utvises når samtidig bruk av rifaksimin og en P-glykoproteinhemmer, som ciklosporin, er nødvendig. **Bivirkninger**: *Vanlige*: Depresjon, svimmelhet, hodepine, dyspné, smerter i øvre del av magen, abdominal distensjon, diaré, kvalme, oppkast, ascites. Utslett, pruritus. Muskelspasmer, artralgi. Perifert ødem. *Mindre vanlige*: Clostridium-infeksjon, urinveisinfeksjon, candidiasis. Anemi. Anoreksi, hyperkalemi. Forvirring, angst, hypersomni, insomni. Balanselidelser, amnesi, konvulsjoner, oppmerksomhets-forstyrrelser, hypoestesi, hukommelses-svekkelser. Hetetokter. Pleural effusjon. Magesmerter, blødning fra øsofagusvaricer, tørr munn, mageubehag. Myalgi. Dysuri, pollakiuri. Ødem, pyreksi. Fall. *Sjeldne*: Lungebetennelse, cellulitt, infeksjoner i øvre luftveier, rhinitt. Dehydrering. Hypertensjon, hypotensjon. Kronisk obstruktiv lungesykdom. Forstoppelse. Ryggsmerter. Proteinuri. Asteni. Kontusjon, smerter under prosedyre. *Ikke kjent*: Trombocytopeni. Anafylaktiske reaksjoner, angioødem, hypersensitivitet. Presynkope, synkope. Unormale leverfunksjons-tester. Dermatitt, eksem. Unormal INR (International Normalised Ratio). **Interaksjoner**: Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan det ikke utelukkes at rifaksimin kan redusere eksponeringen for samtidig administrerte CYP3A4-substrater (f.eks. warfarin, antiepileptika, antiarytmika, orale antikonsepsjonsmidler) på grunn av den høyere systemiske eksponeringen sammenlignet med hos friske frivillige. Både økning og senkning i internasjonalt normalisert ratio har blitt rapportert hos pasienter som fortsatte med warfarin og forskrevet rifaksimin. Dersom ko-administrering er nødvendig, bør INR monitoreres nøye både når rifaksimin er tillagt og ved eventuell seponering av rifaksimin. Det kan være nødvendig å justere dosen av orale antikoagulanter. En in vitro-studie antydet at rifaksimin er et moderat substrat av P-glykoprotein (P-gp) og metaboliseres av CYP3A4. Det er ikke kjent om samtidige legemidler som hemmer CYP3A4 kan øke den systemiske eksponeringen av rifaksimin. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på nivå av transportsystemene er vurdert in vitro, og disse studiene antydet at en klinisk interaksjon mellom rifaksimin og andre forbindelser som gjennomgår effluks via P-gp og andre transportproteiner, er usannsynlig (MRP2, MRP4, BCRP og BSEP). **Graviditet/Amming/Fertilitet**: **Graviditet**: *Graviditet*: Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av rifaksimin under graviditet. *Amming*: Ukjent om rifaksimin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk. En risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med rifaksimin skal avsluttes/avstås fra. *Fertilitet*: Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet hos menn og kvinner. **Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**: Det er rapportert om svimmelhet i kontrollerte kliniske studier. Rifaksimin har imidlertid ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. **Dosering**: Anbefalt dose: 550 mg to ganger daglig. Ved behandling ut over 6 måneder må man ta hensyn til den individuelle balansen mellom nytte og risiko, inkludert nytte/risiko forbundet med progresjon av hepatisk dysfunksjon. Se mer på www.legemiddelverket.no eller www.felleskatalogen.no
Pakninger og priser: 56 stk. Pris kr. 3090,30 pr. 25.09.2018
Utlevering og reseptgruppe: Reseptpliktig. Reseptgruppe: C. Blå resept: ja.

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Norgine BV, Hogehilweg 7, 1101 CA Amsterdam ZO, Holland. Basert på SmPC: 27.04.2018 NOR/XIF5/0918/0218

References:

1. Produktsammendrag for XIFAXAN® 550.
2. Bajaj JS, et al. Hepatology 2016; 64(1): 200-208.
3. Bannister CA, et al. Clin Ther 2016; 38(5): 1081-1089.
4. Bass NM, et al. N Engl J Med 2010; 362(12): 1071-1081.
5. Hudson M, et al. Frontline Gastroenterol 2017; 8(4): 243-251.
6. Mullen KD, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(8): 1390-1397.
7. Kang SH, et al. Aliment Pharmacol Ther 2017; 46(9): 845-855.
8. Sanyal A, et al. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34(8): 853-861.
9. Orr JG, et al. Liver Int 2016; 36(9): 1295-1303.

Product under license from Alfasigma S.p.A. XIFAXAN is a registered trademark of the Alfasigma group of companies, licensed to the Norgine group of companies.

NORGINE and the sail logo are registered trademarks of the Norgine group of companies.

Norgine Norge AS
Postboks 1935 Vika
0125 Oslo
norgine.no

NORGINE

NOR/COR/1018/0824

Diagnostiske metoder i hepatologi:

Ultralyd, Elastografi, CEUS, og Leverbiopsi

Utredning ved mistanke om sykdom i lever og galleveier går fra anamnese, klinisk undersøkelse og biokjemiske blodprøver til bildediagnostikk og invasiv diagnostikk. Bildediagnostiske metoder er viktige ved hepatologiske problemstillinger, og aktuelle metoder er ultralyd, CT, ERCP, MR, MRCP og PTC. I denne artikkelen vil vi gå nærmere inn på ultralydmetoder som diagnostiske verktøy innen hepatologien.

Anesa Mulabecirovic, lege i spesialisering ved medisinsk avdeling og PhD-stipendiat ved Universitetet i Bergen og Haukeland Universitetssjukehus.
Roald Flesland Havre, overlege og Post-doc ved Haukeland Universitetssjukehus.
Mette Vesterhus, overlege ved Haraldsplass sykehus og førsteamanuensis ved Universitetet i Bergen.
Odd Helge Gilja, overlege ved Haukeland Universitetssjukehus og professor ved Universitetet i Bergen.

Anesa Mulabecirovic

Ultralyd

Ultralydundersøkelsen er ofte den første bildediagnostiske tilnærmingen ved mistanke om sykdom i lever- og galleganger. Ultralyd (UL) kan utføres pasientnært, i akuttmottak eller på sengepost, og kan ofte raskt avklare spørsmål om patologi. Legen som utfører undersøkelsen må ha teoretisk opplæring og praktiske erfaringer med metoden [1].

Det er anbefalt at pasienten er fastende i minimum 3-4 timer før utførelse av ultralydundersøkelse av øvre abdomen. Dette gir best avbildning av galleblæren (maksimal distensjon) og bedrer bildekvaliteten ved leverundersøkelsen fordi magesekken er tom og uten luft og mat som forstyrrer ultralydbildet. Dette er det optimale for en fullgod undersøkelse av lever og galletreet, men kan fravikes i akuttsituasjoner.

Pasienten undersøkes i ryggleie. Ved tarmgass og adipositas kan imidlertid sideleie gi bedre innsyn. En kan også be pasienten puste dypt inn for å fremstille hele leveren bedre. Ved skanningen benyttes vanligvis en kurvilineær ultralydprobe *(C-probe)* med frekvens fra 3-7 MHz. Jo høyere frekvens en ultralydprobe har, desto bedre fremstilles detaljer nær proben, på bekostning av bildekvaliteten i dybden. Derfor egner lineære høy-frekvente ultralyd-prober *(L-probe)* seg for eksempel bedre til å fremstille detaljer ved leverkapselen.

B-mode betyr *brightness mode*. Ved B-mode vurderer man hvor mye ekko som gjengis fra det vevet en undersøker, og det er B-mode bildet vi kjenner som det vanlige, 2-dimensjonale gråtonebildet ved UL avbildning. Fargedoppler (*Color Flow;* CF) kan benyttes for å skille mellom blodkar og galleganger. Fargedoppler brukes også til å vurdere om blodstrømmen har riktig retning, mens med pulset dopplerfunksjon *(Pulse Wave; PW)* kan man i tillegg vurdere blodets strømningshastighet.

Leveren er et stort organ, og ved en UL undersøkelse er det derfor viktig at man skanner hele organet systematisk og i minst to anatomiske plan. Dette krever god øye-hånd-koordinasjon. Sentrale landemerker benyttes til å orientere seg i leveren; konfluensen av levervenene, hilus med portalvene og galleblæren.

En normal lever kan variere i størrelse og form, men er oftest pyramideformet. Kapseloverflaten er jevn og glatt, leverkanten er spiss og ekkostrukturen er jevn. Leverparenkymet har en homogen struktur uten fokale forandringer, men med tydelige karstrukturer. Levervenene har en skarp vinkel og tynn vegg, noe som gir nærmest fravær av vegg-ekko, mens vena porta har et kraftig veggekko. Gallegangene forløper langs med portalvenen, og er normalt ikke synlige ved UL undersøkelse hos friske.

Sjekkliste ved sykdomsfokusert ultralyd av lever:

- Leverstørrelse
  - Kvinner: 12-15 cm
  - Menn: 13-16 cm
- Leverkapsel
  - Jevn og glatt?
- Foreligger ascites?
- Leverparenkymogekkostruktur
  - Homogen?
  - Økt ekkotetthet?
  - Fokale lesjoner?
- Normal diameter på blodkar
  - Levervener
  - Vena porta
  - Arteria hepatica
- Doppler: Riktig retning av flow i portvenen (reversert flow?)
- Galleblære
  - Konkrementer? Polypper?
  - Økt galleveggtykkelse? (Normal:<2-3mm)
- - Utvidet ductus choledochus? (Normal:<6mm)
  - Utvidede intra- og ekstra-hepatiske galleganger?
- Forstørret milt? (Normal: < 12 cm)

> Elastografi benyttes i økende grad for å evaluere prognose eller for å ta beslutninger om oppfølging og behandling ved ulike leversykdommer

Vurdering av steatose

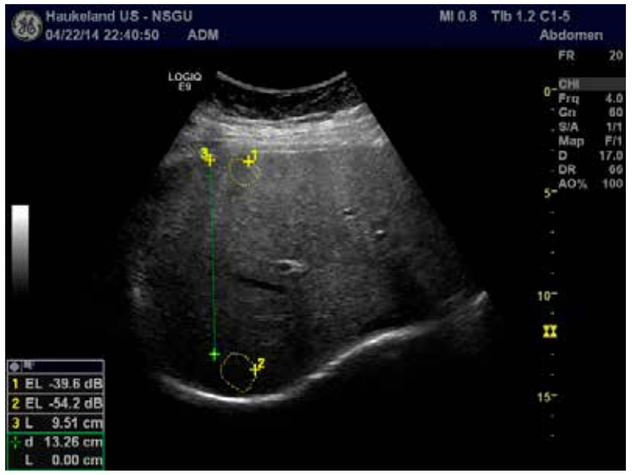
Sammenligner man ekkotettheten mellom nyreparenkym og leverparenkym vil denne være nesten lik hos en frisk pasient, mens det normale nyreparenkymet vil fremstå betydelig mørkere sammenliknet med leverparenkymet hos en pasient med leversteatose. (se *Bilde 1*) Steatose kan også kvantifiseres med ultralyd ved å måle nivået av gråtoner *(echo levels)* i ulike dybder i leverparenkymet [2]. Se *Bilde 2.*

Bilde 1: Hos en pasient med leversteatose vil det friske nyreparenkymet ha en mørkere ekkotetthet sammenlignet med leverparenkymet.

Elastografi

Leverstivhetsmålinger med elastografi har de siste årene erstattet behovet for leverbiopsi for å kvantifisere fibrosegrad. Elastografi benyttes i økende grad for å evaluere prognose, eller for å ta beslutninger om oppfølging og behandling ved ulike leversykdommer [3-5]. Leverstivhetsmålinger korrelerer med histologisk fibrosegrad, og predikerer prognose ved flere leversykdommer [6, 7].

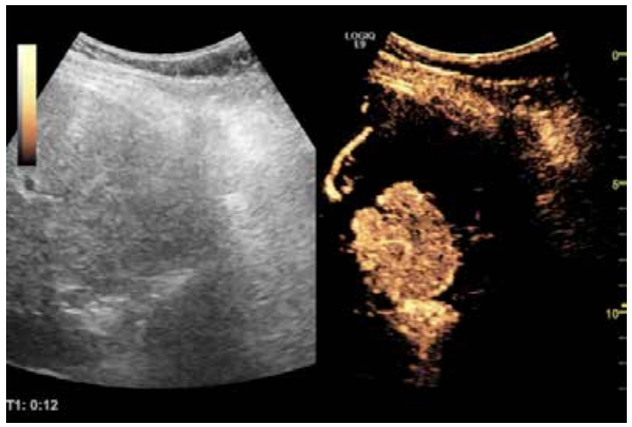
Elastografi er en fellesbetegnelse på flere beslektede ultralydmetoder som måler, eller visualiserer, levervevets stivhet non-invasivt [8]. De mest benyttede metodene for leverstivhetsmåling er transient elastografi (TE, Fibroscan), point shear wave elastografi (pSWE) og 2D-shear wave elastografi (2D-SWE) [9]. Ved å bruke ultralyd måler metodene skjærebølgers hastighet gjennom levervevet. Jo raskere bølgene beveger seg, desto stivere er leveren. I klinisk praksis representerer medianverdien av 10 leverstivhetsmålinger leverens stivhet, så lenge raten av ugyldige målinger er under 40%, og variasjonen i målingene er innenfor



Bilde 2: Kvantifisering av steatose i leveren kan gjøres ved å måle nivået av gråtoner (Echo Levels, EL) EL er markert med gule sirkler i to ulike dybder (1 og 2). Differansen mellom dem, 14.6 dB er et uttrykk for attenuasjonen, og kan brukes som mål på leversteatose.

Bilde 3: Leverstivhetsmåling utført med 2D-SWE fra GE E9. Fargekodet boks viser måleområdet, fargekoden vises til venstre, hvor rødt er stivt og blått er mykt. Den stiplete gule sirkelen angir sted for stivhetsmåling, og kan flyttes til ønsket område innenfor det fargede området. Resultatet er angitt i kPa og vises i nedre venstre hjørne.

Bilde 4: Leverstivhetsmåling utført med pSWE fra Samsung RS80A med Prestige på samme pasient som i bilde 3. Den gule boksen viser måleområdet og er stedet for måling. Resultatet er angitt i kPa og vises i nedre høyre hjørne.



Bilde 5: Venstre: B-mode UL av lever. Høyre: Kontrastforsterket ultralyd med Sonazoid, som viser fokal nodal hyperplasi (FNH) i arteriefasen med rask oppladning, lenge før resten av det normale leverparenkymet.

en bestemt grense (IQR/median < 30%) [10]. Elastografi har ikke kjente bivirkninger, gir ikke smerter eller ubehag og oppleves som en vanlig ultralydundersøkelse for pasientene. Ved utførelse av elastografi bør pasienten faste i minimum 3 timer før undersøkelsen, da matinntak kan føre til falsk forhøyet leverstivhet [11].

Ulike elastografimetoder gir imidlertid ulike estimat for leverstivhet i en og samme lever [9]. Grensene mellom fibrosegrader i levervevet må derfor tolkes ut i fra den metoden som er benyttet. I en nylig publisert studie undersøkte vi normal leverstivhet i en frisk norsk populasjon, og fant at leverstivheten målt ved GE 2D-SWE var høyere enn ved Samsung pSWE (4.5±0.8 kPa vs. 4.1±0.8 kPa). Videre fant vi høyere leverstivhet hos friske menn enn hos kvinner, men ingen signifikant forskjell mellom ulike BMI- eller aldersgrupper. Det var ingen signifikant forskjell i median leverstivhet (LS) ved 10 og 5 målinger, og disse funnene kan tyde på at leverstivhet basert på 5 leverstivhetsmålinger gir samme resultat som 10 målinger hos leverfriske [12].

Transient Elastografi (TE)

TE var en av de første metodene, og benevnes i dag som den non-invasive gullstandarden. TE er markedsført som Fibroscan, et eget apparat for leverstivhetsmåling med innebygde kvalitetsparametre for de 10 målingene som skal til for beregning av median leverstivhet. Ved leverstivhetsmåling med TE gir en *mekanisk puls* fra et stempel på ultralydprobens overflate opphav til skjærebølger som passerer interkostalt i probens lengderetning, og inn i leveren. Leverstivhetsmålingen uttrykkes i kiloPascal (kPa). Metoden er forholdvis enkel å lære, men krever at undersøkeren er sertifisert og har fått opplæring. Imidlertid kommer metoden til kort hos mange overvektige pasienter, pasienter med ascites og trange interkostalrom. Fibroscan har ikke mulighet for B-mode skanning, og man kan derfor ikke kontrollere at pasienten er fastende ved galleblæremåling. Måltid inntatt mindre enn tre timer før elastografi kan i noen tilfeller bidra til overestimering av leverstivheten [11].

> Det optimale er om hepatologen, som kjenner pasientens sykehistorie, kliniske funn samt biokjemiske resultater utfører ultralydundersøkelsen selv, og dermed raskt kan planlegge videre utredning og behandling.

Point shear wave (pSWE) og 2-dimensjonal shear wave elastography (2D-SWE)

pSWE og 2D-SWE er integrert i ultralydapparater med mulighet for å kombinere leverstivhetsmåling med en fullstendig UL undersøkelse. Ved disse elastografimetodene skapes skjærebølgene av en eller flere *akustiske pulser* som sendes inn i levervevet. Undersøkeren kan fritt bestemme måleområdet i et gråtonebilde. Det er viktig at måleområdet er fritt for kar og galleganger, og at det er minimum 2 cm under leverkapselen, da disse strukturene kan føre til feilmålinger av leverstivheten. Måleboksen ved pSWE er ikke regulerbar i størrelse, mens den ved 2D-SWE er regulerbar og større. En annen forskjell er at 2D-SWE visualiserer leverstivheten i et større område i form av en fargekode som er lagt oppå gråtonebildet, i tillegg til kvantitativ stivhetsmåling hvor som helst innenfor det fargede området. Leverstivhetsmålingen ved pSWE og 2D-SWE kan uttrykkes både i skjærebølgehastighet meter per sekund (m/s) og kPa.

Kontrastforsterket ultralydundersøkelse (CEUS)

Dersom man finner fokale lesjoner ved konvensjonell B-mode ultralyd, er det ofte behov for å karakterisere lesjonen nærmere. Dette kan gjøres umiddelbart med kontrastforsterket ultralyd. Ved kontrastforsterket ultralyd benytter man et intravenøst kontrastmiddel bestående av mikrobobler som gir en diagnostisk tidsramme på 5-30 minutter. Vi skiller mellom tre faser som er relatert til leverperfusjonen, henholdsvis arteriell fase (0-30 sekund), portal fase (30-120 sekund), sinusoidal/parenkymatøs/senfase (2-4 minutt). Kontrastmønsteret i disse tre fasene varierer mellom ulike tilstander.

I Norge har vi to ulike kontrastmidler tilgjengelig for kontrastforsterket ultralyd: *Sonovue* (svovel-hexafluoride) og *Sonazoid* (perfluorobutan). Disse brukes mye om hverandre, og hver av dem har sine fordeler.

Indikasjon for kontrastultralyd:

- Deteksjon av fokale lesjoner
- Karakterisering av fokale lesjoner
- Karakterisering av noduler ved kronisk hepatitt og cirrhose
- Guiding ved biopsitaking
- Guiding ved intervensjon

Sonovue er et rent intravaskulært kontrastmiddel som ikke beveger seg ekstravasalt eller tas opp i celler. Sonazoid derimot, gir en «ekstra postvaskulær fase» som varer i opptil 30 minutter i levervev grunnet opptak i kupfferceller, som er leverens makrofager. Mikroboblene er mer robuste, det vil si at det skal mer energi til for å ødelegge disse mikroboblene, noe som betyr at man kan skanne med høyere mekanisk indeks (MI) over en lengre periode. Dette er en fordel ved visse tilstander hvor en ønsker å undersøke med høyere frekvens og/eller over lengre tid, som eksempelvis ved små levermetastaser, der kontrasten vaskes ut, mens den varer lenger i omliggende levervev.

Sonovue har mikrobobler som er lettere å ødelegge. Dette kan i blant være en fordel fordi det er lettere å knuse boblene med en akustisk puls for deretter å se hvordan mikroboblene fyller seg tilbake i vevet i en lesjon (*«replenishment»).* Dette kan eksempelvis være til hjelp dersom en ønsker å skille mellom fokal nodal hyperplasi (FNH) og adenom, og en ikke har lyktes å se det tydelig i arteriefasen. I slike tilfeller kan en trykke på flash-knappen, da knuses boblene og en får en *refilling (kvasi-arteriefase)* som gir en mulighet til å studere detaljene på nytt i sann tid.

En viktig klinisk problemstilling er undersøkelse av cirrhotisk lever ved mistanke om hepatocellulært karsinom. Halvårlig screening med alfa-føtoprotein (AFP) og ordinær ultralyd anbefales, men har begrenset sensitivitet. Her kan det være nyttig å legge til kontrastforsterket ultralyd dersom man oppdager en fokal lesjon for å kunne skille mellom regenerasjonsknuter og hepatocellulære karsinom. Den europeiske foreningen for medisinsk ultralyd (EFSUMB) har i sine retningslinjer gitt oversiktlige anbefalinger for fortolkning av resultater for de ulike lesjonstypene i ulike faser [13]. Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk Ultralyd (NSGU) har også utarbeidet nyttige videoer om undersøkelsesteknikk [14].

Leverbiopsi

Antallet leverbiopsier er blitt sterkt redusert etter innføringen av CEUS og elastografi. Indikasjonene for leverbiopsi er ofte relative, og det er tilstander som resulterer i behandlingsmessige og/eller prognostiske konsekvenser. Leversykdommer som ofte leder til leverbiopsi er mistanke om autoimmun hepatitt (AIH), primær biliær cholangitt (PBC), rejeksjon etter transplantasjon og akutt leversvikt. Til tross for fremskritt i diagnostisk serologi og radiologiske teknikker, anses leverbiopsi fortsatt som gullstandard ved mange leversykdommer. Dette til tross for at

> Ultrasonografi med sine ulike modaliteter, CEUS og elastografi er blitt en helt sentral del av diagnostikken ved leversykdommer.

en biopsiprøve kun representerer ca. 1/45 000 av leveren, og at "sampling error" kan forekomme.

Leverbiopsi kan gjennomføres perkutant, transvenøst og lapraskopisk. Perkutan leverbiopsi kan gjennomføres blindt, ultralydveiledet eller ultralydassistert. Ved biopsitakingen er det to ulike biopsinåler som benyttes: Tru Cut og Menghini. Disse kan benyttes manuelt eller automatisk ved bruk av en såkalt biopsipistol. Menghini-metoden er den mest brukte i verden og gjøres oftest UL assistert, ved at man først bruker UL og markerer egnet innstikksted for deretter å stikke "blindt". En nederlandsk studie sammenlignet manuell biopsitaking og biopsitaking med pistol, og konkluderte med at pistolbiopsi var fordelaktig hos leger med ingen eller begrenset erfaring med leverbiopsitaking [15].

Det er flere kontraindikasjoner for transkutan leverbiopsi, blant annet pasienter som ikke samarbeider, har økt blødningsfare, ascites og/eller dilaterte galleveier ved punksjonsstedet. Ved høy INR og blødningsfare kan en gjennomføre en transvenøs biopsi via vena cava. Denne undersøkelsen utføres vanligvis av intervensjonsradiologer. Den vanligste komplikasjonen ved leverbiopsi er lokale smerter. Andre komplikasjoner er blødning, hvor subkapsulære og intrahepatiske blødningene oftest er selvbegrensede, mens blødning ut i bukhulen kan være livstruende. Videre komplikasjoner som kan oppstå er pneumothorax og galleblæreperforasjon.

Ultrasonografi med sine ulike modaliteter, CEUS og elastografi er blitt en helt sentral del av diagnostikken ved leversykdommer [16]. Det optimale er om hepatologen, som kjenner pasientens sykehistorie, kliniske funn samt biokjemiske resultater utfører ultralydundersøkelsen selv, og dermed raskt kan planlegge videre utredning og behandling. På sikt vil non-invasive bildemarkører og andre biokjemiske biomarkører erstatte flere leverbiopsier, og brukes som verktøy til å ikke bare diagnostisere, men også følge utvikling og prognose ved kroniske leversykdommer [17].

Referanser

1. S. Ødegaard OHG, K. Matre. Innføring i abdominal ultrasonografi. 2009 ed: Fagbokforlaget Vigmostad & jørke AS 2009. 160 p.
2. von Volkmann HL, Havre RF, Loberg EM, Haaland T, Immervoll H, Haukeland JW, et al. Quantitative measurement of ultrasound attenuation and Hepato-Renal Index in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Medical ultrasonography. 2013;15(1):16-22. Epub 2013/03/15. PubMed PMID: 23486619.
3. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011;140(7):1970-9, 9 e1-3. Epub 2011/03/08. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.058. PubMed PMID: 21376047.
4. European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol. 2015;63(1):237-64. Epub 2015/04/26. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006. PubMed PMID: 25911335.
5. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012;57(1):167-85. Epub 2012/03/23. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010. PubMed PMID: 22436845.
6. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, et al. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. European journal of radiology. 2012;81(12):4112-8. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.08.018. PubMed PMID: 23000186.
7. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. J Viral Hepat. 2012;19(2):e212-9. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01537.x. PubMed PMID: 22239521.
8. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. Ultraschall in der Medizin. 2013;34(2):169-84. doi: 10.1055/s-0033-1335205. PubMed PMID: 23558397.
9. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). Ultraschall in der Medizin. 2017;38(4):e16-e47. doi: 10.1055/s-0043-103952. PubMed PMID: 28407655.
10. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. Hepatology. 2010;51(3):828-35. doi: 10.1002/hep.23425. PubMed PMID: 20063276.
11. Kjaergaard M, Thiele M, Jansen C, Staehr Madsen B, Gortzen J, Strassburg C, et al. High risk of misinterpreting liver and spleen stiffness using 2D shear-wave and transient elastography after a moderate or high calorie meal. PLoS One. 2017;12(4):e0173992. Epub 2017/04/05. doi: 10.1371/journal.pone.0173992. PubMed PMID: 28376114; PubMed Central PMCID: PMCPMC5380309.
12. Mulabecirovic A, Mjelle AB, Gilja OH, Vesterhus M, Havre RF. Liver elasticity in healthy individuals by two novel shear-wave elastography systems-Comparison by age, gender, BMI and number of measurements. PLoS One. 2018;13(9):e0203486. Epub 2018/09/15. doi: 10.1371/journal.pone.0203486. PubMed PMID: 30216377.
13. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. Ultrasound in medicine & biology. 2013;39(2):187-210. Epub 2012/11/10. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002. PubMed PMID: 23137926.
14. NSGU [Video]. Available from: https://helse-bergen.no/avdelinger/medisinsk-avdeling/gastroenterologisk-seksjon/nasjonal-kompetansetjeneste-for-gastroenterologisk-ultralyd/systematisk-ultralydundersokelse-av-abdomen-6.
15. de Man RA, van Buuren HR, Hop WC. A randomised study on the efficacy and safety of an automated Tru-Cut needle for percutaneous liver biopsy. Neth J Med. 2004;62(11):441-5. Epub 2005/02/03. PubMed PMID: 15685894.
16. Berzigotti A, Ferraioli G, Bota S, Gilja OH, Dietrich CF. Novel ultrasound-based methods to assess liver disease: The game has just begun. Dig Liver Dis. 2018;50(2):107-12. Epub 2017/12/21. doi: 10.1016/j.dld.2017.11.019. PubMed PMID: 29258813.
17. Vesterhus M, Hov JR, Holm A, Schrumpf E, Nygard S, Godang K, et al. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2015;62(1):188-97. Epub 2015/04/03. doi: 10.1002/hep.27825. PubMed PMID: 25833813.

Velkommen til NYI Vårmøte 21–22. mars 2019 på Soria Moria!

Norske yngre indremedisinere og Norsk indremedisinsk forening inviterer LIS 2 og LIS 3 i indremedisinske fag til et faglig spennende og interaktivt kurs! Vi har fått på plass flinke forelesere som dekker et bredt spekter av indremedisinen. Forelesere tar utgangspunkt i kasuistikker, det blir diskusjoner rundt medbragte kasuistikker og en halv dag med praktisk og vaktrelevant ultralyd (inkludert hands-on trening).

Kurset blir i trivelige omgivelser på Soria Moria i Oslo. Vi søker om å få kurset godkjent som tellende og oppfordrer til å søke så snart det blir tilgjengelig i kurskatalogen, siden det vil være begrenset med plasser.

Sted:	Soria Moria, Oslo.
Tidspunkt:	21. - 22. mars 2019
Kurstype:	Omsøkes valgfritt for LIS i indremedisin.
Antall deltakere:	Inntil 40.
Påmelding:	Kurskatalogen.
Mer informasjon:	Følg vår facebook-side Norske yngre indremedisinere eller send en epost til yngreindremedisinere@gmail.com.

Kursprogram

Torsdag 21. mars, Soria Moria

9.30–10.20: Arytmier - Torkel Steen.
Kaffepause med frukt
10.30–11.20: Pasient med sjokk -
Luftepause
11.30–12.00 Årsmøte Norske Yngre Indremedisinere - Vikas Kumar Sarna.
12.00–13.00: Lunsj
14.00–14.50: Elektrolyttforstyrrelser - Kiarash Tazmini.
Kaffepause
15.00–15.50: Polyfarmasi - Torgeir Wyller.
Kaffepause med frukt
16.00–18.00: Kasuistikker og diskusjon (45 minutter med 15 minutters pauser. Kasuistikker presenteres av kursdeltakere, moderatorer - 1-2 LIS3 - overleger)
19.30: Middag og quiz.

Fredag 22. mars, Soria Moria før lunsj, Bygg 31 etter lunsj

8.30–9.20: Behandlingsbegrensninger - Hege Ihle-Hansen.
Benstrekk og kaffe
9.30–10.20: CBRNE-medisin - Oona Dunlop.
10.30–12.00: Lunsj og transport til Bygg 31, Ullevål.
12.00–14.00: Gruppe 1: Vaktrelevant ultralyd - teori og praksis v/Helge Skulstad. 12.00–14.00: Gruppe 2 - Kasuistikker.
14.00–16.00: Gruppe 2: Vaktrelevant ultralyd - teori og praksis v/Helge Skulstad. 14.00–16.00: Gruppe 1 - Kasuistikker.
16.00–16.30: Avslutning og kursprøve.

Oppfølging av pasienter med levercirrhose

Levercirrhose er kraftig underdiagnostisert i Norge. Prognosen er ofte alvorlig, men kan i noen tilfeller bedres ved å fjerne årsaken til leversykdommen. For å håndtere komplikasjoner optimalt bør pasienter med levercirrhose tilbys regelmessig oppfølging av engasjert gastroenterolog i samarbeid med fastlegen.

John Willy Haukeland, overlege, gastromedisinsk avdeling, OUS Ullevål

John Willy Haukeland

Hvordan stille cirrhosediagnosen?

Levercirrhose er som regel asymptomatisk i tidlig fase, og diagnosen er derfor ofte ukjent både for pasient og lege. Ikke minst gjelder dette pasienter der alkoholisk leversykdom (ALD) og nonalkoholisk fettleversykdom (NAFLD) er årsak til cirrhosen. Denne underdiagnostiseringen kom tydelig til uttrykk i et norsk materiale på pasienter med hepatocellulært carcinom (HCC). Blant dem som hadde cirrhose (majoriteten av pasientene) var cirrhosediagnosen ukjent i 65% av tilfellene (1). De første symptomene som inntreffer ved cirrhose er ofte uspesifikke, slik som nedsatt almenntilstand og vekttap. Vi ser fra tid til annen at pasienter som henvises med spørsmål om malignitet, viser seg å ha levercirrhose. Etter hvert som sykdommen utvikler seg, oppstår mer spesifikke og kjente tegn som ikterus, ascites (figur 1), øsofagusvaricer og encefalopati. Sykdommen er da som regel kommet i en mer avansert fase.

Da de fleste tilstander som leder til cirrhose kan behandles effektivt, er det viktig med tidlig diagnostikk. I Norge er livstidsinsidensen av levercirrhose ca 1-1,5% (2). Alle indremedisinere og allmennpraktikere vil derfor treffe en del pasienter med cirrhose i løpet av sin karriere.

Levercirrhose er i utgangspunktet en histologisk diagnose definert av omfattende leverfibrose med endret leverarkitektur og dannelse av regenerasjonsknuter. I praksis vil diagnosen ofte kunne stilles ved å kombinere anamnese (påvisning av risikofaktorer), klinisk undersøkelse, blodprøver, billeddiagnostikk og leverelastografi der dette er tilgjengelig. Leverelastografi har de senere år etablert seg som et særdeles viktig hjelpemiddel for å identifisere pasienter med avansert leverfibrose og cirrhose (se egen artikkel om diagnostiske metoder i denne utgaven). Det er viktig å vurdere systematisk så mange aspekter som mulig (Tabell 1). Husk å be radiologene om å se etter tegn til cirrhose og/eller portal hypertensjon, ellers er det ikke alltid dette rapporteres. Kutane tegn bør alltid vurderes (Fig 1).

Prognostiske variabler og betydningen av å modifisere grunnsykdommen

Child Pugh-klassifikasjonen (tabell 2) ble første gang publisert i 1973 (3), og er fortsatt en av de viktigste prediktorer for overlevelse ved cirrhose. I en metaanalyse publisert i 2006 fant man 95%, 80%, 50% 1-årsoverlevelse, og 90%, 70%, 38% 2-årsoverlevelse ved henholdsvis Child Pugh klasse A, B og C (4).

Prognosen kan likevel bedres ved å fjerne den tilgrunnliggende årsak til cirrhosen. Forbausende nok gjelder dette også når årsaken fjernes på et avansert stadium. Eksempelvis vil pasienter med etablert levercirrhose på grunn av kronisk hepatitt C (HCV) ha økt overlevelse dersom de blir kvitt sin virusinfeksjon etter antiviral behandling (5). Med moderne direktevirkende antivirale midler mot HCV er det nå mulig å tilby behandling også til pasienter med avansert cirrhose, noe som var svært vanskelig tidligere på grunn av dårlig effekt og potensielt alvorlige komplikasjoner ved interferonbasert behandling.

Figur 1. Kutane tegn som kan ses ved levercirrhose: Spider naevi (A), clubbing (B), caput medusae (C), ascites og avmagring (D). (Med tillatelse fra Fagbokforlaget fra: Indremedisin I & II, 2017)

Tabell 1. Anamnestiske forhold som er assosiert med kronisk leversykdom og kliniske/parakliniske funn som kan passe med cirrhose

Anamnese	• Alkoholoverforbruk • Metabolsk syndrom • Kronisk viral hepatitt • Autoimmun leversykdom • Langvarig historie med avvik i leverprøver
Kliniske funn	• Spider nevi • Palmart erytem • Caput medusae • Trommestikkfingre (clubbing) • Ascites • Avmagring
Blodprøver	• Forhøyet INR og bilirubin • Lav albumin • FIB4 > 3 (ASAT x alder / ALAT1/2 x trombocytter)*
Billeddiagnostiske funn	• Ujevn form og overflate • Endret morfologi • Heterogent ekko/tetthet • Tegn til portal hypertensjon
Elastoografi	• Leverstivhet > 11-15 kPa
Histologi	• Uttalt fibrose • Regenerasjonsknuter

*Jo høyere Fib4, jo høyere sannsynlighet for leverfibrose.

Tilsvarende som for HCV vil overlevelsen for pasienter med dekompensert alkoholisk cirrhose bedres signifikant i gruppen som slutter å drikke alkohol (6). Disse to sykdommene utgjør tilsammen om lag 65% av norske cirrhosepasienter (2). I tillegg er det også mulig å bremse sykdomsprogresjonen for bl.a. pasienter med kronisk hepatitt B (HBV), for pasienter med autoimmun hepatitt (AIH) og for pasienter med primær biliær cholangitt (PBC).

Hva er målet med god cirrhoseomsorg?

Utover det å gjøre noe med grunnsykdommen er det en rekke andre tiltak som vil bedre prognosen og øke livskvaliteten hos pasienter med levercirrhose. For den enkelte pasient er det viktig å avklare hva som er målet med oppfølgingen. For noen handler det om å oppnå bedre livskvalitet, og kanskje forlenge levetiden, for andre handler det om å normalisere leveutsiktene ved hjelp av levertransplantasjon. Selv om levertransplantasjon bare er mulig for et mindretall av pasientene med levercirrhose, er det viktig å avklare med den enkelte pasient om dette kan være aktuelt. Indikasjoner og kontraindikasjoner omtales ikke her, men det er forfatterens personlige oppfatning at denne behandlingsmuligheten noen ganger underkommuniseres med pasientene. I Norge utføres det per i dag mer enn hundre levertransplantasjoner hvert år, de fleste på bakgrunn av avansert levercirrhose med eller uten HCC.

Komplikasjoner ved cirrhose – en kort innføring

Leveren er et vitalt organ med et mangfold av funksjoner knyttet til detoksifisering og ekskresjon av endogene og eksogene avfallsstoffer, proteinsyntese og homeostase av mange funksjoner som blant annet energistoffskifte, «trombose/blødnings-balanse» og immunforsvar. Det er også nyttig å tenke på leveren som et filter. Veneblodet fra magesekk, tarm, pankreas og milt samler seg i portvenen for deretter å passere langsomt gjennom leverparenchymet. Når filteret er skadet og preget av ekstensiv fibrose og regenerasjonsknuter, fungerer det dårlig. Portveneblodet sildrer ikke lenger pent og pyntelig forbi hepatocyttene som det skal, og det oppstår både intra- og ekstrahepatisk shunting. De strukturelle endringer i leveren fører etterhvert til forhøyet trykk i vena porta. I tillegg til dette ses også økt risiko for celleforandringer og HCC som følge av langvarig inflammasjon. Nedenfor beskrives cirrhosekomplikasjoner delt inn i tre kategorier:

- Tap av leverparenchym
- Utvikling av portal hypertensjon
- Utvikling av hepatocellulært carcinom

Konsekvenser av tapt leverparenchym

På grunn av leverens store reservekapasitet er det først i avanserte stadier av cirrhose at de vanligste funksjonsmarkører (INR, albumin, bilirubin) blir patologiske. Andre avvik kan inntreffe på tidligere stadier.

Hepatisk encefalopati

Når leveren ikke renser blodet på grunn av redusert hepatocyttfunksjon og fordi sphlancnicusblodet shuntes forbi leveren, kan det inntreffe en særegen nevropsykiatrisk forstyrrelse som benevnes hepatisk encefalopati (HE). Manifest HE deles inn i fire grader:

- Grad 1: endret oppmerksomhet og økt latens, eufori, angst
- Grad 2: Personlighetsendring, ukritiskhet, lett desorientering, apati
- Grad 3: Somnolens, uttalt konfusjon
- Grad 4: Koma

Det er bemerkelsesverdig hvordan grad av HE kan variere i løpet av få timer ved interkurrent sykdom. De senere år er det fokusert mye på såkalt minimal HE, der tilstanden ikke er klinisk detekterbar. Ved spesifikk testing kan man se signifikant reduksjon i psykomotorisk tempo, noe som er assosiert med redusert livskvalitet og redusert evne til å betjene maskiner og kjøre bil. Behandling med laktulose er basisbehandling ved HE. I tillegg brukes rifaximin, et ikke-absorberbart antibiotikum som endrer tarmfloraen. Effekten av rifaximin er godt dokumentert ved klinisk manifest HE, og som forebyggende behandling etter dette (7). Medisinen refunderes via blåreseptordningen på disse indikasjonene, men er foreløpig ikke godkjent til behandling av minimal HE. Flere studier viser imidlertid effekt også ved denne tilstanden.

> Child Pugh-klassifikasjonen er fortsatt en av de viktigste prediktorer for overlevelse ved cirrhose

Energistoffskiftet

Leveren spiller normalt en koordinerende rolle i energistoffet. Ved levercirrhose ses diabetes hos hele 35-70 %, noe avhengig av årsaken til cirrhose (8). Mekanismene for dette er ikke helt klarlagt.

Samtidig er underernæring vanlig ved cirrhose og studier viser at dette er en uavhengig prediktor på død. Det er mange årsaker til underernæring, en interessant faktor er redusert evne til å tåle faste. Mens friske kan klare seg uten næringsinntak i 72 timer før proteiner nedbrytes, skjer dette allerede etter åtte timer hos pasienter med cirrhose (9). Cirrhosepasienter bør av den grunn anbefales næringsinntak før leggetid.

Endret immunforsvar

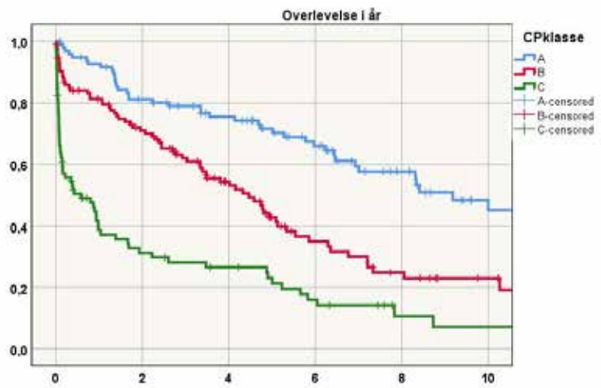
Leveren er en viktig del av vårt immunforsvar, blant annet på grunn av et stort antall immunceller i leveren, og dens anatomiske rolle som filter for portveneblodet. Risikoen for sepsis er mer enn doblet ved cirrhose, og gitt sepsis, er det også doblet risiko for død (10). Ved mistanke om bakteriell infeksjon hos pasienter med cirrhose bør det være lavere terskel for antibiotikabehandling enn hos leverfriske, også fordi den kliniske presentasjon av infeksjon kan være atypisk.

En særegen infeksjon ved cirrhose er spontan bakteriell peritonitt. Diagnosen baserer seg på påvisning av økt antall hvite blodceller i ascitesvæsken.

Blødningstendens og tromboserisiko

I motsetning til hva mange tror, beskytter cirrhose-betinget høy INR ikke mot trombose. En årsak til det er at leverens syntese av antitrombotiske faktorer også er nedsatt. Ved cirrhose er risikoen for venetromboser faktisk 1,5 - 2 ganger høyere enn i normalbefolkningen (11). Portvenetrombose er spesielt vanlig. Langsom og noen ganger pendulerende eller reversert blodstrøm er den viktigste årsak til dette.

På den annen side vil pasienter med levercirrhose ofte ha økt blødningstendens, dels på grunn av varicer og lettblødende slimhinne som følge av portal hypertensjon og dels på grunn av trombocytopeni (pga hypersplenisme og redusert trombopoeitin) og høy INR.



Figur 2. Kaplan-Meier plot (tx-fri overlevelse) for 294 cirrhosepasienter med varicer i øvre gastrointestinal-traktus. Cirrhosens alvorlighetsgrad bedømt etter Child Pugh-klassifikasjonen er en robust prediktor på overlevelse (p<0,001) (JW Haukeland, upubliserte data).

Portal hypertensjon

Økt arteriell blodstrøm inn i splanchnicus-gebetet er en velkjent konsekvens ved levercirrhose som bidrar til alvorlige sirkulasjonsforandringer. Årsaken til dette er ikke helt klarlagt. Ettersom portveneblodet dreneres gjennom leveren, hvor det også er økt vaskulær motstand på grunn av cirrhosen, blir konsekvensen gradvis utvikling av portal hypertensjon. I neste omgang fører dette til portosystemisk shunting og utvikling av varicer, vanligst i distale øsofagus og proximale ventrikkel.

Portosystemisk shunting

Portosystemisk shunting bidrar til HE ettersom leveren frarøves muligheten til effektiv rensing av portveneblodet. Portosystemisk shunting er også av farmakokinetisk betydning for medikamenter med høy grad av «first-pass-metabolisme».

Varicer i øvre gastrointestinal-traktus

Varicer i øvre gastrointestinal-traktus er asymptomatiske inntil de eventuelt sprekker og forårsaker blødning. Situasjonen kan fort bli meget alvorlig med ukontrollert blødning ledsaget av høy morbiditet og mortalitet. Alle pasienter med levercirrhose bør screenes for varicer. Ved store varicer, ved små varicer med blødningsstigmata og ved små varicer hos pasienter med dekompensert cirrhose (Child Pugh C) er det indikasjon for primærprofylakse, enten ved å senke portvenetrykket medikamentelt [ikke-selektiv betablokker eller kombinert alfa/beta-blokker (karvedilol)] eller ved endoskopisk behandling (strikkligatur eller injeksjonsbehandling) (12).

Ved akutt blødning er det indikasjon for kombinert endoskopisk og medikamentell behandling, deretter repeterte endoskopiske prosedyrer for eradikasjon av varicer parallelt med medikamentell sekundærprofylakse. I tilfeller der det er vanskelig å få blødningskontroll, eller ved repeterte, alvorlige blødninger, spesielt hos pasienter med dekompensert cirrhose, kan det være indikasjon for å legge inn transjugulær intrahepatisk portosystemisk stent (TIPS), det vil si en intrahepatisk stent som effektivt senker portvenetrykket.

Tabell 2. Child-Pugh-klassifikasjon for alvorlighetsgrad ved levercirrhose. Klasse A (5-6 poeng), klasse B (7 – 9 poeng) og klasse C (10 – 15 poeng).

Score	1	2	3
Hepatisk encefalopati	Ingen	Grad 1-2	Grad 3-4
Ascites	Ingen	Lett kontrollert med diuretika	Moderat eller mye tross diuretika
Bilirubin	< 35	35 - 50	>50
INR	< 1,7	1,7 - 2,3	> 2,3
Albumin	> 35	28 - 35	< 28

Tilstedeværelse av varicer ved levercirrhose indikerer en alvorlig situasjon med høy mortalitet. Child Pugh-status er en robust prediktor på overlevelse også for disse pasientene (figur 2).

Forstyrret væskebalanse, ascites og hepatorenalt syndrom

Som følge av økt arteriell blodstrøm i splanchnicus-gebetet inntreffer «relativt lavt blodvolum» i resten av kroppen med lavere systemisk blodtrykk til følge. Dette resulterer i økt nivå av antidiuretisk hormon (ADH) og aktivering av sympatikus- og renin/angiotensin-systemet, som igjen medfører økt retensjon av vann og natrium i nyrene med overvæsking til følge. Væsken akkumuleres primært i form av ascites på grunn av økt trykk i vener og lymfebaner relatert til abdominalhulen, men også deklivt i underekstremitetene. Ettersom vann retineres mer enn natrium utvikles en fortynningshyponatremi. Disse pasientene har altså ikke mangel på salt, men for mye fritt vann. Behandlingen er i sekvensiell rekkefølge: salt- og væskerestriksjon, diuretika, terapeutisk ascitestapping og eventuelt innsetting av TIPS. Selv om cirrhosepasienter lett blir overvæsket, har de også tendens til intravaskulær hypovolemi, med risiko for renal hypoperfusjon. Også her er homeostasemekanismer satt under press. Hepatorenalt syndrom er en alvorlig form for nyresvikt som må forstås på denne bakgrunn.

Hepatocellulært carcinom

Forekomsten av HCC er raskt økende. I Norge diagnostiseres nå i underkant av 300 tilfeller per år. HCC er en svært alvorlig kreftform med 5-års-overlevelse omkring 20%. Tilstanden er vanligvis ikke kurabel når den avdekkes etter at det har utviklet seg symptomer, eksempelvis smerter eller ascites. Hvis HCC derimot diagnostiseres i tidlig, asymptomatisk stadium, kan kurativ behandling være mulig.
Ved etablert levercirrhose regner man med at den årlige risikoen for HCC ligger mellom 1 og 4 %. Dette er en relativt høy årlig kreftrisiko, og ettersom kurativ behandling ofte er mulig ved tidlig diagnostikk, er det for pasienter med levercirrhose anbefalt HCC-overvåking med ultralydundersøkelse hver 6. måned (13). Det er vist at overlevelsen er bedre når HCC diagnostiseres ved regelmessig overvåking enn når tilstanden diagnostiseres på bakgrunn av symptomer. Aktuelle kurative behandlingsmodaliteter ved HCC er kirurgisk reseksjon, radiofrekvensablasjon og levertransplantasjon.

I Norge følges antagelig anbefalinger om overvåking i økende grad, men fortsatt er det svært mange med cirrhose som ikke tilbys slik overvåking. På den annen side er det viktig å begrense overvåkingen til pasienter der eventuelt funn av HCC kan tenkes å få terapeutisk konsekvens. Regelmessig overvåking er derfor mindre aktuelt for pasienter som på grunn av alder og komorbiditet har forventet levetid på mindre enn noen få år. Det samme gjelder pasienter med dekompensert levercirrhose som ikke er aktuelle for levertransplantasjon, og som heller ikke vil tåle annen kurativt rettet behandling.

Avsluttende betraktninger

I artikkelen har jeg understreket betydningen av å diagnostisere levercirrhose og behandle den tilgrunnliggende årsak hvis det er mulig. Jeg har videre redegjort for vanlige, potensielt alvorlige komplikasjoner. Ettersom sykdomsbildet fort kan bli komplekst, bør pasienter med levercirrhose tilbys regelmessig oppfølging av både fastlege og spesialist i gastroenterologi. Å påse at screening og behandling av varicer gjennomføres, samt organisere ultralydovervåking med hensyn på HCC, står sentralt i oppfølgingen. Man bør også være oppmerksom på eventuelt andre komplikasjoner, og klarer man å fjerne årsak,stimulere til god ernæring, behandle encefalopati og forstyrrelser i væskebalansen er man kommet et godt stykke på vei.

Referanser

1. Eskesen AN, Bjoro K, Aandahl EM, Line PD, Melum E. Low use of surveillance and early diagnosis of hepatocellular carcinoma in Norway--a population-based cohort study. Cancer Epidemiol. 2014;38(6):741-7.
2. Haukeland JW, Lorgen I, Schreiner LT, Frigstad SO, Brandsaeter B, Bjoro K, et al. Incidence rates and causes of cirrhosis in a Norwegian population. Scand J Gastroenterol. 2007;42(12):1501-8.
3. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. BrJSurg. 1973;60(8):646-9.
4. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. Journal of hepatology. 2006;44(1):217-31.
5. Kutala BK, Guedj J, Asselah T, Boyer N, Mouri F, Martinot-Peignoux M, et al. Impact of treatment against hepatitis C virus on overall survival of naive patients with advanced liver disease. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2015;59(2):803-10.
6. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, Douschan P, Rainer F, Terracciano L, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. Journal of hepatology. 2017;66(3):610-8.
7. Acharya C, Bajaj JS. Current Management of Hepatic Encephalopathy. The American journal of gastroenterology. 2018.
8. Kumar R. Hepatogenous Diabetes: An Underestimated Problem of Liver Cirrhosis. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2018;22(4):552-9.
9. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis--aetiology, implications and potential therapeutic interventions. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2016;43(7):765-77.
10. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. Chest. 2003;124(3):1016-20.
11. Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, Paternoster M, Graziano V, Petitto M, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. Thrombosis and haemostasis. 2017;117(1):139-48.
12. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. Journal of hepatology. 2015;63(3):743-52.
13. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology. 2012;56:908-43.

Trajenta «Boehringer Ingelheim»
DPP-4-hemmer. ATC-nr.: A10B H05 **C T**

TABLETTER, filmdrasjerte 5 mg: *Hver tablett inneh.:* Linagliptin 5 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Til behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne som tillegg til diett og mosjon, for å bedre glykemisk kontroll: Som monoterapi når metformin er uhensiktsmessig pga. intoleranse eller kontraindisert pga. nedsatt nyrefunksjon. I kombinasjon med andre legemidler til diabetesbehandling, inkl. insulin, når disse ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Dosering: ***Voksne:*** 5 mg 1 gang daglig. Som tilleggsbehandling med metformin, bør metformindosen fastholdes. I kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, kan en lavere dose sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering er nødvendig, men klinisk erfaring mangler. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering er nødvendig. Barn og ungdom: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått, ingen tilgjengelige data. Eldre: Dosejustering er ikke nødvendig. Begrenset erfaring hos pasienter >80 år, forsiktighet bør utvises. ***Administrering:*** Ved uteglemt dose, skal dosen tas så snart pasienten husker det. Det skal ikke tas dobbel dose i løpet av én dag. Tas med eller uten mat, når som helst på dagen. Skal ikke knuses.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes ved diabetes type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Det er vist økt forekomst av hypoglykemi når linagliptin legges til et sulfonylureapreparat, med metformin som basisbehandling. Sulfonylureapreparater og insulin er kjent for å forårsake hypoglykemi, se Dosering. Ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid bør pasienten gjøres oppmerksom på risikoen for hypoglykemi, særlig ved kombinasjon med sulfonylurea og/eller insulin. Pasienten må informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt. Ved mistanke om pankreatitt skal linagliptin seponeres. Ved bekreftet akutt pankreatitt skal behandlingen ikke gjenopptas. Forsiktighet må utvises hos pasienter som tidligere har hatt pankreatitt. Trajenta skal seponeres ved mistanke om bulløs pemfigoid.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se A10B H05. Linagliptin er en svakt konkurrerende og svak til moderat hemmer av CYP3A4. Kliniske data tyder på at risikoen for relevante interaksjoner ved samtidig bruk av andre legemidler er lav. Relevante interaksjoner med andre P-gp-/CYP3A4-hemmere forventes ikke. I kombinasjon med sterke P-gp-induktorer som rifampicin, vil muligens full effekt av linagliptin ikke oppnås, særlig ikke ved langtidsbehandling. Farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, warfarin, digoksin og orale prevensjonsmidler påvirkes ikke av linagliptin, noe som viser lav tendens til interaksjoner med substrater for CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp og OCT. Det forventes ikke interaksjon av klinisk betydning med sulfonylureapreparater.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Overgang i placenta er ukjent. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Utskilles i morsmelk. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering.

Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved kombinasjon med metformin og sulfonylurea. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Undersøkelser: Lipaseøkning. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Obstipasjon og pankreatitt ved kombinasjon med insulin. Hud: Utslett. Immunsystemet: Hypersensitivitet (f.eks. bronkial hyperreaktivitet) ved monoterapi, ved kombinasjon med metformin, kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon med insulin. Infeksiøse: Nasofaryngitt ved monoterapi, ved kombinasjon med metformin og i kombinasjon med insulin. Luftveier: Hoste ved monoterapi, kombinasjon med metformin og kombinasjon med insulin. Undersøkelser: Økning av amylase ved kombinasjon med metformin, kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon med metformin og empagliflozin. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Hud: Angioødem, urticaria. Undersøkelser: Økning av amylase ved monoterapi. Ukjent frekvens: Gastrointestinale: Pankreatitt ved monoterapi, ved kombinasjon med metformin, kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon med metformin og empagliflozin. Hud: Bulløs pemfigoid. Immunsystemet: Hypersensitivitet (f.eks. bronkial hyperreaktivitet) ved kombinasjon med metformin og empagliflozin. Infeksiøse: Nasofaryngitt ved kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon med metformin og empagliflozin. Luftveier: Hoste ved kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon med metformin og empagliflozin. Undersøkelser: Økning av amylase ved kombinasjon med insulin.

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Enkeltdoser opptil 600 mg (120 ganger anbefalt dose) er generelt godt tolerert. *Behandling:* Vanlig støttebehandling som fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk overvåkning og ev. innledning av kliniske forholdsregler. *Se Giftinformasjonens anbefalinger:* Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere A10B H.

Egenskaper: *Klassifisering:* Selektiv, reversibel DPP-4-hemmer. *Virkningsmekanisme:* DPP-4 er et enzym som er involvert i inaktivering av inkretinhormonene GLP-1 og GIP. GLP-1 og GIP øker biosyntesen av insulin og sekresjon fra betaceller i pankreas ved normale og forhøyede nivåer av blodglukose. Videre reduserer GLP-1 glukagonsekresjon fra alfaceller i pankreas, noe som resulterer i redusert hepatisk glukosefrisetting. Avhengig av glukosenivået økes insulinsekresjonen og glukagonsekresjonen senkes, noe som resulterer i en samlet forbedring av glukosehomeostasen. *Absorpsjon:* Hurtig absorpsjon, C_{max} nås 1,5 time etter 5 mg dose. Absolutt biotilgjengelighet ca. 30%. Samtidig administrering av linagliptin og et fettrikt måltid forlenger tiden til C_{max} med 2 timer og senker C_{max} med 15%, men det er ikke observert påvirkning av AUC0-72t. Ingen klinisk relevant effekt forventes som følge av endringer i C_{max} og T_{max}. *Proteinbinding:* Plasmaproteinbinding er konsentrasjonsavhengig og avtar fra ca. 99% ved 1 nmol/liter til 75-89% ved ≥30 nmol/liter, noe som reflekterer metting av bindingen til DPP-4 ved økende linagliptinkonsentrasjon. *Fordeling:* Vd ca. 1110 liter. *Halveringstid:* 12 timer effektiv $t_{1/2}$ etter gjentatt dosering. Terminal $t_{1/2}$ <100 timer. Nyreclearance ca. 70 ml/minutt. *Metabolisme:* Spiller en underordnet rolle i eliminasjonen av linagliptin. *Utskillelse:* Elimineres via feces (80%) og urin (5%) innen 4 dager etter dosering.

Pakninger og priser:

Styrke	Pakning	Varenr	Pris
5 mg	30 stk. (blister)	091493	kr 450,70
	90 stk. (blister)	518897	kr 1263,70

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, vilkår 232. ICD: E11, Diabetes mellitus type 2, vilkår 232.

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

Sist endret: 06.04.2017
Basert på SPC godkjent av SLV: 26.06.2018

TRA181105-100086

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

Boehringer Ingelheim

For voksne med diabetes type 2

Når du legger til en DPP-4-hemmer

TRAJENTA®: Samme dose uansett[1].

5 mg en gang daglig

Uavhengig av: Alder, Sykdommens variget, BMI, Lever-funksjon, Nyre-funksjon

Trajenta® (linagliptin)

SAMME DOSE UANSETT

Trajenta - nå med bekreftet **kardiorenal sikkerhetsprofil** i dedikert endepunktsstudie[2]

CARMELINA

Indikasjoner:
Til behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne som tillegg til diett og mosjon, for å bedre glykemisk kontroll: Som monoterapi når metformin er uhensiktsmessig pga. intoleranse eller kontraindisert pga. nedsatt nyrefunksjon. I kombinasjon med andre legemidler til diabetesbehandling, inkl. insulin, når disse ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

1. Trajenta SPC 26.06.2018 avsnitt 4.2 og 5.1
2. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE et al. Linagliptin Effects on Heart Failure Outcomes in Participants with Type 2 Diabetes at High CV and Renal Risk in CARMELINA®. Circulation 2018; DOI is 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352

Utvalgt sikkerhetsinformasjon
Skal ikke brukes ved diabetes type I eller til behandling av ketoacidose. Gir økt risiko for hypoglykemi i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. Pasienten må informeres om symptomer på akutt pankreatitt, hvor behandlingen må seponeres og lege må kontaktes.

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, vilkår 232.
ICD: E11 Diabetes mellitus type 2, vilkår 232.

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

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

Boehringer Ingelheim

Når leveren svikter

Leversvikt er en tilstand der leverens funksjon reduseres betydelig. Tilstanden kan oppstå plutselig i en frisk lever eller i form av rask eller gradvis forverring av kronisk leversykdom. Leversvikt kan i noen former ha høy mortalitet og krever da raske tiltak. Uklarhetene om hva som egentlig er leversvikt er mange og formålet med denne artikkelen er å gi en oversikt over tilstanden til praktisk bruk i klinikken.

Eyvind J. Paulssen, Overlege ved Gastromedisinsk seksjon, Medisinsk klinikk, Universitetssykehuset Nord-Norge og professor II ved Institutt for klinisk medisin, UiT Norges arktiske universitet, Tromsø.

Eyvind J. Paulssen

Hva er leversvikt?
Leverens hovedoppgaver er syntese av proteiner, omsetning av næringsstoffer, avgiftning av avfallsstoffer og ekskresjon av disse. Leversvikt er gjerne en reduksjon av disse oppgavene i kombinasjon. Syntesefunksjonen kan måles som INR og albumin, mens avgiftning og ekskresjon kan måles som ammoniakk og bilirubin. Omsetning av næringsstoffer er vanskeligere å måle, men nivået av blod-glukose er en viktig parameter her.

Økt nivå av leverenzymer er altså i seg selv ikke mål på leversvikt, men nivået av transaminaser (ASAT, ALAT) og kolestaseenzymer (ALP, GT) kan gi indikasjon på grad av leverskade og/eller underliggende leversykdom.

Akutt versus kronisk leversvikt
Det er naturlig å dele inn leversvikt i akutt, akutt-på-kronisk og kronisk leversvikt.

Akutt leversvikt inntreffer ved en rask utvikling av symptomer/tegn på grunn av skade eller sykdom i en lever som var frisk før det aktuelle. Definisjonen på akutt leversvikt er en rask forverring av leverfunksjonen, som regel med icterus og koagulopati (høy INR) og kognitiv forstyrrelse (encefalopati). I følge definisjonen av akutt leversvikt inntreffer encefalopatien innenfor 26 uker etter icterus. Akutt leversvikt kan inndeles i hyperakutt (encefalopati innen 1 uke), akutt (8-28 dager) og subakutt (5-26 uker), basert på tiden mellom icterus og encefalopati. Dette kan gi en indikasjon om prognosen, men ved en så sjelden tilstand har inndelingen ellers ingen stor praktisk nytteverdi. Andre begreper som brukes for hyperakutt leversvikt er «fullminant leversvikt».

Akutt-på-kronisk leversvikt er en tilstand der en velkompensert, kronisk leversykdom forverres raskt på grunn av en annen leversykdom eller en hendelse utenfor leveren. Akutt-på-kronisk leversvikt har mye til felles med den akutte leversvikten, men inntrer hos en pasient der forutsetningene for å takle en akutt leverskade er redusert grunnet allerede eksisterende sykdom.

Forverring av kronisk leversvikt inntrer ved en vanligvis langsom utvikling av leverskade i forløpet av kronisk leversykdom. Her vil bilirubin, INR, ammoniakk kunne være normale eller lett over respektive normalområder, og albumin tilsvarende normal eller noe lav. Ascites er oftest ikke tilstede i store mengder og encefalopati kan være fraværende eller tilstede i kun lett grad. Dersom cirrhose påvises ved leverbiopsi eller elastografi, vil man si at cirrhosen i en slik situasjon er velkompensert. Dekompensering vil være en tilstand der INR, bilirubin, ascites og/eller encefalopati øker raskt med eller uten kjent utløsende faktor.

Vurdering av prøvesvar og kliniske tegn
Våkenhetsgrad er viktig å vurdere. Ellers er icterus, ødemer, blødningstendens og økt bukomfang med mistanke om ascites de viktigste kliniske tegn. Tolkning av laboratoriesvar er også viktig.

Hepatisk encefalopati: Den mentale påvirkningen av leversvikt kan variere. Løser pasienten kryssord på sengen, er encefalopatien ikke uttalt, men ellers kan pårørende ofte bidra til å avsløre lettere grader av mental funksjonsforstyrrelse. Spesielt viktig er det å være oppmerksom på forverring av tilstanden over kort tid. En praktisk inndeling av encefalopati er West Haven kriteriene (se tabell 1).

Leverenzymer er som sagt ikke nyttige i vurderingen av grad av leversvikt, men kan bidra til diagnostikken. Se egen artikkel om patologiske leverprøver i dette nummeret av Indremedisineren.

INR er den viktigste parameter for leversvikt, i det den er følsom for svikt i syntesen av K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorer i leveren samtidig som disse har kort halveringstid i blod. Satt litt på spissen kan man si at dersom INR er normal, så foreligger det ikke leversvikt. Feilkildene er bruk av warfarin, forbruk av koagulasjonsfaktorer ved blødninger og disseminert intravaskulær koagulasjon (som også kan forekomme ved leversvikt), og ernæringssvikt med mangel på K-vitamin. Siden K-vitamin (Konakion) ikke er trombogent, er det ikke feil å gi dette dersom vitaminmangel eller forbruk mistenkes. Ved syntesesvikt er det plasma eller plasmaprodukter som må til for å senke INR dersom dette er påkrevet, men da mister man INR som måleparameter på utvikling av leversvikten.

Albumin vil falle i verdi ved leversvikt, men også her er det feilkilder. Dårlig ernæringsstatus (proteinmalnutrisjon) og proteintap ved f.eks. nefrotisk syndrom må også tas med i betraktningen. Albumin-syntesen er en mindre følsom parameter for leversvikt enn det INR er.

Bilirubin stiger ved hemolyse, leversykdom og kolestase. Forholdet mellom konjugert og ukonjugert bilirubin er sjelden av diagnostisk verdi ved leversvikt.

Ammoniakk produseres naturlig av bakterier i tarmen og i noen vev. Den omsettes i leveren til urea og i skjelettmuskulatur til glutamin, men omsetningen i leveren er den kvantitativt viktigste. Både leversvikt og shunting av blod utenom leveren (porto-systemisk shunting ved portal hypertensjon) vil kunne bidra til økt ammoniakk-nivå i blodet. NH3 er en god parameter som forklaring på encefalopati ved leversvikt. Laktulose reduserer tarmpassasje-tiden og er også et foretrukket substrat for bakterier, mens antibiotikumet rifaksimin bidrar til å redusere bakterienes aktivitet. Disse kan altså brukes i behandling av encefalopati og forebygging av nye episoder. Blødning

> Med normal INR foreligger sannsynligvis ikke leversvikt.

> Leversvikt kan deles inn i akutt, akutt-på-kronisk og forverring av kronisk leversvikt.

fra øsofagusvariser eller magesår vil kunne presipitere ammoniakk-produksjon og dermed encefalopati, slik at dette må forebygges eventuelt stoppes.

Ascites mistenkes ofte klinisk og bekreftes enkelt med transabdominal ultralyd. Terskelen for diagnostisk tapping (laparocentese) bør være lav. Serum-ascites albumingradient (SAAG) er differansen mellom verdiene av albumin i serum og i ascitesprøven. Er denne høy (>11 g/L), taler det for cirrhose som årsak. Et høyt antall nøytrofile granulocytter (>250-300 x106/L) gir mistanke om spontan bakteriell peritonitt (SPB). SBP kan også presipitere rask klinisk forverring og mistanke om dette bør lede til snarlig behandling med antibiotika.

Akutt leversvikt

Akutt leversvikt er en relativt sjelden tilstand. I et varierende årsakspanorama i den vestlige verden kommer intoksikasjon med paracetamol, aksidentell eller selvpåført, høyt opp på listen. Andre relevante årsaker er annen medikamentell leverskade (idiosynkrasier), akutt hepatitt B, Budd-Chiari-syndrom (levervene-trombose) og autoimmun hepatitt. Fettlever i svangerskapet (fatty liver of pregnancy) kan gi et tilsvarende bilde, selv om levercelleskade ikke er tilstede i særlig grad.

Icterus og encefalopati er sentrale spesifikke tegn. Ellers vil symptombilde variere, og kunne inkludere redusert allmenntilstand, kvalme/brekninger og magesmerter. Tilstanden kan gi utvikling av en systemisk immunrespons (SIRS) med multiorgansvikt. I blodprøver finnes bilirubinemi, avvik i INR og leverenzymer og høy verdi av ammoniakk, i tillegg til forandringer som sees ved affeksjon av andre organer. Mortaliteten ved akutt leversvikt er gjerne koblet til utvikling av sepsis og multiorgansvikt.

Den underliggende årsaken kan påvirke valg av spesifikk behandling og også påvirke prognosen. Måling av paracetamol-speil er viktig, men intoksikasjon med paracetamol kan foreligge også ved lave serumspeil. Test på autoimmun hepatitt (IgG-kvantifisering, ANA og F-actin (glatt muskulatur) antistoff og annen relevant serologi), virusserologi (hepatitt A, B og E), graviditetstest er noen aktuelle prøver i tillegg til leverenzymer og leverfunksjonsprøver. Ultralyd av lever med vurdering av blodforsyning er obligat.

Akutt hepatitt vil kreve behandling på intensivavdeling og observasjon på vanlig sengepost er feil behandlingsnivå. Levertransplantasjon er den ultimate behandlingen av akutt leversvikt, uansett årsak. Kontakt med Transplantasjonsavdelingen ved Rikshospitalet bør gjøres tidlig for å diskutere muligheten for slik behandling. Behandling av akutt leversvikt er tidligere omtalt i Indremedisineren nr. 4 i 2017.

Akutt-på-kronisk leversvikt

Hos pasienter med kjent leversykdom som får en rask forverring kan man se et bilde som kan likne på det som akutt leversvikt gir. Som tidligere nevnt, kan akutt-på-kronisk leversvikt sees på som en akutt leversvikt hos en pasient der forutsetningene er dårligere grunnet en allerede syk lever. Den akutte forverringen er kjennetegnet av raskt innsettende forverring av koagulopati (økt INR), icterus og encefalopati, senere ledsaget av svikt i andre organer. Bildet kan imidlertid variere ut fra grad av tilgrunnliggende leversykdom og utløsende årsak.

Den underliggende leversykdommen kan være alle tilstander som gir cirrhose: Eksessiv alkoholbruk over tid og kronisk virushepatitt er det vanligst kjente, men det er forventet at stadig flere med fettleversykdommen vil være i risiko for akutt dekompensering.

Årsaker til forverringen kan variere, og av og til være uklar. Sepsis, ytterligere alkoholbruk og reaktivering av spesielt hepatitt B er det som er best dokumentert, men også akutt gastrointestinal blødning og annen hepatitt kan være utløsende faktorer. Hos ellers stabile pasienter som har utviklet store mengder ascites over tid, kan tapping av stort volum uten tilførsel av albumin også presipitere en dekompensering.

Mortaliteten er som for akutt leversvikt relatert til svikt av andre organer; nyresvikt, alvorlig koagulopati, encefalopati/hjerneødem, sirkulasjons- og respirasjonssvikt. Forekomst av systemisk inflammasjon (SIRS) er vanlig. Jo flere organer som er affisert, jo dårligere er prognosen.

Skåring av graden av akutt-på-kronisk leversvikt kan gjøres med «CLIF Consortium Organ Failure» skår. Denne tar hensyn til nivå av bilirubin, kreatinin, encefalopati, INR, middels arterietrykk (MAP) og oksygenering (PaO2/FiO2 eller SpO2/FiO2), og graderer tilstanden i tre kategorier. For denne finnes det kalkulator på nettet, se: http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf.

Behandlingen av akutt-på-kronisk leversvikt vil være mye av den samme som for akutt leversvikt, med intensivmedisinsk overvåkning og tiltak mot infeksjon og organsvikt. Behandling av underliggende årsak er oftest ikke aktuelt, men dersom utløsende årsak finnes kan tiltak treffes der det er mulig.

Prognosen ved akutt-på-kronisk leversvikt avklares oftest i løpet av 3-7 dager. Det er viktig med rask kontakt med Transplantasjonssenteret ved Rikshospitalet for diskusjon der transplantasjon kan bli aktuelt.

Forverring av kronisk leversykdom

Dette er kanskje den vanligste tilstanden vi møter. Pasienter med kjent eller ikke tidligere erkjent kronisk leversykdom legges inn i egen avdeling, der blodprøver avdekker avvik i leverenzymer og leverfunksjonsprøver, gjerne med en utvikling til det verre over tid.

Det kan av og til være nyttig med en «kvantitering» av kronisk leversvikt med tanke på blant annet mortalitetsrisiko. Det finnes noen måter å beregne dette på, men nytteverdien er ikke absolutt. Kalkulatorer finnes som applikasjon til mobiltelefon eller på nettet, f.eks. på www.mdcalc.com.

MELD-skår: «Model of end-stage liver disease» beregner en tallverdi basert på kreatinin, bilirubin og INR. Etter 2016 er verdien for serum natrium tatt med (MELD-Na).

Child-Pugh-skår er basert på bilirubin, albumin, INR, grad av ascites og grad av encefalopati.

Oppsummering

Avvik i leverparametere er hyppig forekommende i en sykehusavdeling. Ikke alle avvik er uttrykk for leversvikt som krever raske tiltak, men alle avvik bør kunne forklares eller følges opp og alvorlig leversvikt må kunne identifiseres. Akutt leversvikt er en sjelden, men alvorlig tilstand med utvikling av icterus, koagulopati og encefalopati. Akutt-på-kronisk leversvikt sees hyppigere, mens forverring av kronisk leversvikt er den vanligste av de ulike gruppene av leversvikt.

Tabell 1. West Haven-kriteriene for encefalopati

Grad av encefalopati	Klinisk bilde
Grad 0	Ingen påvirkning
Minimal	Lett redusert konsentrasjon, redusert hastighet i psykometriske tester. Problemer med å lese/tolke trafikkbildet ved bilkjøring.
Grad 1	Lett endring av mental funksjon med eufori, angst, redusert oppmerksomhet, endret søvnmønster
Grad 2	Letargi, apati, ikke orientering for tid og sted, personlighetsendring. Dyspraksi. Asterixis («flapping tremor»)
Grad 3	Forvirring, somnolens, apart oppførsel.
Grad 4	Koma. Ingen reaksjon på stimuli.

Gradering av mental forstyrrelse (encefalopati) ved leversvikt. Minimal og grad 1 encefalopati kalles noen steder «covert» (skjult) encefalopati, mens grad 2-4 da betegnes som «overt» (åpen, synlig).

Referanser

1. Gonzales SA. Acute liver failure. BMJ Best Practice. https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1010. [Oppdatert 13. juni 2018. Aksess september 2018]
2. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of the Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology (2014), 60(2); 715-735.
3. Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD position paper: The management of acute liver failure: Update 2011. https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/alfenhanced.pdf [Aksess september 2018]
4. Cardoso FS, Marcelino P, Bagulho L, Karvellas CJ: Acute liver failure: An up-to-date approach. J Crit Care (2017), 39; 25-30.
5. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol (2017), 66; 1047-81
6. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Gines P: Acute-on-chronic liver failure: an update. Gut (2017), 66; 541-53.
7. UpToDate: www.uptodate.com. [Aksess september/oktober 2018]
8. MDCalc: www.mdcalc.com. [Aksess september/oktober 2018]
9. European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure: www.efclif.com. CLIF-C OF skår: http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf. [Aksess oktober 2018]
10. EASL: Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol (2014), 61(3); 642–659

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

▼ **Xultophy «Novo Nordisk»**

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

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

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

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

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Refusjon:

[1]A10A E56_1 Insulin degludec og liraglutid

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

Refusjonskode:

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

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

Sist endret: 10.11.2017

Basert på SPC godkjent av SLV: 12.10.2017

Pris per januar 2018

NO/XT/0118/0012 Januar 2018.

novo nordisk® | changing diabetes®

Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo

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

▼Xultophy®
insulin degludec/liraglutid

Forhåndsgodkjent refusjon

Type 2-diabetes

▼Xultophy® – én gang daglig[1]

For bedre kontroll[2]

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

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

I studien ble alle pasienter behandlet med metformin.

Basalinsulin- og GLP-1-analog i én penn

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

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

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

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

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

Refusjonskode:

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

Vilkår:

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

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[5]

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

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

NO/XT/0118/0012 Januar 2018.

novo nordisk® | changing diabetes®

Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo

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

▼Xultophy®
insulin degludec/liraglutid

Rapport fra Indremedisinsk høstmøte 2018

Høstmøtet for Norsk indremedisinsk forening samlet igjen indremedisinere fra hele landet til to lærerike dager fullstappet med oppdatert kunnskap fra de ulike fagfeltene.

Sigrid Rød, spesialrådgiver, Den norske Legeforeningen og Maya Bass, overlege, Akuttseksjonen Bærum sykehus.

Sigrid Rød

Maya Bass

TEMA TORSDAG 18.OKTOBER: Akuttmedisin og intensivmedisin

Stipendiat **Øyvind Lie** *fra Oslo Universitetssykehus (OUS) HF, Rikshospitalet* innledet dagen med innlegget **"Hjertestans hos idrettsutøvere"**. Dette er en gruppe unge mennesker som man forbinder med sunnheten selv, og derfor oppleves plutselig død som uforklarlig og dramatisk. Det forekommer 0.76 hjertestans/100.000 konkurranseatleter og etiologien er 3-delt: 1) kanalopatier, 2) kardiomyopatier og 3) koronar patologi. Familieanamnesen er viktig for å avdekke hereditær predisposisjon og dermed økt risiko for plutselig hjertedød. Det samme er "alarmsymptomer" som anstrengelsesutløste synkoper, uforklarlige epileptogene anfall, nytilkomne brystsmerter og formsvikt. Og hvis dere lurer på hvor mye trening som gir best helsegevinst – så er svaret 1 time jogging per uke (eller tilsvarende).

Sigrid Beitland, *anestesilege ved OUS, Ullevål* snakket om **"Intensivbehandling av sepsis"** og ga en grundig gjennomgang av prinsipper for organstøttende behandling. Mye av patofysiologien ved sepsis er fortsatt ukjent, derfor er organstøttende behandling i form av bl.a. oksygen-tilførsel (med mål SaO2 92-95%) , optimal tilførsel av væskevolum, steroid- og vassopressorbehandling, lungeprotektiv ventilasjon ved respiratorbehandling, både viktig og nødvendig. I tillegg kommer kausal tilnærming i form av antimikrobiell behandling, drenasje og kirurgi. Oppstart av antibiotika og væskeresucitering med balanserte krystalloider (30ml/kg) innen en time er blitt fremhevet som viktige momenter i behandlingen.

Initiale behandlingsmål ved sepsis og septisk sjokk er MAP > 65 mmHg og normal laktat. Et godt redskap for å holde seg oppdatert om retningslinjer ved sepsis er nettsiden til "Surviving sepsis campaign": www.survivingsepsis.org

Steinar Skrede, *professor ved Haukeland universitetssykehus*, fulgte opp med innlegget **"Empirisk sepsisbehandling i en tid med økende resistens"**. I en tid der 1 av 7 innleggelser skyldes infeksjoner, 1 av 100 innlagte har sepsis og 1 av 5 med sepsis dør, er riktig antibiotikabehandling av avgjørende betydning. Samtidig som dokumentasjonen for at man skal starte antibiotikabehandling innen en time blir sterkere, gjør økende antibiotikaresistens det nødvendig å redusere unødig antibiotikabruk. Skrede slår derfor et slag for persontilpasset medisin også innen infeksjonsbehandling. Persontilpasset infeksjonsbehandling forutsetter "real time" kunnskap om hvilke agens som er aktive på et gitt tidspunkt og sted og deres resistensmønster. I tillegg er tilgang til hurtig identifikasjon av art og PCR-basert resistensdiagnostikk nødvendig.

Årets Nobelpris i medisin ble tildelt James P. Allison og Tasuku Honjo, for deres arbeid med kreftbehandling ved hjelp av immunterapi. Denne behandlingsformen er ikke uten bivirkninger, noe overlege ved seksjon for spesialisert endokrinologi på OUS Rikshospitalet, **Anders Palmstrøm Jørgensen** viste i sitt innlegg **"Endokrin svikt ved immunterapi mot kreft"**. Spesielt er hypothyreose og hyperthyreose vanlig, men også hypofysitt sees. Ved hypofysitt rammes særlig ACTH-kortisol aksen, og det er ofte behov for livslang kortisolsubstitusjon. For ytterligere informasjon, henvises til www.endokrinologi.no som har et eget kapittel om endokrinopatier ved immuno-onkologisk behandling.

Dag Jacobsen, *overlege og professor ved OUS, Ullevål* bidro med to innlegg. Det første omhandlet **forgiftninger**, og han minnet om aldri å glemme intoksikasjon som differensialdiagnose når man møter unge pasienter med uforklart koma. Videre er blodgass et uunnværlig hjelpemiddel for å avdekke den metabolske acidosen som så ofte foreligger ved forgiftning. Det er litt forskjellige agens som dominerer forgiftningspanoramaet til enhver tid, for tiden møter vi hyppigst alkohol, paracetamol og sentraldempende medikamenter, GHB, metanol, etylenglykol. Viktige fallgruver er å underestimere den inntatte dosen og å ikke kontakte Giftinformasjonen. Symptomrettet behandling er ofte det viktigste, men ved noen intoksikasjoner finnes spesifikke antidot.

> Akutt- og mottaksmedisin, intensjonen bak og utfordringene underveis. Grunnmuren i utdannelsen vil være generell indremedisinsk kunnskap.

I sitt andre innlegg snakket han om etableringen av den nye spesialiteten **Akutt- og mottaksmedisin**, intensjonen bak og utfordringene underveis. Grunnmuren i utdannelsen vil være generell indremedisinsk kunnskap. Ved å fordype seg i identifisering, diagnostisering og behandling av generelle akutte tilstander i den siste delen av utdannelsen, vil de nye spesialistene kunne bidra til rask og tverrfaglig vurdering av pasientene allerede i akuttmottaket, i en tid med økende fokus på "kompetanse i front".

Hege Ihle-Hansen og **Guri Hagberg** *ved seksjon for hjerneslag, OUS Ullevål* holdt et engasjerende innlegg om **akutt hjerneslag**. De presenterte blant annet INTERSTROKE studien, der man identifiserte 10 modifiserbare risikofaktorer for hjerneslag. Mens kosthold og regelmessig fysisk aktivitet beskytter mot hjerneslag, gir hypertensjon, røyking, hofte/midje-ratio, diabetes, alkohol, ugunstig lipidprofil og psykososialt stress øket risiko. 3 av 4 pasienter med hjerneslag kan identifiseres med FAST-symptomer (FAST = Facialisparese, Armparese, Språk/Taleproblemer), som Helsedirektoratets kampanje

Foreningsnytt

> Et ønske (og et mål) for neste år vil være at flere leger i spesialisering (LIS) fikk anledning til å delta på høstmøtet.

Prate-Smile-Løfte har bidratt til å spre kunnskap om. Det skjer mye spennende med diagnostikken, og tidsvinduet for å fjerne blodpropp med trombolyse eller trombectomi øker. Men fremdeles er disse behandlingsmetodene forbeholdt de få - henholdsvis 18% og 1-2% av pasientene. For den store majoriteten av pasienter vil antitrombotisk behandling med platehemmere, og innleggelse i slagavdeling med tverrfaglig tilnærming og målrettet rehabilitering fortsatt være et godt alternativ.

Håvard Adreassen Sæverud, *overlege ved lungemedisinsk avdeling OUS Ullevål* ga oss en pedagogisk gjennomgang av respirasjonsfysiologien og patofysiologien ved respirasjonssvikt i sitt innlegg **"NIV ved akutt på kronisk respirasjonssvikt"**. Respirasjonssvikt kan enten skyldes svikt i lungenes gassutveksling med resulterende hypoksemi, ventilasjonssvikt med resulterende hyperkapni eller en kombinasjon av begge. Det er spesielt ved akutt hyperkapnisk respirasjonssvikt at behandling med Non-Invasiv Ventilasjon (NIV) har funnet sin plass. Det foreligger indikasjon for oppstart av NIV når pasienten har uttalt dyspnoe, bruker aksessorisk respirasjonsmuskultur, har respirasjonsfrekvens >24, er i ferd med å bli utmattet og har en blodgass med pH < 7.35 og hyperkapni.

Dagen ble avsluttet av **Knut-Erik Hovda**, *overlege ved akuttmedisinsk avdeling, OUS Ullevål*, som snakket om **"Toksiske alkoholer".** Forgiftninger med metanol og etylenglykol er alvorlige tilstander som er forbundet med høy mortalitet, og representerer en stor utfordring også i global perspektiv. De siste årene har norske leger bidratt med kompetanse og medisinsk utstyr ved store metanolutbrudd i både Europa, Asia og Afrika. I møtet med en pasient som hyperventilerer er det 3 differentialdiagnoser vi må utelukke raskt: 1) sepsis, 2) ketoaciose og 3) toksisk alkoholforgiftning. Diagnostisk for metanolforgiftning er pseudopapilitt, og for etylenglykol nålformede krystaller og "konvolutter" ved urinmikroskopi. Grad av metabolsk acidose, laktat nivået, beregning av osmolalt gap og aniongap er sentrale momenter i vurderingen. Det er viktig å spørre seg om laktatnivået målt ved blodgass står i forhold til graden av acidose. Husk at anion gap øker først når den toksiske alkoholen begynner å metaboliseres.

TEMA FREDAG 19.OKTOBER: Nytt fra grenspesialitetene

Siri Rostoft, *spesialist i geriatri og førsteamanuensis ved UiO og geriater ved OUS Ullevål* rettet oppmerksomheten mot viktigheten av å vurdere **skrøpelighet** - i en tid med økende aldrende befolkning samt økende behandlingsmuligheter. Skrøpelighets-begrepet summerer opp helsetilstanden og gir et mer presist bilde av individuell sårbarhet enn alder alene. Screening for skrøpelighet og henvisning til tverrfaglig geriatrisk vurdering, bør gjøres før man henviser pasienter til potensielt krevende behandlinger (f. eks TAVI, kirurgi, dialyse, oppstart cytostatica osv). Målet med vurderingen er å unngå underbehandling av de robuste og overbehandling av de skrøpelige.

Helga Skaare *er konstituert overlege ved selvdialyseenheten AHUS,* og hun fortalte i sitt innlegg om utviklingen av og fordelene ved **hjemme-hemodialyse**. Antall pasienter med behov for dialyse har vært sterkt økende de siste årene, de fleste får hemodialyse på sykehusene, og kun et fåtall egner seg for peritoneal dialyse. Hjemme-HD har en rekke fordeler som har gjort at dette er blitt et satsningsområde nasjonalt, med målsetting om at andelen av pasienter som får dette tilbudet skal være minst 30%. Blant fordelene ved hjemme-HD kan nevnes større fleksibilitet og mulighet for selv å bestemme når behandlingen skal utføres, bedre kvalitet på dialysen grunnet mulighet for lengre behandlingstid, lavere forekomst av depresjon, færre innleggelsesdøgn, bedre overlevelse. Utfordringene er knyttet til riktig seleksjon av pasientene, opplæring/veiledning samt tapte inntekter for sykehusene.

Grete Åstrøm Ueland, *overlege ved endokrinologisk seksjon Haukeland universitetssykehus* snakket om **"Binyreincidentalomer og autonom cortisolsekresjon"**. Grunnet stadig flere og bedre kvalitet på billeddiagnostiske undersøkelser, er antall binyre-tumores som oppdages tilfeldig sterkt økende. Dette byr på utfordringer for både pasienter og leger grunnet bl.a. behov for hyppige kontroller, usikkerhet rundt helsetilstanden, lange ventelister og kompliserte tester/prosedyrer. Utredningen baserer seg på kliniske, biokjemiske og radiologiske kriterier og søker svar på spørsmål om lesjonens malignitetspotensiale, hyper- eller hypofunksjon, behov for behandling og egnet behandlingsstrategi samt rasjonell oppfølging.

Bjørn Waagsbø, *overlege ved antibiotikateamet på St.Olavs hospital i Trondheim* fortalte om det viktige arbeidet med **Antibiotikastyring**. For å nå målsettingen om 30% reduksjon i antibiotikabruk innen 2020 vedtok hovedledelsen ved St. Olavs hospital i 2015 å starte et antibiotikastyringsprogram. Programmet var godt forankret hos fagdirektør og klinikksjefer. På avdelingsnivå møtte man en del utfordringer, bl.a. knyttet til myter om antibiotika, skepsis rundt datagrunnlaget og begrenset gjennomføringsvilje. Antibiotikateamet valgte å formulere egne visjoner og skrive sitt mandat selv, da dette var lite tydelig i bestillingen fra ledelsen. Ved å inkorporere antibiotikaarbeidet i Forbedringsprogrammet, ansvarliggjøre klinikksjefer, rapportere per tertial og tilby skreddersydde tiltakspakker for leger og sykepleiere har sykehuset per idag nådd nær 20% reduksjon i antibiotikabruken.

Ole-Darre Næss, *overlege ved Bærum sykehus og OUS Rikshospitalet* presenterte **Endoskopiskolen**, som har oppstått som et nødvendig tiltak for å møte kravene om økt behov for skopører som kan gjennomføre endoskopier av høy kvalitet når nasjonal screening for tarmkreft innføres. Data fra Gastronet, det nasjonale kvalitetsregisteret for endoskopi, viser store kvalitetsvariasjoner på norske coloskopier, både med tanke på pasientrapporterte smerter og polyppdeteksjonrate. Endoskopiskolen tilbyr kurs for både skopører og instruktører, der man bevisstgjør deltakerene om sine kompetanser og inkompetanser, og lærer dem å sette ord på hva man gjør ved en vellykket skopi slik at de kan lære dette bort på en god måte. Sertifiseringskravene til skopør i nasjonalt screeningprogram blir søkumintubasjonrate på 90%, polyppdeteksjonsrate på 20% og maksimalt 15% rapporterte sterke smerter.

Hanne Sorger, *overlege ved Helse Nord-Trøndelag Levanger og forsker ved NTNU*, presenterte i sitt innlegg om **Guidet bronkoskopi ved perifere tumores**, en ny teknikk som tillater mer målrettet undersøkelse av vanskelig tilgjengelige svulster. Ved å bruke navigasjonsbronkoskopi vil man kunne oppnå mer presis, rask og skånsom lungekreftdiagnostikk, samt unngå komplikasjoner som kan oppstå ved bruk av mer risikable intervensjoner som transthorakal biopsi. Kombinasjonen av CT, realtime UL og elektromagnetisk navigasjon har vist seg å gi økt diagnostisk utbytte ved prøvetaking med bronkoskop.

Cedric Davidsen, *invasiv kardiolog ved Haukeland universitetssykehus,* avsluttet årets høstmøte med å snakke om **behandling av kardiogent sjokk i 2018**. Teoretisk snakker man om 4 typer sjokktilstander: distributivt (sepsis, anafylaksi),

kardiogent (AMI, kardiomyopati, intox), hypovolemisk (blødning, væsketap) og obstruktivt (LE, tamponade, pneumothoraks), men i realiteten vil disse tilstandene ofte overlappe hverandre. Riktig diagnostikk er en forutsetning for riktig behandling, og fokusert ekko-kardiografi er et nyttig hjelpemiddel. På pedagogisk vis presenterte Davidsen flere korte kasuistikker med tilhørende ekko-bilder samt et stort og til dels avansert arsenal av behandlingsmuligheter, alt fra inotrope agens til PCI og mekanisk sirkulasjonsstøtte (aortaballomg-pumpe, Impella, ECMO).

Årsmøtet

Årsmøtet i Norsk Indremedisinsk Forening ble ledet av Kåre Birkeland, leder i Norsk Indremedisinsk Foren-ing. Birkeland orienterte om styrets arbeid og foreningens aktiviteter gjennom det siste året. Han omtalte deltagelsen i det nyopprettede Fag-landsrådet - der NIF stilte opp med 4 representanter, LIS-aktiviteter lokalt, reisestøtte til ulike møter, profilering i Tidsskriftet, tilbakemeldinger på ulike høringer fra Legeforeningen, deltagelse i arbeidsgrupper som "Choosing wisely", mm.

Leder av Spesialitetskomiteen i indremedisin Per Mathisen fortalte om det omfattende arbeidet knyttet til den nye spesialiststrukturen, og Vikas Sarna, leder i Norske Yngre Indremedisinere presenterte både gjennomførte aktiviteter og fremtids-planer for foreningen.

Regnskapet for 2018 ble gjennom-gått, og budsjettet for 2019 ble vedtatt.

For første gang ble det i år utdelt 2 forskningspriser, på 100.000 NOK hver. Prisene gikk til Hanne Løvdal Gulseth, OUS, for å gjennomføre prosjektet "Social inequalities in diabetes burden - implications for diagnosis, incidence, mortality, treatment and complications" og til Eystein Sverre Husebye, Haukeland universitetssykehus, til prosjektet: "Bevart restpoduksjon av binyre-hormon ved Addison sykdom".

Avsluttende betraktninger

Som tidligere år, holdt Høstmøtets program et meget høyt faglig nivå, med oppdatert kunnskap fra mange fagfelt. Det var godt oppmøte, interessante og engasjerte samtaler og nydelig lunch. Et ønske (og et mål) for neste år vil være at flere leger i spesialisering (LIS) fikk anledning til å delta på høstmøtet.

Toujeo "sanofi-aventis"
C
T

Human insulinanalog. ATC-nr.: A10A E04

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn *300 enheter/ml:* *1 ml inneh.:* Insulin glargin 300 enheter, sinkklorid, m-kresol, glyserol, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Behandling av diabetes mellitus hos voksne. **Dosering:** Individuell. Må kombineres med hurtigvirkende måltidsinsulin ved diabetes type 1. Kan gis sammen med andre blodglukosesenkende midler ved diabetes type 2. Styrke-enhetene er spesielle for Toujeo, og er ikke det samme som IE eller enhetene som angir styrken til andre insulinanaloger. **Voksne:** Gis s.c. 1 gang daglig når som helst i løpet av døgnet, men til samme tid hver dag. Kan ved behov gis inntil 3 timer før/etter vanlig doseringstidspunkt. *Oppstart (diabetes type 1)* : Kombineres med måltidsinsulin og krever individuell dosejustering. *Oppstart (diabetes type 2):* Daglig startdose er 0,2 enheter/kg kroppsvekt, etterfulgt av individuell dosejustering. ***Omstilling mellom insulin glargin og Toujeo hos voksne:*** *Omstilling fra insulin glargin 100 enheter/ml til Toujeo:* Kan gjøres enhet for enhet, men ca. 10-18% høyere dose Toujeo kan være nødvendig. *Omstilling fra Toujeo til insulin glargin 100 enheter/ml:* Dosen reduseres ca. 20%. Tett metabolsk kontroll under omstillingen og i ukene etterpå. ***Omstilling mellom andre basalinsuliner og Toujeo hos voksne:*** *Omstilling fra andre basalinsuliner (middels eller lang virkningstid) til Toujeo:* Det kan være nødvendig å endre basalinsulindosen samt justere annen antidiabetisk behandling. Omstilling fra basalinsulin som doseres 1 gang daglig til Toujeo 1 gang daglig kan gjøres enhet for enhet basert på tidligere dose basalinsulin. Ved omstilling fra basalinsulin gitt 2 ganger daglig til Toujeo 1 gang daglig, er anbefalt startdose Toujeo 80% av total daglig dose tidligere basalinsulin. Pasienter med høye insulindoser pga. antistoffer kan oppleve forbedret insulinrespons med Toujeo. Tett metabolsk kontroll under omstillingen og i ukene etterpå. Med bedret metabolsk kontroll og påfølgende økt insulinfølsomhet kan ytterligere dosejustering bli nødvendig. Dosejustering kan også bli nødvendig f.eks. dersom pasientens vekt eller livsstil endres, ved forandring av tidspunkt for insulindosen eller hvis andre forhold gir økt følsomhet for hypo- eller hyperglykemi. *Omstilling fra Toujeo til andre basalinsuliner:* Medisinsk overvåkning med tett metabolsk kontroll under omstilling og i ukene etterpå. Følg Felleskatalogteksten til legemidlet som det omstilles til. ***Glemt dose:*** Pasienten skal informeres om at det ikke skal injiseres dobbel dose for å oppveie glemt dose. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt lever-/nyrefunksjon:* Insulinbehovet kan være redusert. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke vist. *Eldre ≥65 år:* Tiltagende forverring av nyrefunksjonen kan gi jevn nedgang i insulinbehov. ***Tilberedning/Håndtering:*** Se pakningsvedlegget for bruksanvisning. Pennen må oppbevares i romtemperatur i minst 1 time før bruk. En ny steril kanyle må brukes til hver injeksjon. Gjenbruk av kanyler øker risikoen for blokkerte kanyler, som kan gi underdosering eller overdosering. Trekk aldri insulin ut av pennen med en sprøyte da dette kan føre til en alvorlig overdose. ***Administrering:*** Injiseres s.c. i abdomen, overarm eller lår. Injeksjonssted skal roteres innen et injeksjonsområde og byttes på hver gang. Skal ikke gis i.v. eller i insulinpumper. Unngå feilmedisinering, se 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 betydningen av 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: Strakslallergiske reaksjoner (hudreaksjoner, angioødem, bronkospasme, hypotensjon, sjokk), kan være livstruende. Dannelse av antistoffer mot insulin. Øye: Nedsatt syn, retinopati. Markert endring i blodglukosekontroll kan gi forbigående synsvekkelse pga. midlertidig endring i linsens turgiditet og brytningsindeks. Intensivert insulinbehandling med plutselig bedring i blodsukkerkontroll kan gi temporær forverring av diabetesretinopati. Ødem, spesielt ved intensivert insulinbehandling etter tidligere dårlig metabolsk kontroll. *Svært sjeldne (<1/10 000):* Muskel-skjelettsystemet: Myalgi. Nevrologiske: Smaksforstyrrelse. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Alvorlig og ibiant langvarig og livstruende hypoglykemi. *Behandling:* Milde tilfeller kan vanligvis behandles med oralt inntak av karbohydrater. Det kan bli nødvendig med justering av dose, matinntak eller fysisk aktivitet. Alvorlige episoder med koma, kramper eller nevrologisk svekkelse kan behandles med glukagon i.m./s.c. eller konsentrert glukose i.v. Fortsatt karbohydrattilførsel og observasjon kan bli nødvendig fordi hypoglykemi kan opptre på nytt etter klinisk bedring. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insuliner og analoger A10A side c. **Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Senker blodsukkernivået ved å stimulere perifert glukoseopptak, særlig i skjelettmuskulatur og fettvev, og hemming av glukoseproduksjonen i lever. Hemmer lipolyse i fettceller, hemmer proteolyse og øker proteinsyntesen. *Absorpsjon:* Langsom og forlenget. Forelligger 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

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

Toujeo–stabil

og forlenget glukosesenkende effekt versus Lantus[2]

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.

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

SANOFI

SANO.TJO.18.01.0013

Gjør kloke valg
– veien frem til anbefalingene!

Det har vært en spennende prosess rundt arbeidet med Gjør kloke valg. Kvalitetsutvalget i Norsk forening for geriatri har arbeidet med kampanjen siden våren 2017 og har kommet frem til 6 anbefalinger, som det her gjøres nærmere rede for.

Magnhild Dejgaard, overlege i geriatri, Oslo universitetssykehus Ullevål.
Nina Ommundsen (leder), overlege i geriatri, Oslo universitetssykehus Ullevål.
Marius Myrstad, overlege i geriatri, PhD, Bærum Sykehus.

Magnhild Dejgaard

Nina Ommundsen

Marius Myrstad

En internasjonal kampanje
Gjør kloke valg kampanjen er en internasjonal kampanje. Den har som mål å redusere utredning og behandling som pasientene ikke har nytte av. Overdiagnostikk kan føre til at personer unødvendig blir gjort om til pasienter og i verste fall får behandling som kan være mer til skade enn til nytte.

Kvalitetsutvalget i Norsk forening for geriatri har jobbet med kampanjen siden våren 2017. Arbeidet startet med en dags workshop på Gardermoen, hvor vi gikk igjennom hvilke grunnprinsipper og kriterier som skal ligge til grunn for anbefalingene i Gjør kloke valg.

God kommunikasjon sentralt
Sentralt i kampanjen er prinsippet om god kommunikasjon mellom lege og pasient. Pasienter og pårørende oppfordres til å stille fire kritiske spørsmål før ny behandling eller nye undersøkelser igangsettes (Tabell 1). Kampanjen har ikke til hensikt å spare penger, men å gjøre pasienter og behandlere oppmerksomme på at å gjøre mindre mange ganger kan være bedre og tryggere enn å gjøre mer.

Fagmiljøene invitert med på utformingen
De enkelte fagmiljøene ble invitert til å utforme konkrete anbefalinger for å redusere overdiagnostikk og overbehandling, rettet mot både pasienter, pårørende og behandlere. Kriteriene for anbefalingene var at de skulle omfatte behandling og utredning innen egen spesialitet, som var ofte brukt og potensielt kunne påføre pasienten skade eller belastning. Våre anbefalinger måtte være basert på vitenskapelig dokumentasjon og for å sikre god kvalitet og pasientsikkerhet skulle anbefalingene være utformet av leger. Videre skulle anbefalingene være:

- pasientsentrerte for å kunne bidra til god kommunikasjon mellom kliniker og pasient
- tverrfaglige for å involvere flere faggrupper
- transparente slik at måten man utarbeidet anbefalingene på ble offentlig tilgjengelig.

Formelle og uformelle diskusjoner
Vi startet arbeidet med å diskutere i vårt eget fagmiljø hvilke anbefalinger som kunne være relevante for vår pasientgruppe. Diskusjonen foregikk både formelt, som en del av programmet på Geriatrisk høstmøte 2017, og uformelt i forbindelse med faglige møtepunkter.

Vi endte deretter opp med seks anbefalinger innen områder hvor vi så et forbedringspotensial. Alle seks anbefalingene støttes av vitenskapelig dokumentasjon og eksisterende retningslinjer. Ressurspersoner i det norske geriatrimiljøet med spesiell kompetanse som var relevant for de enkelte anbefalingene ble involvert i utformingen, og bidro med å forfatte forklarende tekster til anbefalingene og med referanser til vitenskapelige artikler. De foreslåtte anbefalingene ble sendt til høring både i egen forening og andre relevante foreninger som Norsk forening for infeksjonsmedisin, Norsk psykiatrisk forening, Norsk forening for allmennmedisin og Norsk cardiologisk selskap. Anbefalingene ble så presentert på årsmøtet i Norsk forening for geriatri 2017 (Tabell 2).

Offisiell lansering i høst
Kampanjen ble i høst offisielt lansert av legeforeningen og ligger ute på legeforeningens nettside. Vi jobber nå med å nå frem med anbefalingene både innenfor og utover egen spesialitet. Anbefalingene ble igjen fremlagt på årets høstmøte for å oppfordre de ulike geriatriske avdelingene til å ta anbefalingene i bruk.

Tabell 1. De fire pasientspørsmålene

1. Hvorfor må jeg ta denne testen/behandlingen?
2. Hva er risiko og bivirkninger?
3. Hva skjer om jeg ikke gjør det?
4. Finnes det alternativ?

Tabell 2. Anbefalinger fra Norsk forening for geriatri

• Unngå å foreskrive nye medikamenter til eldre uten først å gjøre legemiddelgjennomgang.
• Unngå beroligende midler og sovemedisiner (benzodiazepiner/sedativa/hypnotika) som førstevalg ved søvnproblemer hos eldre.
• Unngå bruk av statiner som primærprofylakse hos eldre uten at det er gjort en individuell vurdering av nytte og risiko.
• Unngå antipsykotika som førstevalg ved atferdsvansker hos eldre med demens.
• Unngå bruk av antibiotika ved aysmptomatisk bakteriuri hos eldre.
• Unngå bruk av antidepressiva hos eldre uten først å gjennomføre adekvat utredning og vurdere ikke-medikamentelle tiltak

Konklusjon
Det er en stor og uforklart variasjon i bruk av helsetjenester i Norge (1). Underdiagnostikk og underbehandling er et problem hos vår pasientgruppe, men også i vår spesialitet forekommer overdiagnostikk og overbehandling. Undersøkelser fra USA og Canada tyder på at rundt 1/3 av alle tester, undersøkelser og behandlinger er unyttige eller unødvendige (2). Vi ønsker Gjør kloke valg velkommen og synes kampanjen er nyttig for å få større oppmerksomhet rundt overdiagnostikk og overbehandling!

Referanser
http:// helseatlas.no/eldre
https://beta.legeforeningen.no/kloke-valg

World Congress of Internal Medicine 2018

Den 18.-21. oktober 2018 ble World Congress of Internal Medicine avholdt for 34. gang. I denne omgang fikk fem heldige deltagere fra Norge reise til eksotiske Cape Town med støtte fra Norsk indremedisinsk forening. Arrangementet varte over 4 dager, inkluderte over 2000 deltagere fra 86 forskjellige land og over 500 presentasjoner.

Maren Glomsrød, LIS geriatrisk avdeling, UNN Tromsø, Julia Kubiak, LIS geriatrisk avdeling og forsker, UNN Tromsø, Helena Lauvrak, LIS hjertemedisinsk avdeling, Sykehuset Vestfold Tønsberg, Ishita Barua, forsker og LIS, Klinisk Effektforskning, UiO og OUS, Ieva Martinaityte, LIS geriatrisk avdeling, UNN Tromsø

Maren Glomsrød

Har man først deltatt på en internasjonal kongress og opplevd det faglige engasjementet, de gode diskusjonene og den respektfulle og vennskapelige tonen som preger et slikt arrangement, frister det til gjentagelse. Et par av denne turens deltagere fikk også i 2017 muligheten til å delta på ECIM (European Congress of Internal Medicine) i Milano. Mot slutten av kongressen i Milano, ble vi enige om å holde kontakten videre, og det ble utvekslet noen spøkefulle setninger om gjensyn på WCIM i Cape Town påfølgende år. Vi søkte den nyopprettede ordningen med reisestipend i regi av Norsk Indremedisinsk Forening, og fikk søknadene innvilget.

Blant oss var det en god blanding av de som kjente hverandre godt og de som ikke hadde møtt hverandre før. Med utgangspunkt i et felles brennende engasjement og lidenskap for faget indremedisin, går man heller aldri tom for interessante diskusjoner. Til tross for denne åpenbare interessen for faget, fant man også andre fellesnevnere, eksempelvis mat, vin og storslått natur. Alle disse tingene kan Cape Town by rikelig på.

Selve kongressen ble avholdt i de enorme kongresslokalene CTICC sentralt i millionbyen. Det var anerkjente forelesere fra alle verdensdeler og noe for enhver smak. Gjennom de fire dagene gikk det til enhver tid ni parallelle sesjoner innenfor de ulike indremedisinske grenspesialitetene, og det var til tider svært utfordrende å velge foredrag da man gjerne skulle vært flere steder på en gang.

Vi forsøkte som regel å fordele oss på de ulike sesjonene for senere å kunne oppsummere høydepunktene for de andre, men enkelte foredrag var så aktuelle at alle fem var å finne storøyde på første rad. Et eksempel var da førsteforfatter av Sepsis 3, M. Singer, holdt et engasjerende foredrag vedrørende status for retningslinjene for sepsis. I løpet av 20 minutter fikk vi oppsummert retningslinjene, samtidig som Singer stilte kritiske spørsmål ved veletablert og akseptert praksis. Eksempelvis påpekte han at evidensen bak en del anbefalinger er nokså svak, som rådene rundt initial væskebehandling, og grunnlaget for å anbefale at pasienter med mistenkt sepsis skal ha antibiotika innen én time. Viktigheten av tidlig oppstart med antibiotika hos pasienter med sterk mistanke om alvorlig infeksjonssykdom, ble dog understreket. Utover dette holdt Singer foredrag om akutt nyresvikt og inotropi hos den kritisk syke pasient. Dette var både humoristiske og engasjerende foredrag, og klare kandidater til topp 10 lista over beste foredrag gjennom hele konferansen.

Ny og oppdatert kunnskap står sentralt på slike kongresser. I foredragsserien «What's hot in ..» gjennomgikk man de viktigste funnene innenfor de ulike fagfeltene det siste året. SGLT2-hemmere ble løftet frem av både kardiologer, nefrologer og endokrinologer. Vi ble kjent med nye behandlingsmetoder som RenalGuard, bronkial termoplasi, biologisk astmabehandling blant andre. Den gastromedisinske spiren av oss holdt på å ramle av stolen da A. Sharara avlivet myten om at forstoppelse er årsaken til divertikulose, og snakket ustoppelig om divertikulose under kveldens middag. Den kardiologiske spiren skrev omtrent 170 sider notater og informerte oss andre på kveldstid om alt fra viktigheten av optimal medikamentell behandling av stabil angina, til state of the art hjertesviktbehandling. Det resterende reiseføget var nok over gjennomsnittet interessert i geriatri, og gikk heldigvis tilfredse ut fra flere gode forelesninger om emner som infeksjoner og vaksinasjonspraksis hos eldre, eldre som reisende, siste nytt om delirium og polyfarmasi.

Figur 1. Ieva, Ishita, Helena og Julia

Figur 2. Ieva, Mervin Singer og Maren

Figur 3. Fra den ene forelesningsalen

I tillegg ble bekymringsfulle og høyaktuelle emner som antibiotikaresistens løftet frem. M. Basetti fra Italia ga oss en god innføring i omfanget av problemet og oppsummerte godt de 11 nye antibiotikaene som er utviklet de siste par årene. Blant de som ble løftet spesielt frem var Ceftolazane/Tazobactam og Ceftazedime/Avibactam som behandling mot ESBL og P. Aeroginosa, Cefiderocol - et spennende og nytt Cefalosporin, og Tebipenem som blir det første per orale behandlingsalternativet for ESBL.

Avslutningsvis snakket D. Jankelow om AI (kunstig intelligens) og det vi mange kjenner på, nemlig den enorme mengden medisinsk informasjon som finnes, i hvilken fart det utvikler seg og frustrasjon over den umulige oppgaven det er å være oppdatert på faget sitt til enhver tid. Det finnes utrolige muligheter innen AI, og det blir spennende å følge utviklingen de neste årene.

Til tross for lange dager på kongress ble det tid til sightseeing og fordypning i Sørafrikanske mattradisjoner.

Ettersom vi alle kombinerte kongressdeltagelsen med noen dager ferie fikk vi sett mye av Cape Town og omegn. De mest vågale i følget lot seg ikke stoppe av hektisk trafikk, motsatt kjøreretning og fare for at en elefant plutselig oppfatter den grå bilen du sitter i som en potensiell trussel. Resten av oss gikk for buss og guidet tur. Selv episoden med elefanten endte heldigvis godt, og vi fikk alle opplevelser for livet i den majestetiske naturen i Sør-Afrika. Vi besøkte både Kapp det gode håp, Table Mountain, de omliggende vindistriktene og fikk dratt på safari.

I ett av de avsluttende foredragene på kongressen fortalte R. Thakker oss at de siste studiene verken viser redusert risiko for brudd, fall, kreft eller hjertekarsykdom ved tilskudd av vitamin D. Vi får håpe den sørafrikanske sola kan vise til bedre resultater enn dette, og vi drar uansett hjem fulle av faglige påfyll og opplevelser. En stor takk til Norsk Indremedisinsk Forening for at vi fikk muligheten til å delta på årets WCIM. Vi anbefaler alle yngre indremedisinske kolleger til å søke om reisestipend i regi Indremedisinsk Forening. Kanskje vi ser både norske foredragsholdere og deltagere på WCIM i Cancun, Mexico 2020?

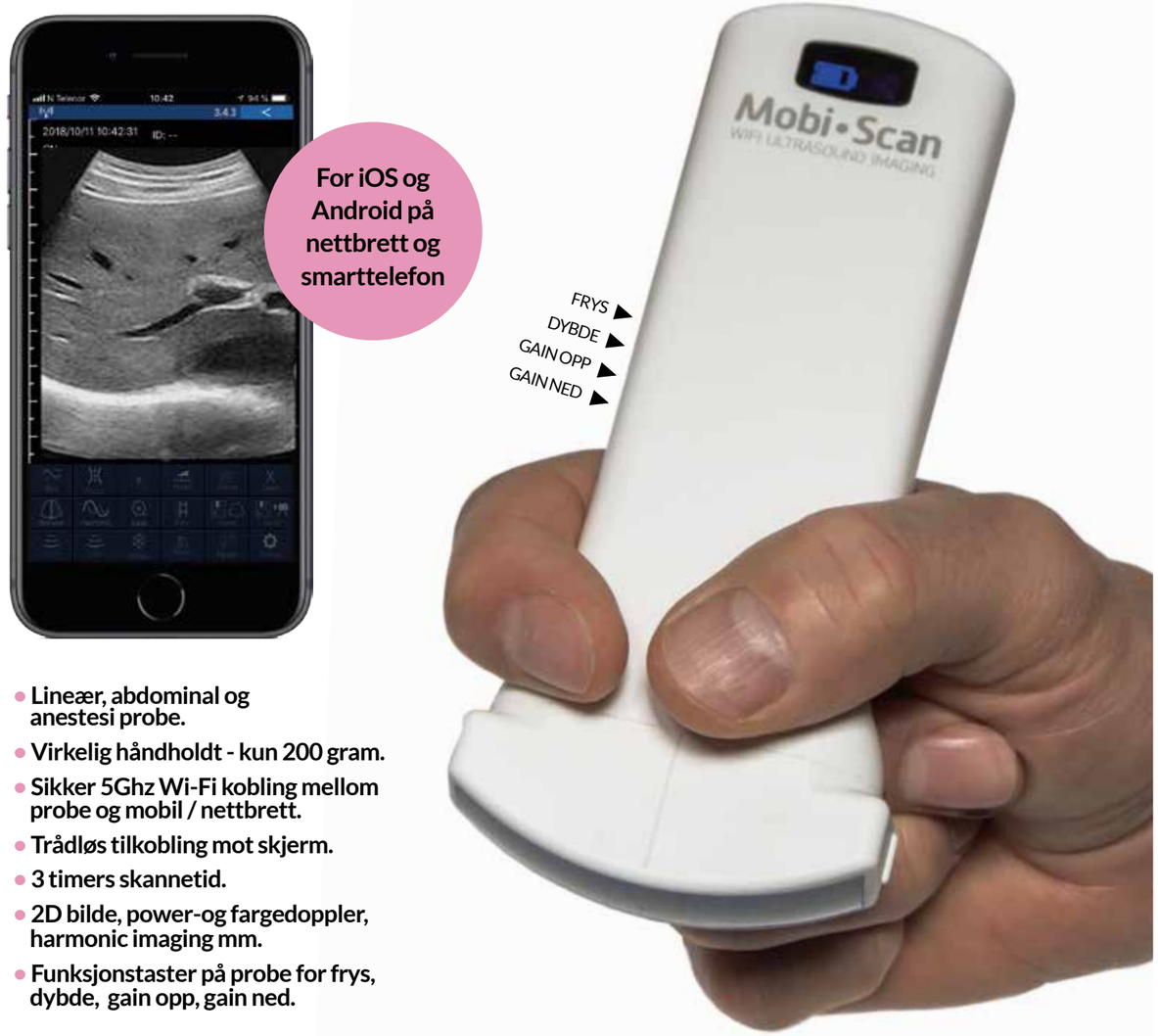
Figur 4. Helena og Ishita på Table Mountain.

Mobi•Scan
WIFI ULTRASOUND IMAGING

Håndholdt trådløst ultralydapparat.

Nå kan du gjøre raske og enkle undersøkelser, hvor og når du ønsker. Du kan ta video, lagre bilder og overføre eller dele med andre enheter. Lades med mini-USB kabel eller trådløs lader. Proben kobles til mobil/nettbrett via et sikret trådløs wifi signal som er uten forsinkelser med 5Ghz teknologi. Utover gode 2D bilder har skanneren innstillinger for Harmonic imaging, Fokus, Dybde, Gain, filtreringsteknologi samt Power-og fargedoppler. Presets for vanlige abdomen, urologi, gyn/Ob, MSK indikasjoner, vaskulær aksess m.v. Software til telefon/nettbrett lastes ned vederlagsfritt. Funksjonstaster på probe for frys, dybde, gain opp, gain ned.

Finnes i 3 modeller; Abdominal, Lineær og Anestesi (venescanning).



- Lineær, abdominal og anestesi probe.
- Virkelig håndholdt - kun 200 gram.
- Sikker 5Ghz Wi-Fi kobling mellom probe og mobil / nettbrett.
- Trådløs tilkobling mot skjerm.
- 3 timers skannetid.
- 2D bilde, power-og fargedoppler, harmonic imaging mm.
- Funksjonstaster på probe for frys, dybde, gain opp, gain ned.

Pris: 49.000,- eller leasing 1.400,- (36mnd) eks. mva.
Mobi•Scan markedsføres i Norge av adCare, ta kontakt på telefon eller mail så vil vi sende mer informasjon og tilbud.

24t
24 timers service garanti.

Ved å kjøpe eller leie et apparat fra adCARE får du et opplæringsprogram med på kjøpet. Våre spesialister har bakgrunn fra MSK slik at du har god brukerstøtte. **Nytt utstyr leveres innen 24 t. Lager i Norge. Kontakt oss for demonstrasjon!**

Tlf: 67 53 33 44
ultralyd@adcare.no
www.adcare.no

adCARE
Din ultralyd spesialist.

Indremedisineren intervjuer

Odd Helge Gilja

professor dr. med. og leder av Nasjonalt kompetansesenter for gastroenterologisk ultrasonografi i Bergen.

Odd Helge Gilja f. 1962 ble presentert i «Indremedisineren» (IM) i 2015 da han ble valgt til president i den europeiske ultralydforeningen EFSUMB. Han intervjues her om sin bakgrunn i ultralyd.

Intervju ved Svein Ødegaard, tidligere redaktør i Indremedisineren og professor emeritus, Haukeland universitetssykehus, Bergen

IM: *Et ordspråk i ultralydmiljøet er at «ultrasound makes the world go around». Det sies også i Bergen at for å møte deg, må man være et annet sted i verden. Du er altså mye på reise. Hvordan startet egentlig din ultralydkarriere?*

Odd Helge Gilja: Da jeg begynte på Haukeland sykehus i 1991, tok det ikke lang tid før jeg ble introdusert for ultrasonografi, og jeg oppdaget raskt hvilket fantastisk verktøy dette var for å gjøre raske og gode vurderinger av mange typer pasienter. Prof. Svein Ødegaard var en tålmodig lærer, som fikk meg til å «se lyset i mørket». Etterhvert dro jeg UL-apparatet med meg rundt på tilsyn i vaktsammenheng og så den store nytteverdien av bedside ultralyd. I hendene på en kliniker har ultralyd et stort potensiale for effektiv utredning og oppfølgning av pasientene.

IM: *Ultralyd har vært benyttet i klinisk medisin i flere tiår innen ulike medisinske spesialiteter, men innen ditt eget område - gastroenterologi - var det vanskelig å få gjennomslag for bruken av denne metoden i Norge. Hvorfor tror du at det gikk så langsomt?*

Odd Helge Gilja: Gastroenterologer er vant til å se fine optiske fargebilder ved endoskopiske undersøkelser slik at overgangen til mer uklare gråtonebilder blir krevende for mange. Noen steder har man også så god service fra radiologisk avd slik at man ikke har sett behovet for egen ekspertise. Et annet moment er at mange føler de har nok med det store presset som er på endoskopisk utredning, og at man derfor ikke overkommer enda en metode i en travel klinisk hverdag. Men kanskje det viktigste er mangel på utdanning, at norske gastroenterologer, med unntak av de som er utdannet i Tyskland, ikke har fått metoden «inn med morsmelken» under studietiden. Dette forsøker vi nå å gjøre noe med ved flere universiteter i Norge, som har øket innsatsen for mer ultralyd, ikke minst når det gjelder hands-on trening på et ferdighetssenter.

IM: *I 2001 ble Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus tildelt status som nasjonalt senter for gastroenterologisk ultrasonografi. Du leder nå denne virksomheten. Hvordan fungerer den i dag?*

Odd Helge Gilja: Senteret har gjennomgått mange faser og det offisielle navnet, ønsket av Helse- og omsorgsdepartementet, er nå Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultralyd. Hovedfokuset vårt er å spre kunnskap om og ferdigheter i ultrasonografi utover det ganske land. Vi holder skreddersydde kurs ved sykehus i Norge, der vi også tar med oss mobile ultralydapparater for hands-on trening, noe leger i opplæring setter stor pris på. Vi har også stipendordninger og et økende antall leger kommer til oss i Bergen for å hospitere i kortere eller lengre perioder. Vi har kompakte hospiteringspakker på 3 dager for ekstern ultralyd og ordninger med lengre varighet for leger som ønsker opplæring i endoskopisk ultralyd (EUS). For at vi skal oppnå den nødvendige kompetansen i tjenesten, har vi også et utstrakt forskningsprogram i samarbeid med UiB og internasjonale samarbeidspartnere.

Svein Ødegaard

IM: *Du har i mange år vært en viktig drivkraft i det gastroenterologiske ultralydmiljøet, først i Bergen, deretter nasjonalt og internasjonalt. Sammen med bl.a. professor Trygve Hausken har det blitt vist hvor nyttig både 2 og 3 dimensjonal ultralyd er til å undersøke gastrointestinal motilitet.*

Odd Helge Gilja

Figur 1. Her ser vi et utvalg av leger og forskere ved Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultralyd.

Dere har begge doktorgrader på dette området. Deretter har du arbeidet med ultralydkontrastmidler, elastografi, nanoteknologi m.m. I samarbeid med mange faggrupper som ingeniører, data- og visualiseringseksperter er det blitt utviklet stadig bedre apparater og avbildingsmuligheter. Hvordan brukes ultralyd i medisinen i dag, og hvilke «nyheter» kan vi vente oss?

Odd Helge Gilja: Du nevner 2 viktige områder som er i ferd med å forandre vår bruk av ultralyd betydelig: Kontrastforsterket ultralyd og elastografi. Nye elastografiske metoder er nå implementert i de fleste moderne ultralydskannere. Man trenger ikke lenger å kjøpe Fibroscan, som er en blind metode uten samtidig avbildning. Det pågår omfattende validering av ultralyd elastografi som snart vil være en naturlig del av ultralydundersøkelsen. Kontrastforsterket ultralyd har også i betydelig grad øket vår evne til å detektere og karakterisere ulike lesjoner, særlig stor impakt har det hatt på utredning av svulster i lever. Nå entrer vi også en ny epoke der disse mikroboblene benyttes i terapeutisk øyemed. Ved vår kompetansetjeneste har vi gjort verdens første studie på pasienter med inoperabel cancer pancreas, der vi viser reduksjon i vekst av tumor og forlenget overlevelse.

En annen stor bølge i ultralydverden er såkalt POCUS (Point-of-care-ultrasound), som betyr fremskutt og tidlig, mobil ultralyd. Dette er blitt meget populært blant anestesileger, allmennleger og indremedisinere, der man kan få raske avklaringer av konkrete kliniske problemstillinger. Fremveksten av små og billige skannere har gjort at POCUS har fått stor utbredelse i miljøer som tidligere ikke har benyttet ultralyd i særlig grad.

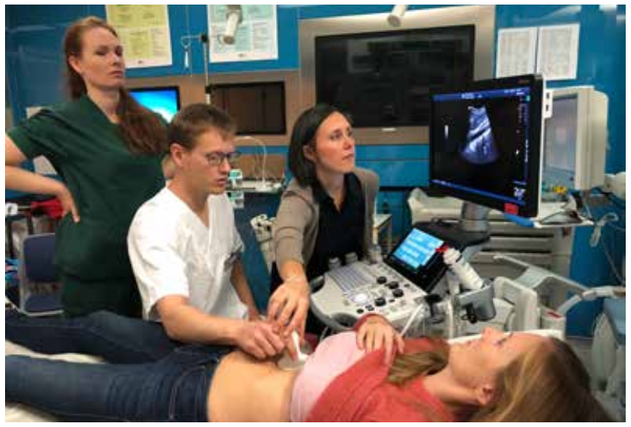
IM: *Hvordan ser du på fremtiden for ultralyd i det indremedisinske fagfelt?*

Odd Helge Gilja: POCUS er et meget aktuelt konsept i indremedisin. European Federation of Internal Medicine (EFIM) har besluttet å opprette et utvalg som skal vurdere bruken av ultralyd i det indremedisinske fagfelt. Jeg ble utfordret av Norsk indremedisinsk forening til å delta i dette utvalget, og vi hadde vårt første møte i august. Vi har startet arbeidet med å lage guidelines der fokus blir hvordan ultrasonografi kan hjelpe indremedisineren til å løse kliniske problemer og fremme effektiv utredning av pasientene.

IM: *For noen år siden fikk du oppdraget med å etablere en tverrfaglig gruppe innen medisinsk visualisering - MedViz - hvordan har det gått med denne gruppen?*

Odd Helge Gilja: MedViz, som i hovedsak var et virtuelt nettverk av forskere og klinikere, hadde ingen fysisk lokalisasjon som et senter. Når muligheten bød seg til å etablere et fysisk senter med en raus bevilgning fra vår gode mesen Trond Mohn ble MedViz konvertert inn i et fysisk senter som nå heter Mohn Medical Imaging and Visualization Centre (MMIV).

Du har vært leder for Norsk forening for ultralyd-diagnostikk, gått «gradene» i EFSUMB som generalsekretær og president, og du har engasjement med prosjekter over hele verden. Nå er du leder for utdanningskomiteen i verdensorganisasjonen i ultralyd (WFUMB) som representerer mange fagområder og nasjoner. Hvordan fungerer denne gruppen og hvilke oppgaver er de viktigste?



Figur 2. Her fra vårt siste eksterne kurs for leger ved Stavanger universitetssjukehus i oktober i år, hvor Mette Vesterhus fra NSGU veileder i hands-on trening av abdominal ultralyd.

Figur 3. Gilja demonstrerer ultralyd abdomen av en pasient fra Gondar under det siste CoE kurset i Etiopia. Dette var det 8. ultralydkurset i Etiopia, hvor leger fra NSGU i Bergen var arrangører og forelesere, noen ganger i samarbeid med WFUMB.

Odd Helge Gilja: Vi har tre hovedsatsingsområder i WFUMB´s utdanningskomite:

1. Å etablere CoE (Centre of Education) i flere land i alle verdensdeler, som ikke har vestlig standard i helsevesenet. Vi ser at ultralyd, og særlig POCUS, har et enormt potensiale for å bedre utredningen av pasienter i land hvor tilgangen på bildediagnostikk er mangelfull. Vi har nylig startet opp i Moldavia og på Fiji øyene, for å nevne et par eksempler, og i Afrika er 6 sentre allerede etablert, bl.a. I Etiopia takket være norske leger, og Zambia står for tur.

2. Utdanning av studenter. Det er et økende antall medisinske fakulteter rundt omkring i verden som satser på ultralyd i utdanningen, ikke bare i kliniske terminer, men også i basal opplæring i anatomi og fysiologi. I Norge er det også økende interesse for å inkludere mer ultralyd i utdanningen av medisinerstudenter, men utfordringen er ofte å finne hva man skal ta ut av studieplanen.

3. E-læring. I WFUMB har vi en egen «task force» som jobber med å utvikle og samle undervisningsmateriell i elektroniske medier. Vi arrangerer webinarer og lager moduler som er egnet for web-basert spredning. Vi utvikler også en egen app for kommunikasjon og opplæring.

IM: *I 2020 skal EFSUMB holde sin årlige kongress i Bergen, EUROSON 2020. Du har jo vært ansvarlig for flere kongresser de senere år, er du kommet i gang med arbeidet og hvordan blir denne kongressen?*

Odd Helge Gilja: Ja, vi er godt i gang med å planlegge kongressen Euroson2020, som vil finne sted i Grieghallen 11-13. juni 2020. Kongressen blir et samarbeid med den norske ultralydforeningen (NFUD), og de danske og svenske ultralydforeningene vil også bidra. I tillegg vil Sonoscandinavia legge sin årlige konferanse inn i kongressen slik at det blir stort fokus på POCUS. Roald Flesland Havre er chairman i scientific committee og er godt i gang med å planlegge et attraktivt og spennende tverrfaglig program, der klinikk, vitenskap og utdanning går hånd i hånd. Det vil også bli et omfattende program for studenter, - kanskje en egen «studentkongress» i kongressen. Vi legger også opp til en dag før selve kongressen med 2 post-graduate kurs i hhv. elastografi og ultralyd av tarm, begge tilpasset leger i utdanning, også indremedisinere.

Vi ønsker alle velkommen til Euroson2020 !

«Indremedisineren» ønsker lykke til med ditt viktige ultralydarbeid og med EUROSON 2020 i Bergen.

Figur 4. Her ser vi 145 deltagere på det siste CoE kurset i Moldavia. Moldavia er Europas fattigste land, hvor ultralyd kan utgjøre den store forskjellen i utredning av pasienter.

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

▼Fiasp «Novo Nordisk»

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

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

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

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

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

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

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

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

2 Vanligvis milde og forbigående.[2]

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

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

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

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

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

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

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av diabetes mellitus.

Refusjonskode:

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

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

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

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

▼Fiasp® fast-acting insulin aspart

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

Nyhet

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

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

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

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

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

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

Fiasp indikasjon[3]
Behandling av diabetes mellitus hos voksne

Fiasp® refusjonsberettiget bruk[4]

Behandling av diabetes mellitus

Refusjonskoder

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

Vilkår: Ingen spesifisert

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

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

▼Fiasp® fast-acting insulin aspart

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

posten

DISTRIBUERT AV POSTEN NORGE

NORGE P.P. PORTO BETALT

FLYTTER FOKUS

FRA SULTFØLESE OG LENGSEL ETTER FRISTENDE MAT

Mysimba®▼
(naltrexone HCl/bupropion HCl)

Sentraltvirkende medikament mot fedme

Mysimba er en sustain release tablett med de to utprøvde substansene 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/m^2 (fedme) eller ≥ 27 kg/m^2 til < 30 kg/m^2 (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.

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

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

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

Maks. anbefalt daglig dose er 2 tabletter 2 ganger daglig. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes etter 16 uker og revurderes årlig. ***Glemt dose:*** Det skal ikke tas en tilleggsdose. Neste forskrevne dose tas til vanlig tid. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ikke anbefalt ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Kontraindisert ved terminal nyresvikt eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ikke anbefalt ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosereduksjon nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon. Ved økt risiko for nedsatt nyrefunksjon, særlig diabetikere eller eldre, bør GFR vurderes før behandlingsstart. *Barn og ungdom <18 år:* Bør ikke brukes da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. *Eldre >65 år:* Brukes med forsiktighet. Anbefales ikke til eldre >75 år. Begrenset erfaring med eldre >65 år. Eldre kan være mer følsomme for CNS-bivirkninger. Utskilles primært via nyrene, og risikoen for bivirkninger kan være større ved nedsatt nyrefunksjon, hvilket er vanligere hos eldre. ***Administrering:*** Skal helst tas med mat. Bør svelges hele med litt vann. Skal ikke tygges. Skal ikke knuses eller deles. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Ukontrollert hypertensjon. Tidligere krampeanfall. Kjent tumor i CNS. Akutt avvenning fra alkohol eller benzo-diazepiner. Tidligere bipolar lidelse. Samtidig behandling med bupropion eller naltrekson. Eksisterende eller tidligere diagnostisert bulimi eller anoreksi. Kronisk avhengighet av opioider eller opiatagonister (f.eks. metadon) eller ved avvenning fra opiater. Samtidig behandling med MAO-hemmere (det skal gå minst 14 dager fra seponering av MAO-hemmer til initiering av behandling med Mysimba). Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Terminal nyresvikt eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. **Forsiktighetsregler:** Sikkerhet og tolerabilitet bør vurderes med jevne mellomrom, og behandlingen bør avbrytes ved bekymring vedrørende sikkerhet eller tolerabilitet, inkl. bekymring for økt blodtrykk. *Selvmord eller selvmordsrelatert atferd:* Bupropion er indisert for behandling av depresjon. Det er vist at antidepressiver gir økt risiko for selvmordsrelatert atferd hos voksne med psykiatriske lidelser. Nøye overvåkning, særlig av de med høy risiko, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseforandringer. Pasient og omsorgspersoner bør informeres om behovet for observasjon av klinisk forverring, selvmordsrelatert atferd/tanker samt uvanlige atferdsendringer, og å omgående søke medisinsk hjelp ved slike symptomer. *Krampeanfall:* Bupropion er forbundet med doserelatert risiko for anfall. Risikoen er relatert til pasientfaktorer, kliniske forhold og samtidig bruk av andre legemidler, og må vurderes før behandlingsoppstart. Ved anfall skal Mysimba seponeres permanent. Forsiktighet skal utvises ved forskrivning til pasienter med predisponerende faktorer for anfall, slik somtidligere hodeskader, overdreven bruk av alkohol, avhengighet av kokain eller stimulerende midler, og samtidig bruk av legemidler som kan senke krampeterskelen, inkl. antipsykotika, antidepressiver, antimalariamidler, tramadol, teofyllin, systemiske steroider, kinoloner og sederende antihistaminer. Behandling med Mysimba kan gi redusert blodsukker, og hos diabetikere skal dosen med insulin og/eller orale antidiabetika vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi, hvilket kan predisponere for anfall. *Opioidanalgetika:* Se Kontraindikasjoner. Skal ikke administreres ved kronisk opiatbehandling. Behandling med Mysimba skal avsluttes dersom kronisk opiatbehandling er påkrevd. Ved intermitterende opiatbehandling bør behandling med Mysimba seponeres midlertidig, og opiatdosen skal ikke overstige standarddose. Forsøk på å overvinne opioidblokade av naltrekson ved inntak av store opioddoser er svært farlig og kan gi dødelig overdosering eller livstruende opioidforgiftning (f.eks. respirasjonsstans, sirkulatorisk kollaps). Pasienten må være oppmerksom på økt følsomhet for lave opioddoser etter seponering av Mysimba. *Allergi/anafylaksi:* Anafylaktiske reaksjoner som krever medisinsk behandling er rapportert for bupropion, inkl. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og anafylaktisk sjokk. Pasienten bør avslutte behandlingen og oppsøke lege ved allergi/anafylaksi (f.eks. utslett, pruritus, elveblest, brystsmerter, ødem og kortpustethet). Artralgi, myalgi og feber med utslett samt andre symptomer på forsinket overfølsomhet er rapportert for bupropion. Symptomene kan ligne på serumsyke, og pasienten bør varsle behandlende lege ved slike symptomer. Ved mistanke om serum-syke, 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 hjerte-sykdom 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-galaktose-malabsorpsjon. *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 inter-mitterende opiat-behandling bør behandling med Mysimba seponeres midlertidig. Opiatdosen skal ikke økes over standarddose. *CYP2B6:* Bupropion metaboliseres til sin viktigste aktive metabolitt, hydroksybupropion, av CYP2B6. Mulig interaksjon ved samtidig bruk av CYP2B6-hemmere eller -induktorer. Forsiktighet tilrådes ved samtidig bruk av kjente CYP2B6-induktorer, da disse kan påvirke effekten av Mysimba. Samtidig bruk av CYP2B6-substrater og CYP2B6-hemmere kan gi økt plasmanivå av bupropion og lavere nivå av hydroksybupropion. Klinisk konsekvens er ukjent. *CYP2D6:* Bupropion og hydroksybupropion hemmer CYP2D6. AUC og C_{max} for metoprolol (CYP2D6-substrat) økte hhv. ca. 4 og 2 ganger ved samtidig bruk av Mysimba. Lignende interaksjoner er sett med desipramin, venlafaksin og citalopram. CYP2D6-substrater skal brukes med forsiktighet, og med lave startdoser. Prodrugs som aktiveres via CYP2D6 (f.eks. tamoksifen), kan ha redusert effekt. Dosereduksjon av CYP2D6-substrat bør vurderes ved oppstart med Mysimba, særlig for CYP2D6-substrater med smalt terapeutisk vindu. Muligheten for terapeutisk legemiddelovervåkning bør vurderes for CYP2D6-substrater med smalt terapeutisk vindu. *OCT2:* Bupropion og metabolitter hemmer OCT2 kompetitivt. Svak økning av kreatinin er sett etter langtidsbehandling med Mysimba, sannsynligvis pga. OCT2-hemming, og er ikke indikativt for endringer i Cl_{cr}. Samtidig bruk av OCT2-substrater har ikke indikert behov for dosejustering. *Alkohol:* Farmakokinetiske interaksjoner er ikke sett, men nevropsykiatriske bivirkninger og redusert alkoholtoleranse er sett ved samtidig behandling med bupropion. Alkoholinntak bør reduseres til et minimum eller unngås. *Anfall (kramper):* Se Forsiktighetsregler. *Levodopa og amantadin:* Forsiktighet ved samtidig bruk av levodopa eller amantadin. Begrensede data viser høyere forekomst av bivirkninger som kvalme, oppkast og nevropsykiatriske bivirkninger, ved samtidig bruk av bupropion og levodopa eller amantadin. *UGT1A2 og UGT2B7:* Forsiktighet utvises ved samtidig bruk av hemmere eller induktorer av UGT1A2 og UGT2B7, da disse kan endre eksponeringen for naltrekson. *Generelt:* Forsiktighet tilrådes ved samtidig bruk av kjente hemmere (f.eks. valproat), da disse kan påvirke klinisk effekt og sikkerhet. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen eller begrensede data. Kombinasjonen er ikke utprøvd i studier for reproduksjonstoksisitet. Dyrestudier med naltrekson har vist reproduksjons-toksisitet. Dyrestudier med bupropion gir ingen klare bevis på reproduksjonsskader. Human risiko er ukjent. Bør ikke brukes under graviditet eller av kvinner som forsøker å bli gravide. *Amming:* Naltrekson og bupropion med metabolitter utskilles i morsmelk. Risiko for spedbarn/nyfødte som ammes kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amming. *Fertilitet:* Ingen data for kombinasjonen naltrekson/bupropion. Effekt på fertilitet er ikke sett for bupropion. Administrering av høye naltreksondoser til rotte ga signifikant økning i pseudo-graviditet 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: Hypersensitivtetsreaksjoner som f.eks. urticaria. Kjønnsorganer/bryst: Forsinket ejakulasjon. Luftveier: Brystsmerter. Nevrologiske: Svimmelhet, tremor, dysgeusi, oppmerksomhets-forstyrrelser, letargi, konsentrasjonsvansker, smaksforstyrrelser. Psykiske: Irritabilitet, affektive lidelser, depresjon. Stoffskifte/ernæring: Nedsatt appetitt. Øre: Tinnitus, vertigo. Øvrige: Nervøsitet, økt energi, frysninger, feber, hyperhidrose. Øye: Økt tåreproduksjon. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Lymfadenopati. Gastrointestinale: Smerter i nedre abdomen, raping, leppehevelse, dentale karies, blodig avføring, hernie, flatulens, hemorroider, magesår. Hjerte/kar: Takykardi, blotrykkssvingning, 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, nervøsitet, dissosiasjon (følelse av fjernhet), anspenthet, uro, stemningsleiesvingninger, forvirringstilstand, depresjon, hallusinasjoner, paranoia, desorientering, mareritt, nedsatt libido. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering, anoreksi. Øre: Reisesyke, øresmerter, ubehag i øret. Undersøkelser: Økt kreatinin, redusert hematokrit. Øvrige: Unormal følelse, asteni, tørste, varmefølelse, økt appetitt, vektøkning, pyreksi, perifer kulde, smerte, brystsmerter. Øye: Tåkesyn, øyeirritasjon, hovent øye, øyesmerte eller astenopi, fotofobi, synsforstyrrelser. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: ITP. Hjerte/kar: Vasodilatasjon, postural hypotensjon. Hud: Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, eksaserbasjon av psoriasis. Lever/galle: Gulsott, hepatitt. Muskel-skjelettsystemet: Rykninger. Nevrologiske: Dystoni, ataksi, parkinsonismne, 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 passmetabolisme begrenser biotilgjengeligheten av naltrekson, og bare 5-6% når systemisk sirkulasjon uforandret. C_{max} for naltrekson og bupropion oppnås hhv. ca. 2 og 3 timer etter administrering. Gitt sammen med svært fettholdig måltid, er AUC og C_{max} for naltrekson hhv. 2,1 ganger og 3,7 ganger høyere, og for bupropion hhv. 1,4 ganger og 1,8 ganger høyere. *Proteinbinding:* Naltrekson 21% og bupropion 84%. *Fordeling:* Vd_{ss} for naltrekson og bupropion er hhv. 5697 liter og 880 liter. *Halveringstid:* Gjennomsnittlig $t_{½}$ ca. 5 timer for naltrekson og 21 timer for bupropion. *Metabolisme:* Naltrekson: Hovedmetabolitt er 6-beta-naltreksol, som er mindre potent enn naltrekson, men elimineres saktere og sirkulerer således ved mye høyere konsentrasjon enn naltrekson. Naltrekson og 6-beta-naltreksol metaboliseres primært av dihydrodioldehydrogenaser (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. NOK 1025,60 Reseptstatus C. For fullstendig preparatomtale (SPC), se www.felleskatalogen.no. Dato for siste godkjente SPC: sep 2018. *) Den eksakte nevrokjemiske appetitt-dempende 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