IM 10 ÅR

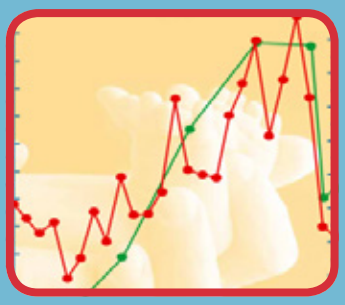
# Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 3 • 2019

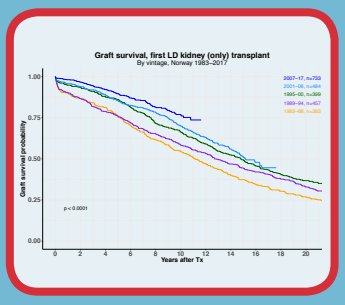
www.indremedisineren.no • www.legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-indremedisinsk-forening

**Tema: Nyresykdommer**





Registerforskning, relevant for en indremedisiner?
**s. 15**




Dagens og fremtidens immunsuppresjon etter nyretransplantasjon
**s. 22**

Moderne diagnostikk og behandling av nyrearteriestenose
**s. 38**

Indremedisin på Akershus universitetssykehus
**s. 50**

**Husk!**
**HØSTMØTET**
17–18. oktober

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**
*Leder*
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 allmen engasjert indremedisiner å ytre seg.

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

**Tekniske data**
Opplag 3 500 eks
Utfallende trykk 210 x 297 + 5 mm
Bladformat 210 x 297 mm = A4

**Utgivelsesplan**

| | Forfatterfrister | Bestillingsfrist/ Materiellfrist annonsører | Levering Posten |
|---|---|---|---|
| Nr. 4 2019 | 01.11 | 15.11 | 15.12 |

**Forsidefoto: Aleksander Rygh Holten**

**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:

Alzheimers sykdom - symptomer, patofysiologi og medikamentell behandling 8
Mikrobiologiske hurtigtester – skiftet kommer nå 12
Registerforskning, relevant for en indremedisiner? 15

### Tema: Nyresykdommer

Omtale av temasidene 20
Dagens og fremtidens immunsuppresjon etter nyretransplantasjon 22
Dialyse eller transplantasjon – hva er best for pasienten med nyresvikt? 26
Posttransplantasjons-diabetes mellitus (PTDM) hos nyretransplanterte. 32
Moderne diagnostikk og behandling av nyrearteriestenose 38
Helserelatert livskvalitet hos eldre pasientar med nyresvikt 42

### Foreningsnytt

Kloke valg 46
Choosing Wisely Portugal and EFIM 46
Indremedisinsk Høstmøte 2019 47
Indremedisin på Akershus universitetssykehus 50
Geriatri i Indremedisineren 52
Norsk Forening for Lungemedisin 54
Norsk endokrinologisk forening 56
CBOW - Barn født av krig (Children Born of War) 58

# Kjære kolleger!

Vi i redaksjonen og Norsk indremedisinsk forening (NIF) er med dette nummer glade for å ha innledet et formelt samarbeid med 3 av våre indremedisinske spesialitetsforeninger. Norsk forening for geriatri kom med fra forrige nummer, og står her for en fagartikkel innen Alzheimers sykdom. I tillegg har vi startet et nærere samarbeid med Norsk endokrinologisk forening og Norsk lungemedisinsk forening. En tanke er at foreningene uten egne blad kan nå sine medlemmer gjennom et slikt trykket forum, med stoff av faglig og foreningsmessig karakter. Alle får egne foreningssider i bakre del. Vi ser synergieffekter i å nå norske indremedisinere i sin alminnelighet. Kontaktpersoner i foreningene vil hjelpe å samordne stoffet. Det tegner til å bli et godt prosjekt. Vi er svært takknemmelige for det samarbeidet vi ellers har med spesialitetsforeningene.

Vi må spesielt takke alle forfattere for de innkomne bidrag. I denne utgaven har vi fått et knippe artikler innen temaet nyresykdommer - med en hovedvekt på nyretransplantasjon. Redaksjonen er takknemmelig til Anna Reisæter, Karsten Midtvedt og Kåre Birkeland, som har bistått i dette. Nyresykdommer griper inn i mange organsystemer og sider av indremedisinen. Nyresvikt øker i omfang med økt behov for dialyse og nyretransplantasjon. Egen omtale av disse artiklene følger på side 20.

I den første fagartikkelen skriver Anne-Brita Knapskog om Alzheimers sykdom. Knapskog gir oss anledning til å løse noen av våre nevrofibrillære floker rundt forståelsen av demens og spesielt Alzheimers sykdom. Hun leder demensforskningsgruppen ved OUS og gir en oversiktlig fremstilling med fokus på behandlingsalternativer. Prevalensen øker her hjemme og i lav- og mellominntektsland. Biomarkører i spinalvæske samt avanserte billeddiagnostiske metoder kan brukes som hjelpemidler, og den viktigste delen av behandlingen retter seg fortsatt mot forbyggende tiltak.

Aleksander Rygh Holten og medforfattere gir et innblikk i mikrobiologiske hurtigtester. Tilbudet og utvalget av disse testene er sterkt økende. Hurtigtestene kan gjennomføres pasientnært og med minimal opplæring. Mulighetene for rask og skeddersydd behandling øker, men forfatterne advarer mot begrensningene slike tester har, og det gis gode råd om måten testene bør implementeres i klinikken.

Lorentz Irgens omtaler betydningen medisinske registre har i indremedisinsk forskning. Vi har 18 nasjonale helseregistre uten krav til samtykke. Brukt riktig er dette en kilde til data, som i tillegg til å avklare epidemiologiske forhold, kan hjelpe å sannsynliggjøre årsakssammenhenger. Forfatteren eksemplifiserer dette med å beskrive verdens første nasjonale sykdomsregister, det norske nasjonale lepraregisteret, opprettet i 1856!

Indremedisinsk høstmøte står for døren 17-18. oktober. Også her deltar spesialitetsforeningene med gode faglige innslag. Høstmøtekomiteen har rekruttert viktige innlegg. Spesielt må nevnes at Norsk indremedisinsk forening vil introdusere kampanjen «Kloke valg». De fleste har vel fått med seg kampanjen, som også går under navnet «Choosing wisely» internasjonalt. Kampanjen har blant annet tilslutning fra viktige organisasjoner som European Federation of Internal Medicine (EFIM) og American College of Physiology (ACP). Kampanjens siktemål er å redusere overdiagnostikk og overbehandling. Flere undersøkelser har vist at mange leger ser dette som et problem. På høstmøtet får vi blant annet besøk fra EFIM ved Antonio vas Carneiro fra Portugal og Ketil Størdal. Carneiro er sentral i det europeiske indremedisinske miljøet og vil ta for seg arbeidet i Europa. Størdal vil som leder i Norge ta for seg den norske kampanjen. NIF ser viktigheten i dette.

Begrepet krigsbarn har dukket opp pånу i lys av flyktningestrømmer og senere års konflikter. Ingvill Ødegaard Mochmann har sentrale internasjonale verv innen feltet, og sammen med sin far presenterer hun noen av problemene dette innebærer for individ og samfunn.

Vi håper dere finner innholdet interessant. Riktig god lesning i høst!

På vegne av redaksjonen

# Leder

Pasienter med alvorlige psykiske lidelser og/eller rusproblemer har ofte kroniske indremedisinske sykdommer. Mange får ikke diagnostisert og behandlet disse sykdommene slik de burde, og det fører ofte til økt lidelse og for tidlig død. Slike pasienter lever i gjennomsnitt 15-20 år kortere enn en referansepopulasjon og en stor del av overdødeligheten skyldes sykdommer det finnes behandling for. Alle de vanlig ikke-smittsomme folkesykdommene diabetes, hjerte-/karsykdom, kols og kreft forekommer hyppigere hos pasienter med alvorlig psykisk sykdom. Det er tankevekkende at disse pasientene ofte opplever ikke å få nødvendig tilgang til diagnostikk og behandling. Anne Høye og medarbeidere fra UNN og Universitet i Tromsø har dokumentert dette gjennom flere studier og har blant annet vist at en høyere andel personer med schizofrenidiagnose ikke hadde fått diagnostisert hjerte-/karsykdom før sin død av hjerte-/karsykdom sammenlignet med andre (1,2).

Årsakene til denne overhyppigheten av kroniske indremedisinske sykdommer blant personer med schizofreni og manisk depressiv sinnslidelse er mange: Uheldige levevaner med røyk, stillesitting og usunt kosthold er viktige. I tillegg vet vi at noen antipsykotika har uheldige metabolske bivirkninger, med vektøkning, dyslipidemi, nedsatt glukosetoleranse og/eller diabetes som resultat (3). Men felles genetiske eller andre bakenforliggende risikofaktorer kan også ligge bak sykdommene.

Hva kan vi som indremedisinere gjøre? Først må vi erkjenne problemene og ikke avstå eller utsette indiserte undersøkelser hos pasienter med alvorlig psykisk sykdom. Det kan selvsagt være krevende; hvis pasienten ikke kommer til avtalt tid, ikke har så lett for å sitte eller ligge stille under undersøkelsen eller ikke samarbeider på vanlig måte osv. I slike situasjoner må både vi som behandlere og systemet vi arbeider i vise fleksibilitet. Så må vi og alle leger som behandler slike pasienter sørge for regelmessig (årlig?) vurdering av de vanlige risikofaktorene for hjerte-/karsykdommer slik som arvelig disposisjon, røyking, blodtrykk, blodlipider og blodsukkernivå. Her kan «Hjertefrisk» algoritmen utarbeidet av fagmiljøet ved Oslo universitetssykehus være til god hjelp (4). Men karlegging og diagnose er ikke nok – risikoreduserende behandling og oppfølging er minst like viktig.

Det er selvsagt ikke bare indremedisinere som har ansvaret for den somatiske helsen til pasienter med alvorlig psykisk sykdom og/eller rusproblemer. Fastlegene spiller en hovedrolle og legene ved de psykiatriske institusjonene likeså. Det kan være en utfordring at andelen ikke-leger ved mange DPSer og psykiatriske sykehus øker, og det kan svekke den medisinfaglige kunnskapen nær pasienten og nødvendig fokus på somatisk helse.

Bør indremedisinere være mer til stede i de psykiatriske institusjonene? Det kan godt hende at flere av de større psykiatriske institusjonene burde ha faste indremedisinere tilknyttet – på heltid eller utlånt fra de somatiske avdelingene. Personlig mener jeg at psykiatri og somatikk burde samarbeide langt tettere og i størst mulig grad være samlokalisert.

På det nylig avholdte Faglandsrådet hvor vi var tre deltakere fra Norsk indremedisinsk forening, og de fleste av Legeforeningens spesialitetsforeninger var representert, vedtok vi en resolusjon som setter dette temaet på dagsordenen. Vi håper det vil føre til aksjon både hos myndigheter og i fagmiljøene. Pasienter med alvorlige psykiske lidelser og/eller rusproblemer trenger også en god somatisk helsetjeneste.

**Referanser**

1 Heiberg IH, Jacobsen BK, Balteskard L, Bramness JG, Naess Ø, Ystrom E, Reichborn-Kjennerud T, Hultman CM, Nesvåg R, Høye A. Undiagnosed cardiovascular disease prior to cardiovascular death in individuals with severe mental illness. Acta Psychiatr Scand. 2019;139:558-71.

2 Heiberg IH, Jacobsen BK, Nesvåg R, Bramness JG, Reichborn-Kjennerud T, Næss Ø, Ystrom E, Hultman CM, Høye A.Total and cause-specific standardized mortality ratios in patients with schizophrenia and/or substance use disorder. PLoS One. 2018 Aug 23;13(8):e0202028.

3 Birkenaes AB, Birkeland KI, Engh JA, Faerden A, Jonsdottir H, Ringen PA, Friis S, Opjordsmoen S, Andreassen OA. Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. J Clin Psychopharmacol. 2008;28:132-7

4 https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/klinikk-psykisk-helse-og-avhengighet/hjertefrisk-hjelpemiddel-for-oppfolging-og-tiltak-hos-pasienter-med-psykiske-lidelser-eller-rusmiddelproblemer-i-kardiometabolsk-risikogruppe. Addressert 14.09.19

Jardiance® (empagliflozin) ▼ Synjardy® (empagliflozin/metformin HCl) ▼ Glyxambi® (empagliflozin/linagliptin)

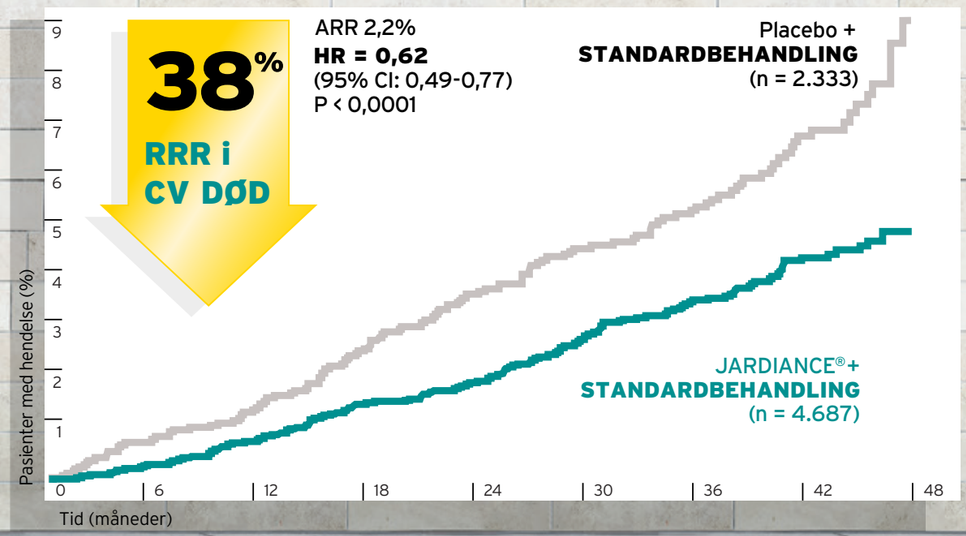
Hos pasienter med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær (CV) sykdom*, på toppen av standardbehandling

# JARDIANCE® REDUSERER KARDIOVASKULÆR DØD[1,2]

## Nasjonal faglig retningslinje for diabetes oppdatert september 2018[3]

For diabetes type 2-pasienter MED kjent hjerte- og karsykdom som bruker metformin anbefaler retningslinjen legemidler som har dokumentert effekt på hjerte- og karhendelser: SGLT2-hemmer (Jardiance® (empagliflozin)) eller GLP-1-analog (liraglutid).

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




**Figur: Tid til tilfelle av kardiovaskulær død**

**Grafisk fremstilt av Boehringer Ingelheim**

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

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

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

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

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

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

**RRR: Relativ Risikoreduksjon**
**AAR: Absolutt risikoreduksjon**

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

**Jardiance,** Boehringer Ingelheim
Antidiabetikum, SGLT2-hemmer. ATC-nr.: A10B K03 **CT**

**TABLETTER, *filmdrasjerte 10 mg og 25 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Empagliflozin 10 mg, resp. 25 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

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

**Dosering:** Maks. daglig dose er 25 mg. Ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. ***Monoterapi og kombinasjonsbehandling:*** Anbefalt startdose er 10 mg 1 gang daglig. Dosen kan økes til 25 mg 1 gang daglig hvis 10 mg 1 gang daglig tolereres godt. ***Glemt dose:*** Uteglemt dose skal tas så snart pasienten husker det. Det bør ikke tas dobbel dose i løpet av 1 dag.***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. begrenset erfaring. *Nedsatt nyrefunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon. Skal ikke initieres ved estimert GFR (eGFR) <60 ml/minutt/1,73 $m^2$. Dosen bør justeres til eller opprettholdes på 10 mg 1 gang daglig dersom empagliflozin tolereres godt. Skal seponeres ved eGFR <45 ml/minutt/1,73 $m^2$. *Barn:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått, ingen tilgjengelige data. *Eldre:* Dosejustering er ikke nødvendig pga. alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdeplesjon bør vurderes. Behandling bør ikke initieres hos eldre >85 år pga. begrenset klinisk erfaring. ***Administrering:*** Tas med eller uten mat. Svelges hele med vann.

**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene.

**Forsiktighetsregler:** *Diabetisk ketoacidose (DKA):* Sjeldne, inkl. livstrudende og fatale, tilfeller av DKA er sett ved behandling med SGLT2-hemmere, inkl. empagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økt blodglukoseverdi (<14 mmol/liter). Risiko for DKA må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose ved slike symptomer, uavhengig av blodglukosenivå. Ved mistenkt eller diagnostisert DKA skal empagliflozin seponeres umiddelbart. Behandling skal avbrytes ved større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. Behandlingen kan gjenopptas når tilstanden er stabilisert. Før oppstart med empagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose (se SPC). SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er påvist og løst. *Nedsatt nyrefunksjon:* Den glykemiske effekten avhenger av nyrefunksjonen. Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før behandlingsstart, minst årlig under behandlingen og ved tilleggsbehandling med legemiddel som kan redusere nyrefunksjonen. Skal ikke initieres ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Seponering anbefales ved utvikling av redusert nyrefunksjon (eGFR <45 ml/minutt/1,73 $m^2$ eller CICR <45 ml/minutt). Skal ikke brukes ved terminal nyresvikt (ESRD) eller ved dialyse, da effekt ikke er forventet. *Lever:* Leverskade er rapportert, men årsakssammenheng er ikke fastslått. *Ved risiko for volumdeplesjon:* Basert på virkningsmekanismen kan osmotisk diurese sammen med terapeutisk glukosuri gi en liten reduksjon i blodtrykket. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter hvor blodtrykksfall kan utgjøre en risiko (f.eks. ved kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter på antihypertensiv behandling med tidligere hypotensjon eller pasienter >75 år). Nøye overvåkning av volumstatus og elektrolytter anbefales ved tilstander som kan føre til væsketap. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes til væsketapet er korrigert. *Urinveisinfeksjon:* Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes ved kompliserte urinveisinfeksjoner. *Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren):* En sjelden men alvorlig og potensielt livstruende infeksjon, er rapportert hos pasienter som bruker SGLT2-hemmere. Urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Pasienten bør rådes til å oppsøke lege umiddelbart ved smerter, ømhet, erytem eller hevelse i genital- eller perinealområdet, fulgt av feber eller sykdomsfølelse. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør preparatet seponeres og behandling iverksettes umiddelbart (inkl. antibiotika og kirurgisk behandling). *Amputasjon av underekstremiteter:* Økt forekomst av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette utgjør en klasseeffekt. For å redusere risikoen skal pasienten veiledes om rutinemessig forebyggende fotpleie. *Hjertesvikt:* Begrenset erfaring ved hjertesvikt NYHA klasse I-II, og ingen erfaring ved NYHA klasse III-IV. *Øvrig:* Pga. virkningsmekanismen vil pasienter teste positivt for glukose i urinen. Inneholder laktose og skal ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Inneholder 23 mg natrium pr. tablett, dvs. praktisk talt natriumfritt. Pasienten bør informeres om risiko for hypoglykemi, spesielt ved bruk sammen med sulfonylurea eller insulin.

**Interaksjoner:** Empagliflozin kan øke diuretisk effekt av tiazid og loopdiuretika, og kan øke risiko for dehydrering og hypotensjon. Samtidig bruk med insulin eller insulinstimulerende legemidler, som sulfonylurea, kan øke risikoen for hypoglykemi, og lavere dose av insulin eller insulinstimulerende legemiddel kan være nødvendig. In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. Empagliflozin er substrat for P-gp, BCRP, opptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Effekt av UGT-induksjon på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig bruk med kjente UGT-induktorer bør unngås pga. mulig risiko for redusert effekt. Ingen klinisk relevante endringer er sett ved samtidig administrering med probenecid, en hemmer av UGT-enzymer og OAT3. Interaksjonsstudie med gemfibrozil, en in vitro-hemmer av OAT3- og OATP1B1/1B3-transportører, viste ingen klinisk relevante endringer. Hemming av OATP1B1/1B3-transportører ved samtidig administrering av rifampicin viste ingen klinisk relevante endringer. Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til empagliflozin ikke påvirkes av samtidig bruk av metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydroklortiazid, og at empagliflozin ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoksin, diuretika og orale prevensjonsmidler.

**Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist negative effekter på postnatal utvikling, men ingen skadelige effekter på tidlig fosterutvikling. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amming. *Fertilitet:* Effekt på human fertilitet er ukjent. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter.

**Bivirkninger:** *Svært vanlige (+1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. *Vanlige (+1/100 til <1/10):* Hud: Pruritus (generell), utslett. Infeksiøse: Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner, urinveisinfeksjon (inkl. pyelonefritt, urosepsis). Nyre/urinveier: Økt urinering. Stoffskifte/ernæring: Tørste. Undersøkelser: Økte serumlipider. *Mindre vanlige (+1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Volumdeplesjon. Hud: Urticaria. Nyre/urinveier: Dysuri. Undersøkelser: Økt serumkreatinin/redusert glomerulær filtrasjonsrate, økt hematokrit. *Sjeldne (+1/10 000 til <1/1000):* Stoffskifte/ernæring: Diabetisk ketoacidose. *Ukjent frekvens:* Hud: Angioødem. Infeksiøse: Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren).

**Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Enkeltdoser opptil 800 mg viste ingen toksisitet hos friske, og gjentatte daglige doser på opptil 100 mg viste ingen toksisitet hos pasienter med diabetes mellitus type 2. *Behandling:* Iht. klinisk status. Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt. *Se Giftinformasjonens anbefalinger: A10B K03*

**Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Reversibel, potent og selektiv, kompetitiv hemmer av natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2). Forbedrer glykemisk kontroll ved diabetes mellitus type 2 ved å redusere renal glukosereabsorpsjon. Uavhengig av betacellefunksjon og insulin, som bidrar til lav risiko for hypoglykemi.*Absorpsjon:* Hurtig. $T_{max}$ er 1,5 time. Samtidig inntak av et fett- og kaloririkt måltid senker $C_{max}$ og AUC med hhv. ca. 37% og ca. 16% sammenlignet med fastende tilstand. Ingen klinisk relevant effekt forventes som følge av disse endringene. *Proteinbinding:* Ca. 86%. *Fordeling:* Vdss ca. 73,8 liter. *Halveringstid:* Beregnet tilsynelatende terminal eliminasjons t1/2 er ca. 12,4 timer og tilsynelatende clearance ca. 10,6 liter/time. Ca. 22% akkumulering ved steady state, mht. AUC i plasma. *Metabolisme:* In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. De mest hyppige metabolittene er glukuronid-konjugatene 2-, 3- og 6-O-glukuronid. Systemisk eksponering av hver av disse er <10% av totalt legemiddelrelatert materiale. *Utskillelse:* Hos friske gjenfinnes 41% i feces (primært uendret substans) og 54% i urin (50% som uendret substans).

**Pakinger og priser: Jardiance, TABLETTER, filmdrasjerte:** *Styrke, 10mg:* **30stk.** (blister), *Varenr.:* 384125, *pris kr.:* 458,30, **90stk.** (blister), *varenr.:* 027051, *pris kr.:* 1302,40. *Styrke, 25mg:* **30stk.** (blister), *Varenr.:* 045475, *pris kr.:* 458,30, **90stk.** (blister), *Varenr.:* 585516, *pris kr.:* 1302,40.

**Refusjon:** Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale.
**Refusjonskoder:** ICPC kode T90: Diabetes type 2.
ICD kode E11: Diabetes mellitus type 2.
**Vilkår:** 232 Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

**Sist endret:** 25.02.2019
**Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 14.02.2019

JAR190204

**Boehringer Ingelheim Norway KS**
Postboks 405, 1383 Asker
Tlf: 66 76 13 00

**jardiance.no / synjardy.no / glyxambi.no**

Boehringer Ingelheim

# Alzheimers sykdom - symptomer, patofysiologi og medikamentell behandling

Alzheimers sykdom er den vanligste årsaken til demens, og insidensen er økende grunnet økende andel eldre i befolkningen. Det finnes ingen sykdomsmodifiserende behandling, og tilgjengelig medikamentell behandling er kun symptomlindrende. Livsstilsintervensjoner midt i livet er det som hittil har vist størst risikoreduksjon.

Anne-Brita Knapskog, geriater og overlege ved Hukommelsesklinikken, geriatrisk avdeling, Oslo universitetssykehus.
Leder av demensforskningsgruppen ved Oslo universitetssykehus

Anne-Brita Knapskog

## Bakgrunn

Demens er en samlebetegnelse på en gruppe sykdommer med ulik etiologi som alle fører til kognitiv svikt. Symptomene utvikler seg oftest gradvis og er vanligvis knyttet til kortikale funksjoner som hukommelse, innlæringsevne, forståelse, vurderingsevne, tankevirksomhet, språk og orienteringsevne i tid og sted. I tillegg ser en atferds- og psykologiske (APSD eller nevropsykiatriske) symptomer, motoriske symptomer samt autonom dysfunksjon. Dette vil etterhvert føre til tap av intellektuell funksjon, redusert evne til å utføre dagliglivets aktiviteter og økende behov for hjelp.

På verdensbasis anslår en at ca. 50 millioner mennesker lider av demens, og det tilkommer nesten 10 millioner nye tilfeller i året. Antallet er forventet å øke til rundt 80 millioner i 2030 og 150 millioner i 2050. Den største økningen vil komme i lav- og middelinntektsland etterhvert som gjennomsnittsalderen øker i disse landene (1). I Norge er om lag 80 000 personer rammet av demens, men en forventer også i Norge en stor økning i forekomsten av demens i årene som kommer. Selv om demens er hyppigst forekommende hos eldre personer, anslår en at ca. 4000 personer under 65 år lever med demens i Norge i dag (2).

Omlag 35% av demenstilfellene anses forårsaket av potensielt modifiserbare faktorer som lav utdanning, hypertensjon, overvekt midt i livet, hørselstap, depresjon, diabetes, fysisk inaktivitet, røyking og sosial isolasjon (3).

## Alzheimers sykdom

Alzheimers sykdom (AD, forkortet etter Alzheimer's disease) er den hyppigst forekommende demenssykdommen i verden og utgjør mellom 60-70% av tilfellene. Patofysiologisk kjennetegnes AD av avleiring av amyloide plakk ekstracellulært, utvikling av nevrofibrillære floker intracellulært (fosforylering av tau-proteiner som er en del av celleskjelettet), nevronskade, vaskulær skade og nevroinflammasjon. Nivåene av amyloid, fosforylert tau og total-tau kan måles i spinalvæsken og brukes i diagnostisk øyemed. Hos de fleste starter sykdommen i entorhinal cortex. På CT (computertomografi) eller MR (magnetresonanstomografi) av hjernen ser en initialt ofte atrofi av hippocampus i mediale temorallapper og etter hvert kortikalt og sentralt substanstap (bilde 1). Der det er tilgjengelig kan andre undersøkelser være aktuelle å utføre, spesielt hos yngre, som FDG-PET (fluor-18-merket deoksyglukose) og amyloid- (flutemetamol-)PET når spinalpunksjon ikke er mulig å gjennomføre. En anslår at de patologiske forandringene starter opp mot 10-20 år før symptomdebut. Utviklingen av nye biomarkører de siste årene gjør det derfor mulig å påvise AD forandringer i hjernen mange år før de kognitive symptomene eventuelt blir synlige.

### Symptomer

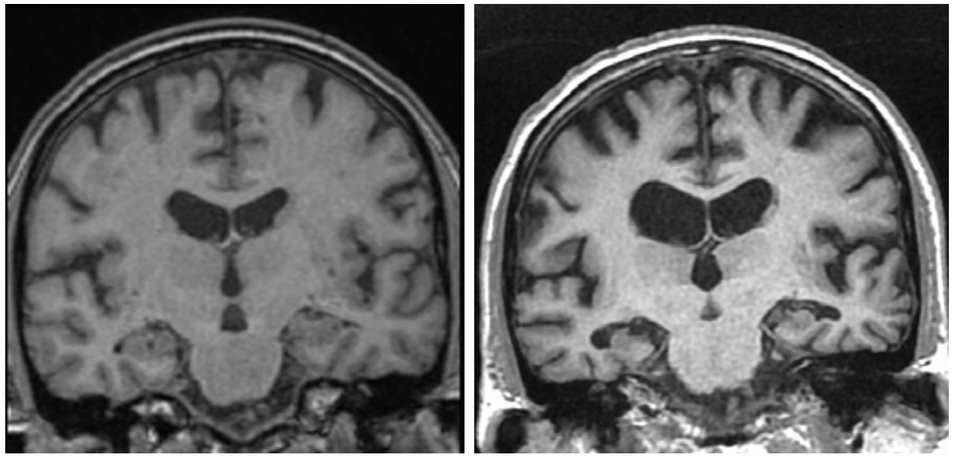
Hos mange starter symptomene med redusert hukommelse for nylige hendelser eller samtaler (episodisk hukommelse) og problemer med tidsorientering. Etter hvert vil andre symptomer gjøre seg gjeldende. Hos de yngre kan sykdommen debutere med andre symptomer enn hukommelse, for eksempel atferdsendring, depresjon, språkvansker eller visuelle problemer.

### Nevrokjemiske forandringer

Ved AD skjer det en reduksjon av produksjonen av flere nevrotransmittersubstanser (signalsubstanser) og en skade av reseptorene på nervesynapsene. Områdene som vanligvis rammes hardest ved AD ligger dypt i fremre del av hjernen. Blant annet den







Bilde 1. Til venstre: Person med mild kognitiv svikt. MR viser begynnende forandringer i mediale temporallapper og kortikal atrofi. Til høyre: Ny MR 7 år senere hos samme person. Nå klinisk Alzheimers demens. Betydelig atrofi av mediale temporallapper (inkludert hippocampus), global kortikal atrofi og utvidet ventrikkelsystem. (Bilder: Odd Petter Eldevik, Aleris røntgen)

kolinerge kjernen nukleus basalis Meynert produserer mye Acetylkolin (Ach), men også temporal-, parietal-, og frontalcortex blir affisert (4). En reduksjon i Acetylkolin fører til hukommelsesvansker, redusert oppmerksomhet og noen ganger hallusinasjoner.

## Godkjent medikasjon i dag (symptom-lindrende behandling)

Det foreligger i dag ingen kurativ behandling, og ingen nye medikamenter er godkjent mot AD siden 2003. Behandlingen som er tilgjengelig, er symptomlindrende med moderat og tidsbegrenset effekt. Effekten er derimot individuell, og ved manglende effekt eller mye bivirkninger, anbefales det å prøve å skifte medikament selv om de tilhører samme medikamentgruppe. Dokumentasjonen på effekt er stort sett innhentet i kliniske utprøvinger utført av legemiddelfirmaene og er i klinisk praksis ikke alltid synlig (5). Likevel anbefales det i den nasjonale faglige retningslinjen om demens at det gjøres et behandlingsforsøk hos alle med mild til moderat AD demens(6).

Det er i dag to ulike medikamentgrupper tilgjengelig på markedet:

**1. Kolinesterasehemmere (AChEI)** har vært på markedet siden begynnelsen av 1990-tallet, og har vist moderat effekt ved mild til moderat AD demens. Effekten ved langtkommen demens er dårligere undersøkt, men sannsynligvis har de noe effekt også sent i forløpet (5). AChEI øker konsentrasjonen av Acetylkolin ved å redusere nedbrytningen i synapsespalten. Dette fører til en forlenget virkning på de postsynaptiske nikotinreseptorene (økt kolinerg nevrotransmisjon). I Norge er det tre AChEI på markedet, rivastigmin, donepezil og galantamin med likeverdig klinisk effekt. AChEI har ingen dokumentert effekt på mild kognitiv svikt, og det er heller ingen holdepunkter for at AChEI forsinker utviklingen av demens ved mild kognitiv svikt (3).

AChEI har vist å stabilisere eller redusere endringene i kognisjon, atferd og generell (ADL-) funksjon (7). AChEI har også vist moderat effekt på synshallusinasjoner, og dette gjelder særlig hos personer med demens ved lewylegemer. De siste årene har det vært stort fokus på å redusere bruken av psykofarmaka hos personer med demens, og AChEI blir i økende grad benyttet mot nevropsykiatriske symptomer da det er ansett å ha færre bivirkninger (8). Effekten anses derimot som moderat (9).

De vanligste bivirkningene pasientene beskriver er magesmerter, kvalme, oppkast, diare, svimmelhet, hodepine og søvnvansker. En del pasienter blir plaget med mareritt. AChEI kan gi bradykardi og forsiktighet må fremvises ved kardiale ledningsforstyrrelser.

**2. Den ikke-kompetitive NMDA-reseptorantagonisten** memantin er det andre medikamentet tilgjengelig på det norske markedet. Memantins antagonstiske effekt på N-metyl-D-aspartat (NMDA)- reseptoren hemmer glutaminets effekt. Glutamin virker nevrotoksisk i høye doser. Memantin har vist seg å ha moderat effekt ved moderat til alvorlig AD demens, og kan også i enkelte tilfeller brukes som tilleggsbehandling kombinert med AchEI (10). Lave doser er også en del brukt i sykehjem med effekt på nevropsykiatriske symptomer.

## Utprøving av nye legemidler

Utviklingen av nye legemidler kan i stor grad deles inn i tre hovedgrupper: sykdomsmodifiserende medikamenter rettet mot amyloid og/eller tau, medikamenter som

> Alzheimers sykdom er den hyppigste årsaken til demens i verden, og det foreligger i dag ingen sykdomsmodifiserende behandling.

skal bedre kognisjon (cognitive enhancers) og medikamenter mot nevropsykiatriske symptomer (11).

En rekke medikamenter har vært og er under utprøving, men det har ikke vært mulig å dokumentere effekt av medikamenter som aspirin, NSAIDS, steroider, østrogentilskudd, gingko biloba, vitaminer eller kosttilskudd(12).

**Sykdomsmodifiserende behandling.**

Utviklingen av nye sykdoms-modifiserende medikamenter har vært forankret i den biologiske forståelsen av AD. De siste årene har det vært skrevet mye i media om nye lovende behandlinger, samtidig er flere utprøvinger blitt stanset pga. manglende dokumentert effekt. Noen utprøvinger som har vist positive resultater i fase 2, er fortsatt under utprøving, og de siste årene har det vært en stadig økning av nye medikamenter under utprøving (13).

Utviklingen av nye sykdoms-modifiserende medikamenter har vært rettet mot å redusere eller å forhindre dannelse av amyloide plakk (β-sekretase-inhibitorer), hindre aggregasjon eller øke nedbrytningen av amyloid (anti-amyloid immuno-terapi), og forhindre fosforylering av tau (anti-tau immunoterapi) (13). Pr. 2. februar 2019 var det i USA registrert 132 ulike medikamenter under utprøving, hvorav 96 av dem var potensielle sykdomsmodifiserende medikamenter, jfr. figur 1.

Majoriteten av medikamentene har vært rettet mot amyloid hvor det også har vært de mest ned-slående resultatene. Dette har ført til en diskusjon om det er på tide å tenke nytt og forkaste «amyloid-hypotesen» og i stedet fokusere på kombinasjonsmedikamenter og livsstilsintervensjoner (13).

**Forebyggende tiltak**

Som beskrevet over fins det i dag in-gen tilgjengelige medikamenter som kan hindre eller forsinke utviklingen av AD. Pga. den lange prekliniske fasen, må en evt. sykdomsmodifi-serende behandling igangsettes i preklinisk eller i svært tidlig stadium for å kunne forebygge eller utsette demensutviklingen (11). Tilgjenge-ligheten av nye biomarkører gir oss muligheten til å påvise AD- forand-ringer i hjernen på et tidlig stadium, og en risikerer å måtte behandle pasientene i flere tiår før de evt. ville fått symptomer. Samtidig vet vi at pa-tologiske AD-forandringer er til stede i økende grad hos kognitivt friske eldre som ikke vil rekke å utvikle kognitive symptomer. Eldre har også oftere en multifaktoriell årsak til sin kognitive svikt, noe som vil medføre behov for flere medikamenter. Dette reiser viktige etiske spørsmål med tanke på overdiagnostisering, risiko for bivirkninger og komplikasjoner, og det er også et kostnadsspørsmål (14). På den andre siden vet vi at utsettelse av en demensutvikling også vil ha store samfunnsmessige konsekvenser ved at det reduserer antallet personer som lever med demens i en ikke ubetydelig grad. I tillegg vil det være av stor individuell betydning, ikke minst for de som får sin demenssykdom midt i livet.

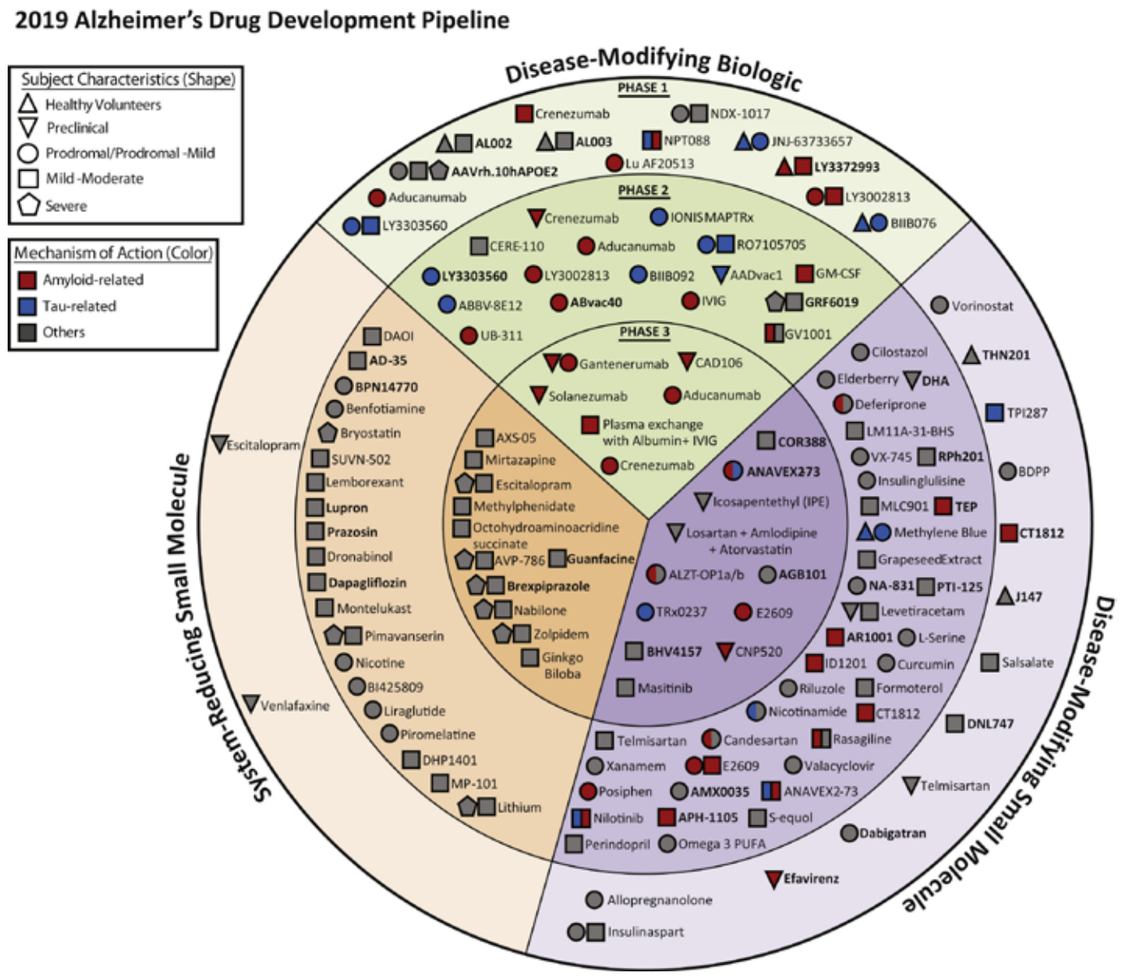
Pr i dag er det kun forebyggende tiltak som har dokumentert effekt på reduksjon av forekomsten av demens. I de nylige publiserte anbefalingene fra verdens helseorganisasjon (WHO) for demens-risikoreduksjon, vektlegges spesielt fysisk aktivitet, røykestopp, sunt kosthold, moderat alkoholkonsum, vektreduksjon, god blodtrykkskontroll og god regulering av diabetes mellitus (15). I tillegg vet vi fra tidligere at utvikling av kognitiv reserve gjennom utdanning beskytter da det virker som en buffer mot kognitiv svikt (3).

**Interessekonflikter:**

Forfatteren har vært ansvarlig for legemiddelutprøvinger i regi av ROCHE (BN29553, Crenezumab) og Boehringer-Ingelheim (1346.0023) ved Hukommelsesklinikken, OUS.








Fra Cummings et al. Alzheimer's & dementia. 2019;5:272-93.

**Referanser**

1. WHO. WHO fact sheet Dementia https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia: World Health Organization; 2019 [
2. Nasjonalforeningenforfolkehelsen. Demens https://nasjonalforeningen.no/demens/2019 [
3. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet. 2017;390(10113):2673-734.
4. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Brain : a journal of neurology. 2018;141(7):1917-33.
5. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(1):Cd005593.
6. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje om demens https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/demens2019 [
7. Tan CC, Yu JT, Wang HF, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2014;41(2):615-31.
8. Tan ECK, Johnell K, Bell JS, et al. Do Acetylcholinesterase Inhibitors Prevent or Delay Psychotropic Prescribing in People With Dementia? Analyses of the Swedish Dementia Registry. The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry. 2019.
9. Wang J, Yu JT, Wang HF, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2015;86(1):101-9.
10. McKeage K. Memantine: a review of its use in moderate to severe Alzheimer's disease. CNS drugs. 2009;23(10):881-97.
11. Cummings J, Lee G, Ritter A, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. Alzheimer's & dementia (New York, N Y). 2018;4:195-214.
12. Honig LS, Boyd CD. Treatment of Alzheimer's Disease: Current Management and Experimental Therapeutics. Current translational geriatrics and experimental gerontology reports. 2013;2(3):174-81.
13. Cummings J, Lee G, Ritter A, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. Alzheimer's & dementia (New York, N Y). 2019;5:272-93.
14. Langa KM, Burke JF. Preclinical Alzheimer Disease-Early Diagnosis or Overdiagnosis? JAMA internal medicine. 2019.
15. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines. Geneva: World Health Organization 2019.

# Mikrobiologiske hurtigtester – skiftet kommer nå

Mikrobiologiske hurtigtester kan i beste fall revolusjonere behandlingen av akutte infeksjoner. Visjonen er ultrarask diagnostikk som muliggjør spesifikk, smalspektret antibiotika fra starten, uten omveien om bredspektret, empirisk behandling. Dette kan snart være en realitet.

Aleksander Rygh Holten, Overlege, Akuttmedisinsk avdeling, OUS Ullevål og Universitetet i Oslo.
Anders B. Martinsen, Overlege, Akuttmedisinsk avdeling og Akuttmottaket, OUS Ullevål.
Andreas Lind, Enhetsleder, Overlege, Avdeling for Mikrobiologi, OUS.

Foto: Øystein Horgmo UiO

Aleksander Rygh Holten

Anders B. Martinsen

Andreas Lind

De siste årene har brakt store endringer innen mikrobiell diagnostikk. Tidligere var dyrkning nærmest enerådende for påvisning av sykdomsfremkallende bakterier. Denne metoden er tid- og arbeidskrevende. Dette gjenspeiles i laboratorienes utforming, som ofte er store og lokalisert langt fra de kliniske avdelingene. I dag har molekylærbiologiske metoder, i hovedsak PCR, blitt vanlig også innen bakteriologien. Dette har ført til at det klassiske metodologiske skillet mellom bakteriologi og virologi er blitt mindre markant. Samtidig har molekylærbiologiske analyseinstrumenter blitt raskere, mindre og enklere i bruk. Mange av disse instrumentene er tilnærmet helautomatiserte, og gir ut et svar allerede etter 15-45 minutter. Et økende antall produsenter tilbyr små, elegante og «idiotsikre» instrumenter beregnet for pasientnære analyser med sensitivitet og spesifisitet langt over 90 %.

Er disse nye analyseinstrumentene klinikernes våte drøm? Vår mening er at mikrobiologisk avdeling bør ha en viktig rolle ved innføring og bruk av pasientnære mikrobiologiske hurtigtester. Et falskt positivt eller negativt prøvesvar kan ha alvorlige konsekvenser for pasientene, og kvalitetssikring og oppfølging av PNA-instrumentene er helt vesentlig.

Et godt samarbeid mellom kliniker og medisinsk mikrobiolog sikrer at de etterspurte, nye metodene blir innført med høyest mulig kvalitet.

Det finnes i dag syndrombaserte testpakker for en rekke kliniske tilstander. Disse analyserer de fleste mikrober som kan tenkes å forårsake den aktuelle tilstanden[1]. Med så brede testpaneler øker også behovet for kritisk tolkning av svarene. I en analysepakke for luftveisinfeksjoner vil for eksempel påvisning av influensavirus og RS-virus vanligvis kunne tillegges vekt. Verre er det ved påvisning av bakterier som pneumokokker, Haemophilus influenzae og Moraxella catarrhalis. Påvisning av disse bakteriene krever betydelig større grad av faglig vurdering, da de kan tilhøre pasientens normale luftveisflora, og påvisning kan potensielt medføre unødvendig behandling.

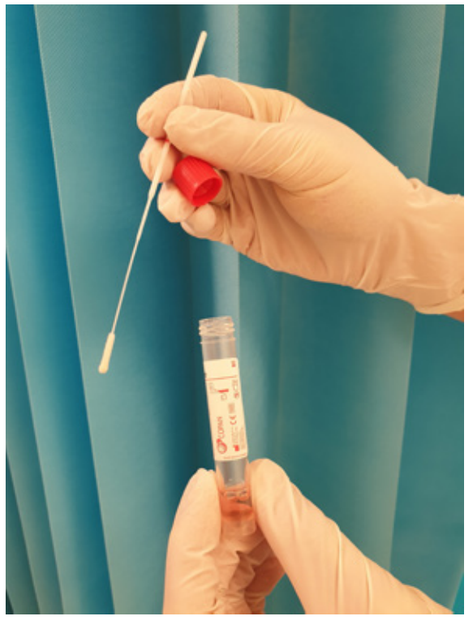
## Influensa og andre luftveismikrober

Molekylærbiologiske instrumenter for påvisning av influensa A og B har vært tilgjengelig ved mange norske akuttmottak i influensasesongen i flere år allerede. I norske akuttmottak, der pasientpopulasjonen allerede er selektert gjennom primærhelsetjenesten, er sannsynligvis nytten av influensa-hurtigtest først og fremst knyttet til pasientlogistikk og isolasjonsbehov. De fleste sykehus har begrenset antall enerom, og rask diagnostikk har stor betydning for pasientflyt. RS-virus og ideelt sett humant metapneumovirus bør også avklares i samme hurtigtest hvis testen skal kunne styre isolasjonen.

Det hevdes at hurtigtester bidrar til raskere oppstart av antiviral behandling, færre sykehusinnleggelser og mindre bruk av antibiotika [2, 3]. Disse faktorene ble nylig vurdert i en metaanalyse av høykvalitetsstudier [4]. Bruk av hurtigtester viste å kunne redusere lengden på sykehusopphold, øke bruken av antiviral behandling hos influensa-positive pasienter og redusere bruken av videre utredning (særlig radiologi). Dessverre ble ikke faktorer som antibiotikabruk, isolasjon eller innleggelsesrate vurdert. Hurtigtester blir ofte trukket fram som et godt verktøy for å unngå unødvendige innleggelser. Vi er i tvil om dette er av særlig betydning i den selekterte pasientpopulasjonen i norske sykehus. Influensa er tross alt en alvorlig sykdom hos sykehusinnlagte pasienter, hvor innleggelsene som regel styres av pasientens kliniske tilstand heller enn mikrobiologisk etiologi.

> Et godt samarbeid mellom kliniker og medisinsk mikrobiolog sikrer at de etterspurte, nye metodene blir innført med høyest mulig kvalitet

I tillegg til blodkultur og blodgass kan fullblod til en molekylærbiologisk hurtigtest bli en del av obligatoriske prøvetakingen av pasienter med mistenkt sepsis. Foto: Aleksander Rygh Holten.



Dyp neseprøve på UTM-medium. Med dagens organisering kan analysesvaret komme etter dager, mens med pasientnær hurtigdiagnostikk kan det være klart på 30 minutter. Foto: Aleksander Rygh Holten

## Spinalvæske

Et mikrobefunn i spinalvæske er i de fleste tilfeller diagnostisk, da spinalvæske i utgangspunktet er sterilt. Hudbakterier som kan kontaminere prøven er et viktig unntak. På OUS har vi i flere år kjørt hurtigtester av spinalvæske, og får svar på de viktigste meningittbakteriene og encefalittvirusene etter 60 minutters analysetid. Denne analysen kan med dagens organisering ikke ansees som en pasientnær analyse. Prøvene må forbehandles før de kan settes inn i instrumentet, og dette må gjøres av en med opplæring og laboratorieerfaring – det vil i de fleste tilfeller si en bioingeniør. På OUS Ullevål står instrumentet på Mikrobiologisk laboratorium, og kan derfor kun kjøres i avdelingens åpningstid (kl. 8-22).

## MRSA/VRE/ESBL

Pasienter med mistenkt kolonisering av resistente bakterier opptar sykehusenes isolater, og behandling og utredning av disse pasientene blir ofte forsinket inntil smittestatus er avklart. En hurtigtest for denne pasientgruppen hadde vært svært nyttig, og finnes allerede for meticillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) og vankomycinresistente enterkokker (VRE). For MRSA påvises resistentsgenet *mecA* (og *mecC*) i kombinasjon med et gen spesifikt for Staphylococcus aureus. Det er også etablerte hurtigtester for VanA/VanB, som er de vanligste resistensgenene i VRE. Situasjonen er derimot mye vanskeligere for ESBL. Mens det for MRSA og VRE er beskrevet kun et fåtall resistensgener, finnes det et meget stort antall ESBL-gener. Derfor er ESBL-screeningen i stor grad avhengig av tradisjonell dyrkning på ESBL-skåler tilsatt antibiotikum. Hurtigtester for MRSA og VRE av smittevernhensyn vil neppe få stor betydning før problemet med hurtigtesting av ESBL er løst.

## Blodkulturer

Allerede i dag finnes det molekylærbiologiske hurtigtestepaneler for påvisning av en lang rekke bakterier og sopp i ferdig inkuberte, positive blodkulturer. Panelene som krever inkubasjon gir lite tidsbesparelse sammenlignet med dagens rutineidentifikasjon basert på såkalt MaldiTOF-påvisning. Derimot kan det være tid å hente på resistenstestingen. Panelene kan for eksempel påvise en MRSA, VRE og ESBL opp til ett døgn før tradisjonell dyrkningsbasert resistenstesting. Direktepåvisning av meningokokker i blod (uten tidkrevende inkubering) har vært anbefalt og tilgjengelig i blant annet Storbritannia i flere år [5], men så vidt vi vet er dette ikke etablert i Norge. Påvisning av andre mikrober direkte i blod er på utviklingsstadiet. I en ikke altfor fjern fremtid vil man kunne få påvist mikrobiologisk årsak til sepsis og kunne målstyre antibiotikabehandlingen allerede i Akuttmottaket.

## Andre analyser

Videre finnes i dag hurtigpaneler for gastroenteritt, seksuelt overførbare sykdommer, importfeber og høyrisikosmitte/bioterror. Disse analysene vil sannsynligvis i mindre grad være aktuelle som PNA-analyser på sykehusavdelinger, men vil kunne redusere svartid hos utvalgte pasientgrupper.

I influensasesongen er akuttmottakene sårbare for opphoping av pasienter som venter på isolater. Hurtig avklaring av smittestatus kan, etter artikkelforfatternes oppfatning, ha stor betydning for effektiv pasientlogistikk. Foto: Aleksander Rygh Holten

### Kvalitetssikring og organisering

Kvaliteten på de ulike PNA-analysene varierer mellom produsentene. Produsentene med de flinkeste selgerne eller vakreste instrumentene tilbyr ikke nødvendigvis akseptabel analysekvalitet. Det er derfor helt vesentlig at PNA valideres lokalt for å sikre at analysekvaliteten er god nok. PNA-instrumentert er i stor grad «sorte bokser» hvor brukerne ikke vet hva som skjer før svaret kommer ut, noe som er et problem i seg selv. En bruker kan dessuten introdusere en mikrobe fra egne hender som påvises i en hurtigtest. I tillegg kan prøvematerialet inneholde substanser som hemmer PCR-reaksjonene, med falskt negativt resultat. Man må derfor ha et system for opplæring, vedlikehold og regelmessig analysering av positive og negative kontrollprøver. Resultatet valideres av kyndige, samt kommenteres og lagres på en forsvarlig måte i pasientjournalen, for å sikre god og forsvarlig pasientbehandling.

Det er grunn til å vurdere dagens organisering av mikrobiologiske tjenester. Behovet for det tradisjonelle mikrobiologiske laboratoriet vil fortsatt være stort. Vi tror likevel mye av den mikrobiologiske diagnostikken kan gjøres mer effektivt i nærheten av pasienten og behandlende lege, gjerne i form av et døgnåpent satelittlaboratorium i akuttmottaket. Det vil kreve en bioingeniør med både mikrobiologisk og biokjemisk opplæring, som kan ta prøver, analysere dem og svare ut resultatet til behandlende lege, i samråd med en mikrobiologisk bakvakt.

### Økonomi

Etablering av nye metoder vil ofte begrenses av økte utgifter og ressursbehov, samtidig som endring av rutiner kan gi mulighet for innsparinger. Vår erfaring etter utprøving av influensa-hurtigtest er at det er vanskelig å synliggjøre slike økonomiske besparelser. Sykehusets organisasjonsmodell kan også være utfordrende. Hurtigtester vil oftest bli brukt i akuttmottaket, mens besparelsen kommer på sengepostene – gjerne organisert i en annen enhet. Tradisjonelle mikrobiologiske undersøkelser tilhører et tredje kostnadssted. Innføring av hurtigtester medfører en etableringskostnad i tillegg til en utgift per test. Dersom man lykkes med å bruke personell som allerede er på vakt til å utføre hurtigtestene, blir kostnaden per test relativt liten.

### Konklusjon

Mikrobiologiske pasientnære hurtigtester har potensiale til å forbedre pasientbehandling og gi økonomiske besparelser. Vi tror skiftet er godt i gang, og vil bli enda tydeligere i årene som kommer. Klinikere og mikrobiologer bør samarbeide tett for å avklare behov, kvalitetssikring, vedlikehold og opplæring.

**Referanser**

1. Fournier, P.E., et al., Modern clinical microbiology: new challenges and solutions. Nat Rev Microbiol, 2013. 11(8): p. 574-85.
2. Ramanan, P., et al., Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology. Clin Microbiol Rev, 2018. 31(1).
3. Diagnostic stewardship: a guide to implementation in antimicrobial resistance surveillance sites. 2016, World Health Organization.
4. Vos, L.M., et al., Rapid molecular tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review of diagnostic accuracy and clinical impact studies. Clin Infect Dis, 2019.
5. Meningitis (bacterial) and meningococcal Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management 2010, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)





# Registerforskning, relevant for en indremedisiner?

Dimensjonering, kvalitetssikring og evaluering av kliniske tjenester må baseres på omfattende data innhentet fra et befolkningsgrunnlag langt mer omfattende enn det en spesialistpraksis eller et sykehus representerer. Slike data kan sikrest og enklest hentes fra medisinske registre. I artikkelen besvares spørsmålet i tittelen ved omtale av noen eksempler fra eldre og nyere tid.

Lorentz M Irgens, professor em. dr.med., Institutt for global helse og samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen.

Lorentz M Irgens

For en kliniker er registerforskning sannsynligvis ganske livsfjernt og lite interessant. Jeg har derfor forsøkt meg med en noe tabloid tittel for å vekke oppmerksomhet for et, i utgangspunktet, kanskje lite engasjerende emne. Svaret på spørsmålet i tittelen er naturligvis «ja», og jeg skal i det følgende prøve å vise hvorfor.

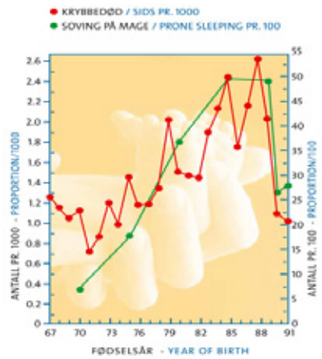
*Hva er utfordringene?*
Enhver klinisk tjeneste må dimensjoneres på grunnlag av opplysninger om forekomst av aktuelle helseproblem(er) i nåtid så vel som på prognoser for utviklingen fremover. Evaluering av en tjeneste bør omfatte data som belyser i hvilken utstrekning tiltak gjennomført av tjenesten har medført målbare gunstige effekter i befolkningen. Kvalitetsindikatorer forteller noe om hvordan en enhet i helsetjenesten fungerer. Det bør også være et mål for en helsetjeneste at den tilbys og gjennomføres tilfredsstillende for alle dem som har behov gjennom pasientadministrative ordninger. Adekvate svar på disse utfordringene ligger i stor utstrekning i medisinske registre. Alternativet, ad hoc datainnsamling, blir stadig mindre aktuelt fordi det forutsetter samtykkebasert deltakelse fra befolkningen. Utviklingen har dessverre vist at samtykke gis av stadig færre; mens 80% deltakelse ble vurdert som akseptabel i 1970-80 årene er deltakelsen ved helseundersøkelser nå ofte under 20%. Ad hoc studier er dessuten langt mer kostbare enn registerstudier.

Jeg vil tro at de tjenesterelaterte utfordringene er de mest aktuelle for en indremedisiner, men medisinsk årsaksforskning, epidemiologi, antas også relevant. Her representerer våre medisinske registre unike muligheter for norsk forskning i verdensklasse.

I det følgende vil det bli gitt eksempler på hvordan enkelte av disse problemstillingene er blitt belyst med data fra medisinske registre. Spesielt vil det bli gjort rede for hvordan kolleger på 18-hundretallet benyttet historiens første nasjonale sykdomsregister, *Det norske lepraregister*, for disse formålene.

*Dagens norske medisinske registre.*
Data til belysning av dagens utfordringer kan hentes fra de 18 *sentrale helseregistrene* som registrerer data uten krav til samtykke. Av disse er 10 lovbestemte. De viktigste er Medisinsk fødselsregister, Norsk pasientregister, Nasjonalt register over hjerte og karlidelser, Kreftregisteret og Dødsårsaksregisteret. De 53 *nasjonale kvalitetsregistrene* forutsetter samtykke.

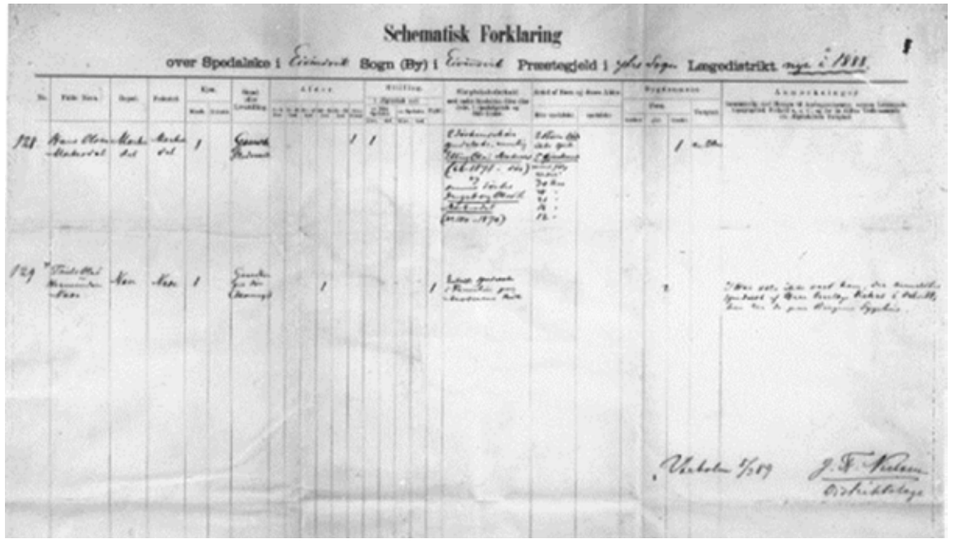
Medisinsk fødselsregister (MFR) ble opprettet i 1967 primært for å *overvåke forekomst* av medfødte misdannelser. Bakgrunnen var thalidomidekatastrofen. Et antatt sikkert kvalmeforbyggende middel ble årsak til mer enn 10.000 tilfeller av meget alvorlige medfødte misdannelser. Formålet var å hindre lignende katastrofer i fremtiden. MFR har de siste 20 årene deltatt i et europeisk samarbeid om epidemiologisk overvåking med særlig henblikk på legemiddelsikkerhet. Problemer rundt anti-epileptika har stått sentralt. En kobling av MFR data




Figur 1. Forekomst av krybbedød (pr 1000) og mageleie (%) etter fødselsår i Norge 1967-1991.

og data fra Dødsårsaksregisteret (DÅR) ble benyttet i overvåkingen av krybbedød og avdekket at Norge var midt i en epidemi av denne dødsårsaken, noe mange patologer stilte seg tvilende til. Datagrunnlaget ble også benyttet til avklaring av viktige årsaksfaktorer ved krybbedød (figur 1). MFR produserer nå rutinemessig kvalitetsindikatorer for landets fødeavdelinger.

Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser (HKR) ble opprettet i 2012 som et samarbeid mellom en rekke kvalitetsregistre. Epidemiologisk overvåking av kreft hadde eksistert siden Kreftregisteret ble opprett i 1951, men tilsvarende overvåking av landets hyppigste dødsårsak, hjertekarlidelser, lyktes ikke før ganske nylig. Basert på HKR data koblet med data fra DÅR påvises nå den gunstige utviklingen i norsk hjerte-kar epidemiologi, og det er utarbeidet kvalitetsindikatorer for landets




Figur 2. Skjema for første melding av en pasient til Det norske lepraregisteret.

sykehus basert på overlevelsesdata. HKR hadde en forhistorie. I mangel av nasjonale data ble det etablert et Vestnorsk hjerte-kar- og slag-register med data fra 1979. Dette ble forløperen for HKR og kunne vise en betydelig forbedring av overlevelsen etter hjerteinfarkt allerede for årene 1979-2001 (1).

Kobling av et helseregister og et kvalitetsregister har gitt kunnskap om etiologiske mekanismer knyttet til nyresvikt. En analyse av data om svangerskapsforgiftning fra MFR og nyresvikt fra det norske nyresviktsregisteret viste at kvinner med svangerskapsforgiftning hadde en 4 til 15 fold økt risiko for alvorlig nyresvikt avhengig av antall affiserte svangerskap og at preterm fødsel eller vekstretardert barn økte risikoen ytterligere (2).

*Det nasjonale norske lepraregister.* Lepraregisteret (LR) er Norges og verdens første nasjonale sykdomsregister (3). LR ble opprettet ved kongelig resolusjon i 1856 på initiativ fra landets første Overlege for den spedalske sykdom, Ove Guldberg Høegh (1814-63). Registreringen forutsatte at samtlige lepratilfeller i landet skulle meldes nominativt med en rekke kliniske opplysninger til sentralregisteret ved Overlegen. Det ble utarbeidet et eget meldeskjema (figur 2) som skulle fylles ut av distriktslegene med hjelp fra sogneprestene og de lokale sunnhetskommisjonene. Dette var folkevalgte permanente utvalg som ble opprettet i alle legedistrikter der det fantes tilfeller av lepra. Sunnhetskommisjonene var forløperne til de senere kommunale helseråd som ble etablert i 1860 gjennom Sunnhetsloven.

*-hvorfor ble registeret opprettet?* Som det fremgår innebar LR en meget omfattende og ressurs-krevende logistikk, og det må ha vært gode grunner for å iverksette et slikt tiltak. Det er interessant å merke seg at begrunnelsen var å møte utfordringer svarende til dem vi møter i dagens helsevesen.

På midten av 18-hundretallet hadde lepra fått status som et folkehelse-problem med sterke politiske implikasjoner. Sykdommen i seg selv var gruoppvekkende og var alment kjent ikke minst gjennom omtalen i Bibelen. Langt alvorligere var oppfatningen av at sykdommen ble stadig hyppigere utover 1830-1850 årene, underbygget av flere såkalte lepratellinger der samtlige pasienter skulle telles summarisk. Tellingene viste en økende prevalens, men også at sykdommen spredte seg til nye deler av landet, blant annet til sentrale østlandsområder som selvsagt var bekymringsfullt. Men det var også klart at disse summariske tellingene var beheftet med alvorlige feil, og man antok at de korrekte pasienttallene var betydelig høyere. Det ble etter hvert et krav både på politisk og medisinsk faglig hold om at folkehelseproblemet måtte kvantiteres på en pålitelig måte; det var behov for *epidemiologisk overvåking*.

Selv om det var klart at kurativ behandling av lepra ikke var mulig, var det like klart at et stort antall pasienter trengte pleie som de ikke ville kunne få i hjemmet. Det ble vedtatt å opprette nærmere 1000 sengeplasser i 5 spesialsykehus, såkalte pleiestiftelser for lepra i Bergen, Molde og Trondheim. En detaljert oversikt ble en forutsetning for å sikre at de pasientene som hadde størst behov fikk *nødvendig pleie*. På denne tiden mente de fleste at sykdommen var arvelig, og isolasjon av smittefarlige var derfor ingen begrunnelse for tiltaket.

Den store autoriteten, Daniel Cornelius Danielssen (1815-94), ledet an i gruppen som oppfattet lepra som en arvelig sykdom. På slutten av 1830-tallet hadde Danielssen påbegynt sine omfattende vitenska-pelige studier av lepra på St Jørgens

Figur 3. Pleiestiftelsen for Spedalske (til ve.) og Lungegaardshospitalet (til hø.) ved Store Lungegårdsvann i Bergen.

Hospital i Bergen og hadde også en viktig posisjon som stortings-representant. Danielssen hadde en imponerende evne til å skaffe finansielt grunnlag for sin virksomhet. Han utga sitt hovedverk «Om Spedalskhed» i 1842, senere også på fransk. I 1849 åpnet Lungegaards-hospitalet i Bergen, et leprasykehus med rundt 90 sengeplasser opprettet for rene forskningsformål. Og i 1857 sto Pleiestiftelsen for Spedalske no 1 ferdig med 280 sengeplasser (figur 3). Men alle var ikke enige med autoriteten at lepra var arvelig, og det ble ført omfattende og langvarige diskusjoner i medisinske fora om sykdommens årsaksbakgrunn. Også Høegh deltok og hevdet, profetisk, at det var ved hjelp av data fra LR at man ville kunne avklare sykdommens etiologi. Behov for *epidemiologisk årsaksforskning* var derfor en del av begrunnelsen for opprettelsen av LR.

*-hvilke resultater ble oppnådd?* Gjennom den *epidemiologiske overvåkingen* ble det klart at toppen av epidemien sannsynligvis ble nådd da registeret ble opprettet; i 1860 var det 2626 pasienter i landet svarende til en prevalens på 16,5 per 10.000 (4). Forekomsten varierte imidlertid betydelig mellom legedistriktene og kunne omfatte 7% av befolkningen på det meste. Frem til 1865 ble det registrert vel 200 nye pasienter hvert år. Etter 1865 falt både insidens og prevalens. Gerhard Henrik Armauer Hansen (1841-1912) påviste leprabasillen i 1873 og overbeviste myndighetene om at sykdommen var smittsom (5). Allerede i 1875 påpekte han med utgangspunkt i overvåkingsdata at forekomsten avtok for langsomt og argumenterte for lovgivning for å bekjempe smitte. Med denne begrunnelsen ble den første lepraloven vedtatt i 1877.

LR ble også benyttet *pasientad-ministrativt*, først ved å prioritere hospitalisering av pasienter med sterkt pleiebehov og senere ved hospitalisering av pasienter som ikke kunne isoleres i et eget rom i hjemmet. Denne praksisen fikk hjemmel i lovene som ble vedtatt i 1877 og forsterket i 1885 med tanke på å forhindre smitte.

Den norske leprahistorien domineres fullstendig av Armauer Hansens påvisning av leprabakterien i 1873 (5). Langt mindre kjent er det at LR hadde en sentral rolle i *årsaksforskningen* som viste at lepra var en smittsom sykdom. Bakgrunnen var at i den umiddelbare samtiden var Armauer Hansens oppdagelse kontroversiell. Helt frem mot 1880 ble betydningen av den påviste bakterien sterkt debattert. Det ble hevdet at bakterien kun var en saprofytt som ble funnet hos pasienter som allerede hadde sykdommen. Likevel lyktes det Armauer Hansen å overbevise lovgiverne om at lepra var en smittsom sykdom som måtte bekjempes med isolasjon av smittefarlige pasienter. Dette oppnådde han ved en imponerende analyse av data fra LR som viste at sykdommen hadde gått raskest tilbake i de legedistriktene der isolasjon i form av hospitalisering hadde vært sterkest gjennomført. Armauer Hansen påviste med andre ord en assosiasjon mellom hospitaliseringsgrad i en periode og fall i insidens i den neste perioden. Analysen er gjengitt i den samme publikasjon der påvisningen av leprabakterien ble offentliggjort (5), men påkalte liten oppmerksomhet i ettertiden.

Det er interessant at LR aldri ble omtalt som et register, hverken i samtiden eller i nyere tid. I den utstrekning resultater er referert nevnes at de bygger på detaljerte opptegnelser om alle spedalske i landet (5). En årsak er kanskje at de store datamengdene ikke lot seg analysere med datidens teknologi. En IT-basert studie av registermaterialet viste at til sammen 8231 pasienter ble registrert fra 1856 til 1960 (4). Et meget rikholdig sett av variabler sammen med en komplisert og ambisiøs logistikk førte til at det epidemiologiske potensialet ikke kunne utnyttes.

**Referanser**

1. Langørgen J,Igland J,Vollset SE et al.. Short- term and long-term case fatality in 11 878 patients hospitalized with a first acute myocardial infaction. 1979-2001: the Western Norwegian cardiovascular registry. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16:621-27.
2. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjærven R, Iversen BM. Pre-eclampsia and the Risk of End-Stage Renal Disease. New Eng J Med 2008;359 (8):800-9.
3. Irgens LM,Bjerkedal T. Epidemiology of leprosy in Norway;the history of the National Leprosy Registry of Norway from 1856 until today. Int J Epidemiol 1973;2:81-89.
4. Irgens LM.Leprosy in Norway. An epidemiological study based on a national patient registry. Leprosy Review 1980;vol 51 suppl 1:1-130.
5. Armauer Hansen G. *Undersøgelser angående Spedalskhedens Årsager.* Christiania 1874.

## Ozempic® (semaglutid): Dosering, refusjonsvilkår og utvalgt sikkerhetsinformasjon[1,2,3]

**Ozempic® skal administreres én gang per uke, subkutant i abdomen, i låret, eller i overarmen, når som helst på dagen til måltid eller utenom måltid[1]**

| START | TITRÉR | VEDLIKEHOLD |
|---|---|---|
| **0,25 mg** én gang pr uke i 4 uker | **0,5 mg** én gang pr uke i minst 4 uker | **0,5 mg én gang pr uke** eller **1 mg én gang pr uke** for ytterligere glykemisk kontroll |

### Refusjonsberettiget bruk[2]

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

**Refusjonskode:**

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

**Vilkår:**

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

### Utvalgt sikkerhetsinformasjon[3]

**Gastrointestinale bivirkninger:** Hyppigst rapporterte bivirkninger er gastrointestinale, inkludert kvalme (svært vanlig ≥1/10), diaré (svært vanlig ≥1/10) og oppkast (vanlig ≥1/100 til <1/10). De fleste tilfellene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad og av kort varighet.

**Hypoglykemi:** Kombinasjon med SU-preparater eller insulin kan øke risiko for hypoglykemi. Vurder dosereduksjon av SU/insulin ved oppstart.

**Diabetisk retinopati:** Rask forbedring av glukosekontroll er blitt forbundet med midlertidig forverring av diabetisk retinopati. Økt risiko observert hos pasienter med eksisterende diabetisk retinopati som behandles med insulin og Ozempic®, og forsiktighet bør utvises.

| | Kan benyttes uten dosejustering | Anbefales ikke |
|---|---|---|
| Alder | Ikke nødvendig med dosejustering<br>Begrenset erfaring hos pasienter ≥75 år | Barn/ungdom under 18 år |
| Nyrefunksjon | Lett, moderat eller alvorlig nedsatt<br>Begrenset erfaring med alvorlig nedsatt nyrefunksjon | Terminal nyresykdom* |
| Hjertesvikt | NYHA klasse I-III | NYHA klasse IV |
| Leverfunksjon | Mild, moderat og alvorlig nedsatt<br>Begrenset erfaring ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, forsiktighet bør utvises | |

* eGFR (ml/min 1,73 m²) < 15

**Referanser: 1.** Ozempic® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 18.10.2018) **2.** https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10bj06-1 (06.08.2019) **3.** Ozempic® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 18.10.2018)

### ▼*Ozempic «Novo Nordisk»*

C *Antidiabetikum, GLP-1-reseptoragonist.* ATC-nr.: A10B J06

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn** ***0,25 mg, 0,5 mg og 1 mg:*** *Hver dose (0,19 ml, resp. 0,37 ml og 0,74 ml) inneh.:* Semaglutid 0,25 mg (1,34 mg/ml), resp. 0,5 mg (1,34 mg/ml) og 1 mg (1,34 mg/ml), dinatriumfosfatdihydrat, propylenglykol, fenol, saltsyre/natriumhydroksid (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker. 0,25 mg-penn inneholder 1,5 ml oppløsning og gir 4 doser á 0,25 mg. 0,5 mg-penn inneholder 1,5 ml oppløsning og gir 4 doser á 0,5 mg. 1 mg-penn inneholder 3 ml oppløsning og gir 4 doser á 1 mg.

**Indikasjoner:** Behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet: -Som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner. -I tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som ble undersøkt. **Dosering:** Startdose 0,25 mg 1 gang pr. uke. Etter 4 uker skal dosen økes til 0,5 mg 1 gang pr. uke. Etter minst 4 uker med dose 0,5 mg 1 gang pr. uke kan dosen økes til 1 mg 1 gang pr. uke for å bedre glykemisk kontroll ytterligere. 0,25 mg er ikke en vedlikeholdsdose. Ukentlige doser >1 mg anbefales ikke. Når semaglutid gis i tillegg til eksisterende behandling med metformin og/eller tiazolidindion, kan gjeldende dose av metformin og/eller tiazolidindion beholdes uendret. Når semaglutid gis i tillegg til eksisterende behandling med sulfonylurea eller insulin, bør det vurderes å redusere dosen av sulfonylurea eller insulin for å redusere risikoen for hypoglykemi. Egenmålinger av blodglukose for å justere semaglutiddosen er ikke nødvendig. Ved oppstart av behandling med semaglutid i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, kan det imidlertid være nødvendig med egenmålinger av blodglukose for å justere dosen av sulfonylurea eller insulin, dette for å redusere risikoen for hypoglykemi. ***Glemt dose:*** Injiseres så snart som mulig, og innen 5 dager etter at dosen ble glemt. Hvis det er gått >5 dager, skal glemt dose utelates, og neste dose injiseres på den opprinnelige planlagte dagen. I begge tilfeller kan vanlig regime med dosering 1 gang pr. uke gjenopptas. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Dosejustering ikke nødvendig. Forsiktighet bør utvises ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. begrenset erfaring. *Nedsatt nyrefunksjon:* Dosejustering ikke nødvendig. Begrenset erfaring ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Anbefales ikke ved terminal nyresykdom. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen data. *Eldre:* Dosejustering pga. alder ikke nødvendig. Begrenset erfaring hos eldre ≥75 år. ***Tilberedning/Håndtering:*** Skal ikke brukes dersom preparatet ikke fremstår som klart og fargeløst eller nesten fargeløst. Skal kun brukes av én person. Bruksanvisningen i pakningsvedlegget må følges nøye. Pennene kan administreres med nåler opptil en lengde på 8 mm og er utformet til bruk sammen med NovoFine eller NovoTwist engangsnåler. NovoFine Plus-nåler 4 stk. er inkludert i hver pakning. Injeksjonsnålen skal alltid fjernes etter hver injeksjon, pennen skal oppbevares uten påsatt injeksjonsnål. Dette kan forhindre tette nåler, urenheter, infeksjon, lekkasje av oppløsningen og unøyaktig dosering. *Blandbarhet:* Skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter. ***Administrering:*** Gis 1 gang pr. uke når som helst i løpet av dagen, til eller utenom måltid. Skal injiseres s.c. i abdomen, låret eller overarmen. Injeksjonsstedet kan endres uten å justere dosen. Skal ikke gis i.v. eller i.m. Dagen for ukentlig administrering kan om nødvendig endres så lenge tiden mellom de 2 dosene er minst 3 dager (>72 timer). Etter at ny doseringsdag er valgt, skal regimet med dosering 1 gang pr. uke fortsettes. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Semaglutid er ikke et erstatningspreparat for insulin. Ingen erfaring hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, NYHA klasse IV, og semaglutid anbefales derfor ikke til disse. Bruk av GLP-1-reseptoragonister kan være forbundet med gastrointestinale bivirkninger. Dette bør tas i betraktning ved nedsatt nyrefunksjon, da kvalme, oppkast og diaré kan forårsake dehydrering, noe som kan gi svekket nyrefunksjon. Akutt pankreatitt er sett ved bruk av GLP-1-reseptoragonister. Pasienten bør informeres om typiske symptomer. Ved mistanke om pankreatitt bør semaglutid seponeres; dersom pankreatitt bekreftes, bør behandlingen ikke gjenopptas. Forsiktighet bør utvises ved tidligere pankreatitt. Kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan gi økt risiko for hypoglykemi. Risikoen kan reduseres ved å minske dosen sulfonylurea eller insulin når semaglutidbehandling initieres. Hos pasienter med diabetisk retinopati som behandles med insulin og semaglutid er det sett økt risiko for å utvikle komplikasjoner av diabetisk retinopati, forsiktighet bør utvises hos pasienter med diabetisk retinopati som behandles med insulin. Disse pasientene bør følges opp nøye og behandles iht. kliniske retningslinjer. Rask forbedring av glukosekontroll er forbundet med midlertidig forverring av diabetisk retinopati, men andre mekanismer kan ikke utelukkes. *Hjelpestoffer:* Inneholder <1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. praktisk talt natriumfritt. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Ingen/ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Semaglutid forsinker magetømming og kan potensielt påvirke absorpsjonshastigheten av orale legemidler som gis samtidig. Semaglutid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får orale legemidler som krever hurtig gastrointestinal absorpsjon. Ved oppstart av semaglutid hos pasienter på warfarin/andre kumarinderivater anbefales hyppig INR-monitorering. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Begrensede data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisk effekt. Skal ikke brukes under graviditet. Hvis en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen seponeres. Pga. lang halveringstid skal semaglutid seponeres minst 2 måneder før en planlagt graviditet. *Amming:* Utskilles i melk hos rotte. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes, skal ikke brukes ved amming. *Fertilitet:* Kvinner i fertil alder anbefales å bruke prevensjon. Effekten på fertilitet hos mennesker er ukjent. Semaglutid påvirket ikke fertiliteten hos hannrotter. Hos hunnrotter sees en økning i brunstperiodens lengde og en liten reduksjon i antall eggløsninger ved doser forbundet med vekttap hos moren. **Bivirkninger:** Hyppigst er gastrointestinale bivirkninger, som generelt er milde eller moderate i alvorlighetsgrad og av kort varighet. *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, diaré. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved bruk sammen med insulin eller sulfonylurea. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Oppkast, magesmerte, abdominal distensjon, forstoppelse, dyspepsi, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom, eruktasjon, flatulens. Lever/galle: Gallesten. Nevrologiske: Svimmelhet. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved bruk sammen med andre orale antidiabetika, redusert appetitt. Undersøkelser: Økt lipase, økt amylase, vekttap. Øye: Komplikasjoner av diabetisk retinopati. Øvrige: Tretthet. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Økt hjertefrekvens. Nevrologiske: Dysgeusi. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. **Overdosering/Forgiftning:** Overdoser på opptil 4 mg i én enkelt dose, og opptil 4 mg på én uke, er rapportert i studier. Vanligste bivirkning var kvalme. Alle pasientene ble restituert uten komplikasjoner. *Behandling:* Egnet støttebehandling iht. kliniske tegn og symptomer. En lengre periode med observasjon og behandling for disse symptomene kan være nødvendig, tatt i betraktning semaglutid sin lange halveringstid på ca. 1 uke. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. 94% sekvenshomologi for hormonet humant GLP-1. *Virkningsmekanisme:* GLP-1-reseptoragonist med forlenget effekt som bindes selektivt til og aktiverer GLP-1-reseptoren, målet for endogent GLP-1. Hovedmekanismen bak forlenget effekt er binding til albumin, denne bindingen resulterer i redusert renal clearance og beskyttelse mot metabolsk nedbrytning. Dessuten stabiliseres semaglutid mot nedbrytning av DPP-4-enzymet. Semaglutid reduserer blodglukose på en glukoseavhengig måte ved å stimulere insulinsekresjon og senke glukagonsekresjon når blodglukosen er høy. Mekanismen med blodglukosesenking involverer også en mindre forsinkelse i magetømming i den tidlige postprandiale fasen. Ved hypoglykemi reduserer semaglutid insulinutskillelse, og svekker ikke glukagonutskillelse. Semaglutid reduserer fastende og postprandial glukosekonsentrasjon og $HbA_{1c}$. Semaglutid reduserer kroppsvekt og kroppsfettmasse via nedsatt energiinntak, som involverer en generelt redusert appetitt og reduserer i tillegg preferansen for mat med høyt fettinnhold. Semaglutid er vist å redusere risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser med 26%. Se SPC for ytterligere informasjon. *Absorpsjon:* Tmax 1-3 dager. Steady state nås etter 4-5 uker. Absolutt biotilgjengelighet er 89%. *Proteinbinding:* >99%. *Fordeling:* Gjennomsnittlig Vd ca. 12,5 liter. *Halveringstid:* Ca. 1 uke. Semaglutid vil være til stede i sirkulasjonen i ca. 5 uker etter siste dose. Clearance ca. 0,05 liter/time. *Metabolisme:* Semaglutid blir i høy grad metabolisert ved proteolytisk spalting av peptidkjeden og sekvensiell betaoksidasjon av fettsyresidekjeden. Enzymet nøytral endopeptidase (NEP) antas å være involvert i metabolismen. *Utskillelse:* Ca. ²/3 utskilles i urin (3% uomdannet) og ca. ¹/3 i feces. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Holdes borte fra kjøleelementet. Skal ikke fryses, og skal ikke brukes dersom preparatet har vært frosset. *Etter første gangs bruk:* Oppbevares ved høyst 30°C eller i kjøleskap (2-8°C). La pennehetten sitte på når pennen ikke er i bruk, for å beskytte den mot lys. Holdbarhet etter å ha blitt tatt i bruk: 6 uker. **Pakninger og priser:** ***0,25 mg:*** 1,5 ml (ferdigfylt penn) kr 1161,40. ***0,5 mg:*** 1,5 ml (ferdigfylt penn) kr 1161,40. ***1 mg:*** 3 ml (ferdigfylt penn) kr 1161,40.

**Refusjon:** ***A10B J06_Semaglutid***

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

**Refusjonskode:**

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

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

**Sist endret:** 21.09.2018. **Basert på SPC godkjent av SLV:** 18.10.2018. **Pris per** August 2019.

Ozempic® er et registrert varemerke tilhørerende Novo Nordisk A/S. NO19OZM00033 August 2019

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

1 GANG PER UKE ▼OZEMPIC® semaglutid injeksjon

# ▼OZEMPIC® (semaglutid) – ukentlig GLP-1-analog[1]

***Tilgjengelig på blå resept til behandling av voksne med diabetes type 2 etter metformin[2]***

- har vist bedre glykemisk kontroll og større vektreduksjon enn Januvia®, Bydureon®, Trulicity® og Lantus®[3*]
- har vist reduksjon i alvorlige kardiovaskulære hendelser[3**]

| STØRRE $HBA_{1C}$-REDUKSJON[3*†] | STØRRE VEKTREDUKSJON[3*†#] | REDUKSJON I ALVORLIGE KARDIOVASKULÆRE HENDELSER[3**†] |
|---|---|---|
| **13-20 mmol/mol (1,2-1,8%)[‡]** | **3,5-6,5 KG[‡]** | **26% RRR[##]** |

**Indikasjoner[5]** Ozempic® er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet:
– Som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner
– I tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes.
For resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som ble undersøkt, se SPC avsnitt 4.4, 4.5 og 5.1.

****Kardiovaskulær sikkerhetsstudie:** 3297 pasienter med type 2-diabetes og høy kardiovaskulær risiko ble tilfeldig randomisert til Ozempic® eller placebo, begge i tillegg til standardbehandling for $HbA_{1c}$ og kardiovaskulære risikofaktorer for å nå behandlingsmål.[4]
**Primært endepunkt:** Kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt, ikke-fatalt hjerneslag (HR 0,74 95% KI 0,58-0,95, p=0,001 for non-inferiority, p=0,02 for superiority, testing for overlegenhet var ikke forhåndsdefinert) 26% relativ og 2,3% absolutt risikoreduksjon.[4]

# **Ozempic® er ikke indisert for vekttap**
## Relativ risikoreduksjon
* Behandling med Ozempic® viste vedvarende, statistisk overlegen og klinisk relevant reduksjon i $HbA_{1c}$ og kroppsvekt i opptil 2 år sammenlignet med placebo og behandling med Januvia®, Lantus®, Trulicity® og Bydureon®.[3]
† Ozempic® vedlikeholdsdose 0,5 og 1 mg. Dosen kan økes til 1 mg én gang per uke for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere.[1]
‡ Intervallene viser gjennomsnittsverdier fra ulike studier.[3]

**Referanser: 1.** Ozempic® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 18.10.2018) **2.** https://www.felleskatalogen.no/t/medisin/blaarev-register/a10bj06-1 (06.08.2019) **3.** Ozempic® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 18.10.2018) **4.** Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844 **5.** Ozempic® SPC avsnitt 4.1 (sist oppdatert 18.10.2018)

Ozempic® er et registrert varemerke tilhørerende Novo Nordisk A/S. NO19OZM00033 August 2019

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

1 GANG PER UKE ▼OZEMPIC® semaglutid injeksjon

# Omtale av temasidene

I dette nummeret av Indremedisineren er det flere innlegg relatert til nyretransplantasjon. Oslo Universitetssykehus har nasjonalt ansvar for organtransplantasjon. Nyretransplantasjon er organisert i et sterkt og velfungerende nettverk med nasjonalt transplantasjonssenter ved Rikshospitalet, OUS, og med alle nyreavdelingene i Norge som samarbeidspartnere.

Anna Varberg Reisæter, Seksjonsoverlege PhD, Avdeling for Transplantasjonsmedisin, Seksjon for Nyremedisin, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet

Anna Varberg Reisæter

Ved årsskiftet 2017/2018 var det 3584 nyretransplanterte som levde i Norge, og mange indremedisinere vil møte disse pasientene i sin praksis. I flere år har i overkant av 500 pasienter (≈ 100/millioner innbyggere/år) med endestadie-nyresvikt startet nyreerstattende behandling, som er dialyse eller transplantasjon, i 2017 og 2018 var tallene henholdsvis 579 og 534. De vanligste årsakene til terminal nyresvikt er 1) vaskulær/hypertensiv nyresykdom 28 %, diabetisk nefropati 18 %, glomerulonefritt 13 %, pyelonefritt 9 %, cystenyresykdom 9 %, immunologisk / systemsykdom 8 % (1). I vårt behandlingsprogram ønsker vi å tilby nyretransplantasjon til alle pasienter som har nytte av slik behandling. Ved betydelig komorbiditet eller andre kompliserende forhold vil kronisk dialyse være et godt alternativ. Norge er internasjonalt kjent for et aktivt nyretransplantasjonsprogram med 250 – 300 nyretransplantasjoner årlig. Rikshospitalet er blant de største sentrene for nyretransplantasjon i Europa. Den begrensende faktor for antall transplantasjoner er tilgjengelighet av organer. Nefrologene vil først undersøke om det er en potensiell levende nyregiver i familien. Nære venner kan også være aktuelle som givere. Ved intensivavdelingene i Norge blir det gjort en betydelig innsats i forhold til donasjon fra avdøde givere. Median ventetid for nyre fra avdød giver var for få år siden under 12 måneder. Men vi har nå fått en situasjon med større etterspørsel enn tilbud, og ventetiden har økt. Avhengig av mottakers blodtype er median ventetid nå 15 til 24 måneder. Utredning for nyretransplantasjon, vurdering av hvilken behandlingsform som er best egnet for den enkelte, med tanke på overlevelse og livskvalitet, og arbeidet med å øke tilgang på organer er omtalt av Kristian Heldal et al. i dette nummer av Indremedisineren.

Overlevelse for transplanterte nyrer og pasientene har blitt bedre over tid. Grunnleggende for transplantasjonsvirksomhet er vevstyping og immunhemmende behandling. Det har vært betydelige forbedringer innen transplantasjonsimmunologi med genomisk typing av vevstyper (human leukocyte antigens – HLA) og sensitive og spesifikke metoder for påvising av HLA antistoffer blant annet (2). Fra starten av nyretransplantasjonsprogrammet til 1983 var azathioprin og prednisolon den immunhemmende behandlingen som var tilgjengelig, og det var da 50 – 60 % ett års transplantatoverlevelse (3). Den viktigste immundempende behandlingen er i dag calcineurin hemmerene, ciklosporin og tacrolimus. Ett års transplantatoverlevelse ble betydelig bedret etter innføringen av disse. Immunsuppresjon er omtalt i et av de andre innleggene i dette nummeret. Selv om immunsuppresjon er grunnleggende nødvendig ved transplantasjon, er det mange andre forbedringer også. Radiologisk diagnostikk, patologisk klassifisering og diagnostikk, mikrobiologisk diagnostikk og behandling kan nevnes. Ved Rikshospitalet, OUS, utføres over 400 organtransplantasjoner årlig. Det medfører betydelig erfaring og kunnskap i hele miljøet om transplantasjons relaterte problemstillinger.

Immunhemmende behandling medfører økt risiko for infeksjoner og malignitet. Forekomst av bakterielle infeksjoner er økt, men det er særlig virus infeksjoner som skaper problemer. CMV infeksjoner ser vi både tidlig og sent i forløpet. Særlig er forekomsten av hudkreft høy hos transplanterte pasienter. I tillegg til dette kommer de medikamentspesifikke bivirkningene. Hypertensjon, hyperlipidemi og økt blodsukker er kjente bivirkninger ved bruk av calcineurin hemmerene og steroider. Pasienter med nyresvikt har i utgangspunktet høy risiko for hjerte-karsykdom. Omsorg for transplanterte pasienter inkluderer forebygging og oppfølging av bivirkninger. Diagnostikk og behandling av hjerte-karsykdom i denne populasjonen har hatt økt fokus de senere årene (4). Post-transplantasjonsdiabetes er sterk risiko for redusert overlevelse etter transplantasjon. Trond Jenssen omtaler i sin artikkel forekomst, diagnostikk, årsaker og behandling av post-transplantasjons diabetes i dette nummeret av Indremedisineren.





God pasientomsorg betyr at vi må tenke på mer enn medikamentell og strikt medisinfaglig behandling. Pasienter med kronisk nyresvikt er livsløpspasienter. Mange vil bli transplanterte flere ganger og vil ha perioder med dialysebehandling. Hvilke behov og ønsker en har, kan variere gjennom livet. Livskvalitetsstudier kan fortelle oss noe om dette. Vi må ta hensyn til funnene når vi utreder og behandler pasienter. Kjersti Lønning omtaler i sin artikkel livskvalitet hos transplanterte pasienter.

Nyrearteriestenose gir ofte hypertensjon. Patofysiologien er gjerne aldersrelatert aterosklerose eller fibromuskulær dysplasi. Knut Langlo går gjennom moderne diagnostikk og behandling av denne tilstanden.

Vi håper at artiklene i dette nummeret av Indremedisineren vil være til nytte for leserne og bidra til enda bedre behandling til og omsorg for en stor og viktig gruppe indremedisinske pasienter.

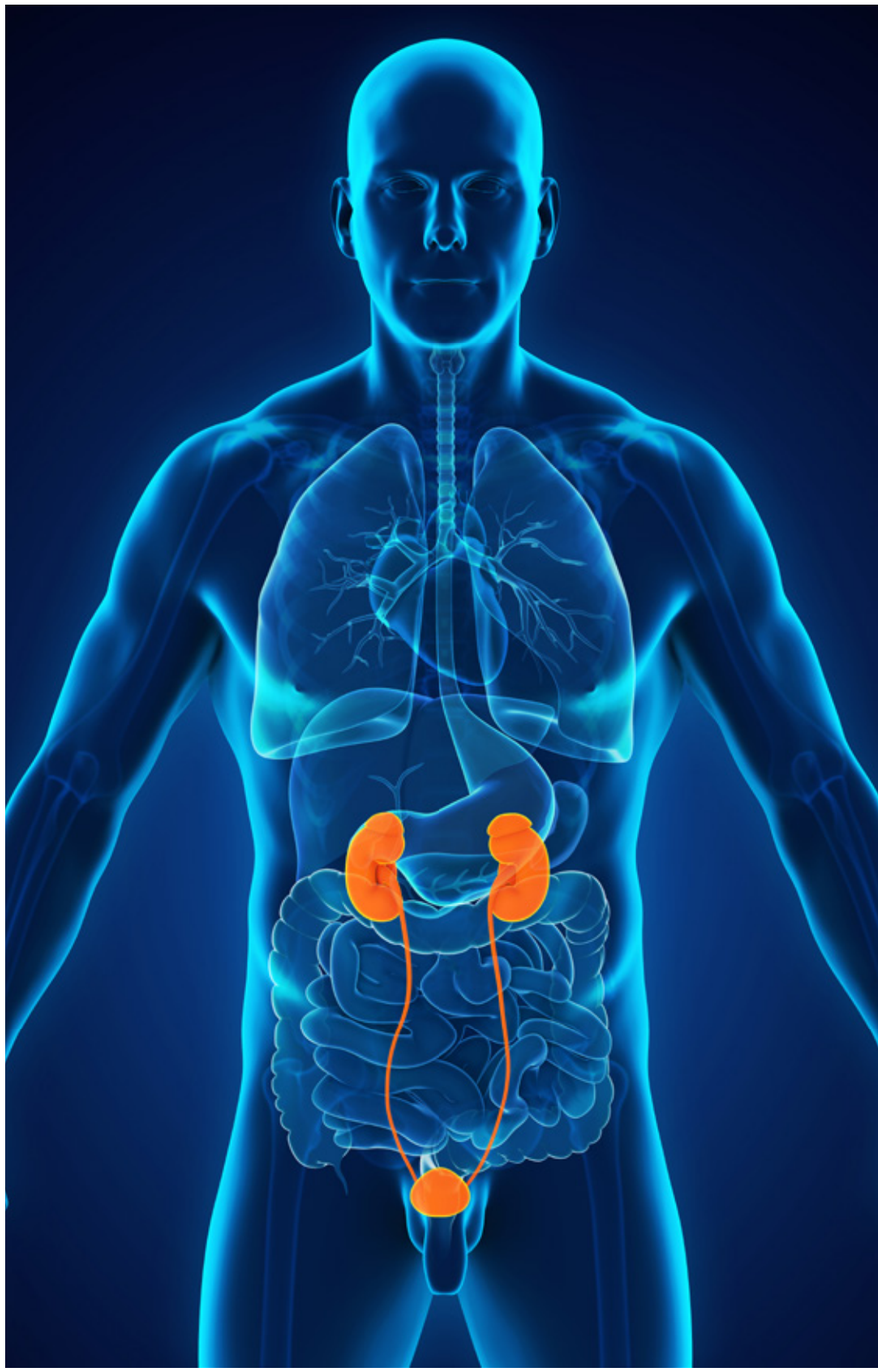
**Referanser**

1 Årsrapport Norsk Nyre Register. www.nephro.no

2 Wiebe C and Nickerson P. Human leukocyte antigen mismatch and precision medicine in transplantation. Curr Opin Organ Transplant 2018; 23: 500-505

3 Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going. Transplantation reviews 2017; 31: 10-17.

4 Rao NN and Coates PT. Cardiovascular disease after kidney transplantation. Seminars in Nephrology 2018; 38: 291-297.



# Dagens og fremtidens immunsuppresjon etter nyretransplantasjon

Etter en nyretransplantasjon er pasientene i dag avhengige av daglig livslang immunsuppresiv behandling. Økt forståelse av immunsystemet og bruk av immundempenede legemidler har gitt betydelig færre rejeksjonsepisoder. Vi omtaler rasjonale bak den immunosuppresive kombinasjonsbehandlingen som brukes i dag og gir noen tanker rundt fremtidige behandlingsalternativer.

Anna Varberg Reisæter, seksjonsoverlege PhD; Anders Åsberg, Professor ved Farmasøytisk institutt, UiO; Karsten Midtvedt, overlege PhD; alle Avdeling for Transplantasjonsmedisin, Seksjon for Nyremedisin, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Kontaktperson: Karsten Midtvedt, e-post: kmidtved@ous-hf.no

Anna Varberg Reisæter

Anders Åsberg

**Immunosuppresive behandlingsalternativer;**
Dagens immunosuppresive behandling har redusert antall rejeksjonsepisoder etter nyretransplantasjon til <10%, og 1-års graft- og pasientoverlevelse er nå >96%. Etter organtransplantasjon er det viktig å finne den kombinasjonen av medikamenter som gir pasienten adekvat immunsuppresjon, slik at resipienten unngår avstøtning og samtidig opplever minst mulig bivirkninger. Det kan være utfordrende da disse legemidlene induserer en rekke alvorlige bivirkninger allerede i terapeutiske doser. Det er utarbeidet behandlingsprotokoller (basert på kliniske studier) som gir grunnlag for valg av immunosuppresive legemiddelkombinasjoner og doseringsnivå i den initiale fasen. Terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM) er nødvendig for dosering av noen av legemidlene. I langtidsoppfølgingen tilstreber man en individualisering av behandlingen. Man har beveget seg bort fra «one-size fits all»-doseringer til såkalte «tailored» (skreddersydde) behandlingsalternativer. Målsetningen er å tilpasse den immunosuppresive behandlingen i en kombinasjon og på et lavest mulig nivå, og slik redusere risikoen for infeksjoner, kardiovaskulære hendelser, utvikling av malignitet og post-transplantasjon diabetes, uten avstøtning eller medikamentelt induserte bivirkninger. Over- eller underdoserer man de immundempende legemidlene, kan dette få fatale konsekvenser for resipienten. Denne balansegangen krever godt samarbeid med resipienten og bred erfaring med monitorering av de immundempende legemidlenes blodkonsentrasjoner og bivirkningsmønster.

I Norge lever i dag ca. 3800 pasienter med et fungerende nyretransplantat. Type immundempende behandling resipienten bruker avhenger i stor grad av når - i hvilken tids-æra - pasienten ble transplantert. Den første organtransplantasjonen i Norge var en nyretransplantasjon utført i 1956 på Rikshospitalet. Immunsuppresjonen bestod av helkropps radioaktiv bestråling og steroider. Nyren fungerte i 4 uker, og pasienten døde under en reoperasjon. Den første vellykkede transplantasjonen i Norge ble utført på Ullevål Sykehus i 1963. Graftet varte i 22 år, under immunsuppresjon med azatioprin og prednisolon. Kombinasjonen azatioprin/prednisolon var standardbehandling og eneste alternativ frem til 1983, da soppen fra Hardangervidda - ciklosporin A (Sandimmun®) - ble tatt i klinisk bruk. I 1993 ble FK506, takrolimus (Prograf®), tatt i bruk, og i 1999 kom mykofenolat mofetil (CellCept®) til Norge. I 2001 ble mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitorene (Sirolimus; Rapamycin®/everolimus; Certican®) og 2011 belatacept (Nulojix®) godkjent. Stadig kommer flere generika som skal være bioekvivalente, men dette er ikke alltid tilfelle, og siden «grensen» mellom over- og under-immunsuppresjon er så smal og utfallet av spesielt underimmunsuppresjon er så fatalt, har dette medført en restriktiv holdning til bruken av disse i Norge [1].

Det utføres nå årlig 250-300 nyretransplantasjoner ved Rikshospitalet, og graftoverlevelsen blir stadig bedre (Se fig.). Dette til tross for at man transplanterer flere såkalte immunologisk høyrisikopasienter (med kjente donor spesifikke antistoffer (DSA) og ABO-uforlikelige pasienter). I tillegg blir resipientene eldre, og det brukes organer fra stadig flere eldre avdøde givere (såkalte Expanded Criteria Donors; ECD). Noe av årsaken til at graft- og pasientoverlevelse allikevel forbedres er økt kunnskap og forståelse av hvordan den immunosuppresive behandlingen påvirker immunsystemet samt bedret immunosuppresiv monitorering..

**Induksjonsbehandling**
I forbindelse med selve transplantasjonen får alle pasientene induksjonsbehandling med metylprednisolon i.v. samt et spesifikt T- eller B-celle hemmende legemiddel avhengig av pasientens immunologiske risikoprofil. Ved standard immunologisk risiko uten donorspesifikke HLA antistoffer eller blodtype uforlik, gis i.v. basiliximab (Simulect®). Basiliximab påvirker T-celleproliferasjon (et viktig steg i den cellulære immunresponsen involvert i organrejeksjon) ved å blokkere interleukin-2 (IL-2) reseptoren. Effekten vedvarer 20-35 dager. Ved immunologisk intermediær risiko (dvs. påvisninga av antistoffer mot HLA, men ikke donorspesifikke antistoffer) benyttes i.v. anti-thymocytt globulin (ATG, Thymoglobuline®) som induksjon. ATG virker hovedsakelig ved komplementavhengig lyse (CDC) av en rekke sirkulerende T-celler. [2]. Den immunologiske effekten vedvarer i måneder. Hos pasienter med kjent DSA eller ved høye antistofftiter gis kombinasjonen av rituximab (MabThera®), basiliximab og humant immunglobulin som induksjon. Rituximab medierer B-celle lysering. Effekten kan vedvare i år. Transplantasjon med blodtype uforlik har også økt immunologisk risiko og egen protokoll. Det er viktig å ha kunnskap om induksjonsbehandlingen da medikamentene påvirker pasientens immunsystem i måneder og år etter selve transplantasjonen.

**Vedlikeholdsbehandling**
Etter en organtransplantasjon trenger pasienten livslang peroral immunosuppresiv behandling for å motvirke organavstøtning. Målet er hele tiden å finne den optimale kombinasjon med få/ingen bivirkninger som gir lang pasient- og graftoverlevelse. Individuell doseringen er en utfordrende balansegang mellom for lite (fare for rejeksjon) og for mye immundemping (bivirkninger/infeksjon/malignitet). Doseringen av de fleste immunosuppresive medikamenter justeres ved TDM.

Standardbehandling på transplantasjonstidspunktet er i dag en kombinasjon av prednisolon, takrolimus og mykofenolat. Denne behandlingen velges uavhengig av immunologisk risikoprofil, men «terapeutisk vindu» justeres opp ved økt risiko.

**Tabell 1. Oversikt over de immunsuppresiva som er i daglig bruk av nyretransplanterte pasienter i Norge.**

| | |
|---|---|
| **1. Kalsineurinhemmere (CNI)** | **4. Kostimulasjonsblokkade** |
| Ciclosporin A (Sandimmun Neoral®) * # | Belatacept (Nulojix®) # |
| Takrolimus (Prograf, Advagraf, Envarsus)* # | |
| **2. Glukokortikoider** | **5. Immunglobuliner** |
| Metylprednisolon (Solu-Medrol) # | **IL-reseptor antistoff** |
| Prednisolon | Basiliximab (Simulect) # |
| **3. Proliferasjonshemmere** | **T-celle antistoff** |
| **Mykofenolsyre** | Thymoglobulin (ATG)# |
| Mykofenolat mofetil (CellCept) *# | **B-celle antistoff** |
| Mykofenolat natrium (Myfortic) * | Rituximab (MabThera)# |
| **mTOR-hemmere** | **IVIG (Polyklonalt humant immunglobulin)#** |
| Sirolimus (Rapamune) * | |
| Everolimus (Certican) * | |
| **Azatioprin (Imurel) *#** | |

Medikamentene brukes i forskjellige kombinasjoner
*; tilgjengelig therapeutic drug monitoring (TDM). #; tilgjengelig i.v.

Prednisolon
Prednisolon startes på transplantasjonstidspunktet og trappes ned til 5 mg (anbefalt vedlikeholdsbehandling). Bivirkningene er velkjente. Vi mener at risikoen ved bruk av 5 mg daglig er marginal og effekten oppveier bivirkningene.

Kalsineurinhemmere: takrolimus og ciklosporin
Ved nyretransplantasjon betraktes kalsineurinhemmere (CNI) som det viktigste immunosuppresive medikamentet. Dette er T-celle spesifikke medikamenter som hindrer celleaktivering. CNI undertrykker ikke hematopoesen og har ingen effekt på fagocytterende cellers funksjon.

En stor utfordring med CNI etter nyretransplantasjon er nyretoksisitet. Årsaken er fortsatt omdiskutert, men involverer både en akutt, og sannsynligvis reversibel hemodynamisk effekt, og en (etter hvert) irreversibel fibrosedannelse. I tillegg gir disse legemidlene ofte hypertensjon, hyperlipedimi, økt kreftfare og post-transplantasjons diabetes mellitus (PTDM).

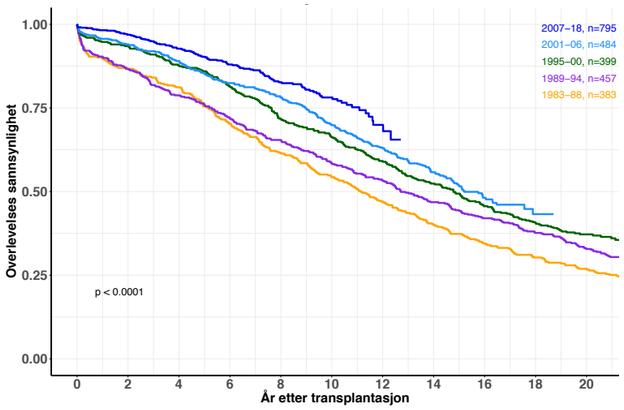
Mykofenolat
Mykofenolat er tilgjengelig som en inaktivt prodrug, mykofenolatmofetil (CellCept®) og som enterodrasjert mykofenolatnatrium (Myfortic®). Mykofenolat påvirker celler som er i rask deling (stort behov for puriner) og spesifikt T-og B- lymfocytter som er avhengig av de novo purin syntese.

Utfordringene med bruk av mykofenolat er knyttet til effekten på spesielt hurtigdelende celler i benmarg (benmargshemming) og på GI-traktus (diare). Ca. 15-20 % av pasienten utvikler diare – uten at det er noen prinsipiell forskjell på de to medikamentene (CellCept®, Myfortic®). Årsak til diaréen kan være utfordrende å diagnostisere riktig og behandle [3]. Ofte leder det til dosejusteringer, som igjen øker faren for avstøtning/grafttap.

Mammalian Target of Rapamycin
mTOR inhibitorene/proliferasjonshemmerne er ikke nyretoksiske og ble primært utviklet som et alternativ for å erstatte de nyretoksiske CNI:ene. Sirolimus (Rapamune®) og everolimus (Certican®) har felles virkningsmekanisme og gir nedsatt celleproliferasjon og hemmet aktivering av T- og B-celler.

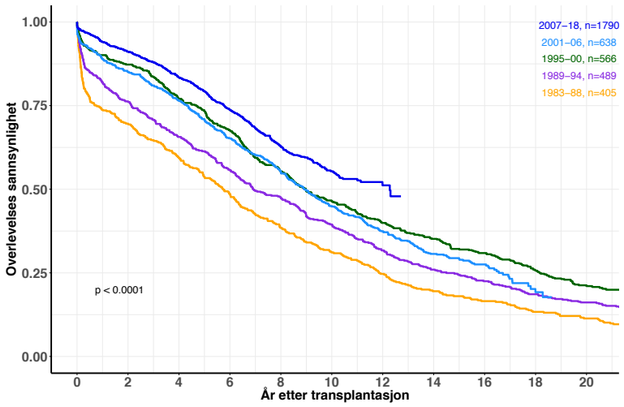
mTOR-inhibitorene er noe mindre potente enn CNI. Brukt fra transplantasjonstidspunktet (i kombinasjon med mykofenolat) medfører dette noe høyere rejeksjonsinsidens. I tillegg virker de hemmende på sårtilhelningen, og man har derfor vært tilbakeholdne med å bruke disse medikamentene ved transplantasjonstidspunktet. Andre utfordringer er bl.a. en betydelig hyperlipidemi, kjemisk pneumonitt, aftøs stomatitt som oftest er behandlingsrefraktær, akne samt proteinuri/ødemtendens [4]. Ca. 30 % av pasientene får bivirkninger i så alvorlig grad at de må slutte med medikamentet.

Kostimulasjonsblokkade
Belatacept (Nulojix®) ble også utviklet for å erstatte CNI og gi en mindre nyretoksisk behandling. Medikamentet gis i.v. 1 gang/mnd og doseres etter kroppsvekt. Belatacept hindrer T-celle immunaktivering. Studier har vist gode langtidsresultater med




**Graftoverlevelse, levende giver.** Norge 1983–2018

Figur 1. Kaplan-Meier analyse av graftoverlevelse etter første nyretransplantasjon hos norske resipienter av nyre fra levende giver i ulike tidsperioder fra 1983 til 2018. Totalt 2.518 pasienter i perioden. Sensureringsdato 23.09.2019.




**Graftoverlevelse, avdød giver.** Norge 1983–2018

Figur 2. Kaplan-Meier analyse av graftoverlevelse etter første nyretransplantasjon hos norske resipienter av nyre fra avdød giver i ulike tidsperioder fra 1983 til 2018. Totalt 3.888 pasienter i perioden. Sensureringsdato 23.09.2019.

mindre bivirkninger enn dagens CNI-baserte regime. Utfordringene har vært at ca. 20% av pasienter utviklet rejeksjon i den tidlige fasen – også alvorlige – vs. 7% i ciklosporin-armen. De som fortsatte behandling med belatacept hadde imidlertid signifikant bedre GFR ved 6 mnd som holdt seg (og faktisk bedret seg) ved 7 års oppfølging [5]. Resultatene må tolkes med stor forsiktighet, og det har vært kritikk av studiedesignet. Så langt er det heller ikke utført gode sammenlignende studier med dagens primære hovedbehandling; lavdose takrolimus/mykofenolat/prednisolon vs. belatcept. I tillegg ble det i de opprinnelige studiene heller ikke inkludert immunologisk intermediær-/høyrisiko pasienter. For å redusere faren for utvikling av post-transplantasjons lymfom (PTLD) må pasienter som skal behandles med belatacept være EBV IgG positive. [6, 7]. Grunnet begrenset tilgang (produksjonsutfordringer) gjennom mange år samt at medikamentet må gis i.v. på sykehus og belastes sykehusbudsjettet (ca. 65.000 NOK/år/pasient) har belatacept så langt ikke fått noen stor utbredelse i Norge.

## Azatioprin

I tillegg til overnevnte medikamenter brukes fortsatt azatioprin (Imurel®) av de fleste pasienter transplantert før 1999, da oftest i kombinasjon med ciklosporin. For pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom/ulcerøs kolitt) og for pasienter som får GI bivirkninger av mykofenolat er fortsatt azatioprin et alternativ. Transplanterte kvinner som ønsker å bli gravide bytter mykofenolat til azatioprin, da mykofenolat gir høy risiko for misdannelser hos barnet. Azatioprin blir da brukt i kombinasjon med tacrolimus eller ciklosporin.

## Kombinasjoner

De fleste pasienter blir oftest værende på det medikamentelle regiment de startet med på transplantasjonstidspunktet som i dag vil si prednisolon, takrolimus og mykofenolat. Dette fordi bivirkningene oftest er lite dominerende/«er til å leve med». Etter en vellykket transplantasjon foretrekkes trygghet fremfor risiko for nye bivirkninger og rejeksjon, som skifte av immunsuppresjon kan medføre. Man følger en protokoll som gir en noe kraftigere immunsuppresjon i tiden umiddelbart etter transplantasjon når risikoen for avstøtning er størst, og deretter nedtrapping til lavere nivåer utover i forløpet. Men vi har ikke noen god biomarkør for å bestemme om pasientene er tilstrekkelig immunsupprimert og for å være på den «sikre siden» vil vedlikeholdsnivået nødvendigvis være litt høyere enn nødvendig hos de fleste pasienter. Oppstår det komplikasjoner eller alvorlige bivirkninger vil man vurdere endring av regime. Et eksempel er at hvis pasienten bruker mTOR hemmere (da i kombinasjon med mykofenolat) tidlig etter transplantasjonen er risikoen for visse type virusinfeksjoner sannsynligvis redusert. BK-virus infiserer urotel og kan bli aktivert ved immunsuppresjon etter transplantasjon. BK-virus assosiert nefritt kan lede til tap av graft funksjon [8, 9]. Det finnes per i dag ingen effektiv antiviral behandling mot BK-viruset, så behandlingen er reduksjon av den totale immunosuppresive byrden med økt fare for rejeksjon. Nytten av å bytte til et mTOR basert regime ved pågående virusinfeksjon er ikke dokumentert, men pga. manglende behandlingsalternativer blir dette ofte prøvd. Et annet eksempel er å utnytte den antiproliferative effekten til mTOR hemmere da den har vist seg å ha noe effekt på visse krefttyper. Derfor vurderes alltid bytte til mTOR hemmere hvis pasienten har hatt kreft tidligere i livet (før transplantasjon) eller hvis pasienten utvikler kreft etter transplantasjonen. Effekten av dette er også omdiskutert og også her vil faren for avstøtning alltid være tilstede.

## Fremtidens immunsuppresjon

De siste 10-15 årene har det vært utført flere store fase 2 mulitisenter studier på nyretransplanterte med forskjellige immunosuppresive medikamenter uten at noen av medikamentene har blitt godkjent. Oftest har slike studier non-inferior design og komparatorarmen er alltid CNI-basert. Manglende godkjenning skyldes uventede bivirkninger eller økt rejeksjonsinsidens/manglende bedring i GFR.

Pasienter med nyresvikt har økt risiko for hjerte-kar sykdom. For å bedre langtidsoverlevelse etter nyretransplantasjon har det vært økt fokus på behandling av kjente risikofaktorer som hypertensjon, hyperlipidemi og post transplantasjon diabetes mellitus. Det har også vært særlig fokus på å redusere CNI doser på grunn av CNI nefrotoksisitet og ugunstig kardiovaskulær profil. Dagens «terapeutiske vinduer» for CNI er betydelig lavere nå enn for 10-15 år siden [10, 11]. Det er imidlertid relativ dårlig korrelasjon mellom trough/C0 (måling av blodkonsentrasjon medikamentfastende på morgenen), som brukes ved dagens TDM, og total eksponering (area under the curve –AUC) samt stor interindividuell variabilitet. Studier har vist at 12-timers AUC-målinger kan bedre resultatene ytterligere.

Måling av 12-timers farmakokinetikk i en klinisk hverdag er imidlertid tidkrevende, kostbart og ikke praktisk gjennomførbart. Ved Rikshospitalet har vi derfor sett på mulighetene for «hjemmetakning» av blodprøve for måling av takrolimus konsentrasjon. Ved bruk av såkalt Volumetric Absoptive Microsampling (VAMS®) teknologi har vi gjennomført prosjekter der pasientene tar takrolimus prøven hjemme på lignende måte som ved å ta blodsukker [12]. (*https://ekspertsykehusetblog.wordpress.com/2018/12/12/nyretransplanterte-sparer-tid-ved-a-ta-blodprover-hjemme/*)

Vi har også utviklet en databasert takrolimus modell der man kun trenger 3 konsentrasjonsmålinger for å kunne predikere takrolimus AUC [13, 14]. Ved å bruke hjemmebasert blodprøvetaking, en databasert takrolimus model og en App vi har utviklet, TusenTac®, vil det være praktisk gjennomførbart å bruke mini-AUC i en klinisk hverdag.

## Anti-CD40 –antistoff (kostimulasjonsblokkade)

Videreutvikling av kostimulasjonsblokkerende medikamenter har vært i fokus fordi man initialt trodde dette kunne indusere toleranse. Hvis kroppens immunsystem istedenfor å «angripe» det nye organet tolererte det, ville man kunnet unngå å bruke immunsuppresjon i langtidsforløpet og dermed redusert bivirkninger og langtidskomplikasjoner. Per i dag har dette kun vært mulig ved å samtidige utføre en benmargstransplantasjon fra samme donor. Utfordringene har da bl.a. vært toksisk effekt av prekondisjoneringen før benmargstransplantasjon og utvikling av graft-versus-host disease [15].

For tiden er det store forventninger til et nytt kostimulasjons blokkerende immundempende legemiddel - CFZ533 (iscalimab). Det gir angivelig en mer «spesifikk» kostimulasjons blokkerende effekt enn belatacept. Håpet er at pasientene kan greie seg med dette medikamentet alene (uten mykofenolat/prednisolon) og medikamentet settes s.c. av pasienten selv. Det foregår en stor multisenterstudie (CIRRUS1) som skal inkludere 350 pasienter som skal følges i 1 år. Preliminære resultater forventes først i 2021-2022.

## Nyretransplantert pasient i møte med norsk helsevesen

Alle organtransplanterte pasienter har immunhemmende behandling som medfører økt infeksjonsrisiko og økt risiko for kreft. Nyretransplanterte pasienter har høy kardiovaskulær risiko og oftest redusert nyrefunksjon.

Når en nyretransplantert pasient blir innlagt på sykehus, må en tenke på immunnosuppresive medikamenter så fort pasienten er stabilisert og akutt behandling er iverksatt. Unngå å hoppe over doser og om nødvendig må pasienten få medisiner på sonde eller i.v. Ved spørsmål om dosering konferer med nefrolog eller kontakt Avdeling for transplantasjonsmedisin, OUS. RH. Mål medikament konsentrasjoner som null-verdier (Tabell 1). Doser andre medikamenter ut fra estimert GFR og husk å undersøke om det er interaksjoner, særlig med ciklosporin og takrolimus. Om mulig unngå nefrotoksiske medikamenter.

Det er ingen nyrer å miste – ta kontakt og spør dersom du er usikker.

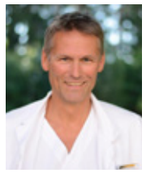
**Referanser**

1. Robertsen I, Asberg A, Ingero AO, Vethe NT, Bremer S, Bergan S, et al. Use of generic tacrolimus in elderly renal transplant recipients: precaution is needed. Transplantation. 2015; 99(3):528-32.
2. Midtvedt K, Fauchald P, Lien B, Hartmann A, Albrechtsen D, Bjørkely BL, et al. Individualized T cell monitored administration of ATG versus OKT3 in steroid-resistant kidney graft rejection. Clin Transplant. 2003; 17(1):69-74.
3. Maes B, Hadaya K, de Moor B, Cambier P, Peeters P, de Meester J, et al. Severe diarrhea in renal transplant patients: results of the DIDACT study. Am J Transplant. 2006; 6(6):1466-72.
4. Holdaas H, Rostaing L, Seron D, Cole E, Chapman J, Fellstrom B, et al. Conversion of long-term kidney transplant recipients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: a randomized, multicenter, 24-month study. Transplantation. 2011; 92(4):410-8.
5. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaite L, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. N Engl J Med. 2016; 374(4):333-43.
6. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Belatacept for kidney transplant recipients. The Cochrane database of systematic reviews. 2014; (11):CD010699.
7. Martin ST, Powell JT, Patel M, Tsapepas D. Risk of post-transplant lymphoproliferative disorder associated with use of belatacept. Am J Health Syst Pharm. 2013; 70(22):1977-83.
8. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, McMullan C, Gabardi S, et al. CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2017; 12(8):1321-36.
9. Pascual J, Royuela A, Fernandez AM, Herrero I, Delgado JF, Sole A, et al. Role of mTOR inhibitors for the control of viral infection in solid organ transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2016; 18(6):819-31.
10. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med. 2007; 357(25):2562-75.
11. Storset E, Asberg A, Hartmann A, Reisaeter AV, Holdaas H, Skauby M, et al. Low-target tacrolimus in de novo standard risk renal transplant recipients: A single-centre experience. Nephrology. 2016; 21(10):821-7.
12. Vethe N, Gustavsen MT, Midtvedt K, Lauritsen M, Andersen A, Åsberg A, et al. Tacrolimus can be reliably measured with volumetric absorptive capillary microsampling throughout the dose interval in renal transplant recipients. Ther Drug Monit. 2019; ePUB:doi: 10.1097/FTD.0000000000000655.
13. Størset E, Åsberg A, Skauby M, Neely M, Bergan S, Bremer S, et al. Improved Tacrolimus Target Concentration Achievement Using Computerized Dosing in Renal Transplant Recipients-A Prospective, Randomized Study. Transplantation. 2015; 99(10):2158-66.
14. Gustavsen MT, Midtvedt K, Vethe N, Robertsen I, Bergan S, Åsberg A. Tacrolimus area under the concentration versus time curve monitoring, using home-based volumetric absorptive capillary microsampling. Ther Drug Monit. 2019:in press.
15. Eder M, Schwarz C, Kammer M, Jacobsen N, Stavroula ML, Cowan MJ, et al. Allograft and patient survival after sequential HSCT and kidney transplantation from the same donor-A multi-center analysis. Am J Transplant. 2019; 19(2):475-87.

# Dialyse eller transplantasjon – hva er best for pasienten med nyresvikt?

Pasienter med avansert nyresvikt har to alternativer for nyreerstattende behandling: Dialyse eller nyretransplantasjon. Dersom pasienten vurderes medisinsk egnet, er det allment akseptert at transplantasjon gir best resultat både med tanke på livskvalitet og langtidsoverlevelse. Vi vil gjennomgå eksisterende dokumentasjon som beskriver gevinster pasientene kan forvente ved å velge transplantasjon sammenlignet med å forbli i dialyse.

Kristian Heldal, overlege Phd, Kjersti Lønning, sykepleier PhD, Karsten Midtvedt, overlege PhD; alle Avdeling for Transplantasjonsmedisin, Seksjon for Nyremedisin, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Kontaktperson: Kristian Heldal, e-post: *hkri@ous-hf.no; kri-held@online.no*



Kristian Heldal

## Behandlingsalternativer ved avansert nyresvikt

Pasienter med avansert nyresvikt (ESRD = End Stage Renal Disease) har i utgangspunktet tre alternative behandlingsformer: Dialyse, nyretransplantasjon eller konservativ medisinsk behandling. Dialyse og transplantasjon omtales som «nyreerstattende behandling». Konservativ behandling med fokus på symptomlindring er aktuelt for pasienter som av medisinske eller andre årsaker vurderes som uegnede for dialyse eller nyretransplantasjon. Disse pasientene er oftest eldre og har uttalt komorbiditet som kan komplisere behandlingen eller medføre betydelig redusert levetid.

En pasient som er kandidat for nyreerstattende behandling, vil etter grundig informasjon og i samråd med et tverrfaglig team bestående av nyrelege og andre yrkesgrupper som sykepleiere og sosionom, bestemme seg for om det skal startes utredning med tanke på nyretransplantasjon eller om man ønsker dialysebehandling. Dersom transplantasjon er aktuelt blir pasienten utredet etter en standardisert nasjonal protokoll (*www.nephro.no*) for å avklare om det foreligger kontraindikasjoner. Når utredningen er gjennomført blir den validert og en eventuell endelig godkjenning av pasienten som transplantasjonskandidat blir gjort på et tverrfaglig møte på Rikshospitalet («Nyremøtet»). Pasienter som ikke er funnet egnet for transplantasjon samt pasienter som trenger det i påvente av transplantasjon, får tilbud om dialysebehandling. Dialysebehandlingen kan gjennomføres på sykehus (hemodialyse) eller hjemme hos pasienten (hemodialyse eller peritoneal dialyse). Valg av dialysemodalitet gjøres også i samråd mellom pasienten og behandlingsteamet.

I prosessen som leder opp mot en beslutning om valg av behandling er det viktig at helsepersonellet som har ansvar for pasienten har tilgang til oppdatert kunnskap om gevinster ved de forskjellige alternativene, og i denne oversikten tar vi sikte på å gjennomgå noe av den kunnskapen som eksisterer.

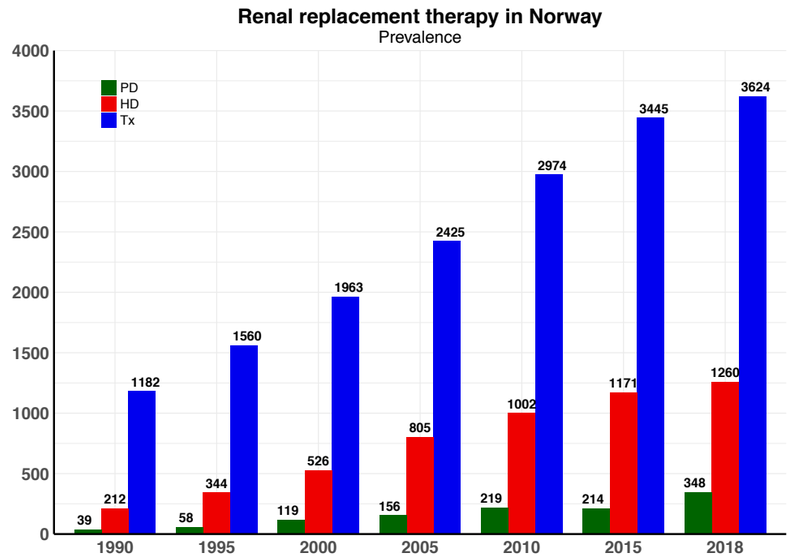
## Overlevelse

I den umiddelbare post-operative fasen etter nyretransplantasjon er risikoen for å dø høyere enn om pasienten hadde fortsatt sin vanlige dialysebehandling. Dette skyldes komplikasjoner knyttet til det kirurgiske inngrepet og den immunosuppressive behandlingen. I sin mye siterte artikkel fra 1999 sammenlignet Wolfe og medarbeidere dødelighet og overlevelse mellom dialysepasienter på venteliste og pasienter etter transplantasjon. Datamaterialet omfattet 46 164 dialysepasienter på venteliste hvorav ca. halvparten ble transplantert mellom 1991 og 1997. I denne studien fant man at relativ risiko (RR) for å dø i løpet av de første to ukene etter transplantasjonen var 2,8 ganger høyere enn for dialysepasienter som forble på venteliste, mens den etter 18 måneder var betydelig lavere (RR 0,32, 95 % CI 0,30-0,35; P < 0,001) (1).

I studien til Wolfe var majoriteten av pasientene mellom 40 og 60 år og pasienter over 70 år var ekskludert. Hvorvidt den samme overlevelsesgevinsten gjaldt for eldre pasienter var derfor fortsatt uavklart. I 2007 publiserte Rao og medarbeidere en studie basert på 5667 amerikanske pasienter over 70 år som sto på venteliste for nyretransplantasjon (2). Mens Wolfe fant at risikoen for å dø var lik for transplantasjon og venteliste i dialyse 106 dager etter transplantasjonen, fant Rao at dette tidspunktet for de eldste var 125 dager. Også tiden til lik kumulativ overlevelse var høyreforskjøvet for de eldste; 244 dager (Wolfe) mot ca. 1,75 år (Rao). Konklusjonen var likevel at nyretransplantasjon gir bedre overlevelse enn dialyse, også for pasienter som er eldre enn 70 år. Vi har senere beskrevet lignende resultater for norske pasienter (3). Tilsvarende gevinster er også beskrevet for flere andre subpopulasjoner som overvektige (4), tidligere transplanterte (5, 6) og pasienter som får nyre fra eldre og/eller marginale givere (7, 8).





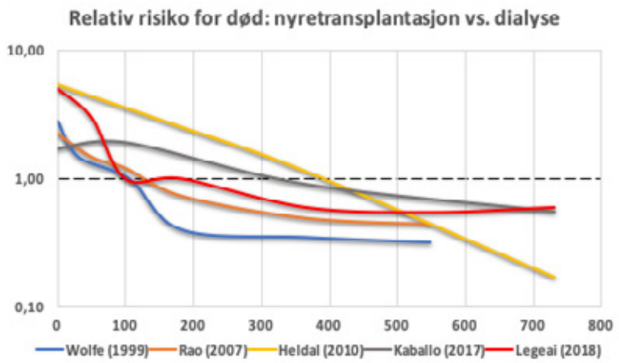



Figur 1. Prevalensen av nyreerstattende behandling i Norge har firedoblet seg i perioden 1990-2018. Ved utgangen av 2018 mottok totalt 6054 pasienter nyreerstattende behandling, 70 % av dem hadde et fungerende nyretransplantat.

Studiene som beskriver overlevelsesgevinstene for transplantasjon sammenlignet med dialyse baserer seg i stor grad på data fra pasienter som er behandlet for mer enn 10 år siden. I vår studie av eldre pasienter, fant vi at pasienter som var transplantert før år 2000 ikke hadde noen overlevelsesgevinst etter transplantasjon sammenlignet med dialysebehandling (3). Gevinsten kom etter år 2000 som et resultat av mer effektiv immunsuppresjon og dermed lavere forekomst av akutte rejeksjoner (9). Data fra norsk nyreregister viser at dersom man sammenligner overlevelsen etter nyretransplantasjon mellom 5-års perioder, har overlevelsen bedret seg hele tiden. Hva om det samme har skjedd for pasienter i dialysebehandling? Dersom overlevelsen i dialyse har bedret seg mer enn overlevelsen etter transplantasjon kan gevinsten bli mindre, og for enkelte grupper kanskje så liten at den ikke kan tillegges noen betydning. Et par nyere studier kan tyde på at dette faktisk er tilfelle. I en studie fra Irland som omfattet 1157 pasienter på venteliste og 990 pasienter som ble transplantert med nyre fra avdød giver, fant Kaballo og medarbeidere at tidspunktet for lik overlevelse var forskjøvet til nærmere et år etter transplantasjonen (10), mens Legeai og medarbeidere ikke fant noen sikker overlevelsesgevinst tre år etter transplantasjon for pasienter over 70 år (11). En sammenstilling av relativ risiko for død slik det er vist i de refererte studiene er illustrert i Figur 1. Det er mulig at bedre forebyggende kardiovaskulær behandling samt mer aggressiv behandling av akutte koronarhendelser, i tillegg til bedre dialysebehandling generelt, har bidratt til at prognosen for dialysepasienter er bedret, men det gjenstår å vise dette i flere og større studier. I tillegg må en også være oppmerksom på at en stadig mer liberal holdning til å sette skrøpelige pasienter på venteliste for transplantasjon kan bidra til dårligere resultater *etter* transplantasjon da denne gruppen pasienter kan forventes å ha høyere overdødelighet etter transplantasjonen sammenlignet med å fortsette dialysebehandling.

## Faktorer som påvirker overlevelsen etter nyretransplantasjon

Grunnet mangel på organer for transplantasjon øker ventelistene, også i Norge. Økende ventelister medfører et enda tydeligere krav om å utnytte de tilgjengelige organene optimalt. For å oppnå dette må vi forsøke å forbedre utvelgelseskriteriene for hvem som skal få tilbud om transplantasjon. For å unngå å transplantere pasienter med uakseptabel risiko følger vi i Norge en standardisert utredningsprotokoll. Det vil sjelden være kontroversielt å tilby transplantasjon til yngre og middelaldrende pasienter som bortsett fra nyresykdommen har lite komorbiditet. Utfordringen kommer når ventetiden blir på mange år og det blir stilt spørsmål om utvelgelse av hvem som skal få organ. Skal eldre pasienter med kort forventet levetid, eller pasienter med flere komorbide tilstander inkludert pasienter med sykelig overvekt, settes på venteliste på lik linje med yngre pasienter? I Norge har vi ingen formell øvre aldersgrense for nyretransplantasjon. Er man medisinsk klarert blir en også i de aller fleste tilfellene akseptert for å bli satt på ventelisten. Det er imidlertid vist at økt komorbiditet målt ved hjelp av forskjellige indekser er assosiert med økt dødelighet og risiko for komplikasjoner etter transplantasjon (12-14). Det er per i dag ikke etablert noen absolutt grense for når man eventuelt skal avslå pasienter for transplantasjon på bakgrunn av komorbiditet. I en studie av norske nyreresipienter eldre enn 55 år fant Hausken og




Figur 2. Sammenstilling fra publiserte studier av risiko for død etter nyretransplantasjon sammenlignet med risiko for død ved å forbli på venteliste i dialyse. X-aksen angir dager etter transplantasjon. Alle studiene viser økt risiko for å dø den første perioden etter transplantasjon. Rao (2007), Heldal (2010) og Legeai (2018) omfatter kun pasienter > 70 år. Figuren er utarbeidet fra data og/eller figurer fra publikasjonene og må således tolkes som en illustrasjon

medarbeidere at pasienter som med Liu komorbiditetsskår (15) over 7 hadde betydelig økt risiko (OR 5,08 95% CI 1,89-13,66) for langvarig (> 24t) innleggelse på intensivavdeling etter transplantasjon og også klart redusert overlevelse sammenlignet med pasienter som hadde komorbiditetsskår < 3 (12). I de fleste situasjoner vil man, selv om man ikke har noen absolutt grense for alder eller grad av samlet komorbiditet, ta hensyn til disse faktorene i risikovurderingen av transplantasjonskandidater. En variabel som kompliserer utvelgelsen er at tid i dialyse før transplantasjonen er vist å påvirke overlevelsen etter transplantasjon og med økende ventelister vil dette påvirke langtidsresultatene.

## Helserelatert livskvalitet

I tillegg til hvor lenge pasientene kan leve er det også viktig hvor godt de lever, uavhengig av behandlingsmodalitet. Av den grunn har evaluering av helserelatert livskvalitet blitt en stadig viktigere del av kliniske studier. De første studiene som beskrev helserelatert livskvalitet etter nyretransplantasjon var tverrsnittstudier som sammenlignet livskvaliteten mellom to forskjellige kohorter; transplanterte og dialysepasienter (16, 17). Man konkluderte med at transplanterte hadde bedre livskvalitet enn dialysepasienter, men antall inkluderte pasienter var lavt og gruppene var i liten grad sammenlignbare. De senere årene er det publisert noen longitudinelle studier som har sammenlignet helserelatert livskvalitet før og etter transplantasjon (18-21). I enkelte av disse studiene har man benyttet serielle målinger slik at man har kunnet vise hvordan den helserelaterte livskvaliteten forandrer seg over tid. Også de longitudinelle studiene konkluderer med at den helserelaterte livskvaliteten bedres etter transplantasjon og dette gjelder både for barn (22), voksne pasienter (21), eldre (19, 20) og skrøpelige (23). Men siden alle studiene bygger på data fra pasienter som allerede er medisinsk klarert for transplantasjon, er det viktig å være klar over at pasienten må være «frisk nok» til å kunne bli transplantert for å kunne forvente en bedring av livskvaliteten etter transplantasjon!

Et interessant spørsmål er om helserelatert livskvalitet før transplantasjon er assosiert med overlevelse etter transplantasjon. Von der Lippe og medarbeidere beskrev i et norsk materiale at pasienter som skåret lavt på dimensjonen «fysisk funksjon» mens de var i dialyse, hadde dårligere overlevelse fra ca. fem år etter transplantasjonen sammenlignet med de som skåret høyere (18). De beskrev også bedre overlevelse for pasienter som etter transplantasjon hadde forbedret skår for dimensjonene «symptomer» og «effekt av nyresykdommen».

## Egenopplevd helse/kvalitetsjusterte leveår

I helseøkonomiske analyser beregner man gjerne kvalitetsjusterte leveår (QALY) der man både tar hensyn til pasientenes egenopplevde helse og overlevelse. Vi har nylig publisert data som viser at eldre pasienter, til tross for at overlevelsen etter transplantasjon er dårligere det første året sammenlignet med dialyse, oppnår høyere egenopplevd helse og kvalitetsjusterte leveår allerede det første året etter transplantasjonen (24).

## Hvordan øke tilgangen på organer?

I tillegg til å redusere antall pasienter på venteliste ved hjelp av bedre utvelgelseskriterier, vil et øket antall organer som kan benyttes til transplantasjon medføre kortere ventelister. Økt bruk av levende givere kan bidra til dette. Norge var på 80-og 90- tallet et internasjonalt ledende foregangsland for bruk av levende givere og i mange år var ca. 40 % av transplantasjonene fra levende giver. Så sank antall levende givere dramatisk og et par år var andelen så lav som 20 %. Årsakene til dette er ikke sikkert avklart. En periode hadde vi gjennomsnittlig ventetid for transplantasjon med nyre fra avdød giver på bare 8-9 måneder. Det å bruke tid og resurser på utredning av eventuelt mulig levende giver ble da muligens nedprioritert. Så ble det økt oppmerksomhet rundt langtidsprognosen for levende givere etter at Mjøen og medarbeidere påviste noe økt langsiktig (> 15år) relativ risiko for død og ESRD blant donorer sammenlignet med en matchet normalbefolkning (25). Det er i den forbindelse viktig å være klar over at den absolutte risikoen er svært lav. Studien førte til at kravene til en potensiell levende giver i Norge ble endret.

Antall levende givere kan også økes ved at man etablerer utvekslingsprogrammer der et uforlikelig (ABO, PRA/DSA) par kan «bytte donor» med et annet uforlikelig par. Slike programmer er etablert med stor suksess i flere transplantasjonsprogrammer, inkludert Scandiatransplant (26, 27). De første slike transplantasjoner i regi av Scandiatransplant ble gjennomført i mars 2019, men Norge har foreløpig ikke fått anledning til å delta på grunn av personvernhensyn ved Oslo Universitetssykehus.

Antall organer fra avdøde givere kan økes ved at man aksepterer organer av ikke-optimal kvalitet, såkalte «Expanded criteria donors (ECD)» (28). Her har vi hatt en meget liberal praksis i mange år og har blant annet transplantert nyrer fra en avdød giver på 90 år med godt resultat (29). I en spansk studie publisert i 2016 fant forfatterne at resipienter av nyrer fra donorer som var eldre enn 75 år hadde klart bedre overlevelse enn man skulle forventet dersom de hadde fortsatt i dialyse (7). Utfallet av transplantasjon med ECD organer kan også forbedres ved at det benyttes en maskin som perfunderer/pumper organet (30) mens det transporteres/venter på å bli transplantert. De senere årene har det også blitt utført stadig flere donasjoner internasjonalt fra donorer med permanent sirkulasjonsstans («controlled donation after circulatory death, cDCD) med svært gode resultater. Denne praksisen ble innført ved Oslo Universitetssykehus i 2016 etter en vellykket prosjektperiode (31, 32) og etterfølgende begrenset metodevurdering. Praksisen ble imidlertid stoppet i desember 2017 da Folkehelseinstituttet fikk i oppdrag av Bestillerforum RHF gjennom Nye Metoder å gjennomføre en fullstendig metodevurdering der man tar hensyn til juridiske, etiske og medisinske forhold i tillegg til effekt og sikkerhet. Metodevurderingen forventes ferdigstilt i løpet av høsten 2019 og dersom den konkluderer med at metoden kan innføres kan det bidra til økt tilgang på donororganer.

## Konklusjon

Ut fra eksisterende litteratur er det dokumentert at nyretransplantasjon gir bedre overlevelse og økt livskvalitet til pasienter som tilfredsstiller de etablerte medisinske kriteriene. Den viktigste begrensende faktoren er tilgang på organer. Det er imidlertid også viktig å være klar over at pasienter som ikke kan transplanteres i mange tilfeller kan få et godt og langt liv med tilpasset dialysebehandling, aller best i eller nær hjemmet.


**Referanser**

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. NEnglJMed. 1999;341(23):1725-30.
2. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. Transplantation. 2007;83(8):1069-74.
3. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, de Jager DJ, Leivestad T, Foss A, Midtvedt K. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. Nephrol DialTransplant. 2010;25(5):1680-7.
4. Gill JS, Lan J, Dong J, Rose C, Hendren E, Johnston O, Gill J. The survival benefit of kidney transplantation in obese patients. Am J Transplant. 2013;13(8):2083-90.
5. Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SS. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. Transplantation. 2006;82(5):669-74.
6. Heldal K, Hartmann A, Lonning K, Leivestad T, Reisaeter AV, Line PD, Holdaas H, Midtvedt K. Should patients older than 65 years be offered a second kidney transplant? BMC Nephrol. 2017;18(1):13.
7. Perez-Saez MJ, Arcos E, Comas J, Crespo M, Lloveras J, Pascual J, Catalan Renal Registry C. Survival Benefit From Kidney Transplantation Using Kidneys From Deceased Donors Aged >/=75 Years: A Time-Dependent Analysis. Am J Transplant. 2016;16(9):2724-33.
8. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. J Am Soc Nephrol. 2001;12(3):589-97.
9. Heldal K, Hartmann A, Leivestad T, Foss A, Midtvedt K. Risk variables associated with the outcome of kidney recipients >70 years of age in the new millennium. NephrolDialTransplant. 2011;26(8):2706-11.
10. Kaballo MA, Canney M, O'Kelly P, Williams Y, O'Seaghdha CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. Clin Kidney J. 2018;11(3):389-93.
11. Legeai C, Andrianasolo RM, Moranne O, Snanoudj R, Hourmant M, Bauwens M, Soares J, Jacquelinet C, Couchoud C, Macher MA. Benefits of kidney transplantation for a national cohort of patients aged 70 years and older starting renal replacement therapy. Am J Transplant. 2018.
12. Hausken J, Heldal K, Johnsen LF, Reisæter AV, Fosby B, Haugaa H, Lønning K, Midtvedt K. Predicting post-surgery outcome after kidney transplantation by a comorbidity index. Trends-in-Transplantation. 2019;12(1).
13. Wu C, Evans I, Joseph R, Shapiro R, Tan H, Basu A, Smetanka C, Khan A, McCauley J, Unruh M. Comorbid Conditions in Kidney Transplantation: Association with Graft and Patient Survival. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16(11):3437-44.
14. Laging M, Kal-van Gestel JA, van de Wetering J, JN IJ, Betjes MG, Weimar W, Roodnat JI. A High Comorbidity Score Should Not be a Contraindication for Kidney Transplantation. Transplantation. 2016;100(2):400-6.
15. Liu J, Huang Z, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients. Kidney Int. 2010;77(2):141-51.
16. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, az-Corte C, Navascues RA, Naves M, Urena A, Badia X, varez-Ude F, varez-Grande J. Health-related quality of life (HRQOL) in end stage renal disease (ESRD) patients over 65 years. Geriatric Nephrology and Urology. 1998;8(2):85-94.
17. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, Badia X, Alvarez-Ude F, Diaz-Corte C, Naves M, Navascues RA, Urena A, Alvarez-Grande J. Health related quality of life (HRQOL) of kidney transplanted patients: variables that influence it. ClinTransplant. 2000;14(3):199-207.
18. von der Lippe N, Waldum B, Brekke FB, Amro AA, Reisaeter AV, Os I. From dialysis to transplantation: a 5-year longitudinal study on self-reported quality of life. BMC Nephrol. 2014;15:191.
19. Lonning K, Heldal K, Bernklev T, Brunborg C, Andersen MH, von der Lippe N, Reisaeter AV, Line PD, Hartmann A, Midtvedt K. Improved Health-Related Quality of Life in Older Kidney Recipients 1 Year After Transplantation. Transplant Direct. 2018;4(4):e351.
20. Lonning K, Midtvedt K, Bernklev T, Brunborg C, Andersen MH, von der Lippe N, Reisaeter AV, Line PD, Hartmann A, Heldal K. Changes in health related quality of life in older candidates waiting for kidney transplantation. Nephrology (Carlton). 2017.
21. Villeneuve C, Laroche ML, Essig M, Merville P, Kamar N, Coubret A, Lacroix I, Bouchet S, Fruit D, Marquet P, Rousseau A, group Es. Evolution and Determinants of Health-Related Quality-of-Life in Kidney Transplant Patients Over the First 3 Years After Transplantation. Transplantation. 2016;100(3):640-7.
22. Wightman A, Bradford MC, Smith J. Health-related quality of life changes following renal transplantation in children. Pediatr Transplant. 2019;23(2):e13333.
23. McAdams-DeMarco MA, Olorundare IO, Ying H, Warsame F, Haugen CE, Hall R, Garonzik-Wang JM, Desai NM, Walston JD, Norman SP, Segev DL. Frailty and Postkidney Transplant Health-Related Quality of Life. Transplantation. 2018;102(2):291-9.
24. Heldal K, Midtvedt K, Lønning K, Iversen T, Hernæs KH, Tsarpali V, Reisæter AV, Bernklev T. Kidney transplantation: an attractive and cost-effective alternative for older patients?—a cost–utility study. Clinical Kidney Journal. 2019.
25. Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Oyen O, Reisaeter A, Pfeffer P, Jenssen T, Leivestad T, Line PD, Ovrehus M, Dale DO, Pihlstrom H, Holme I, Dekker FW, Holdaas H. Long-term risks for kidney donors. Kidney Int. 2014;86(1):162-7.
26. Biro P, Haase-Kromwijk B, Andersson T, Asgeirsson EI, Baltesova T, Boletis I, Bolotinha C, Bond G, Bohmig G, Burnapp L, Cechlarova K, Di Ciaccio P, Fronek J, Hadaya K, Hemke A, Jacquelinet C, Johnson R, Kieszek R, Kuypers DR, Leishman R, Macher MA, Manlove D, Menoudakou G, Salonen M, Smeulders B, Sparacino V, Spieksma FCR, Valentin MO, Wilson N, van der Klundert J. Building Kidney Exchange Programmes in Europe-An Overview of Exchange Practice and Activities. Transplantation. 2019;103(7):1514-22.
27. de Klerk M, Kal-van Gestel JA, Haase-Kromwijk BJ, Claas FH, Weimar W. Eight years of outcomes of the Dutch Living Donor Kidney Exchange Program. Clin Transpl. 2011:287-90.
28. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. AmJTransplant. 2003;3 Suppl 4:114-25.
29. Midtvedt K, Namtvedt T, Scott H, Abedini S, Rocke JC, Dorje C, Foss S, Christen U, Hagness M, Hartmann A. Single transplanted kidneys from a 90-year-old deceased donor perform acceptably at 1 year. TransplantProc. 2011;43(5):2107-9.
30. Treckmann J, Moers C, Smits JM, Gallinat A, Maathuis MH, van Kasterop-Kutz M, Jochmans I, JJ HvdH, Squifflet JP, van HE, Kirste GR, Rahmel A, Leuveninк HG, Pirenne J, Ploeg RJ, Paul A. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. TransplInt. 2011;24(6):548-54.
31. Foss S, Nordheim E, Sorensen DW, Syversen TB, Midtvedt K, Asberg A, Dahl T, Bakkan PA, Foss AE, Geiran OR, Fiane AE, Line PD. First Scandinavian Protocol for Controlled Donation After Circulatory Death Using Normothermic Regional Perfusion. Transplant Direct. 2018;4(7):e366.
32. Syversen TB, Sorensen DW, Foss S, Andersen MH. Donation after circulatory death - an expanded opportunity for donation appreciated by families. J Crit Care. 2018;43:306-11.1123-1132.

ADV_2019_0019_NO 08.2019

**ADVAGRAF™**
**tacrolimus prolonged release**

# Med Advagraf (takrolimus 1 x daglig) slipper pasienten din å tenke på kveldsdosen[1]

Manglende adherence hos transplanterte er en kjent risikofaktor for utvikling av *de novo* DSA og grafttap.[2] Kveldsdosen glemmes oftere enn morgendosen.[3]


1. Advagraf Spc § 4.2 , February 2019.
2. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD et al. Evolution and Clinical Pathologic Correlations of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Post Kidney Transplant. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 1157-1167.
3. Kuypers D, Peters P, Sennesael J et al. Improved Adherence to Tacrolimus Once-Daily Formulation in Renal Recipients: A Randomized Controlled Trial Using Electronic Monitoring. *Transplantation* 2013; 95: 333-340.


astellas | TRANSPLANT


Astellas Pharma | Hagaløkkveien 26 | 1383 Asker | Tlf.: 66 76 46 00 | www.astellas.no


**ADVAGRAF™ (takrolimus)**
***Kalsineurinhemmere.*** ATC-nr.: L04A D02
**DEPOTKAPSLER, harde** ***0,5 mg, 1 mg, 3 mg og 5 mg:*** Hver kapsel inneh.: Takrolimus 0,5 mg, resp. 1 mg, 3 mg og 5 mg (som monohydrat), hypromellose, etylcellulose, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, gelatin, skjellakk, lecitin, simetikon, hydroksypropylcellulose. Fargestoff: Gult og rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).
**Indikasjoner:** Profylakse mot avstøtning av transplantat hos voksne mottakere av nyre- eller leverallograft. Behandling av allograft-avstøting ved resistens mot andre immunsuppressive legemidler hos voksne pasienter.
**Dosering:** Depotkapslene tas peroralt 1 gang daglig. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus. Endringer i formulering eller
regime bør foregå under tett oppfølging av spesialist innen transplantasjon. Behandling krever nøye oppfølging fra tilstrekkelig kvalifisert personell med nødvendig utstyr. Preparatet bør kun forskrives, og endringer i oppstartet av immunsuppressiv behandling bør kun gjøres, av leger med erfaring med immunsuppressiv behandling og behandling av transplantasjonspasienter. De oppgitte initialdosene er kun ment å være veiledende. Administreres sammen med andre immunsuppressive midler i den initiale postoperative fasen. Dosen kan variere avhengig av hvilket immunsuppressivt regime som er valgt. Doseringen bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtningsreaksjonen og toleransen, vha. monitorering av blodkonsentrasjonen. Ved kliniske tegn på avstøtning bør endring i det immunsuppressive regimet vurderes. Hos pasienter som har gjennomgått de novo nyre- og levertransplantasjon, er AUC0-24 for takrolimus på dag 1 hhv. 30 % og 50% lavere for ADVAGRAF enn for PROGRAF™ ved tilsvarende doser. Ved dag 4 er systemisk eksponering, målt ved bunnkonsentrasjoner, lik for både nyre- og levertransplanterte pasienter for begge preparatene. Det anbefales grundig og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjonen av takrolimus, de 2 første ukene etter transplantasjon. Takrolimus har lav clearance, og det kan ta flere dager fra dosejustering til steady state nås. Hos pasienter som ikke er i stand til å ta legemidler peroralt i perioden like etter transplantasjon, kan behandling med takrolimus initieres intravenøst, med en dose som er ca. 1/5
av anbefalt peroral dose for den aktuelle indikasjonen.
**Nyretransplantasjon:** *Profylakse mot avstøtning av transplantat:* 0,2-0,3 mg/kg/døgn. Administrering bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi.
**Levertransplantasjon:** *Profylakse mot avstøtning av transplantat:* 0,1-0,2 mg/kg/døgn. Administrering bør starte ca. 12-18 timer etter avsluttet kirurgi.
**Dosejustering etter nyre- og levertransplantasjon:** Dosene reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. I noen tilfeller er det mulig å seponere samtidig immunsuppressiv behandling. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan endre farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.
**Overgang fra PROGRAF til ADVAGRAF:** Pasienter som har gjennomgått transplantasjon av allograft og får vedlikeholdsbehandling med PROGRAF kapsler 2 ganger daglig, og som skal overføres til behandling med ADVAGRAF 1 gang daglig, bør få samme totale døgndose. Ved samme døgndose er systemisk eksponering for takrolimus ca. 10% lavere ved bruk av ADVAGRAF i forhold til PROGRAF. Bunnkonsentrasjonen av takrolimus bør måles før og innen 2 uker etter overføring, og dosejustering gjøres ved behov.
**Behandling av avstøtning:** *Nyre- og levertransplantasjon:* Ved overgang fra andre immunsuppressive midler til ADVAGRAF, bør behandlingen starte med den dosen som er anbefalt for profylakse mot avstøtning av transplantat, ved hhv. nyre- og levertransplantasjon.
*Hjertetransplantasjon:* Hos voksne som går over til ADVAGRAF bør det gis en dose på 0,15 mg/kg/døgn 1 gang daglig om morgenen. *Andre transplanterte allograft:* Det finnes ingen klinisk erfaring med ADVAGRAF hos lunge-, pankreas- eller tarmtransplanterte pasienter, men PROGRAF har vært brukt hos lungetransplanterte pasienter med en peroral initialdose på 0,1-0,15 mg/kg/døgn, hos pankreastransplanterte pasienter med en peroral initialdose på 0,2 mg/kg/døgn og ved tarmtransplantasjon med en peroral initialdose på 0,3 mg/kg/døgn.
**Nedsatt leverfunksjon:** Doseredukson kan være nødvendig ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
**Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering er ikke nødvendig, men pga. det nefrotoksiske potensialet til takrolimus, anbefales det at nyrefunksjonen overvåkes nøye (inkl. gjentatte målinger av serumkreatininkonsentrasjonen, beregning av kreatininclearance og overvåking av urinproduksjonen). Sammenlignet med kaukasiske pasienter, kan svarte pasienter ha behov for høyere doser for å oppnå samme bunnkonsentrasjoner.
**Overgang fra ciklosporin til takrolimus:** Forsiktighet må utvises. Behandling med ADVAGRAF bør startes etter en vurdering av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet og pasientens kliniske tilstand. Administrering bør utsettes dersom nivået av ciklosporin i blodet er forhøyet. I praksis har takrolimusbasert behandling vært igangsatt 12-24 timer etter seponering av ciklosporin. Overvåking av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet bør fortsette etter overgangen, fordi clearance av ciklosporin kan påvirkes.
***Administrering:*** Tas 1 gang daglig, om morgenen. Bør tas umiddelbart etter at de er tatt ut av blisteret. Pasienten bør informeres om at tørremidlet ikke skal svelges. Depotkapslene bør svelges sammen med væske (helst vann). Bør vanligvis tas på tom mage eller minst 1 time før eller 2-3 timer etter et måltid, for å oppnå maks. absorpsjon. En glemt morgendose bør tas så snart som mulig samme dag. Det bør ikke tas dobbel dose neste morgen.
**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet overfor takrolimus eller overfor noen av hjelpestoffene. Overfølsomhet overfor andre makrolider.
**Advarsler og forsiktighetsregler:** Feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller overgang uten tilsyn mellom vanlige formuleringer og depotformuleringer av takrolimus er observert. Dette har ført til alvorlige bivirkninger, inkludert avstøting av transplantat, eller andre bivirkninger som kan være konsekvens av enten under- eller overeksponering av takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilhørende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime bør foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon. ADVAGRAF er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av begrensede data vedrørende sikkerhet og/eller effekt. Kliniske data for voksne pasienter er hittil ikke tilgjengelige for depotformuleringen av ADVAGRAF ved behandling av allograft-avstøting som er resistent mot andre immunsuppressive legemidler. Kliniske data er hittil ikke tilgjengelige for ADVAGRAF ved profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne mottakere av hjerteallograft. I den første perioden etter transplantasjonen bør følgende parametre overvåkes rutinemessig: blodtrykk, EKG, nevrologisk status, synsstatus, fastende blodsukker, elektrolytter (spesielt kalium), lever- og nyrefunksjonstester, hematologiske parametre, koagulasjonsverdier og bestemmelse av plasmaproteiner. Dersom det observeres klinisk relevante endringer, bør justering av det immunsuppressive regimet vurderes. Når forbindelser med interaksjonpotensial – spesielt sterke hemmere av CYP3A4 (slik som telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin eller klaritromycin) eller indusere av CYP3A4 (slik som rifampicin, rifabutin) – brukes samtidig med takrolimus, bør takrolimuskonsentrasjonen i blodet overvåkes og, hvis nødvendig, dosejusteringer gjennomføres slik at den samme eksponeringen av takrolimus opprettholdes. Naturlegemidler som inneholder prikkperikum (johannesurt, Hypericum perforatum), eller andre urtepreparater bør unngås ved bruk av ADVAGRAF på grunn av risikoen for interaksjoner som fører til enten redusert blodkonsentrasjon av takrolimus og redusert terapeutisk effekt av takrolimus, eller økt blodkonsentrasjon av takrolimus og risiko for takrolimustoksisitet. Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus bør unngås, og forsiktighet bør utvises ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin. Høyt kaliuminntak og kaliumsparende diuretika bør unngås. Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke risikoen for disse effektene. Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksinering, og vaksinering under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås.
**Gastrointestinale lidelser:** Det er rapportert om gastrointestinal perforasjon hos pasienter som har blitt behandlet med takrolimus. Gastrointestinal perforasjon er en medisinsk viktig hendelse som kan føre til en livstruende eller alvorlig tilstand, og derfor bør adekvat behandling vurderes umiddelbart ved mistenkelige symptomer. Siden konsentrasjonen av takrolimus i blodet kan endres betydelig ved episoder av diaré, anbefales ekstra overvåking av takrolimuskonsentrasjonen ved episoder av diaré.
**Hjertesykdommer:** Sjeldne tilfeller av ventrikkelhypertrofi eller septumhypertrofi, rapportert som kardiomyopatier, er observert hos pasienter som er behandlet med PROGRAF og kan også oppstå ved bruk av ADVAGRAF. De fleste tilfellene har vært reversible og forekom når bunnkonsentrasjonene av takrolimus i blodet var mye høyere enn de anbefalte maksimumsnivåene. Andre faktorer som ser ut til å øke risikoen for disse kliniske tilstandene er allerede eksisterende hjertesykdom, bruk av kortikosteroider, hypertensjon, nedsatt nyre- eller leverfunksjon, infeksjoner, hypervolemi og ødemer. Følgelig bør pasienter med høy risiko som får kraftig immunsuppressiv behandling, overvåkes ved hjelp av metoder som ekkokardiografi eller EKG, både før og etter transplantasjonen (f.eks. først ved 3 måneder og deretter ved 9–12 måneder). Dersom det utvikles unormale tilstander bør det vurderes en reduksjon av ADVAGRAF dosen eller bytte til annen immunsuppressiv behandling. Takrolimus kan forlenge QT-intervallet og kan føre til torsades de pointes. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse, inkludert pasienter der det hos pasienten selv eller i familien har forekommet QT-forlengelse, kongestiv hjertesvikt, bradyarytmier og elektrolyttforstyrrelser. Det må også utvises forsiktighet hos pasienter som er diagnostisert med eller som mistenkes å ha medfødt lang QT-tid-syndrom eller ervervet QT-forlengelse, eller pasienter som samtidig får behandling med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, indusere elektrolyttforstyrrelser eller øke takrolimuseksponeringen.
**Lymfoproliferativ sykdom og maligniteter:** Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus utvikler Epstein-Barr-virus (EBV)-assosiert lymfoproliferativ sykdom. En kombinasjon av immunsuppressive midler, slik som samtidig behandling med antilymfocytt-antistoffer (f.eks. basiliksimab, daklizumab) øker risikoen for EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom. Det er rapportert at EBV-virus kapsidantigen (VCA)-negative pasienter har økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom. I denne pasientgruppen bør derfor EBV-VCA-serologi fastslås før behandling med ADVAGRAF startes. Under behandlingen anbefales nøye monitorering ved hjelp av EBV-PCR. Positiv EBV-PCR kan vedvare i flere måneder og er ikke i seg selv en indikasjon på lymfoproliferativ sykdom eller lymfom. Som for andre potente immunhemmende forbindelser er risikoen for sekundær kreft ikke kjent. Som ved bruk av andre immunsuppressive midler med potensiell risiko for maligne endringer i huden, bør eksponering for sollys og UV-stråling begrenses ved å bruke beskyttende klær og solbeskyttelse med høy solfaktor.
**Infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner:** Pasienter behandlet med immunsuppressiva, inkludert ADVAGRAF, har økt risiko for å få infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner (bakterie-, sopp-, virus- og protozoinfeksjoner) slik som BKV-assosiert nefropati og JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Pasienter har også økt risiko for å få infeksjoner med viral hepatitt (for eksempel reaktivering av hepatitt B og C og de novo-infeksjon, i tillegg til hepatitt E, som kan bli kronisk). Disse infeksjonene er ofte forbundet med en høy total immunsuppressiv belastning. De kan føre til alvorlige eller livstruende tilstander. Leger bør vurdere dette som differensialdiagnose hos immunsupprimerte pasienter med forverret lever- eller nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer. Forebygging og behandling skal være i overensstemmelse med gjeldende kliniske retningslinjer.
**Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES):** Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus har utviklet posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES). Dersom pasienter bruker takrolimus og samtidig har symptomer som indikerer PRES, slik som hodepine, endret mental status, kramper og synsforstyrrelser, bør det gjennomføres en radiologisk undersøkelse (f.eks. MRI). Ved diagnosen PRES anbefales adekvat kontroll av blodtrykk og kramper og umiddelbar seponering av systemisk takrolimus. De fleste pasientene friskner fullstendig til etter gjennomføring av passende tiltak.
**Øyesykdommer:** Øyesykdommer, som noen ganger utvikler seg til synstap, er rapportert hos pasienter behandlet med takrolimus. I noen tilfeller er det rapportert om bedring etter bytte til alternativ immunsuppresjon. Pasienter bør anbefales å rapportere om endringer i synsskarphet, endringer i fargesyn, tåkesyn eller synsfeltfeil, og i slike tilfeller er det anbefalt med en rask evaluering med en henvisning til øyelege ved behov.
**Erytroaplasi:** Tilfeller med erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med takrolimus. Samtlige pasienter rapporterte risikofaktorer for PRCA, som parvovirus B19-infeksjon, underliggende sykdom eller samtidig behandling med legemidler forbundet med PRCA.
**Spesielle grupper:** Det er begrenset erfaring hos ikke-kaukasiske pasienter og pasienter med forhøyet immunologisk risiko (f.eks. retransplantasjon, påviste panelreaktive antistoffer, PRA). Dosereduksjon kan være nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
**Hjelpestoffer:** ADVAGRAF kapsler inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet. Trykkfargen som brukes ved merking av ADVAGRAF kapslene inneholder soyalecitin. Risiko og grad av overfølsomhet veies mot fordelen ved bruk av ADVAGRAF hos pasienter som er overfølsomme overfor peanøtter eller soya.
**Interaksjoner:** Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres via CYP3A4 i leveren og gastrointestinalt via CYP3A4 i tarmveggen. Alle lege- og naturlegemidler som påvirker CYP3A-systemet kan påvirke metabolismen av takrolimus. Det anbefales å monitorere konsentrasjonen i blodet ved samtidig bruk av midler som kan påvirke CYP3A-metabolismen. Dosen justeres etter behov.
*Legemidler som øker blodkonsentrasjonen av takrolimus og som krever en dosejustering av takrolimus hos nesten alle:* Ketokonazol, flukonazol,
itrakonazol, vorikonazol, isavukonazol, erytromycin, telaprevir, boceprevir, HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, sakinavir), HCV-protease-
hemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir og kombinasjonen av ombitasvir og paritaprevir med ritonavir når det brukes med eller uten dasabuvir), kobicistat, nilotinib eller imatinib.
*Andre legemidler som øker blodkonsentrasjonen av takrolimus:* Klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, ni-kardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinyløstradiol, omeprazol, nefazodon og (kinesiske) urtepreparater som inneholder ekstrakter av Schisandra sphenanthera.
*Legemidler vist å være potensielle hemmere av takrolimusmetabolismen in vitro:* Bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen, troleandomycin. Grape-fruktjuice øker blodkonsentrasjonen av takrolimus og bør unngås.
*Legemidler som reduserer blodkonsentrasjonen av takrolimus og som krever dosejustering av takrolimus hos nesten alle:* Rifampicin, fenytoin, johannesurt (prikkperikum).
*Andre legemidler som reduserer blodkonsentrasjonen av takrolimus:* Fenobarbital, vedlikeholdsdoser av kortikosteroider. *Legemidler som har potensiale til å øke eller redusere blodkonsentrasjonen av takrolimus:* Høye doser prednisolon eller metylprednisolon.
*Legemidler som har potensiale til å redusere blodkonsentrasjonen av takrolimus:* Karbamazepin, metamizol og isoniazid.
Halveringstiden for ciklosporin forlenges når takrolimus gis samtidig, synergistiske/additive nefrotoksiske effekter kan forekomme. Samtidig administrering av takrolimus og ciklosporin anbefales derfor ikke. Forsiktighet bør utvises ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporinbehandling. Takrolimus kan endre metabolismen av steroidbaserte prevensjonsmidler, andre prevensjonsmetoder bør benyttes. Data fra dyrestudier har vist at takrolimus potensielt kan redusere clearance og øke halveringstiden for pentobarbital og antipyrin. Det skal utvises forsiktighet når det byttes kombinasjonsbehandling fra ciklosporin, som påvirker enterohepatisk resirkulasjon av mykofenolsyre, til takrolimus, som ikke har denne effekten. Dette er fordi det kan føre til endringer i eksponeringen av mykofenolsyre. Samtidig bruk av legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke graden av toksisitet (f.eks. aminoglykosider, gyrasehemmere, vankomycin, kotrimoksazol, NSAID, ganciklovir eller aciklovir). Økt nefrotoksisitet er observert ved samtidig bruk av amfotericin B og ibuprofen. Takrolimus kan føre til hyperkalemi eller forsterke allerede eksisterende hyperkalemi. Høyt kaliuminntak eller kaliumsparende diuretika (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton) bør unngås. Responsen på vaksinering kan være mindre effektiv. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås.
**Fertilitet, graviditet og amming:** *Overgang i placenta:* Kan krysse placenta. Behandling med takrolimus kan overveies hos gravide når det ikke finnes noe sikrere alternativ og hvis fordelen oppveier risikoen for fosteret. Ved in utero-eksponering overvåkes det nyfødte barnet mht. ev. bivirkninger (særlig effekter på nyrene). Risiko for for tidlig fødsel (<37 uker). Risiko for hyperkalemi hos den nyfødte, men dette normaliseres spontant. Hos rotter og kaniner har takrolimus forårsaket embryoføtal toksisitet ved doser som viste maternal toksisitet. Takrolimus påvirker fertilitet hos hannrotter. *Overgang i morsmelk:* Går over. Påvirkning av barn som ammes kan ikke utelukkes. Skal ikke brukes under amming.
**Bivirkninger:** Bivirkningsprofilen forbundet med immunsuppressive midler kan ofte være vanskelig å fastlegge på grunn av den underliggende sykdommen og samtidig bruk av flere legemidler. De vanligste bivirkningene (forekommer hos > 10 % av pasientene) er tremor, nedsatt nyrefunksjon, hyperglykemiske tilstander, diabetes mellitus, hyperkalemi, infeksjoner, hypertensjon og insomni. Frekvens av bivirkninger er definert som følgende: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000, ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.
**Infeksiøse og parasittære sykdommer:** Som for andre potente immunsuppressive midler har pasienter som får takrolimusbehandling ofte en økt risiko for å få infeksjoner (virus-, bakterie-, sopp- og/eller protozoinfeksjoner). Forløpet av allerede pågående infeksjoner kan forverres. Både generelle og lokale infeksjoner kan forekomme. Tilfeller av BKV-assosiert nefropati og tilfeller av JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert hos pasienter som har fått behandling med immunsuppressive midler, inkludert ADVAGRAF.
**Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster:** Pasienter som får immunsuppressiv behandling har økt risiko for å utvikle maligniteter. Både benigne og maligne neoplasmer, inkludert EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom og hudmaligniteter er rapportert i forbindelse med takrolimusbehandling.
**Sykdommer i blod og lymfatiske organer:** Vanlige: anemi, trombocytopeni, leukopeni, unormale analyser av røde blodceller, leukocytose; Mindre vanlige: koagulopatier, pancytopeni, nøytropeni, avvik i koagulasjons- og blødningstester; Sjeldne: trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrombinemi, trombotisk mikroangiopati; Ikke kjent: erytroaplasi, agranulocytose, hemolytisk anemi.
**Forstyrrelser i immunsystemet:** Allergiske og anafylaktoide reaksjoner er observert hos pasienter som behandles med takrolimus.
**Endokrine sykdommer:** Sjeldne: hirsutisme.
**Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:** Svært vanlige: diabetes mellitus, hyperglykemiske tilstander, hyperkalemi; Vanlige: metabolske acidoser, andre elektrolyttforstyrrelser, hyponatremi, hypervolemi, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalsemi, redusert appetitt, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyseridemi, hypofosfatemi; Mindre vanlige: dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi.
**Psykiatriske lidelser:** Svært vanlige: insomni; Vanlige: forvirring og desorientering, depresjon, angstsymptomer, hallusinasjoner, psykiske lidelser, nedtrykthet, endringer i sinnsstemning/stemningslidelser, mareritt; Mindre vanlige: psykotisk lidelse.
**Nevrologiske sykdommer:** Svært vanlige: hodepine, tremor; Vanlige: lidelser i nervesystemet, anfall, forstyrret bevissthet, perifere nevropatier, svimmelhet, parestesier og dysestesier, svekket skriveevne; Mindre vanlige: encefalopati, blødninger i sentralnervesystemet og cerebrovaskulære hendelser, koma, tale- og språkforstyrrelser, paralyse og parese, amnesi; Sjeldne: hypertoni; Svært sjeldne: myasteni.
**Øyesykdommer:** Vanlige: øyesykdommer, tåkesyn, fotofobi; Mindre vanlige: katarakt; Sjeldne: blindhet. Ikke kjent: optisk nevropati.
**Sykdommer i øre og labyrint:** Vanlige: tinnitus; Mindre vanlige: hypoakusis; Sjeldne: nervedøvhet; Svært sjeldne: svekket hørsel.
**Hjertesykdommer:** Vanlige: iskemisk hjertesykdom, takykardi; Mindre vanlige: hjertesvikt, ventrikkelarytmier og hjertestans, supraventrikulære arytmier, kardiomyopatier, ventrikkelhypertrofi, palpitasjoner; Sjeldne: perikardeffusjon; Svært sjeldne: *torsades de pointes*.
**Karsykdommer:** Svært vanlige: hypertensjon; Vanlige: tilfeller av tromboemboli og iskemi, vaskulær hypotensjonssykdom, blødning, perifer vaskulær sykdom; Mindre vanlige: dyp venetrombose i ekstremiteter, sjokk, infarkt.
**Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:** Vanlige: parenkymatøs lungesykdom, dyspné, pleural effusjon, hoste, faryngitt, nesetetthet og inflammasjon; Mindre vanlige: respirasjonssvikt, sykdom i luftveiene, astma; Sjeldne: akutt lungesviktsyndrom (ARDS).
**Gastrointestinale sykdommer:** Svært vanlige: diaré, kvalme; Vanlige: gastrointestinale tegn og symptomer, brekninger, gastrointestinale og abdominale smerter, gastrointestinale inflammasjonstilstander, gastrointestinale blødninger, gastrointestinal ulcerasjon og perforasjon, ascites, stomatitt og ulceraslon, obstipasjon, tegn og symptomer på dyspepsi, flatulens, metthetsfølelse og oppblåsthet, løs avføring; Mindre vanlige: akutt og kronisk pankreatitt, paralytisk ileus, gastroøsofageal reflukssykdom, redusert ventrikkeltømming; Sjeldne: pankreatisk pseudocyste, subileus.
**Sykdommer i lever og galleveier:** Vanlige: sykdom i galleveiene, hepatocellulær skade og hepatitt, kolestase og ikterus; Sjeldne: venookklusiv leversykdom, trombose i leverarterier; Svært sjeldne: leversvikt.
**Hud- og underhudssykdommer:** Vanlige: utslett, pruritus, alopesi, akne, økt svetting; Mindre vanlige: dermatitt, fotosensitivitet; Sjeldne: toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom); Svært sjeldne: Stevens-Johnsons syndrom.
**Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:** Vanlige: artralgi, ryggsmerter, muskelspasmer, smerter i ekstremiteter; Mindre vanlige: leddsykdom; Sjeldne: redusert bevegelighet.
**Sykdommer i nyre og urinveier:** Svært vanlige: redusert nyrefunksjon; Vanlige: nyresvikt, akutt nyresvikt, toksisk nefropati, nekrose i nyretubuli, vannlatingsforstyrrelser, oliguri, symptomer i blære og urinrør; Mindre vanlige: hemolytisk-uremisk syndrom, anuri; Svært sjeldne: nefropati, hemoragisk cystitt.
**Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:** Mindre vanlige: dysmenoré og livmorsblødninger.
**Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:** Vanlige: febersykdommer, smerter og ubehag, asteniltilstander, ødem, forstyrrelser i oppfatning av kroppstemperatur; Mindre vanlige: influensalignende sykdom, følelse av å være anspent, følelse av å være annerledes enn ellers, multiorgansvikt, trykkende følelse i brystet, temperaturintoleranse; Sjeldne: fall, ulcus, sammensnøring i brystet, tørste; Svært sjeldne: økt mengde fettvev.
**Undersøkelser:** Svært vanlige: unormale leverfunksjonstester; Vanlige: økt alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning; Mindre vanlige: økt amylase, unormal EKG-verdier, unormal hjerterytme og puls, vektreduksjon, økt laktatdehydrogenase i blodet; Svært sjeldne: avvik i ekkokardiogram, QT-forlengelse ved EKG.
**Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer:** Vanlige: forstyrrelser i funksjon av primært transplantat.
Feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller overgang uten tilsyn mellom vanlig formulering og depotformulering er observert. Flere tilfeller av avstøting av transplantat er rapportert (forekomst kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Beskrivelse av utvalgte bivirkninger: Smerter i ekstremitetene har blitt beskrevet i flere publiserte kasusrapporter som del av kalsineurinhemmerindusert smertesyndrom (CIPS). Dette viser seg typisk som bilateral og symmetrisk, alvorlig, oppadstigende smerte i underekstremitetene og kan være forbundet med supraterapeutiske nivåer av takrolimus. Syndromet kan respondere på reduksjon av takrolimusdosen. I noen tilfeller har det vært nødvendig å bytte til alternativ immunsuppresjon.
**Melding av mistenkte bivirkninger:** Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via Statens Legemiddelverk. Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema
**Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Tremor, hodepine, kvalme og brekninger, infeksjoner, urticaria, letargi, økt blodkonsentrasjon av ureanitrogen, forhøyet serumkreatinin og ALAT. Behandling: Symptomatisk behandling og andre nødvendige tiltak må igangsettes. Dårlig vannløselighet, høy molekylvekt og sterk binding til røde blodlegemer og plasmaproteiner, indikerer at takrolimus ikke kan fjernes ved dialyse. Toksiske konsentrasjoner kan reduseres ved hemo- eller diafiltrering. Ved peroral forgiftning kan mageskylling og/eller bruk av aktivt kull være nyttig.
**Oppbevaring og holdbarhet:** Holdbar 1 år etter åpning av aluminiumspakningen. Oppbevares i pakningen og på et tørt sted inntil de skal brukes.
Pakninger og priser (pr. 05.09.2019): ***0,5 mg:*** 50 stk. (endose blister) kr 540,00. ***1 mg:*** 50 stk. (endose blister) kr 928,10 ***3 mg:*** 50 stk. (endose blister) kr 2711,70. ***5 mg:*** 50 stk. (endose blister) kr 3899,60.
**Reseptgruppe:** C. **Refusjonsberettiget bruk**: Profylakse mot rejeksjon etter levertransplantasjon. Behandling av rejeksjon hos levertransplanterte pasienter som tidligere har fått annen immunsuppressiv behandling. Profylakse mot rejeksjon etter nyretransplantasjon. Behandling av rejeksjon hos nyretransplanterte pasienter som tidligere har fått annen immunsuppressiv behandling. Refusjonskode: ***ICPC-51*** Organtransplantasjon ***ICD*** Z94 Kont. med h.tj. ved status etter transplantert organ og vev ***Vilkår nr*** 136 Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.
**Innehaver av markedsføringstillatelse:** Astellas Pharma Europe B.V, Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nederland.
Basert på preparatomtale godkjent av Statens Legemiddelverk 18-02-2019.
**Full preparatomtale kan rekvireres hos Astellas Pharma.**

# Posttransplantasjons-diabetes mellitus (PTDM) hos nyretransplanterte.

I følge Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT), *www.transplant-observatory.org*, gjennomgår 135.000-140.000 pasienter organtransplantasjon hvert år, og 90.000 av disse får et nyretransplantat. Posttransplantasjons-diabetes (PTDM) er betegnelsen på diabetes som diagnostiseres etter organtransplantasjon, og som ikke var oppdaget mens pasienten ble utredet for ventelisten til transplantasjon. I denne oversiktsartikkelen gjennomgås forekomst, årsaker, diagnostikk og behandling av tilstanden, med særlig fokus på PTDM hos nyretransplanterte.

Trond Geir Jenssen, overlege/ professor II, Avdeling for organtransplantasjon, OUS Rikshospitalet og Universitetet i Oslo.

Trond Geir Jenssen

## Bakgrunn

Som sådan har PTDM mange likhetstrekk med diabetes type 2. PTDM har ikke en autoimmun årsak, og en del av risikofaktorene for å utvikle PTDM er også risikofaktorer for å utvikle diabetes type 2, for eksempel alder, arv og abdominal fedme. Det spesielle med PTDM er imidlertid at den også har utløsende årsaker som er direkte relatert til forløpet etter transplantasjon, spesielt medikamentene som brukes. Noen har også kalt PTDM for en «kjemisk» diabetes mellitus (1-3).

### PTDM eller NODAT?

I internasjonal litteratur ble PTDM tidligere beskrevet som New-Onset Diabetes After Transplantation (NODAT). Denne betegnelsen har man gått bort fra, siden latent eller lavgradig diabetes ofte kan ha vært til stede før transplantasjonen, men ble oversett under utredningen (4). PTDM henspeiler derfor på tidspunktet for *diagnose* heller enn tidspunktet for *sykdom*. PTDM opptrer ved all organtransplantasjon som krever immunsuppresjon, det vil si transplantasjon av hjerte, lever, tarm, lunger og nyre. PTDM er best beskrevet hos *nyretransplanterte*, og det er denne pasientgruppen vi diskuterer i denne oversikten.

## Forekomst

Forekomsten av PTDM har vært rapportert hos 10-40 % av alle pasienter som gjennomgår nyretransplantasjon. Den eksakte forekomsten er imidlertid usikker siden den avhenger av de diagnostiske kriterier som brukes, og i hvor stor grad man har utelukket diabetes før transplantasjon. I Norge har vi gjennom vår egen database fullstendig kartlagt forekomsten av PTDM etter nyretransplantasjon ved at vi rutinemessig utfører en oral glukosebelastning 8 uker etter transplantasjon. De tilfellene vi påviser med PTDM er for en stor del også NODAT, siden pasienten rutinemessig utfører en glukosebelastning under utredningen før de settes på venteliste til transplantasjon. Gjennomsnittlige ventetid på listen frem til transplantasjon er imidlertid 1 ½ - 2 år. Siden vi ikke utfører nye diagnostiske tester i ventetiden, kan noen få ha rukket å utvikle diabetes før transplantasjon. HbA1c som diagnostisk metode er uegnet hos disse pasientene med terminal nyresvikt. Disse pasientene har renal anemi på grunnet av nedsatt renal produksjon av erytropoietin og dermed nedsatt produksjon av røde blodlegemer. Mange blir behandlet med erytropoietin-injeksjoner, og endringer i benmargens produksjon av røde blodlegemer gjør HbA1c-verdien lite pålitelig (5).

### Trender i forekomst av PTDM.

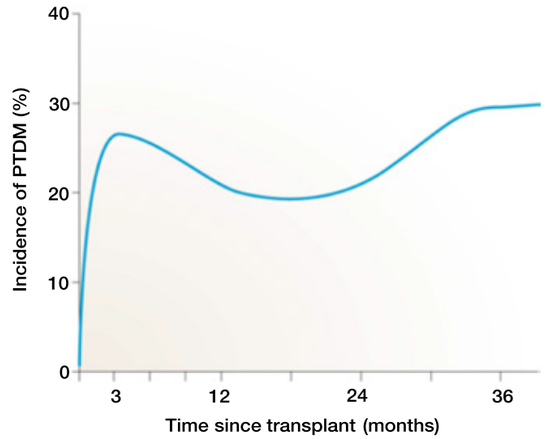
I vårt materiale ved OUS Rikshospitalet finner vi PTDM hos 10 % av pasientene og nedsatt glukosetoleranse (IGT) hos 15 % (2). De fleste av våre pasienter er av kaukasisk opprinnelse. Forekomsten har vært lett fallende de siste 15 årene, trass i at våre pasienter ser ut til å utvikle stadig høyere kroppsvekt slik man ser ellers i befolkningen (6). Årsaken er trolig at avstøtning av transplanterte nyrer er sjeldnere nå enn tidligere, og derfor er det mye sjeldnere at pasientene behandles med store doser metylprednisolon. En spansk studie har, ved oppfølging over flere år med flere glukosebelastninger, nylig vist at insidensen av PTDM ser ut til å ha en bifasisk kurve: Høyest det første året postoperativt, deretter fallende før insidensen på nytt øker etter 2 år (7) (fig 1). Personer med IGT tenderer også til å utvikle PTDM over tid, men like mange utvikler normal glukosetoleranse flere år etter transplantasjonen (8). Personer som har normal glukosetoleranse 3 måneder etter transplantasjon ser ut til å ha har veldig lav risiko for å utvikle PTDM de nærmeste årene etterpå (8).

## Årsaker

Årsakene til PTDM hos nyretransplanterte deles ofte inn i de modifiserbare og de ikke-modifiserbare faktorene (figur 2). Alder, kjønn, etnisitet og donor-recipient spesifikke forhold regnes som ikke-modifiserbare faktorer. Av de modifiserbare er det noen risikofaktorer felles med diabetes type 2 (for eksempel abdominal overvekt), men like viktig er legemidlene man bruker som immunsuppresjon.








Figur 1. Figuren viser insidens av ny diabetes etter nyretransplantasjon (ref. 7).

**De immundempende legemidlene.** Den klassiske triaden av immundempende legemidler som vi bruker, er prednisolon, kalsineurinhemmer (fortrinnsvis takrolimus) og mykofenolat. Av disse vet vi at prednisolon i aktuelle doser (>5 mg daglig) kan indusere insulinresistens, mens doser på 5 mg eller lavere sjeldnere gjør det (9). Man skal likevel huske at prednisolons farmakokinetikk kan variere betydelig fra person til person ved samme prednisolon-dose (10), så eksponeringen for medikamentet kan være veldig forskjellig hos to personer som bruker samme dose. Vi har dessverre ingen laboratoriemetode i klinikken som måler prednisolon-konsentrasjonen i blodprøver. Derimot monitorerer vi takrolimus-dosen ut fra fastende blodmålinger, og vi vet at høye doser av takrolimus (og i litt mindre grad ciklosporin) gir både insulinresistens og nedsatt betacelle funksjon. Over lang tid kan forandringen i de langerhanske øyer bli irreversibel med fibrose. Effekten på insulinfrigjøringen forsterkes av høyt nivå av frie fettsyrer, slik at det spesielt er hos overvektige personer med insulinresistens, høye triglyserider og forhøyet nivå av frie fettsyrer (metabolsk syndrom) at takrolimus disponerer for PTDM (11). Bytte av takrolimus til en annen kalsineurin-hemmer (ciklosporin) kan til en viss grad bedre glukosenivåene ved PTDM (12), men ciklosporin har andre bivirkninger og regnes som mindre potent for å beskytte nyren mot avstøting. En medikamentgruppe som kalles mTor-hemmere brukes av og til som alternativ til mykofenolat eller takrolimus i behandlingen. Disse medikamentene har også bivirkninger som kan lede til diabetes (2).

## Andre årsaker enn immunsuppresjon.

Hepatitt C og cytomegalovirus (CMV)-infeksjon er assosiert med utvikling av PTDM (hepatitt C spesielt hos levertransplanterte), men det er ikke vist at antiviral behandling har noen effekt på PTDM. Abdominal fedme er disponerende for PTDM (13), og akkurat nå forfølger vi en hypotese om at magnesium-mangel kan være en bidragende årsak til PTDM hos nyretransplanterte. De fleste av våre pasienter har lave magnesium-nivå i blodet, dels på grunn av hyppig bruk av loop-diuretika, og dels fordi kalsineurin-hemmere (f.eks. takrolimus) øker magnesium-utskillelsen i urinen.

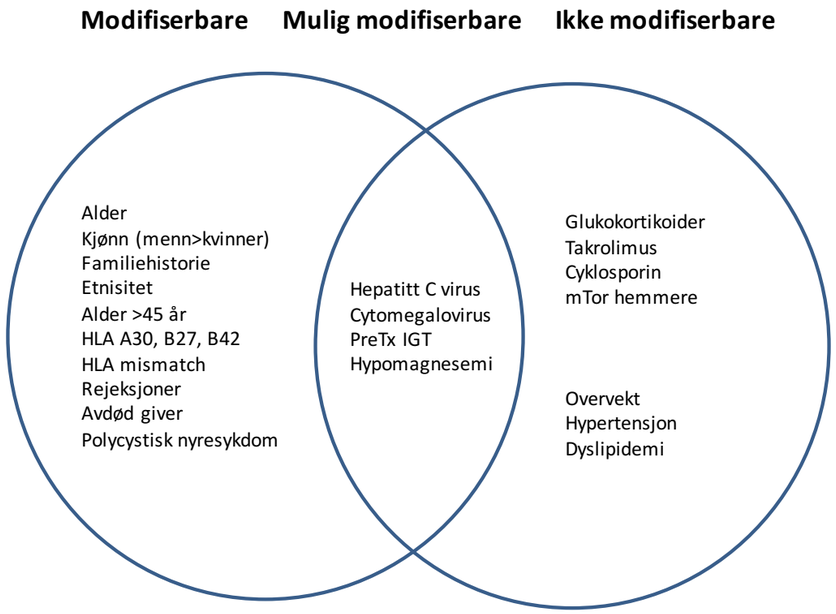
## Diagnostikk

Oral glukose belastningstest har de siste 20 årene vært standard prosedyre for diagnostisering av PTDM (3, 14, 15). HbA1c som diagnostisk metode ved diabetes type 2 har etablert diagnostiske terskelverdier i forhold til risiko for å utvikle retinopati (1). Dette er ikke hovedproblemet ved PTDM, hvor risiko for pasientdød, kardiovaskulære komplikasjoner og grafttap er den viktigste bekymringen. Ikke bare PTDM, men også IGT etter nyretransplantasjon dobler mortaliteten til de nyretransplanterte over en periode på 10-12 år (fig. 3)(16). HbA1c og oral glukosebelastning definerer helt forskjellige populasjoner både ved diabetes type 2 (17) og ved PTDM (18). Når mer enn 1 år er gått etter transplantasjonen kan diagnostikken kanskje forenkles ved å bruke det såkalte «enten-eller-kriteriet» (enten fastende glukose ≥7 mmol/l *eller* HbA1c ≥48 mmol/mol (≥6,5%)). Dette kriteriet ser ut til å fange opp nær alle tilfellene av PTDM som diagnostiseres med en oral glukosebelastning (19) uten spesielt mange falsk positive diagnoser.

## Behandling

PTDM har mange karakteristika til felles med type 2 diabetes: Nedsatt insulin-produksjon, insulinresistens og også mangelfull GLP-1 (glucagon-like peptide-1) regulering av insulin og glukagon (20). Likevel har PTDM hos nyretransplanterte særpreg som er spesielle og som må tas hensyn til ved valg av behandling:

1. Pasientene er avhengige av å bruke immunsuppressive legemidler, og disse kan interagere med andre legemidler, for eksempel de glukosesenkende medikamentene. Vi er derfor skeptiske til at resultater fra studier utført ved diabetes type 2




Figur 2. Figuren viser risikofaktorer for utvikling av posttransplantasjons-diabetes, inndelt etter om de er modifiserbare, mulig modifiserbare og ikke-modifiserbare.

overføres direkte til pasienter med PTDM.

2. Pasientene har en spesielt høy kardiovaskulær risiko med uttalt arteriosklerose etter flere år med nyresvikt og uremi før transplantasjon. Koronar arteriosklerose med eller uten symptomer er vanlig, og behandling som øker faren for hypoglykemi er ikke å foretrekke.
3. Pasientene er transplantert med kun én nyre, så de har lavere GFR enn normalbefolkningen. GFR er i gjennomsnitt 50-60 ml/min/1.73m$^2$.

## Levevaner

Våre pasienter får generell instruksjon om sunt og vektstabiliserende kosthold etter operasjonen. Preoperativt er det et krav om at pasienten har BMI <30-32 kg/m$^2$, dette for å redusere risikoen for kirurgiske komplikasjoner. I årene etter det er imidlertid vektkurven ofte stigende og ikke ulik vektkurven man ser i befolkningen for øvrig. Det fins ingen gode studier blant organtransplanterte på hvordan endring i levevaner påvirker PTDM, og det er sterkt ønskelig at slike studier gjøres.

## Glukosesenkende legemidler

I valg av glukosesenkende legemidler er det viktig å ta hensyn til pasientens immunsuppresjon, nyrefunksjon og kardiovaskulære risiko. På grunn av faren for hypoglykemi brukes nærmest ikke sulfonylurea-preparater lenger hos disse pasientene. Det er utført små sikkerhets- og effektstudier på enkelte medikamenter, men studiene er av kort varighet. Blant DPP4-hemmerne er det utført studier med sitagliptin (21, 22) og vildagliptin (23), mens metformin og GLP-1 receptor-agonister ikke er utprøvd og rapportert annet enn som kasuistikker. Alle studiene er av kort varighet (<1 år). Siste året er det publisert to rapporter på bruk av SGLT2-hemmeren empagliflozin (24, 25), hvorav den ene er en randomisert, placebo-kontrollert og dobbelblindet studie av 24 ukers varighet (24). Medikamentet synes trygt å bruke uten økt infeksjonstendens i urinveiene, og gir vektreduksjon hos pasientene. Den glukosesenkende effekten er sterkt avhengig av den renal glukoseutskillelsen, og forsvinner når GFR er <50 ml/min/1.73m$^2$.

Ved behov for glukosesenkende medikamenter velger vi ofte hos oss å starte med en DPP4-hemmer, for eksempel sitagliptin, og supplerer eventuelt med en SGLT2-hemmer (empagliflozin). Det er studier på gang som ser på effekt og sikkerhet av metformin-behandling ved PTDM, men disse studiene er ikke ferdige ennå.

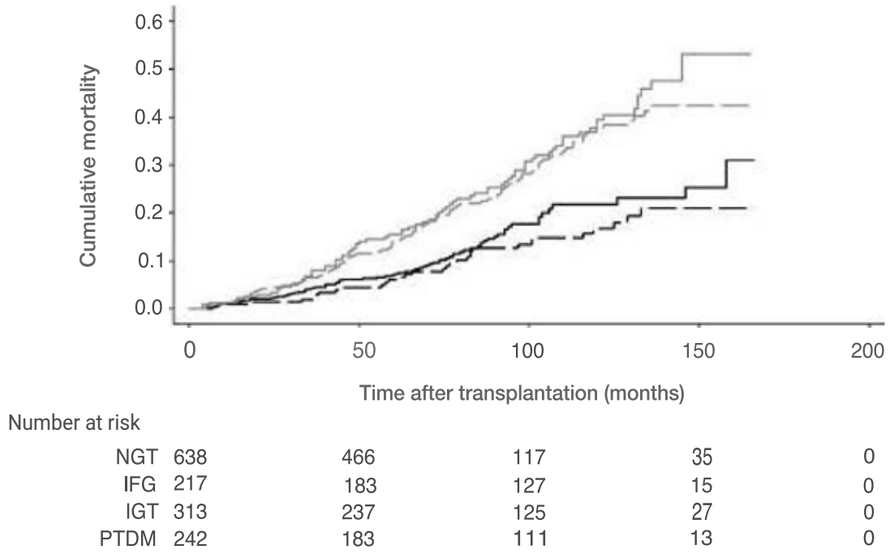
Insulin brukes i kombinasjon med de foran nevnte medikamentene når glukosereguleringen svikter, men aldri som førstehånds medikament utenom i den postoperative situasjonen. På grunn av arteriosklerose og komorbiditet er streng glukoseregulering ikke anbefalt, anbefalt HbA1c under oppfølging er <58 mmol/mol (<7,5%). Algoritme for bruk av glukosesenkende medikamenter er nylig publisert i en review-artikkel (2).

## Kardiovaskulær risikoreduksjon ved PTDM

Retningslinjene for kardiovaskulær risikoreduksjon følger stort sett de samme anbefalingene som for befolkningen for øvrig, selv om det








Figur 3. Figuren viser kummulativ mortalitet over tid etter nyretransplantasjon inndelt etter glukosestatus. NGT = normal glukosetoleranse, IFG = økt fastende glukose, IGT = nedsatt glukosetoleranse, PTDM = posttransplantasjons-diabetes (ref. 16).

ikke fins mange store randomiserte studier som dokumenterer risikoreduksjonen. Røykeslutt anbefales sterkt før organtransplantasjon. Blodtrykket bør ideelt holdes lavere enn 130/80, også av hensyn til den transplanterte nyren som gjerne har nedsatt autoregulering av intrarenalt blodtrykk. Den eneste randomiserte behandlingsstudien av noen størrelse er ALERT-studien, som viste at kolesterolsenking med fluvastatin var trygt uten vesentlig interaksjon med de immunsuppressive legemidlene, og behandlingen forebygget kardiovaskulære hendelser (26).

**Referanser**

1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes Care. 2011;34:S62-S9.
2. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(3):172-88.
3. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. Am J Transplant. 2014;14(9):1992-2000.
4. Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, Hjelmesaeth J, Leivestad T, Bergrem H, et al. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(4):616-22.
5. Hare MJ, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A1c. J Intern Med. 2012;271(3):227-36.
6. Valderhaug TG, Hjelmesaeth J, Rollag H, Leivestad T, Roislien J, Jenssen T, et al. Reduced incidence of new-onset posttransplantation diabetes mellitus during the last decade. Transplantation. 2007;84(9):1125-30.
7. Porrini EL, Diaz JM, Moreso F, Delgado Mallen PI, Silva Torres I, Ibernon M, et al. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(3):495-505.
8. Hagen M, Hjelmesaeth J, Jenssen T, Morkrid L, Hartmann A. A 6-year prospective study on new onset diabetes mellitus, insulin release and insulin sensitivity in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(10):2154-9.
9. Midtvedt K, Jenssen T, Hartmann A, Vethe NT, Bergan S, Havnes K, et al. No change in insulin sensitivity in renal transplant recipients converted from standard to once-daily prolonged release tacrolimus. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(11):3767-72.
10. Bergrem HA, Bergrem H, Hartmann A, Hjelmesaeth J, Jenssen T. Role of prednisolone pharmacokinetics in postchallenge glycemia after renal transplantation. Ther Drug Monit. 2008;30(5):583-90.
11. Porrini E, Delgado P, Alvarez A, Cobo M, Perez L, Gonzalez-Posada JM, et al. The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(4):1436-41.
12. Wissing KM, Abramowicz D, Weekers L, Budde K, Rath T, Witzke O, et al. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with post-transplant diabetes mellitus after renal transplantation. Am J Transplant. 2018.
13. von During ME, Jenssen T, Bollerslev J, Asberg A, Godang K, Hartmann A. Visceral fat is strongly associated with post-transplant diabetes mellitus and glucose metabolism 1 year after kidney transplantation. Clin Transplant. 2017;31(1).
14. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. Transplantation. 2003;75(10 Suppl):SS3-24.
15. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. Clin Transplant. 2005;19(3):291-8.
16. Valderhaug TG, Hjelmesaeth J, Hartmann A, Roislien J, Bergrem HA, Leivestad T, et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. Diabetologia. 2011;54(6):1341-9.
17. Hutchinson MS, Joakimsen RM, Njølstad I, Schirmer H, Figenschau Y, Svartberg J, et al. Effects of Age and Sex on Estimated Diabetes Prevalence Using Different Diagnostic Criteria: The Tromso OGTT Study. Int J Endocrinol. 2013;2013:613475.
18. Eide IA, Halden TA, Hartmann A, Asberg A, Dahle DO, Reisaeter AV, et al. Mortality risk in post-transplantation diabetes mellitus based on glucose and HbA1c diagnostic criteria. Transpl Int. 2016;29(5):568-78.
19. Ussif AM, Asberg A, Halden TAS, Nordheim E, Hartmann A, Jenssen T. Validation of diagnostic utility of fasting plasma glucose and HbA1c in stable renal transplant recipients one year after transplantation. BMC Nephrol. 2019;20(1):12.
20. Halden TA, Egeland EJ, Asberg A, Hartmann A, Midtvedt K, Khiabani HZ, et al. GLP-1 Restores Altered Insulin and Glucagon Secretion in Posttransplantation Diabetes. Diabetes Care. 2016;39(4):617-24.
21. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, Collier DS, Wrenshall LE, Stevens RB. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. Transplantation. 2011;92(10):e56-e7.
22. Strom Halden TA, Asberg A, Vik K, Hartmann A, Jenssen T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(4):926-33.
23. Werzowa J, Hecking M, Haidinger M, Lechner F, Doller D, Pacini G, et al. Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Transplantation. 2013;95(3):456-62.
24. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, Rajakumar L, Robertsen I, Brox J, et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2019.
25. Schwaiger E, Burghart L, Signorini L, Ristl R, Kopecky C, Tura A, et al. Empagliflozin in posttransplantation diabetes mellitus: A prospective, interventional pilot study on glucose metabolism, fluid volume, and patient safety. Am J Transplant. 2019;19(3):907-19.
26. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2003;361(9374):2024-31.

## Utvalgt sikkerhetsinformasjon[4]

- Til subkutan injeksjon 1 gang daglig, i lår, overarm eller abdominalvegg. Injeksjonsstedene skal varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi. Steady-state oppnås etter dosering i 2–3 dager
- Samme injeksjonstidspunkt anbefales, når som helst på dagen. Fleksibilitet ved behov, men minst 8 timer mellom hver injeksjon. Glemt dose tas så snart det oppdages, og deretter vanlig doseregime
- Hypoglykemi er en svært vanlig (≥1/10) bivirkning ved bruk av insulin, inkludert insulin degludec Reaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme, disse er vanligvis milde og forbigående, og forsvinner normalt ved fortsatt behandling
- Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng glukosekontroll i overgangsperioden og i de påfølgende ukene. Doser og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater, eller annen samtidig antidiabetisk behandling, må eventuelt justeres
- Det er ingen klinisk erfaring med bruk hos gravide eller under amming
- Tresiba i ferdigfylt penn finnes i to styrker (100 E/ml og 200 E/ml). Angi korrekt styrke på resepten. Tallet i doseringsvinduet angir antall enheter, ingen omregning nødvendig
- Kardiovaskulær sikkerhet bekreftet

| | Kan benyttes uten dosejustering | Anbefales ikke |
|---|---|---|
| **Alder** | **Ungdom/barn fra 1 år**<br>**Eldre (≥65 år)**<br>Måling av glukose må intensiveres hos eldre, og insulindosen justeres individuelt | **Barn under 1 år**<br>Ingen klinisk erfaring |
| **Nyre-funksjon** | **Kan brukes**<br>Måling av glukose må intensiveres ved nedsatt nyrefunksjon, og insulindosen justeres individuelt | |
| **Hjerte-svikt** | Det er rapportert tilfeller av hjertesvikt når pioglitazon ble brukt i kombinasjon med insulin, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Hvis kombinasjonen benyttes skal pasienter observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Behandling med pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. | |
| **Lever-funksjon** | **Kan brukes**<br>Måling av glukose må intensiveres ved nedsatt leverfunksjon, og insulindosen justeres individuelt | |


**Referanser:**

**1.** https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10ae06-1 (Lest 28.08.2019)
**2.** Tresiba® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 12.11.2018)
**3.** Tresiba® SPC avsnitt 4.1 (sist oppdatert 12.11.2018)
**4.** Tresiba® SPC, avsnitt 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 og 5.2 (sist oppdatert 12.11.2018)


**Tresiba «Novo Nordisk»**

C ***Insulinanalog, langtidsvirkende.*** ATC-nr.: A10A E06

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i sylinderampulle *100 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin degludec (rDNA) 100 enheter (E) tilsv. 3,66 mg, glyserol, metakresol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn *100 enheter/ml og 200 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin degludec (rDNA) 100 enheter (E), resp. 200 enheter (E) tilsv. 3,66 mg, resp. 7,32 mg, glyserol, metakresol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**Indikasjoner:** Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn fra 1 år.

**Dosering:** Administreres 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag. Fleksibilitet i valg av administreringstidspunkt tillates når det ikke er mulig å administrere ved samme tidspunkt hver dag, men klinisk erfaring med dette mangler hos barn og ungdom. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. Doseres i overensstemmelse med 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. Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng blodglukosekontroll i overgangsperioden og de første påfølgende uker. Dose og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater, eller annen samtidig antidiabetisk behandling, må ev. justeres. Insulin degludec 1 enhet (E) tilsv. humaninsulin 1 internasjonal enhet (IE), insulin glargin (100 E/ml) 1 enhet (E) eller insulin detemir 1 enhet (E). ***Diabetes mellitus type 1:*** Skal kombineres med hurtigvirkende insulin for å dekke insulinbehovet ved måltider. Tas 1 gang daglig sammen med måltidsinsulin, etterfølgende individuelle dosejusteringer er påkrevd. Overgang fra andre insulinpreparater: En dosereduksjon på 20% av den tidligere dosen med basalinsulin eller den tidligere basalkomponenten i et kontinuerlig s.c. insulininfusjonsregime bør vurderes, etterfulgt av individuell dosejustering basert på glykemisk respons. ***Diabetes mellitus type 2:*** Kan administreres alene eller i enhver kombinasjon med orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister og bolusinsulin. Anbefalt daglig startdose er 10 enheter, etterfulgt av individuell dosejustering. Ved tillegg av insulin degludec til GLP-1-reseptoragonister er anbefalt startdose 10 enheter daglig etterfulgt av individuelle dosejusteringer. Ved tillegg av GLP-1-reseptoragonister til insulin degludec anbefales det å redusere dosen av insulin degludec med 20%, for å minimere risikoen for hypoglykemi. Dosen justeres deretter individuelt. Overgang fra andre insulinpreparater: For pasienter som behandles med basalinsulin 1 gang daglig, basalbolusbehandling, eller behandling med blandingsinsulin eller selvblandet insulin, kan overgangen fra basalinsulin til insulin degludec gjøres enhet for enhet basert på tidligere basalinsulindose, etterfulgt av individuelle dosejusteringer. En dosereduksjon på 20% av den tidligere dosen med basalinsulin bør vurderes ved overgang fra basalinsulin 2 ganger daglig og ved overgang fra insulin glargin (300 E/ml), etterfulgt av individuell dosejustering. ***Glemt dose:*** Glemt dose anbefales tatt så snart den oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseregime med 1 daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:* Måling av glukose må intensiveres, og insulindosen justeres individuelt. *Barn og ungdom <18 år:* Ingen klinisk erfaring med bruk av dette legemidlet til barn <1 år. Kan brukes av ungdom og barn fra 1 år. Ved endring av basalinsulin til Tresiba er det nødvendig å overveie individuell dosereduksjon av basal- og bolusinsulin for å minimere risikoen for hypoglykemi. *Eldre ≥65 år:* Måling av glukose må intensiveres, og insulindosen justeres individuelt. ***Tilberedning/Håndtering:*** Oppløsning som ikke fremstår som klar og fargeløs skal ikke brukes. Skal ikke etterfylles, deles med andre eller blandes med andre legemidler. Skal ikke tilsettes infusjonsvæsker. 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. *FlexTouch ferdigfylt penn:* Med ferdigfylt penn 100 enheter/ml kan det administreres en dose fra 1-80 enheter pr. injeksjon, i trinn på 1 enhet. Med ferdigfylt penn 200 enheter/ml kan det administreres en dose fra 2-160 enheter pr. injeksjon, i trinn på 2 enheter. Dosetelleren viser antallet enheter uansett styrke, og det skal ikke foretas noen doseomregning ved overgang til ny styrke. 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. FlexTouch brukes sammen med NovoFine nåler med lengde opptil 8 mm. Se pakningsvedlegg. *Penfill sylinderampuller:* Brukes sammen med NovoFine nåler og insulininnjeksjonssystemer fra Novo Nordisk. Se pakningsvedlegg. ***Administrering:*** Kun til s.c. injeksjon i låret, overarmen eller abdominalveggen. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi. Skal ikke administreres i.v., da dette kan gi alvorlig hypoglykemi. Skal ikke administreres i.m., da dette kan endre absorpsjonen. Skal ikke brukes i insulininfusjonspumper.

**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene.

**Forsiktighetsregler:** *Hypoglykemi:* Utelatelse av et måltid, ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, eller for høy insulindose i forhold til insulinbehovet kan føre til hypoglykemi. Hos barn (spesielt ved basal-bolusregimer) er det viktig å tilpasse insulindoser med matinntak og fysisk aktivitet for å minimere risikoen for hypoglykemi. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen (f.eks. ved intensivert insulinbehandling), kan oppleve endring i vanlige varselsymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselsymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner og feber, øker vanligvis insulinbehovet. Samtidig sykdom i nyre, lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea, kan kreve doseendringer. Den forlengede effekten av insulin degludec kan forsinke restitusjon etter hypoglykemi. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og ved bilkjøring bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå dette. Det bør overveies om bilkjøring er tilrådelig for pasienter som har nedsatte eller manglende forvarsler på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. *Hyperglykemi:* Administrering av hurtigvirkende insulin anbefales ved alvorlig hyperglykemi. Utilstrekkelig dosering og/eller avbrytelse av behandlingen kan føre til hyperglykemi og potensielt til diabetisk ketoacidose. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner, kan føre til hyperglykemi og økt insulinbehov. Ved diabetes mellitus type 1 fører ubehandlet hyperglykemi etter hvert til diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. Skifte til insulin av annen type, annet merke eller fra annen tilvirker, må skje under medisinsk kontroll og kan kreve doseendring. *Kombinasjon med pioglitazon:* Tilfeller av hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis kombinasjonen vurderes, og pasienten skal observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. *Hvordan unngå feilmedisinering:* Insulinetiketten skal kontrolleres før hver injeksjon, for å unngå utilsiktet forveksling mellom de to styrkene av ferdigfylt penn, samt forveksling med andre insulinpreparater. Antall valgte enheter 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. *Øyesykdom:* Intensivering av insulinbehandling 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. *Insulinantistoffer:* Administrering av insulin kan føre til dannelse av insulinantistoffer. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av slike insulinantistoffer kreve justering av insulindosen for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi.

**Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse.

Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. Oktreotid/lanreotid kan enten redusere eller øke insulinbehovet. Alkohol kan forsterke eller redusere insulinets hypoglykemiske effekt. Følgende kan redusere insulinbehovet: Orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister, MAO-hemmere, betablokkere, ACE-hemmere, salisylater, anabole steroider og sulfonamider. Følgende kan øke insulinbehovet: Orale antikonsepsjonsmidler, tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, vekstthormon og danazol.

**Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen klinisk erfaring med bruk hos gravide. Dyrestudier har ikke vist forskjell mellom insulin degludec og humant insulin når det gjelder embryotoksisitet og teratogenisitet. Intensivert blodglukosekontroll og overvåkning anbefales generelt hos gravide med diabetes, og ved planlagt graviditet. Insulinbehovet minker vanligvis i 1. trimester og stiger deretter i 2. og 3. trimester. Etter fødselen går insulinbehovet vanligvis raskt tilbake til samme nivå som før graviditeten. *Amming:* Ingen klinisk erfaring. Hos rotter ble insulin degludec utskilt i melk; konsentrasjonen i melk var lavere enn i plasma. Ukjent om insulin degludec skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det forventes ingen metabolsk effekt på nyfødte/spedbarn som ammes. *Fertilitet:* Reproduksjonsstudier på dyr har ikke indikert negativ effekt på fertilitet.

**Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi[1]. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet[2]. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Lipodystrofi[3]. Øvrige: Perifert ødem. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Immunsystemet: Overfølsomhet[4], urticaria. *Spesielle pasientgrupper:* Ingen indikasjon på forskjeller mht. frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger observert hos eldre, barn og ungdom (>1 år til <18 år) og hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon i forhold til den generelle populasjonen.

[1] Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall, og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller t.o.m. dødsfall.

[2] Inkludert hematom, smerte, blødning, erytem, knuter, hevelse, misfarging, kløe, varmefølelse samt klump på injeksjonsstedet. Vanligvis milde og forbigående, forsvinner normalt ved fortsatt behandling.

[3] Inkludert lipohypertrofi, lipoatrofi. Kontinuerlig variasjon av injeksjonsstedet innenfor det bestemte injeksjonsområdet kan bidra til å redusere risikoen.

[4] Manifestert ved hevelse i tunge og lepper, diaré, kvalme, tretthet, kløe.

**Overdosering/Forgiftning:** Hypoglykemi kan utvikles i sekvensielle faser. *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 bevisstheten, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insulin og analoger A10A på www.felleskatalogen.no.

**Egenskaper:** *Klassifisering:* Langtidsvirkende insulinanalog, fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. *Virkningsmekanisme:* Bindes spesifikt til humaninsulinreseptoren og gir samme farmakologiske effekt som humant insulin. Blodglukosenedsettende effekt skyldes at opptak av glukose lettes ved at insulinet bindes til reseptorer i muskel- og fettceller, samtidig som utskillelse av glukose fra lever hemmes. *Absorpsjon:* Etter s.c. injeksjon dannes oppløselige og stabile multiheksamerer som danner et insulindepot i det subkutane vevet. Insulin degludec monomerer spaltes gradvis av fra multiheksamerene og fører til en sakte og kontinuerlig tilførsel av insulin degludec inn i sirkulasjonen. I løpet av en 24-timers periode med behandling 1 gang daglig, er glukosenedsettende effekt jevnt fordelt gjennom første og andre 12-timers periode. Virkningstiden er >42 timer innenfor terapeutisk doseområde. Steady state-konsentrasjon i serum nås etter 2-3 dager ved daglig administrering. Doseproporsjonalitet ved total eksponering er observert etter s.c. administrering innenfor terapeutisk doseområde. Kravene til bioekvivalens er oppfylt for styrkene 100 enheter/ml og 200 enheter/ml. Sammenligning med komparator (se SPC for mer informasjon): Ved diabetes mellitus type 1 er det ved steady state vist 4 × lavere dag til dag variasjon i glukosenedsettende effekt, og betydelig antall færre alvorlige hypoglykemiske episoder. Ved diabetes mellitus type 1 og 2 er det vist betydelig antall færre nattlige hypoglykemiske episoder. Reduksjon i hypoglykemi oppnås ved lavere gjennomsnittlig fastende plasmaglukosenivå og likt HbA1C-resultat. *Proteinbinding:* >99%. *Halveringstid:* Ca. 25 timer, uavhengig av dose. *Metabolisme:* Metaboliseres på lignende måte som humant insulin. Alle metabolitter som dannes er inaktive.

**Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Holdes borte fra kjøleelementet. Skal ikke fryses. Beskyttes mot lys. Frosset insulin skal ikke brukes. *Etter anbrudd eller medbrakt som reserve:* FlexTouch (ferdigfylt penn): Oppbevares ved høyst 30°C eller ved 2-8°C (i kjøleskap) i maks. 8 uker. La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys. Penfill (sylinderamp.): Legemidlet skal ikke oppbevares i kjøleskap. Oppbevares <30°C i maks. 8 uker beskyttet mot lys.

**Pakninger og priser:** ***Injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle: 100 enheter/ml:*** 5 × 3 ml[1] (Penfill sylinderamp.) kr 597,50. ***Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn: 100 enheter/ml:*** 5 × 3 ml[1] (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 681,10. ***200 enheter/ml:*** 3 × 3 ml[1] (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 709,70.

**Refusjon:**

***[1]A10A E06_1 Insulin degludec***

*Refusjonsberettiget bruk:* Behandling av type 1 diabetes mellitus

*Refusjonskode:*

| *ICPC* | | *Vilkår nr* | *ICD* | | *Vilkår nr* |
|---|---|---|---|---|---|
| T89 | Diabetes type 1 | 180, 181 | E10 | Diabetes mellitus type 1 | 180, 181 |
| T90 | Diabetes type 2 | 244 | E11 | Diabetes mellitus type 2 | 244 |

*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

(244) Refusjon ytes kun til pasienter som til tross for optimal behandling med to daglige doser middels langtidsvirkende NPH-insulin har vedvarende utfordringer med hypoglykemier.

**Sist endret:** 28.01.2019
**Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 12.11.2018
**Pris per** august 2019
**Refusjon per** 1. august 2019

NO19TSM00016 august 2019


novo nordisk® changing diabetes®

Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo

Telefon: +47 22 18 50 51
www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com


TRESIBA® insulin degludec

TRESIBA® insulin degludec

# FORHÅNDSGODKJENT REFUSJON VED DIABETES TYPE 2[1]

Se refusjonsvilkår nedenfor

## 1 GANG DAGLIG FOR ALLE[2]

## Dosering inntil 160 enheter i hver injeksjon[2]

### Overgang fra Insulatard®[2]

Insulatard® og annet basalinsulin **2** ganger daglig

Bytt til Tresiba® Reduser total daglig dose med **20%**

**Indikasjon:**[3]

Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn fra 1 år.

**Refusjonskode:**[1]

| ICPC | | Vilkår nr |
|---|---|---|
| T89 | Diabetes type 1 | 180, 181 |
| T90 | Diabetes type 2 | 244 |
| ICD | | Vilkår nr |
| E10 | Diabetes mellitus type 1 | 180, 181 |
| E11 | Diabetes mellitus type 2 | 244 |

**Vilkår:**

| | |
|---|---|
| 180 | Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av:<br>- hyppige eller alvorlige nattlige følinger som skyldes insulinbruken<br>- 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 |
| 244 | Refusjon ytes kun til pasienter som til tross for optimal behandling med to daglige doser middels langtidsvirkende NPH-insulin har vedvarende utfordringer med hypoglykemier |

NO19TSM00016 august 2019


novo nordisk® changing diabetes®

Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo

Telefon: +47 22 18 50 51
www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

TRESIBA® insulin degludec

# Moderne diagnostikk og behandling av nyrearteriestenose

Nyrearteriestenose er en viktig årsak til hypertensjon og tap av nyrefunksjon hos pasienter med aterosklerotisk sykdom. Store studier har vist at de fleste kan behandles medikamentelt, men det er fortsatt viktig å vurdere enkelte pasienter for blokking og stenting. Denne artikkelen gjennomgår diagnostisk utredning og seleksjon av pasienter til invasiv utredning og behandling.

Knut Asbjørn Rise Langlo, stipendiat ved NTNU, overlege ved St. Olavs hospital, medisinsk klinikk, nyremedisinsk avdeling og medisin- og lunge overvåkning
Knut Ivar Aasarød, professor i nyremedisin, NTNU, overlege St Olavs hospital, medisinsk klinikk, nyremedisinsk avdeling

Knut Asbjørn Rise Langlo

Knut Ivar Aasarød

## Innledning

For å ivareta oppgavene med glomerulær filtrasjon og tubulær reabsorbsjon, er nyrene svært godt perfundert. I kortere perioder kan nyrene klare seg med så lite som 1/10 av den ordinære blodgjennomstrømningen, men om dette vedvarer, iverksettes kompensasjonsmekanismer som fører til hypertensjon, fibrose og tap av nyrefunksjon.

Hovedårsaken til nyrearteriestenose er aterosklerotisk sykdom og forekommer vanligvis sent i livet, gjerne hos pasienter med avansert kardiovaskulær sykdom. Komorbiditet er en vesentlig årsak til den alvorlige prognosen ved denne tilstanden.

Nyrearteriestenose på bakgrunn av fibromuskulær dysplasi er sjeldnere og kan være årsak til hypertensjon hos noe yngre pasienter, ofte uten komorbiditet. Tilstanden er vanligst hos kvinner. Både genetiske og miljømessige faktorer antas å være årsak til sykdommen, men patogenesen er dårlig kartlagt (1).

## Forekomst

Nyrearteriestenose er blant de hyppigste årsakene til sekundær hypertensjon. Aterosklerotisk innsnevring av nyrearterier opptrer hos eldre pasienter, vanligvis over 50 år, og er assosiert med generalisert aterosklerose. Insidensen er økende, noe som sannsynligvis reflekterer både økende levealder og bedre behandling av andre aterosklerotiske komplikasjoner som hjerteinfarkt og hjerneslag. Aterosklerotisk nyresykdom er påvist hos 11 til 42 % av pasienter som gjennomgår koronar- eller underekstremitetsangiografi. Symptomatisk forekomst av fibromuskulær dysplasi i nyrearteriene er sjeldnere og anslått til 4/1000.

## Etiologi

Aterosklerotisk sykdom i nyrearteriene har de samme risikofaktorene som aterosklerotisk sykdom ellers i kroppen, men har ofte en sen manifestasjon. Risikofaktorene er arv, mannlig kjønn, høy alder, røyking, hypertensjon, diabetes og hyperkolesterolemi. Aterosklerotiske stenoser er vanligvis lokalisert proksimalt i nyrearterien, gjerne ostealt og lesjonene har ofte både aterosklerotiske plakk og kalknedslag.

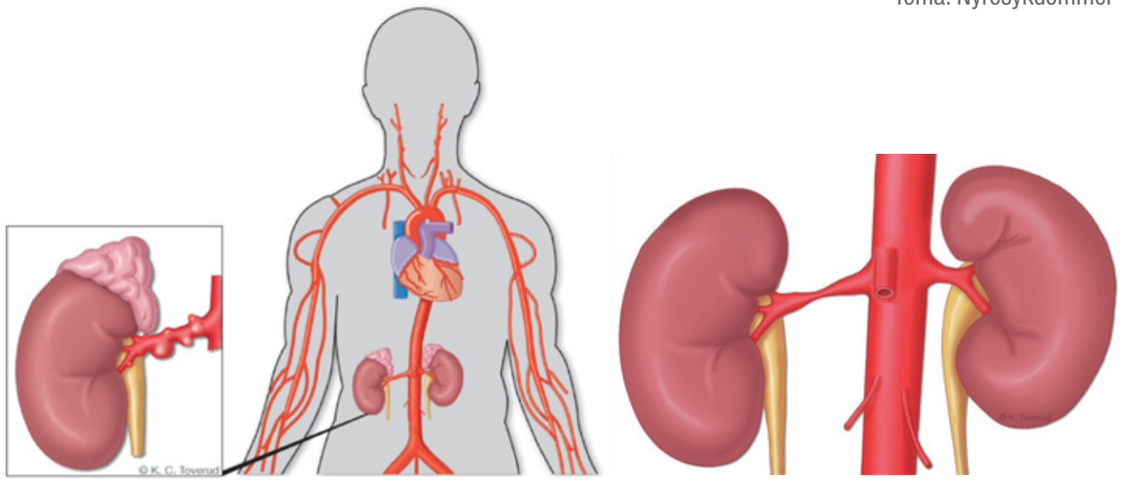
Den molekylære etiologien bak fibromuskulær dysplasi er ukjent. Ulike gener er foreslått, men ingen spesifikk mutasjon eller mekanisme er avdekket. 90 % av pasientene er kvinner. Miljøfaktorer som røyking er også assosiert med tilstanden. Fibromuskulær dysplasi kan i prinsippet affisere alle tre lag i blodåreveggen med fibrose, bortfall av elastisk vev og glatt muskel hyperplasi. Dette kan medføre stenoser, aneurismer og disseksjoner. Fibromuskulær dysplasi forekommer oftest i nyrearterier, dernest i precerebrale kar. Prinsipielt kan alle blodkar affiseres. Typisk lokalisasjon i nyrearteriene er i midtre og distale deler inkludert de første forgreningene, ofte bilateralt (Figur 1).

**Tabell 1. Årsaker til nyrearteriestenose og ulike karakteristika**

| | Fibromuskulær dysplasi | Aterosklerotisk nyrearteriestenose |
|---|---|---|
| **Etiologi** | Genetikk og miljøfaktorer, uavklart | Risikofaktorer for aterosklerose |
| **Presentasjon** | | |
| **Alder og kjønn** | Vanligst hos yngre kvinner | Eldre pasienter med generell aterosklerose |
| **Hypertensjon** | Vanlig | Vanlig |
| **Nedsatt nyrefunksjon** | Sjelden | Ofte |
| **Affeksjon av andre kar-områder** | Halskar evt. med disseksjon | Blodkar til hjerte, hjerne og underekstremiteter samt aorta |
| **Billeddiagnostikk** | CT-angiografi | CT, MR, UL likestilt |
| **Behandling** | | |
| **Intervensjon** | Angiografi med blokking er førstevalg<br>Gjentatt prosedyre er av og til nødvendig | Blokking med stenting kan være nødvendig ved<br>- alvorlig resistent hypertensjon<br>- plutselig lungeødem<br>- raskt fall i nyrefunksjon |
| **Medikamentell behandling** | Ved manglende effekt av blokking | Som regel førstevalg<br>RAAS-hemmer prioriteres |








Figur 1: Fibromuskulær dysplasi (til venstre) kan i prinsippet affisere alle blodkar, men nyrearterier og halskar er predileksjonssteder. Aterosklerotisk nyrearteriestenose (til høyre) er ledd i generell aterosklerotisk sykdom og sitter ofte proksimalt i nyrearterien, til og med osteal.

## Patofysiologi

Det er vesentlige forskjeller mellom stenose i en av to nyrearterier, og stenose i begge nyrearterier eller stenose i arterie til singel nyre. Bakgrunnen for denne kunnskapen er Goldblatts eksperimenter fra tidlig 1900-tall (2). Nedsatt sirkulasjon til nyrevevet fører til aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS). Tubulær påvirkning av angiotensin II og aldosteron gir økt reabsorbsjon av natrium og vann, mens angiotensin II i tillegg gir arteriolær vasokonstriksjon. Begge hever blodtrykket. Dersom stenosen er ensidig, vil den andre nyren utsettes for høyt blodtrykk, som igjen medfører trykknatriurese og normalisering av volumstatus. Da er det hovedsakelig den perifere arteriolære effekten av angiotensin II som opprettholder det høye blodtrykket. Dersom stenosen er bilateral, eller til en singel nyre, blir det ingen trykknatriurese. Når det ekstracellulære volumet og systemisk blodtrykk stiger høyt nok, blir blodtrykket bak stenosen høyere og aktiveringen av RAAS opphører. Da har man en hovedsakelig volumdrevet hypertensjon.

En nyrearteriestenose utvikler seg imidlertid ikke plutselig slik som i Goldblatts forsøk, men gradvis over måneder og år. Kronisk iskemi påfører nyren irreversibel skade med fibrose. Etter lengre tids iskemi vil ikke revaskularisering kunne berge nyrefunksjonen, selv om nyrefunksjonen forbigående kan bedres. Over tid vil også renin-nivåene falle, selv ved ensidig nyrearteriestenose og ved uendret eller økende stenosegrad. Det samme gjør responsen på medikamentell RAAS-hemming, som er en viktig del av behandlingen. Aktivering av det sympatiske nervesystemet er en av mekanismene som tar over og opprettholder det høye systemiske blodtrykket som kreves for perfusjon av den iskemiske nyren.

## Naturlig forløp

Studier av det naturlige forløpet av nyrearteriestenose ble muliggjort av bedre ultralydteknikk på 90-tallet. Før det hadde man bare kunnskap basert på retrospektive angiografistudier av svært selekterte pasientgrupper (3). Ultralydstudiene viste en progresjon hos rundt 30% over en 3-årsperiode, avhengig av stenosegraden i utgangspunktet. (4, 5). Studier har ikke klart å påvise signifikante endringer i nyrefunksjon, blodtrykk eller andre risikofaktorer som kan skille de som progredierer fra de som ikke gjør det. Det er vanligvis minimale forandringer i serum kreatinin, og progresjon kan ofte forekomme uten store forandringer i blodtrykk.

Prognosen for pasienter med aterosklerotisk nyrearteriestenose er alvorlig, først og fremst på grunn av generalisert aterosklerose med hjerteinfarkt og hjerneslag som dødsårsaker. Retrospektive studier viser 3- og 5-års overlevelse på 30 og 35 %.

Det naturlige forløpet av fibromuskulær dysplasi varierer, men progresjon forekommer, både med økende stenose og involvering av flere kar-segmenter. I de fleste tilfellene avtar utviklingen med økende alder. Fibromuskulær dysplasi er sjelden årsak til iskemisk nyresykdom, men ubehandlet hypertensjon kan føre til hypertensive forandringer med atrofi av nyrebarken.

# Klinisk presentasjon

## Behandlingsresistent hypertensjon

Den klassiske presentasjonen av nyrearteriestenose er behandlingsresistent hypertensjon. En del pasienter har sannsynligvis god effekt av antihypertensiv behandling, slik at billedundersøkelser ikke blir gjort, og diagnosen ikke stilt. Pasienter med aterosklerotisk renovaskulær hypertensjon har ofte flere kardiovaskulære risikofaktorer og mer alvorlige endeorganskade enn pasienter med essensiell

hypertensjon. De har oftere venstre ventrikkelhypertrofi og mangler nattlig blodtrykksfall på 24-timers BT-måling. Kliniske og anamnestiske funn med lavere sensitivitet er stenoselyd i abdomen, hypokalemi og fravær av hypertensjon i familieanamnesen. Urinfunn er ofte beskjedne. Fallende GFR uten proteinuri kan tale i retning av renovaskulær sykdom.

### Raskt fallende nyrefunksjon

Ved bilateral nyrearteriestenose, eller ved stenose til singel nyre, kan pasienten presenteres med relativt raskt fallende nyrefunksjon. Dette er sjelden ved fibromuskulær dysplasi. Funn av asymmetrisk nyrestørrelse gir sterk mistanke om nyrearteriestenose. Den atrofiske nyren har da gått tapt i en tidligere nyrearteriestenose. Nyrefunksjonen kan være bevart ved hyperfiltrasjon i gjenværende nyre. Fallende nyrefunksjon må da gi mistanke om nyrearteriestenose til den tidligere uaffiserte nyren. Hos pasienter over 50 år har opptil 70 % nyrearteriestenose ved påvisning av tydelig asymmetri (6).

Ved nedsatt nyrefunksjon kan det være vanskelig å skille primær renovaskulær sykdom fra nyresykdom av andre årsaker, spesielt hypertensivt betinget nefrosklerose. Bilateral nyrearteriestenose uten sikker klinisk betydning er tilstede hos mellom 30 og 50 % av pasienter med generell nefrosklerose, ensidig nyrearteriestenose er enda vanligere.

Av og til oppdages nyrearteriestenose ved at pasientene får akutt nyreskade i forbindelse med oppstart av blodtrykksmedisiner. Dette skjer særlig ved oppstart med RAAS-hemmer. Akutt nyresvikt er i denne situasjonen ofte reversibel.

En sjeldnere variant av nyresvikt er plutselig anurisk nyresvikt. Da må man mistenke nyrearterieokklusjon av arterie til singel nyre. Nyrevevet kan holdes viabelt ved marginal sirkulasjon i uker til måneder videre. Kommer man raskt til intervensjon, kan nyrefunksjonen gjenvinnes. I motsatt fall er det behov for kronisk nyreerstattende behandling.

### Plutselig lungeødem

Pasienter som innlegges med plutselig kardialt lungeødem, der utredning ikke avdekker vesentlig hjertesykdom, må vurderes med tanke på nyrearteriestenose. Denne presentasjonen oppstår vanligvis ved bilateral nyrearteriestenose, og det antas at volumbelastningen er årsak til lungeødemet.

### Diagnostisk utredning

Dersom sykehistorien, klinisk undersøkelse eller laboratorieprøver gir mistanke om nyrearteriestenose, gjøres bildediagnostikk i de tilfellene der man mener intervensjon er indisert. Mer om indikasjonsstilling i avsnittet under. Renal angiografi er gullstandard, men utføres vanligvis som terapeutisk prosedyre. Stenosegrad over 75 % vurderes som signifikante. Om stenosegraden er usikker, benyttes trykkmåling over stenosen som et funksjonelt mål. Trykkfall på 20 % regnes som signifikant og er et mer pålitelig mål enn visuell fremstilling av stenosen.

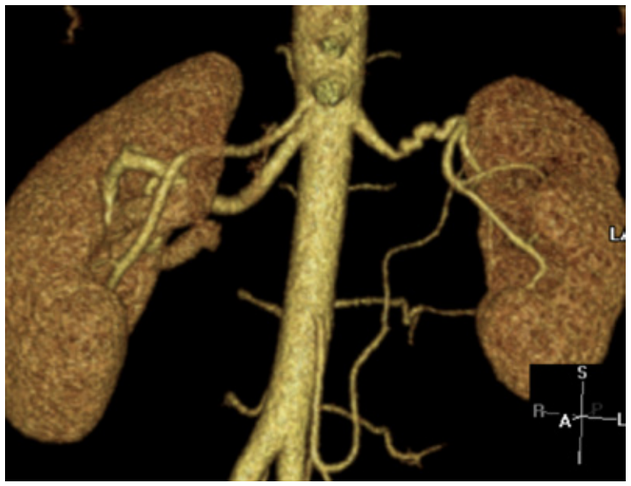
Valg av modalitet kommer først og fremst an på hvilken modalitet radiologene lokalt har erfaring med. Ikke-invasiv bildediagnostikk har noe lavere sensitivitet for fibromuskulær dysplasi, da disse lesjonene oftere affiserer mer distale deler av nyrearteriene. Moderne CT-angiografi har tilnærmet like god sensitivitet og spesifisitet som konvensjonell angiografi, og bør foretrekkes hvis fibromuskulær dysplasi mistenkes. (Figur 2 og 3)

MR angiografi med kontrast gir utmerket fremstilling av proksimale nyrearterier. MR gir i tillegg funksjonell fremstilling av nyrevevet.

Ultralyd doppler gir god funksjonell fremstilling av nyrearterien og stenosen. Maksimal systolisk hastighet over stenosen har størst diagnostisk verdi. Den anatomiske fremstillingen kan være noe dårligere enn for MR og CT. Undersøkelsen er tidkrevende for radiolog, og resultatet avhenger både av pasientens habitus og erfaringen hos radiologen. Metoden egner seg best til proksimale stenoser og er godt egnet til overvåkning av en stenose over tid.

Pasienter med ensidig nyrearteriestenose vil ha kraftig RAAS aktivering, i alle fall initialt, og man kan få mistanke om nyrearteriestenose på bakgrunn av høy renin og høy aldosteron. Målinger av renin og aldosteron fanger ikke opp tilfeller uten RAAS aktivering, spesielt ved bilateral nyrearteriestenose.

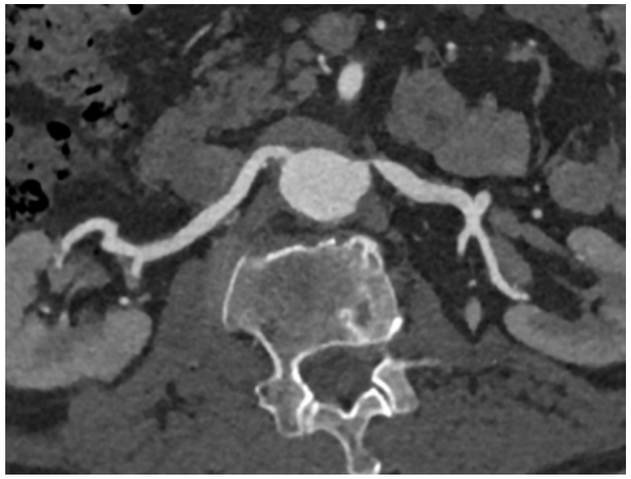
Renografi med kaptopril kan påvise forsinket utskillelse av radioisotop fra begge nyrer ved bilateral nyrearteristenose, og gir i tillegg utmerket funksjonell fremstilling av nyrene med god estimering av GFR. Metoden mangler fremstilling av nyrearterienes anatomi. Undersøkelsen kombineres ofte med målinger av renin og aldosteron i serum.




Figur 2: Rekonstruksjon fra CT-angiografi av fibromuskulær dysplasi. Typisk presentasjon med kalibervekslingi midtre og distale deler av nyrearterien. Klinikk for bildediagnostikk, St. Olavs hospital







Figur 3: CT med kontrast i arteriell fase viser godt den proksimalt beliggende stenosen til venstre nyrearterie. Klinikk for bildediagnostikk, St. Olavs hospital

### Medikamentell behandling

Blodtrykkskontroll er svært viktig ved renovaskulær sykdom. Både for å beskytte den uaffiserte nyren og for å forebygge andre kardiovaskulære hendelser.

RAAS-hemming er spesielt effektivt, men samtidig potensielt skadelig. Rollen til RAAS-hemming ved nyrearteriestenose har vekket stor interesse og debatt siden de første ACE-hemmerne kom på markedet på slutten av 70-tallet. Det kom raskt rapporter som beskrev reversibel akutt nyresvikt under kaptopril-behandling (7). På den andre siden har observasjonsstudier av pasienter med renovaskulær sykdom behandlet med RAAS-blokade, vist bedret blodtrykkskontroll, langsommere progresjon av nyresvikt, færre kardiovaskulære hendelser og lavere mortalitet (8-11). Dette er foreløpig ikke undersøkt i randomiserte studier, og er derfor fortsatt et kontroversielt tema. I CORAL-studien sto bare halvparten av pasientene på RAAS-hemmer ved inklusjon (12). Dette reflekterer klinikernes skepsis til RAAS-hemming ved nyrearteriestenose. I klinisk praksis titreres RAAS-hemming langsomt opp under tett observasjon, ofte supplert med flere andre medikamenter. Statiner reduserer progresjon av nyrearteriestenoser og kan tidvis redusere plakk og stenoser(13). Disse bør gis uavhengig av kolesterolnivå. Som ved annen aterosklerotisk sykdom er lavdose acetylsalisylsyre (ASA) indisert. Alle pasienter med avansert karsykdom må på det sterkeste oppfordres til røykeslutt.

### Hvilke pasienter skal til intervensjonsbehandling?

Fibromusklær dysplasi med hypertensjon behandles effektivt med angioplastikk med ballongdilatasjon uten stent. 35 til 45 % blir kurert til normalt blodtrykk uten medikamenter. Omtrent like mange får re-stenosering og må behandles på nytt. Ved store aneurismer kan kirurgisk revaskularisering være aktuelt.

Dersom man velger intervensjon mot aterosklerotiske lesjoner, bør det brukes stent. Langtidseffekten av intervensjon er imidlertid langt dårligere enn ved fibromuskulær dysplasi. Store randomiserte studier, sist CORAL-studien, viser at intervensjon ikke har bedret blodtrykkskontroll, bevart nyrefunksjonen eller bedret overlevelsen. Per i dag er den rådende oppfatningen at man skal være tilbakeholden med å behandle nyrearteriestenose så lenge man har god medikamentell blodtrykkskontroll, og nyrefunksjonen ikke er truet (14, 15).

Pasienter med kritisk nyrearteriestenose, plutselig lungeødem, alvorlig resistent hypertensjon eller raskt fall i nyrefunksjon er ikke inkludert i disse studiene. Hos disse pasientene gjøres ofte blokking og stenting for å forhindre kardiovaskulære komplikasjoner og berge nyrefunksjonen, men uten dokumentasjon fra randomiserte studier. I en registerstudie var 77 % av pasientene uten nye episoder av flash lungeødem etter at stenosen var blokket og stentet. De som hadde residiv, var pasienter med stenttrombose eller re-stenose (16).

Dersom man bestemmer seg for intervensjon, er det en fordel å gjøre det tidlig i forløpet, før nyren får kroniske iskemiske skader. Ved bilateral stenose skal man alltid blokke nyrearterien til den største nyren, da den minste må antas å ha irreversible iskemiske skader.

**Referanser**

1. Sommer M, von der Lippe N, Klow NE, Hoieggen A. Renal fibromuscular dysplasia and hypertension. Tidsskr Nor Laegeforen. 2019;139(4).
2. Goldblatt H. Experimental Hypertension Induced by Renal Ischemia: Harvey Lecture, May 19, 1938. Bull N Y Acad Med. 1938;14(9):523-53.
3. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. Urol Clin North Am. 1984;11(3):383-92.
4. Zierler RE, Bergelin RO, Isaacson JA, Strandness DE, Jr. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective study with duplex ultrasonography. J Vasc Surg. 1994;19(2):250-7; discussion 7-8.
5. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Tullis MJ, et al. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. Circulation. 1998;98(25):2866-72.
6. Tan J, Filobbos R, Raghunathan G, Nicholson T, Fowler R, Wright M, et al. Efficacy of renal artery angioplasty and stenting in a solitary functioning kidney. Nephrol Dial Transplant. 2007;22(7):1916-9.
7. Silas JH, Klenka Z, Solomon SA, Bone JM. Captopril induced reversible renal failure: a marker of renal artery stenosis affecting a solitary kidney. Br Med J (Clin Res Ed). 1983;286(6379):1702-3.
8. Chrysochou C, Foley RN, Young JF, Khavandi K, Cheung CM, Kalra PA. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atheromatous renovascular disease. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(4):1403-9.
9. Losito A, Errico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scalera GB, Lupattelli L. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(8):1604-9.
10. Evans KL, Tuttle KR, Folt DA, Dawson T, Haller ST, Brewster PS, et al. Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(7):1199-206.
11. Lao D, Parasher PS, Cho KC, Yeghiazarians Y. Atherosclerotic renal artery stenosis--diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2011;86(7):649-57.
12. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2014;370(1):13-22.
13. Cheung CM, Patel A, Shaheen N, Cain S, Eddington H, Hegarty J, et al. The effects of statins on the progression of atherosclerotic renovascular disease. Nephron Clin Pract. 2007;107(2):c35-42.
14. Herrmann SM, Saad A, Textor SC. Management of atherosclerotic renovascular disease after Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL). Nephrol Dial Transplant. 2015;30(3):366-75.
15. Mark PB, Schiffrin EL, Jennings GL, Dominiczak AF, Wang JG, De Buyzere M, et al. Renovascular hypertension: to stent or not to stent? Hypertension. 2014;64(6):1165-8.
16. Textor SC, Lerman LO. Paradigm Shifts in Atherosclerotic Renovascular Disease: Where Are We Now? J Am Soc Nephrol. 2015;26(9):2074-80.

# Helserelatert livskvalitet hos eldre pasientar med nyresvikt

For pasientar med endestadium nyresvikt vil ein vellukka nyretransplantasjon gi betre sjanse for langtidsoverleving enn å fortsette i dialyse. Etter transplantasjon har studiar vist at helserelatert livskvalitet er god, men den har vore lite undersøkt hos eldre pasientar (>65 år) med nyresvikt. I denne artikkelen vil vi gjennomgå eksisterande dokumentasjon vedkomande livskvalitet hos eldre nyretransplanterte og dialysepasientar.

Kjersti Lønning, Sjukepleier PhD, Kristian Heldal, Overlege PhD MHA, Karsten Midtvedt, Overlege PhD; alle Avdeling for Transplantasjonsmedisin, Seksjon for Nyremedisin, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Korrespondanse Kjersti Lønning, e-post: klonning@ous-hf.no

Kjersti Lønning

## Bakgrunn

Forsking innan nyretransplantasjon har tradisjonelt inkludert pasient-overleving, graftoverleving, andel rejeksjonar, estimert og målt GFR og, i nokre få publikasjonar, helse-personell si vurdering av pasient-velvære (1-5). Sjølv om pasienten sitt perspektiv på eigen helsesituasjon i større grad har vore inkludert i studiar dei seinare år (6) er området framleis utilstrekkelig utforska, og informasjon manglar spesielt på eldre pasientar med nyresvikt som er aktuelle for nyretransplantasjon (7). Pasientperspektivet er viktig då det kan avdekke informasjon som ikkje er inkludert i tradisjonell forsking, korleis pasientane erfarer sjukdom og helse under og etter behandling. Dette er eit viktig perspektiv på konsekvensane av sjukdom og effekt av behandling (8). Eit kvart operativt inngrep er risikabelt og risikoen aukar hos pasientar med høg alder og kjend komorbiditet. Etter ein nyretransplantasjon er pasienten avhengig av livslang Immunosuppressiv behandling. Mange pasientar opplever biverknader av medikamenta som innverkar på helserelatert livskvalitet. Andelen eldre som trenger nyreerstattande behandling og som er funne eigna for transplantasjon er aukande. Eldre personar har naturlig nok redusert gjenverande livslengde og det er då spesielt viktig å kartlegge optimal behandling. Med andre ord vil transplantasjon hos eldre pasientar og gje auka helserelatert livskvalitet?

## Helserelatert livskvalitet

Sjølv om forsking på livkvalitet innan transplantasjonsmedisin er begrensa har livskvalitet "alltid" vore eit tema. I ein artikkel publisert så langt tilbake som i 1966, nytta JR Elkinton nyretransplantasjon som eit eksempel i diskusjonen om medisin og livskvalitet (9). Han poengterte kva ein helsearbeidar burde ynskje for sin kronisk sjuke pasient: "not just absence of death, but life with the vibrant quality that we associate with the vigor of youth" (9).

Livskvalitetsgruppa til verdens helseorganisasjon (WHOQOL) har definert livskvalitet som: "individuals' perceptions of their position in life in the context of the culture and value system in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns" (10). Denne definisjonen poengterer at livskvalitet er subjektivt og inkluderer både positive og negative fasettar i livet. Vidare er den multidimensjonal, kompleks, påverka av personen si fysiske helse, psykiske status, nivå av sjølstende, sosialt nettverk og forholdet til omliggjande miljø (10).

Helserelatert livskvalitet vart introdusert for å fokusere direkte på kva konsekvens sjukdom og behandling har på livskvaliteten til pasienten (11). Hos nyresviktpasientar kan det vera vanskelig å skilje mellom helserelatert og ikkje helserelatert livskvalitet då endestadium nyresvikt som ein kronisk sjukdom påverkar mange områder av livet (12).

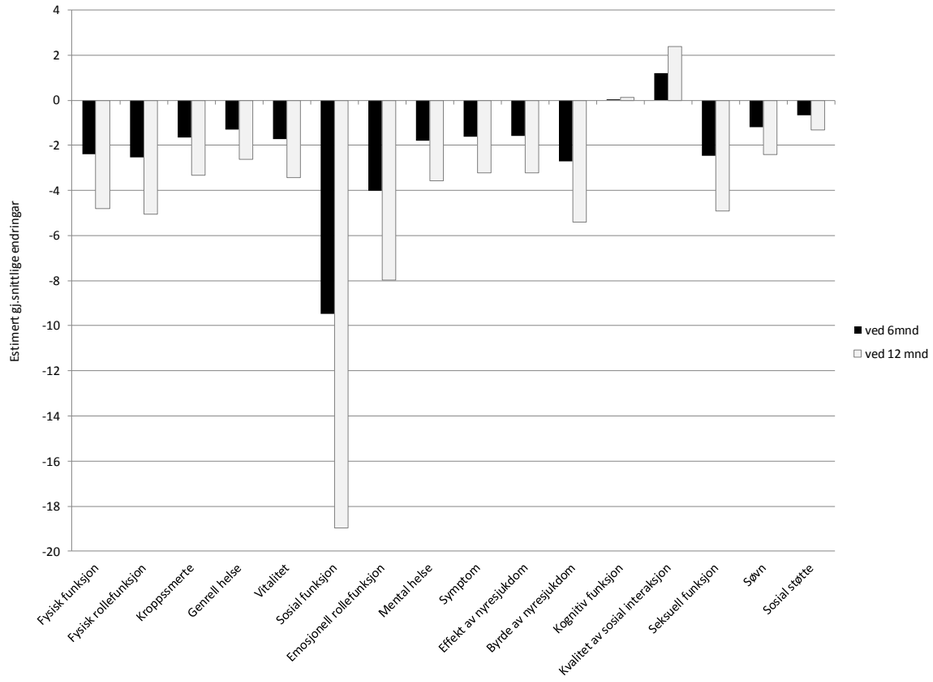
Når ein evaluerer helserelatert livskvalitet må ein som eit minimum dekke fysisk, psykologisk (inkludert emosjonell og kognitiv) og sosial funksjon. For å kunne hevde og vise statistisk og klinisk signifikant endring i helserelatert livskvalitet, må instrumentet måle korleis pasienten i den aktuelle studien erfarer symptom og funksjon etter behandling. Endringane må vera av tilstrekkelig storleik for å bli anerkjent som viktige. Eit helserelatert livskvalitets-intstrument er ein bestemt type instrument for måling av pasient-rapporterte utkomme (8).

## PROM

Pasientrapporterte utkommemåling («Patient Reported Outcome» - PROM) er definert som måling av eit kvart aspekt av helsestatusen til ein pasient som vert rapportert direkte frå pasienten (dvs. utan at lege eller andre tolkar pasienten sin respons) (8). Evaluering av behandling, plag-same biverknader og forventa effekt på symptom er interessante områder som er spesielt viktig ved kronisk og alvorlig sjukdom. Den enkelte si oppfatning av livskvalitet endrar seg etter som tida går (13) og gjennom ulike fasar av kronisk nyresvikt og det er blitt vist at den betrar seg etter nyretransplantasjon (14). Hos eldre pasientar kan betra helserelatert livskvalitet til og med vera viktigare enn forlenga leveutsikter (15).








Figur 1 Endringar i helserelatert livskvalitet etter 6 og 12 mnd på transplantasjonslista *P<0.005 **P<0.001

0= Fyrste HRQoL måling ved inklusjon. Klinisk betydning; endring +/- 10 prosentpoeng

## Å leva med kronisk sjukdom

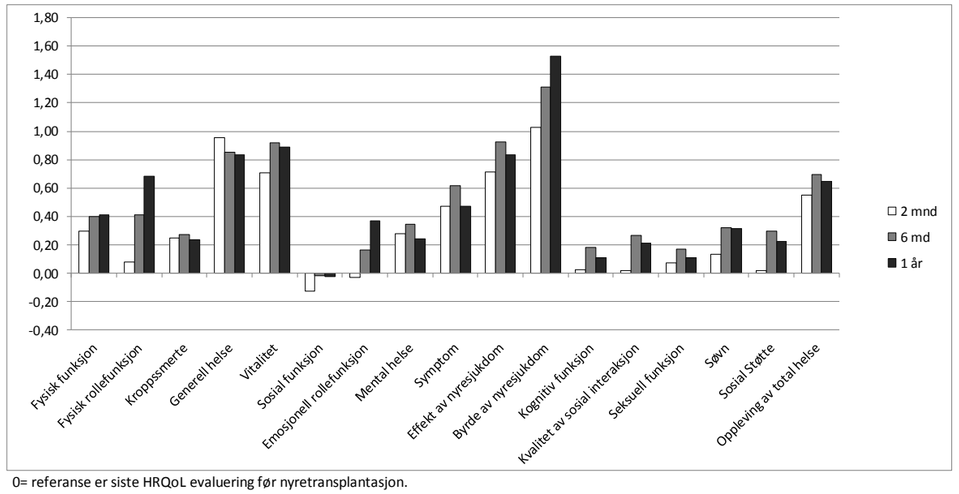
Nyresviktpasienten med sin kroniske sjukdom startar i dialyse og mange håpar å få tilbod om nyretransplan-tasjon. Prosessen kan gå over lang tid, og de som står på venteliste for transplantasjon venter ofte i fleire år. Dette gir godt høve til å undersøkje pasientrapporterte utkomme som symptom, funksjon, helse og livskvalitet longitudinelt.

Nokre studiar har undersøkt helserelatert livskvalitet hos vaksne pasientar med endestadium nyresvikt. I ein nylig publisert studie har Wyld og medarbeidarar fylgd australske nyresviktpasientar prospektivt gjennom 12 år med livskvalitetsspørjeskjemaet SF 36. Pasientar frå den australske diabetes cohorten, 25 år og eldre (gj.snitts-alder 64 år) med kronisk nyresvikt i ulike stadier vart inkludert. Resul-tatet, justert for alder og kjønn viser at fysisk helse er signifikant redusert i høve til den generelle befolkninga og at den blir ytterligare redusert ved sjukdomsprogresjon. Mental helse er derimot på nivå med den generelle befolkninga og held seg stabil (16). Dette bekreftar funn i tidligare studiar, Pagels og medarbeidarar viser og at iverksetjing av dialyse påverkar helserelatert livskvalitet negativt, spesielt vert sosial funksjon redusert (17). Dette er i samsvar med funn i vår studie (Question 65) der pasientar 65 år og eldre rapporterte redusert helserelatert livskvalitet det fyrste året på venteliste (figur 1). Tid i dialyse var ein viktig faktor for den reduserte helserelaterte livskvaliteten (18). Studiar som samanliknar helserelatert livskvalitet mellom ulike nyreerstattande behandlingsmodali-tetar (hemodialyse, peritonealdialyse og transplantasjon) viser at pasientar som er nyretransplantert har betre helserelatert livskvalitet enn pasientar i dialyse (11, 19). Vidare, når ein evaluerer helserelatert livskvalitet i same kohort før og etter nyre-transplantasjon, vert helserelatert livskvalitet forbetra etter transplanta-sjonen uavhengig av nyreerstattande behandling før transplantasjon (20). Felles for alle desse studiane er at få eldre pasientar er inkludert, gjennomsnittsalder er 45-55 år sjølv om alderen på nyresviktpopulasjonen som nemnt er aukande (21). I Noreg har von der Lippe og kollegaer fylgd pasientar frå dialyse til transplanta-sjon og viser forbetring i helserelatert livskvalitet etter transplantasjon i ein yngre populasjon (22).

## Den eldre transplanterte nyresviktpasienten

Nokre få studiar har sett retrospektivt på livskvalitet hos nyreresipientar ≥ 65 år samanlikna med yngre resipien-tar, og fann at nyretransplantasjon gav god gevinst i helserelatert livskvalitet tilsvarande som for yngre resipientar (23, 24). I ein relativt ny oversiktsartikkel, skildrar Pinter og

Figur 2 Endringar i HRQoL skår frå nyretransplantasjon til 1 år etter transplantasjon presentert som z-score.




0= referanse er siste HRQoL evaluering før nyretransplantasjon.
Positive verdiar indikerer forbetring, klinisk betydning: endring over 0.5 eller -0.5

kollegaer perspektivet til eldre nyretransplanterte (14). Studien inkluderer data frå 21 kvalitative studiar, i 10 av studiane er det spesifisert kor mange inkluderte som er over 60 år (totalt n=116). Forfattarane konkluderer med at eldre nyretransplanterte pasientar opplever at nyretransplantasjonen bremser eller til og med reverserer prosessen av aldring og forverring av helse som dei opplevde i dialyse. I ein stor pågåande prospektiv studie av norske transplantasjonskandidatar (n=289) eldre enn 65 år evaluerer vi helserelatert livskvalitet frå dei blir godkjent for nyre transplantasjon fram til 5 år etter transplantasjon. I løpet av fyrste året på venteliste for transplantasjon vert livskvaliteten redusert, tid i dialyse er ein viktig faktor (18). Figur 2 viser at allereie eit år etter transplantasjonen er livkvalitet på nivå med den generelle norske befolkninga med tilsvarande alder (25). Om denne auka livskvaliteten held seg også ved 3 og 5 år veit vi førebels ikkje.

**Konklusjon**

Nyretransplantasjon gir som hovudregel pasientane betre livskvalitet samanlikna med det dei hadde mens dei var i dialysebehandling. Fleire studiar er nødvendig for å klargjere kva for variablar som kan påverke livskvaliteten etter transplantasjon i gunstig eller ugunstig retning.


**Referanser**

1. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, de Jager DJ, Leivestad T, Foss A, et al. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(5):1680-7.
2. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. Transplantation. 2007;83(8):1069-74.
3. Dempster NJ, Ceresa CD, Aitken E, Kingsmore D. Outcomes following renal transplantation in older people: a retrospective cohort study. BMC Geriatr. 2013;13:79.
4. Cho H, Yu H, Shin E, Kim YH, Park SK, Jo MW. Risk Factors for Graft Failure and Death following Geriatric Renal Transplantation. PLoS One. 2016;11(4):e0153410.
5. Lonning K, Midtvedt K, Leivestad T, Reisaeter AV, Line PD, Hartmann A, et al. Are Octogenarians With End-Stage Renal Disease Candidates for Renal Transplantation? Transplantation. 2016;100(12):2705-9.
6. Kaufman SR, Shim JK, Russ AJ. Old age, life extension, and the character of medical choice. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2006;61(4):S175-84.
7. Chong K, Unruh M. Why does quality of life remain an under-investigated issue in chronic kidney disease and why is it rarely set as an outcome measure in trials in this population? Nephrol Dial Transplant. 2017.
8. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. Health and quality of life outcomes. 2006;4:79.
9. Elkinton JR. Medicine and the quality of life. Ann Intern Med. 1966;64(3):711-4.
10. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med. 1995;41(10):1403-9.
11. Czyzewski L, Sanko-Resmer J, Wyzgal J, Kurowski A. Assessment of health-related quality of life of patients after kidney transplantation in comparison with hemodialysis and peritoneal dialysis. Ann Transplant. 2014;19:576-85.
12. Ferrans CE, Zerwic JJ, Wilbur JE, Larson JL. Conceptual model of health-related quality of life. J Nurs Scholarsh. 2005;37(4):336-42.
13. Hansen T, Slagsvold B. The age and subjective well-being paradox revisited ; a multidimensional perspective. Norsk epidemiologi. 2012;22(2):187-95.
14. Pinter J, Hanson CS, Craig JC, Chapman JR, Budde K, Halleck F, et al. 'I feel stronger and younger all the time'-perspectives of elderly kidney transplant recipients: thematic synthesis of qualitative research. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(9):1531-40.
15. Bond J, L. C. Quality of life and older people. Berkshire, UK: Open University Press; 2011.
16. Wyld MLR, Morton RL, Clayton P, Wong MG, Jardine M, Polkinghorne K, et al. The impact of progressive chronic kidney disease on health-related quality-of-life: a 12-year community cohort study. Qual Life Res. 2019;28(8):2081-90.
17. Pagels AA, Soderkvist BK, Medin C, Hylander B, Heiwe S. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. Health and quality of life outcomes. 2012;10:71.
18. Lonning K, Midtvedt K, Bernklev T, Brunborg C, Andersen MH, von der Lippe N, et al. Changes in health related quality of life in older candidates waiting for kidney transplantation. Nephrology (Carlton, Vic). 2017.
19. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. PLoS Med. 2012;9(9):e1001307.
20. Kostro JZ, Hellmann A, Kobiela J, Skora I, Lichodziejewska-Niemierko M, Debska-Slizien A, et al. Quality of Life After Kidney Transplantation: A Prospective Study. Transplant Proc. 2016;48(1):50-4.
21. Abdulla A, Wright PN, Ross LE, Gallagher H, Iyasere O, Ma N, et al. Proceedings From the Symposium on Kidney Disease in Older People: Royal Society of Medicine, London, January 19, 2017. Gerontology & geriatric medicine. 2017;3:2333721417736858.
22. von der Lippe N, Waldum B, Brekke FB, Amro AA, Reisaeter AV, Os I. From dialysis to transplantation: a 5-year longitudinal study on self-reported quality of life. BMC Nephrol. 2014;15:191.
23. Humar A, Denny R, Matas AJ, Najarian JS. Graft and quality of life outcomes in older recipients of a kidney transplant. Exp Clin Transplant. 2003;1(2):69-72.
24. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, Alvarez-Ude F, Alvarez Navascues R, Alvarez-Grande J. Is the loss of health-related quality of life during renal replacement therapy lower in elderly patients than in younger patients? Nephrol Dial Transplant. 2001;16(8):1675-80.
25. Lonning K, Heldal K, Bernklev T, Brunborg C, Andersen MH, von der Lippe N, et al. Improved Health-Related Quality of Life in Older Kidney Recipients 1 Year After Transplantation. Transplantation direct. 2018;4(4):e351.

# Indremedisinsk vinterskole i Levi, Finland 19. - 25. januar 2020

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

Du kan også lese de mange tidligere reisebrev i Indremedisineren. Følg gjerne Norske Yngre Indremedisinere på facebook for å holde deg oppdatert.

Les mer om kurset på hjemmesiden til European Federation of Internal Medicine.
**www.efim.org/events/schools/esim-winter-2020**

Send søknad og CV til **yngreindremedisinere@gmail.com** innen 20.10.19 hvis du ønsker å være med!

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

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

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

## Januvia MSD

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

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

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

***Sitagliptin - 100 mg:*** Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale. **Refusjonskode:** *ICPC:* T90 Diabetes type 2 (232). *ICD:* E11 Diabetes mellitus type 2 (232). **Vilkår:** 232 Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

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

Januvia®
(sitagliptin, MSD)

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

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

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

### UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON FOR JANUVIA

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

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

***Før forskrivning av JANUVIA, se preparatomtalen.***

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

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

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

# Kloke valg

Madelene Kolberg Kristiansen, Legeforeningen

I 2010 ble amerikanske leger oppfordret av tidsskriftet New England Journal of Medicine til å granske eget fagfelt og lage en topp 5-liste over diagnostiske tester eller behandlinger som pasientene hadde lite eller ingen nytte av. Dette ble starten på en tverrfaglig kampanje for å bekjempe overutredning, overdiagnostikk og overbehandling, nemlig Choosing Wisely. Med over 20 land som deltar med lokale nasjonale kampanjer, har Choosing Wisely blitt en internasjonal bevegelse. Den norske kampanjen heter "Gjør kloke valg" og felles for alle kampanjene er 6 grunnprinsipper:

- profesjonsstyrt
- pasientfokus
- kunnskapsbasert
- tverrfaglig
- åpenhet
- kvalitet- og pasientsikkerhet – ikke en "sparekampanje"

Kampanjen har videre to målgrupper: pasientene og klinikerne. Pasientene oppfordres til å stille spørsmål til sin behandler: 1) Hvorfor må jeg ta denne testen/behandlingen? 2) Hva er risiko og bivirkninger? 3) Finnes det alternativer? Og 4) Hva skjer om jeg ikke gjør noe? Klinikerne (dvs. fagmiljøene) lager anbefalinger som starter med "Unngå å…" og som tar for seg tester, prosedyrer og behandlinger som er hyppig brukt, potensielt skadelige og ikke minst – unødvendige.

Legeforeningen lanserte Gjør kloke valg høsten 2018, og det tverrfaglige samarbeidet har blitt utvidet.
I dag er tannleger, fysioterapeuter, kiropraktorer, optikere, farmasøyter, jordmødre og helsesykepleiere med på laget i kampen mot overutredning, overdiagnostikk og overbehandling. Hele 10 fagmedisinske foreninger har publisert til sammen 59 anbefalinger som skal veilede leger til å gjøre de kloke valgene. Det har også blitt arrangert en egen Nordic Choosing Wisely Roundtable Meeting med fokus på samarbeid med de nordiske landene og ledelsen av Gjør kloke valg-kampanjen møter på de årlige internasjonale "Choosing Wisely Roundtable Meetings".

Målet med kampanjen er at helsepersonell og pasienter sammen skal velge helsetjenester som er kunnskapsbaserte, ikke påfører skade og som virkelig er nødvendige. Mer er ikke alltid bedre.

# Choosing Wisely Portugal and EFIM

Antonio Vas Carneiro, MD, PhD, FACP, FESC. President of the Portuguese Council for Continuing Medical Education and coordinator of Choosing Wisely Portugal

Health resource overuse is defined as "the provision of medical services for which the potential for harm exceeds the potential for benefit" (JAMA 1998; 280: 1000–05).

Antonio Vas Carneiro

This is a generalized problem in many countries, and does not seem to have to do with higher or lower resource allocation. In fact, the drivers for poor care seem to include money and finance, knowledge, bias, uncertainty, power and human relationships (Lancet 2017; 390: 178–90).

To counterbalance overuse, the American Board of Internal Medicine (ABIM) Foundation launched in April 2012 the Choosing Wisely initiative. The published evidence-based recommendations served to encourage physicians and patients to talk about medical tests and procedures that may be unnecessary, and in some instances, can cause harm.

The success of this initiative spread rapidly to other countries and was picked up by the European Federation of Internal Medicine a few years ago, through a Working Group devoted to training and publishing.

Choosing Wisely Portugal was lunched a couple of years ago by the Portuguese Medical Association. We involved all the specialty boards in designing and publishing recommendations in our website *(https://ordemdosmedicos.pt/choosing-wisely-portugal-escolhas-criteriosas-em-saude/)*, where physicians and patients can look for the relevant information. Presently we have more than 100 recommendations from the majority of the boards, and several professional societies are sponsoring this project.

## KLOKE VALG – ARBEIDSGRUPPE

Norsk indremedisinsk forening vil gjerne starte en liten gruppe som kan arbeide med «Kloke valg». Vi tenker oss tre personer – helst klinikere med erfaring. Skal arbeide sammen med «Choosing wisely» prosjektet til European Federation of Internal Medicine (EFIM). Ikke veldig mye arbeid. Hvem vil melde seg til dette?

**Kontakt Knut Lundin, mail knut.lundin@medisin.uio.no eller 909 80 325.**

# Indremedisinsk Høstmøte 2019

## Hotel Bristol, Oslo, 17.-18. oktober

Norsk Indremedisinsk Forening ved Høstmøtekomitéen, ønsker med dette velkommen til årets høstmøte.

På de neste 2 sidene kan man studere programmet. Det er dessverre ikke helt ferdig, når Indremedisineren går i trykken, men oppdatert versjon finnes på hjemmesidene til Norsk Indremedisinsk Forening.

Vi minner om det grunnleggende ved høstmøtet:

- Ingen påmelding
- Gratis lunsj på Hotel Bristol
- Ved ønske om kursbevis, krever vi oppmøte begge dagene og kursavgift på 750 kroner som betales med VIPPS, påmelding er ikke nødvendig for kursbevis.

Torsdag 17.10 vil det være et spesielt fokus på den internasjonale kampanjen «Choosing wisely», og den norske versjonen «Gjør kloke valg». Som key note speaker har vi invitert professor António Vaz Carneiro fra Lisboa, som blant annet leder Cochrane-avdelingen i Portugal. Han kommer på torsdag formiddag og blir med i diskusjonen omkring over-diagnostikk og overbehandling. Professor Knut Lundin fra norsk indremedisinsk forening innleder og Ketil Størdal orienterer om det norske arbeidet med «Gjør kloke valg».

Torsdag blir det også årsmøte og utdeling av forskningstipender.

Nytt av årets program er at vi legger oss tett opp til læringsmålene i den generelle delen av spesialistutdanningen i indremedisin og i de aktuelle grenspesialitetene. Det fremgår av programmet hvilke læringsmål som dekkes.

Begge dagene blir det dessuten en kombinasjon av basale læringsmål og medisinske nyheter fra de ulike grenfagene.

Velkommen!

Vennlig hilsen
Høstmøtekomitéen

# Torsdag 17. oktober

**Tema:**
- **«Gjør kloke valg»**
- **Nytt fra fagene**
- **Årsmøte**

**Tid: 09.00-16.00**
**Lunsj: 11.40-12.30**

| Tid | Navn, arbeidssted | Tittel |
|---|---|---|
| 0900 - 0905 | Cecilie Nordmo, Maya Bass, Trond Vartdal | Velkommen, praktisk informasjon |
| 0905 - 0920 | Knut Lundin, OUS Rikshospitalet | Innledning om «Gjør kloke valg» |
| 0920 - 0950 | Ketil Størdal, Sykehuset Østfold og Folkehelseinstituttet | Trenger norske medisinere klokere valg? |
| 0950 - 1005 | PAUSE | |
| 1005 - 1100 | António Vaz Carneiro, Universitetet i LIsboa | «Choosing wisely in Europe» |
| 1100 - 1140 | Thomas Knoop, Haukeland | IgA nefropati, ny innsikt om prognose og behandling |
| 1140 - 1230 | LUNSJ | |
| 1230 - 1310 | Torgeir Bruun Wyller, OUS Ullevål | TBA |
| 1310 - 1350 | Ragnhild Gulsvik, OUS Ullevål | Anafylaksi og angioødem - LÆRINGSMÅL FIM 014 |
| 1350 - 1400 | PAUSE | |
| 1400 - 1430 | Bjørn Bendz, OUS Rikshospitalet | Blodfortynning etter kardiologiske intervensjoner |
| 1430 - 1600 | ÅRSMØTE NORSK INDREMEDISINSK FORENING | Kåre Birkeland m.fl. |

**Med forbehold om endringer.**
**Se hjemmesidene til Norsk indremedisinsk forening for oppdatert program**





# Fredag 18. oktober

**Tema:**
- **Læringsmål for indremedisinsk utdanning**
- **Faglige nyheter fra grenforeningene**

**Tid: 09.00-16.00**
**Lunsj: 13.00-13.50**

| Tid | Navn, arbeidssted | Tittel |
|---|---|---|
| 0900 - 0905 | Cecilie Nordmo, Maya Bass, Trond Vartdal | Velkommen, praktisk informasjon |
| 0905 - 0945 | Per Torger Skretteberg, OUS Ullevål | Synkopeutredning, LÆRINGSMÅL GER 026, FIM 034 |
| 0945 - 1025 | Steinar Skrede, Haukeland | Nekrotiserende bløtdelsinfeksjoner; tilstand og håndtering, samt studie-resultater fra den prospektive, skandinavisk studien INFECT |
| 1025 - 1040 | PAUSE | |
| 1040 - 1120 | Sissel Urke Olsen, Diakonhjemmet sykehus | Reernæringssyndrom, LÆRINGSMÅL FIM 026 |
| 1120 - 1135 | PAUSE | |
| 1135 - 1215 | Tone Gretland Valderhaug, AHUS | Sykelig overvekt; en multimorbid kronisk sykdom med biopsykososiale konsekvenser |
| 1215 - 1300 | Emil Nyqvist, Sykehuset i Vestfold | Utredning av vanlige anemi-tilstander, LÆRINGSMÅL FIM 141 |
| 1300 - 1350 | LUNSJ | |
| 1350 - 1425 | Helle Borgstrøm Hager, Sykehuset i Vestfold | Vitamin B12- og folatmangel - med fokus på diagnostikk, LÆRINGSMÅL FIM 141 |
| 1425 - 1440 | PAUSE | |
| 1440 - 1520 | TBA | Hudmanifestasjoner ved indremedisinske tilstander, LÆRINGSMÅL FIM 024 |
| 1520 - 1600 | Øyvind Johannessen, AHUS | Ultralyd ved akutt dyspné |
| 1600 | AVSLUTNING | |

# Indremedisin på Akershus universitetssykehus

På en gammel gårdstomt i Lørenskog, innrammet av E6 i nord og kanten av Østmarka i sør, Lillestrøm rett øst og bydel Alna i vest, ligger Akershus universitetssykehus. Ahus er lokal- og områdesykehus for ca. 560.000 østlendinger, og er arbeidssted for vel 190 indremedisinere - med stort og smått.

Ingrid Helene Halle, lege i spesialisering 2, Medisinsk divisjon, Akershus universitetssykehus

Ingrid Helene Halle

Sentralsykehuset i Akershus fra 1961 ble til Akershus universitetssykehus i 2001. I oktober 2008 stod Kong Harald for åpningen av det flunkende nye sykehusbygget, og Ahus var blitt et av Nordens mest moderne sykehus. Det opprinnelige nedslagsfeltet var da på ca 340.000 pasienter, men med stadig flere kommuner og bydeler med, har ansvaret vokst og vi har blitt et av Norges største akuttsykehus. På de travleste dagene i høysesong tar akuttmottaket imot inntil 100 indremedisinske pasienter i døgnet.

Ahus er lokalsykehus for pasienter i Romerike, Follo, Rømskog kommune i Østfold og bydelene Alna, Grorud og Stovner i Oslo. Det er få pasienter som har lengre reisevei til sykehuset enn én time. I tillegg til på Lørenskog, er det virksomhet ved Ski sykehus samt ved Kongsvinger sykehus, hvor sistnevnte nylig ble en del av Ahus HF og har akuttfunksjon for sine tilhørende Hedmarkskommuner.

De indremedisinske avdelingene er organisert under Medisinsk divisjon, som i tillegg rommer avdelinger for onkologi, nevrologi, akuttmedisin og forskning. Alle 8 indremedisinske subspesialiteter har egne sengeposter og poliklinikker. De indremedisinske avdelingene har totalt 205 sengeplasser inklusive overvåkningssenger. Dessuten deler vi 10 intensivsenger, samt 23 senger (33 i vinterhalvåret) på observasjonspost tilknyttet akuttmottaket, med kirurgene. Som poliklinisk tilbud nevnes Diagnostisk enhet som tilbyr rask og omfattende utredning ved mistanke om alvorlig sykdom som kan være kreft – kjærkomment for fastlegene som ikke trenger å avklare hvilken fagavdeling pasienten hører til. Vi utfører de fleste indremedisinske prosedyrer, som eksempelvis pacemakerimplantasjoner, ekkokardiografi av alle slag, gastroenterologiske endoskopier og ERCP, bronkoskopier, ergospirometri og dialyse. Siden 2015 har vi tilbudt PCI på dagtid, og det jobbes mot døgnberedskap for å kunne ta imot STEMI-pasienter. Fra september 2019 kan vi tilby trombektomi på dagtid, og i løpet av 2020 blir dette utvidet til et døgntilbud.

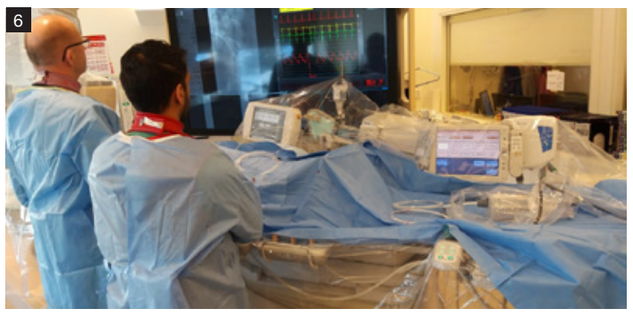
Halvparten av arbeidstida har leger i spesialisering base i akuttmottaket. På dagtid har vi en teamleder indremedisin og en teamleder hjerte, samt en triagelege (LIS 3 / erfarne LIS 2). Vaktlaget for øvrig består av to sekundærvakter (erfarne LIS 2), fire primærvakter (LIS 2) og én LIS 1. På natt består vaktlaget av tilsammen sju leger. Alle subspesialitetene har tertiærvakter i døgnvakt som er tilstede utover kveldene, og som selvfølgelig tar telefonen når man må "ringe en venn" midt på natta. Vaktene byr på stort volum og stor variasjon i problemstillinger og alvorlighetsgrad, så her får man virkelig brynet seg på bredden i det indremedisinske faget.

Med et så stort akuttmottak er det viktig å identifisere og ivareta de kritisk syke pasientene på en trygg og effektiv måte. Ahus har derfor i mange år drevet med systematisk trening på mottak av denne pasientgruppen. En egen arbeidsgruppe for Medisinske team sørger for at alle får trening ved simulatorsenteret før de kastes ut i sine respektive roller. I tillegg er det team-øvelser i akuttmottaket, egne AHLR-kurs og regelmessige casemøter der spesielt lærerike kasuistikker legges fram. Videre er Medisinsk overvåkning en viktig avdeling for samme pasientgruppe. Dit legges pasienter med svikt i et eller flere organsystemer som trenger overvåkning og behandling utover det sengepostene kan besørge, men som ikke trenger alle intensivressurser. Avdelingen har erfarne sykepleiere, samt et seksdelt vaktlag med spesialister i indremedisin og anestesi. For bedre flyt i akuttmottaket har det nylig blitt opprettet indremedisinsk akuttpoliklinikk. Dit sendes pasientene som trenger rask spesialistvurdering, uten alle ressursene som er i akuttmottaket. Slik forsøker vi å redusere ventetiden for de med lavest triage, og ressursene i mottak kan utnyttes bedre.

Som universitetssykehus er forskning og utdanning en viktig del av driften. Utdanning av medisinstudenter ved UiO har stått sentralt helt siden start, og de har undervisning og praksis her i nesten alle studiemoduler. Det er nærmere 100 leger i spesialisering, og etter gammel ordning har Ahus godkjent gruppe 1-tjeneste for alle subspesialiteter foruten kardiologi og hematologi. Det jobbes stadig med å styrke forskningsaktiviteten. I 2018 var ansatte ved Medisinsk divisjon forfattere på 138 vitenskapelige artikler, og det ble disputert til 6 doktorgrader. Det er totalt 69 årsverk i divisjonen innen forskning.

Det kan være lett å tenke at man kan drukne litt i et slik stort kostebinderi. Men innad på de enkelte avdelingene er forholdene mindre og man blir godt kjent. Vi er også en stor og god LIS-gjeng som har det kjekt sammen både på travle vakter og mellom slagene. Vi samles til lunsj, tar en etterlengtet tur til Narvesen for å kjøpe kaffe mellom epikrisene og utnytter rolige femminutter til en is i sola. Julebord og sommerfest er høydepunkter i hver sin sesong, og laget med medisinske leger vinner hvert eneste år den interne Ahus-striden i Holmenkollstafetten. Når influensaen herjer og pasientene stables i høyden, er alle de gode kollegaene gull verdt.

Velkommen til Ahus!



Bilde 1: Nye Ahus stod ferdig i 2008.
Bilde 2: Dagens vaktlag klare til dyst.
Bilde 3: Stor stemning på indremedisinernes sommerfest.
Bilde 4: Gode kollegaer lyser opp hverdagen når influensaen herjer som verst.
Bilde 5: Velfjortjent ispause i sola.
Bilde 6: Angiolab
Bilde 7: Ahus-seier i Holmenkollstafetten feires med Mozell og nattevakt.

# Geriatri i Indremedisineren

I løpet av 2019 har Norsk Forening for Geriatri og Norsk Indremedisinsk Forening innledet et samarbeid som forhåpentlig vil bli fruktbart for begge parter. Som en del av samarbeidet bidrar undertegnede i redaksjonsarbeidet i Indremedisineren. Indremedisineren vil regelmessig publisere fagartikler med geriatriske tema, og i de fleste nummer vil det også komme nyheter og aktuelle saker fra Norsk Forening for Geriatri. Dette nummeret inneholder en grundig og god oversiktsartikkel om symptomer, patofysiologi og medikamentell behandling ved Alzheimers sykdom.

Av Marius Myrstad og Guri Hagberg, Norsk Forening for Geriatri

Marius Mystad

Guri Hagberg

Høstens viktigste dato i norsk geriatri er 16. oktober. Da arrangeres den tredje utgaven av Geriatrisk høstmøte i Oslo. De to foregående høstmøtene har vært godt besøkt, og høstmøtet og det påfølgende årsmøtet med kveldsarrangement er gode anledninger til både faglig oppdatering og sosialt samvær med geriatere og geriatri-interesserte leger. Programmet trykkes i sin helhet i denne utgave av Indremedisineren og inneholder flere spennende sesjoner. Målgruppen for møtet er leger i spesialisering i geriatri, geriatere og andre leger med interesse for faget. Deltakelse på møtet gir tellende kurstimer i spesialitetene geriatri, nevrologi og allmennmedisin. Nytt av året er at medisinstudenter også inviteres til å delta. Geriatrisk høstmøte arrangeres i Oslo dagen før Indremedisinsk høstmøte, slik at flest mulig tilreisende skal kunne kombinere deltakelse på Geriatrisk høstmøte og årsmøtet i Norsk Forening for Geriatri med å delta på Indremedisinsk høstmøte. I år arrangeres for første gang en av møtets sesjoner i samarbeid med EAMA-studenter.

EAMA er forkortelsen for European Academy for Medicine of Ageing. EAMA er et europeisk kurs som har vært arrangert siden 1995 i regi av European Geriatric Medicine Society. Kurset foregår over totalt fire ukes-samlinger over to år, og fire nordmenn deltar nå på kurset med støtte fra Norsk Forening for Geriatri. Som en del av kursarbeidet arrangerer disse en sesjon under høstmøte som blant annet har som mål å bidra til økt rekruttering til geriatrifaget. EAMA vil bli omtalt nærmere i en av de neste utgavene av Indremedisineren.

Mer informasjon om Geriatrisk høstmøte og lenke til påmelding finner du på *https://beta.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-forening-for-geriatri/moter-og-aktiviteter/hostmote-2019/*

Norsk Forening for Geriatri har sitt eget nettsted *(https://beta.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-forening-for-geriatri/)*, hvor man blant annet kan finne oversikt over faglige møter og kurs, aktuelle saker fra styret og ikke minst oppdatert faglig innhold som prosedyrer og veiledere. Siden inneholder også kontaktinfo til styret, kvalitetsutvalget og til foreningens faggrupper. Faggrupper finnes for demens, delirium, preoperative vurderinger, hjerneslag og ortogeriatri og representerer en fin arena for personer som vil engasjere seg innenfor en spesiell del av geriatrien.

Selv om geriatri er en spesialitet i vekst, er det fortsatt kun ca 180 geriatere i Norge og en del sykehus mangler fortsatt geriatrisk avdeling og/eller spesialist i geriatri. Vi er ikke store nok til å ha vårt eget tidsskrift og derfor svært glade for å ha formalisert et samarbeid med Norsk Indremedisinsk Forening og tidsskriftet Indremedisineren.

Forrige utgave av Indremedisineren (2/2019) inneholdt referat fra vårens Norske geriatrikongress. Kongressen arrangeres neste gang våren 2021.





## Foreløpig Program

# Geriatrisk Høstmøte

**Onsdag 16. Oktober 2019**

**Sted: Thon Conference, Universitetsgaten 26, Oslo**

**Påmelding: https://butikk.aldringoghelse.no/host-2019/geriatrisk-hostmote-16.okt-2019**

| Tid | Tema | Foredragsholder |
|---|---|---|
| 09.00 – 09.30 | ANKOMST, REGISTRERING OG KAFFE | |
| 09.30 – 09.45 | ÅPNING | Høstmøtekomiteen |
| 09.45 – 10.45 | Sesjon 1: NYTT OM DEMENS<br>Diagnostikk og legemidler | Geir Selbæk, OUS og<br>Tormod Fladby, AHUS |
| 10.45 – 11.15 | Pause | |
| 11.15 – 12.30 | Sesjon 2: LEGEMIDDELBRUK HOS ELDRE | |
| 11.15 – 11.35 | 1. Legemiddelgjennomgang – state of the art | Torgeir Bruun Wyller, OUS |
| 11.35 – 11.50 | 2. Polyfarmasi - erfaringer fra intervensjonsstudie | Rita Romskaug, OUS |
| 11.50 – 12.30 | 3. Forebyggende hjertemedisiner til skrøpelige eldre; hot or not? | Anette Hylen Ranhoff, Diakonhjemmet og Sverre Kjeldsen, OUS |
| 12.30 – 13.30 | Lunsj med interaktive poster | |
| 13.30 – 14.45 | Sesjon 3. AKUTTBEHANDLING AV ELDRE SOM HAR FALT (I SAMARBEID MED EAMA-STUDENTENE) | |
| | 1. Gjennomgang av lunsjoppgavene og introduksjon av EAMA-sesjonen | Håkon Ihle-Hansen, Trine Holt Edwin, Ole Martin Steihaug, Katinka Alme |
| | 2. Når de blir gamle så faller de ned - er ortopediske og geriatriske pasienter like forskjellige som epler og pærer? | Marte Mellingsæter, AHUS |
| | 3. Den gamle pasienten i akuttmottaket – de første 4 timene | Ole Martin Steihaug, Haukeland |
| 14.45 – 15.00 | Pause | |
| 15.00 – 16.00 | SESJON 4: KOGNISJON OG BILKJØRING | |
| 15.00 – 15.15 | 1. Hvor god evidens er det for de metodene vi bruker? | Anne Brækhus, OUS |
| 15.15 – 15.30 | 2. Kognisjon og bilkjøring fra fylkesmannens perspektiv | Ass. Fylkeslege i Oslo<br>Kristin Lowzow Bentzrød, |
| 15.30 – 16.00 | 3. Kasustikker med paneldebatt og plenumsdiskusjon | Rådgiver Lisa Melting Basmo og seksjonssjef Famara Alieu Sanyang<br>Ordstyrer: Torgeir Bruun Wyller. |
| 16.05 - 16.15 | OPPSUMMERING OG AVSLUTNING | Nils Holand,<br>leder av Norsk forening for geriatri |
| 16.15 – 17.00 | Benstrekk | |
| 17.00 – 19.00 | Årsmøte Norsk forening for geriatri | |
| 19.00 – 23.00 | Tapas | |

# Norsk Forening for Lungemedisins Høstmøte 2019

Lungeleger gleder seg til høsten. Når høstmørket senker seg og et år er gått med savn av gode kollegaer det er alt for lenge siden vi har sett, trekkes vi som fluer til lyset. Da skal alle til Grand hotell i Oslo hvor høstmøtet lokker med spennende fag, festmiddag, priser og underholdning.

Aina Akerø

Nok en gang har NFL krydret programmet med spennende og allsidige innlegg. I år handler det om alvorlig astma hvor nye behandlingsmuligheter har gitt mange pasienter en ny hverdag. Vi får presentert en helt ny praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne, og ikke bare det. Endelig kommer nye norske retningslinjer for behandling av kols. Dessuten skal det handle om diagnostikk og behandling av lungefibrose. Vi får innlegg om ventilbehandling og om pneumotoraks, flere spennende innlegg om lungekreft, Pro-Con debatt, skal lungeleger behandle denne sykdommen? Hvor langt skal vi behandle? Hva er e-sigarettens rolle i røykeavvenning? Går vi fra pest til kolera, eller et etterlengtet friskt pust?

Tradisjonen tro er det også satt av tid til frie foredrag og kasuistikker. Alle som har et stort eller lite prosjekt, eller en spennende kasuistikk inviteres til å sende sitt bidrag. Send inn til Trond Bjørge hoeringsansvarlig@lunge.no innen 1.10.19. Det er utlovd to priser på kr 5000 kr for beste frie foredrag og beste kasuistikk. Her er konkurranse om beste innlegg, så dette blir alltid en spennende sesjon. Vi håper på mange flotte bidrag i år også!

Det blir festmiddag på Grand Hotel med underholdning og prisutdeling fredag kveld. NFL har utlyst hele 9 forskningsstipend fra 40-100.000 kr sponset av 7 ulike farmasøytiske firmaer, og for første gang en pasientorganisasjon. Norsk sarkoidoseforening har utlyst et stipend øremerket sarkoidose. De øvrige stipendene er rettet mot forskning innen astma, kols, interstitielle lungesykdommer, søvn/hypoventilasjon, genfusjonspositiv lungekreft og ett åpent innen lungemedisin. I tillegg utdeles Lungeprisen på kr 10.000 for de tre beste publikasjoner siste år. På NFLs nettsider ligger er nærmere informasjon om hvordan man søker, *www.lunge.no*. Der finner du også programmet til høstmøtet.

Hold av 8-9. november. Vi ses på Grand hotell i Oslo som vanlig, Velkommen!

Med vennlig hilsen,

Aina Akerø
Norsk forening for lungemedisin

# Program

| Fredag 8. November | |
|---|---|
| 09.00-09.30 | Praktisk veileder alvorlig astma hos voksne (Lehmann) |
| 09.30-09.40 | H-resept og anti-IL5 (Sykehusinnkjøp) |
| 09.40-10.30 | Inhalasjonssteroid ved astma-eksaserbasjon? (Borna) |
| 10.00-10.30 | I gråsonen? Legen, industrien, pengene. (Døssland) |
| 10.45-13.15 | Generalforsamling og diskusjon rundt aktuelle saker |
| 14.15-16.45 | Frie foredrag og kasuistikker |
| 17.15-17.35 | Lungefibrose- diagnostikk og behandling (Eagan) |
| 17.35-17.55 | Kols-oppdatert medikamentbehandling og behandlingsstige (Nielsen) |
| 17.55-18.15 | Kloke valg: NFLs anbefalinger (Liaaen) |
| 18.15-18.30 | KAHOOT (Svanes) |
| **19.30** | **Middag på Grand Hotel med prisutdelinger** |

| Lørdag 9.november: Lungekreft | |
|---|---|
| 09.00-11.00 | Utredning, komplikasjoner og behandling |
| 09.05-09.15 | Flekk på lungen. Pakkeforløp eller kontroll? (Aamelfot) |
| 09.15-09.25 | Blødning ved bronkoskopi |
| 09.25-09.35 | Pneumothorax – ventilbehandling, EBV |
| 09.35-09.45 | Bronkopleural fistel - alkoholinjeksjoner |
| 09.45-09.55 | Diskusjon |
| 10.05-10.25 | Oppdatert lungekreftbehandling |
| 10.25-10.50 | Pro-Con: Skal lungeleger behandle lungekreft? |
| 10.50-11.00 | Hvor langt skal vi behandle? |
| **11.30-13.00** | **Lunsjmøte ved firma** |
| 11.30-11.40 | Introduksjon |
| 11.40-12.15 | «E-sigaretter: Fra pest til kolera, eller et etterlengtet friskt pust?» |
| 12.15- 12.50 | Kasuistikker. Hva skal vi tenke nytt med ny kolsveileder? |
| 12.50-13.00 | Spørsmål og diskusjon |

# Presentasjon av styret i Norsk endokrinologisk forening!

Det sittende styret i Norsk endokrinologisk forening tiltrådde i august 2017, og er gjenvalgt for en ny periode frem til august 2021. Vi er en godt i gang med vårt foreningsarbeid, og arbeider blant annet aktivt med Legeforeningens «Gjør kloke valg kampanje» (se nedenfor). Vi har også utarbeidet en Nasjonal veileder i endokrinologi som er tilgjengelig som app og blir entusiastisk brukt av medlemmene *(www.endokrinologi.no)*.

På agendaen er tiltak for å bedre nasjonalt og internasjonalt samarbeid, stimulere forskning og kvalitet på behandlingen. Dette vil bli nedfelt i en strategiplan som er under utarbeidelse. Årets store «happening» for alle endokrinologer er vintermøtet som arrangeres i uke 10 hvert år (se detaljert informasjon på neste side). Mer om foreningen finner dere på legeforeningens sider: *https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-endokrinologisk-forening/*

# Gjør kloke valg kampanjen

Norsk endokrinologisk forening applauderer kampanjen «Gjør kloke valg» og ønsker å støtte opp under denne med råd om hensiktsmessig bruk både av laboratorieundersøkelser og radiologiske metoder. Vi har så langt hatt dialog med Norsk gynekologisk forening og Norsk forening for medisinsk biokjemi.

Vi har ennå ikke publisert egne anbefalinger, men har gjort et pilotprosjekt i Sykehuset Innlandets opptaksområde, hvor man via praksiskonsulentenes nyhetsbrev har oppfordret til å begrense måling av serum vitamin D og fritt tyroksin til situasjoner hvor resultatet vil få konsekvenser for videre behandling. Uttrekk av statistikk fra laboratoriene viser at tiltaket ser ut til å ha effekt, og vi er i ferd med å utarbeide tekster som kan distribueres nasjonalt.

# Endokrinologisk vintermøte 2020

## Tid: Fra lunsj til lunsj 4.-6. mars 2020.
## Sted: Scandic Lillehammer Hotel

Det blir årsmøte, foredrag av internasjonale eksperter og presentasjon av medlemmenes egne arbeider og kasuistikker. Av godbiter fra programmet nevnes:

- Professor Mirjam Christ-Craine fra Basel i Sveits. Hun er vinner av årets European Journal of Endocrinology Award, og vil snakke om nye tester i vurdering av diabetes insipidus.
- Professor Eva Marie Erfurth fra Lund i Sverige vil foredra om behandling pasienter med kraniofaryngeom.
- Festmiddag med kåring av beste frie foredrag

*Welcome to Lillyhammer!*



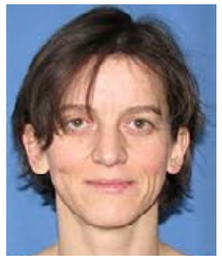


**Eystein Husebye**
***Leder***
Professor i endokrinologi ved Universitetet i Bergen (UiB), overlege ved medisinsk avdeling (endokrinologisk seksjon), Haukeland Universitetssykehus, og gjesteprofessor ved Karolinska Institutet. Leder en forskningsgruppe som arbeider med binyresykdommer og er spesielt interessert i binyrebarksvikt (Addisons sykdom); sjef for Nasjonalt register for organ-spesifikke autoimmune sykdommer (ROAS). Spesielt interessert i alt som har med binyrer å gjøre, hater regnværet i Bergen, men elsker likevel Vestlandet og alle oppoverbakkene.

**Anders P. Jørgensen**
***Nestleder***
Spesialist i indremedisin og endokrine sykdommer. Arbeider som overlege PhD i endokrinologi ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Han har også bistilling som overlege i ROAS-registeret. Han var leder av norsk endokrinologisk forening fra 2011-2017, og er redaktør for Nasjonal veileder i Endokrinologi. Egentlig liker Anders best å være ute i naturen.

**Kari Lima**
***Kasserer***
Spesialist i indremedisin og endokrine sykdommer. Arbeider som overlege PhD i endokrinologi ved Akershus Universitetssykehus. Tidligere medlem av spesialitetskomiteen i endokrinologi. Er med i redaksjonskomiteen for Nasjonal veileder i Endokrinologi. Spesielt interessert i kalsiumforstyrrelser og autoimmune sykdommer. Kari liker å være på farten, karakterisert med sitt raske ganglag.

**Trine E. Finnes**
***Nettansvarlig***
Overlege PhD på Hamar og assisterende direktør for medisin og helsefag, Sykehuset Innlandet. Spesielt interessert i osteoporose, utdanning og alt annet som er gøy. Motto: Livet er best utendørs.



**Grethe Å. Ueland**
***Sekretær***
Overlege PhD og postdoc ved medisinsk avdeling (endokrinologisk seksjon), Haukeland Universitetssykehus. Tidligere medlem av spesialitetskomiteen i endokrinologi. Forsker på binyretumorer og autonom kortisolsekresjon. Ellers liker Grethe å løpe, og å «varve ned» med strikking.

# CBOW - Barn født av krig (Children Born of War)

“Children Born of War” (krigsbarn) er et begrep som brukes om barn hvor mor er en lokal innfødt og far som regel tilhører en fremmed militærmakt/væpnet gruppe eller f.eks. en fredsbevarende styrke. Disse barna blir ofte ignorert og oversett når forhandlinger etter kriger og konflikter finner sted, og deres generelle menneskerettigheter blir sjelden tilstrekkelig ivaretatt fordi barna av mange betraktes som fiender grunnet fars bakgrunn.

Ingvill C. Ødegaard Mochmann, professor dr., Cologne Business School, leder for EUROLAB ved GESIS-Leibniz Institute for Social Sciences, Køln, Tyskland og medlem av ekspertgruppen ved Harvard Humanitarian Initiative, USA.
Svein Ødegaard, tidligere avdelingssjef, Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus og professor em., Dr.med., Universitetet i Bergen.

Ingvill C. Ødegaard Mochmann

Svein Ødegaard

## CBOW før og nå

Krigsbarn har gjennom historien blitt født både som resultat av mer eller mindre frivillige (seksuelle) forhold i kriger og konflikter, men også som følge av (krigsstrategisk) voldtekt. Det har ikke vært stor interesse for disse barnas liv og skjebner, og det vites derfor ikke mye om dem. Etterhvert som vi har fått mer kunnskap om noen av krigsbarna, har samfunnet fått økende kjennskap til at mange har vært utsatt for store problemer i livet. Utfordringene og problemene krigsbarna møter er ganske like og ofte forårsaket av at barna blir sett på som fiender på grunn av sitt opphav. Deres menneskerettigheter har ikke blitt tilstrekkelig ivaretatt, og mange har vært utsatt for overgrep og mishandling både fra enkeltpersoner, skoler, myndighetspersoner og samfunnet forøvrig. Som følge av dette har barna fått både fysiske og psykiske skader eller en tidlig død av ulike årsaker. Selvmord har ikke vært uvanlig på ulike tidspunkt i livet, og dette gjelder både barn, voksne og eldre.

I de senere år har det vært en økende interesse for krigsbarna, og både akademikere, politikere og andre har erkjent at krigsbarna både fortjener og trenger mer oppmerksomhet. På den ene siden har den økte forskningen på krigsbarn født under og etter andre verdenskrig i okkuperte områder vist hvilke erfaringer disse barna har gjort og hvordan det har påvirket deres livsforløp. På den andre side har kriger og konflikter verden over som borgerkrigene i Bosnia og Nord-Uganda, folkemordet i Rwanda tydeliggjort at det blir født mange krigsbarn også i dag. Hvor vanskelig dette temaet er, ser vi også i dagens til dels harde ordskifte og motsetninger når retur til hjemlandet av barn til europeiske foreldre som har vært tilsluttet “Den islamske staten (IS)” diskuteres.

## Definisjon og inndeling av CBOW

I 2006 ble en ekspertgruppe enig om å benytte begrepet «Children Born of War (CBOW)» om barn som har foreldre der en er innfødt (vanligvis mor) og den andre som nevnt er medlem av en fremmed militærmakt, væpnet gruppe eller fredsbevarende styrke (vanligvis far). Ekspertgruppen hadde som mål å lage nomenklatur som a) kunne benyttes til å beskrive denne spesielle gruppe barn på tvers av tid og rom b) skille disse barna fra andre barn med krigsrelaterte opplevelser og c) finne en mer nøytral betegnelse på krigsbarna.

En mer nøytral benevnelse på barna var ønskelig fordi det ofte ble benyttet mer stigmatiserende betegnelser som «Tyskerunge» (barn av tyske soldater i Norge og Danmark), «War leftovers» (barn av kanadiske soldater i Europa), «Children of hate» (barn unnfanget ved voldtekt under folkemordet i Rwanda), «bui doi» (dust of life – barn av amerikanske soldater i Vietnam) og «Chetnik babies» (også kalt «fiendens barn» - krigsbarn ved voldtekt i Bosnia-Herzegovina under borgerkrigen i 90-årene).

CBOW-gruppens ulike kategorier barn kan beskrives som følgende (Mochmann 2017):

A) Barn av fienden: Disse barnas fedre er soldater som er stasjonert i et land eller region, og som er klart definert som fiende, f.eks. tyske soldater i Russland under den andre verdenskrig, eller som medlemmer av den Bosnisk-Serbiske Arme (BSA) i Bosnia-Herzegovina under krigen i tidligere Jugoslavia.

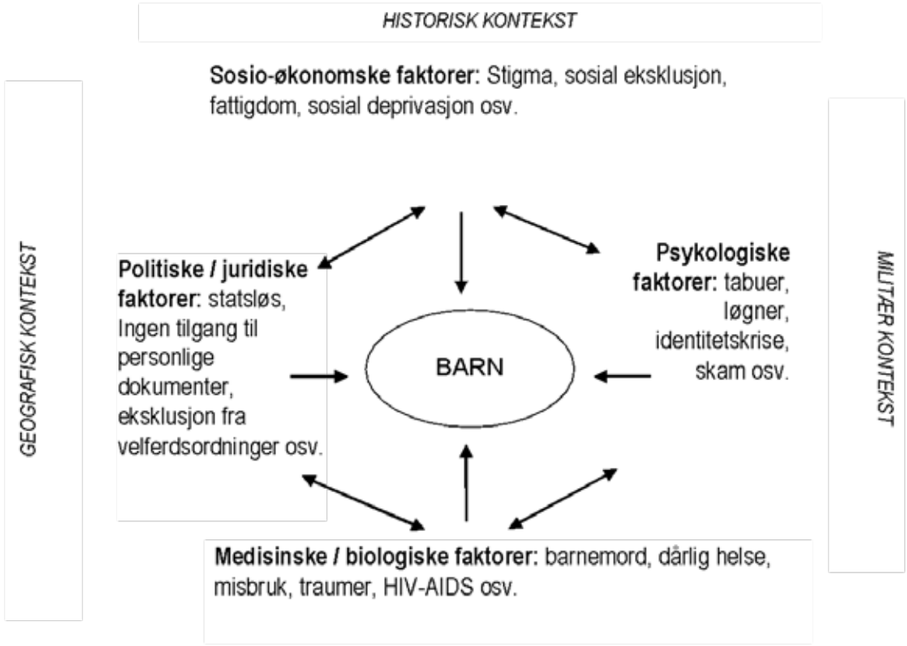
B) Barn av soldater fra okkupasjonsstyrker: Disse soldatene kan bli sett på som fiende eller allierte avhengig av hvordan lokalbefolkningen ser på dem. For eksempel ble de allierte styrkene i Vest-Tyskland etter den andre verdenskrig sett på som både fiende og redning, avhengig av innbyggernes syn på dem.

C) Barn av barnesoldater: Et eksempel på dette er jenter som har blitt bortført og holdt fanget av «Lord’s Resistance Army (LRA)» i Uganda siden starten på konflikten i landet. I tillegg til å bli misbrukt som barnesoldater var jentene ofte «koner» til LRA-ledere og fødte barn som følge av seksuelt misbruk.

D) Barn av medlemmer tilhørende fredsbevarende styrker: Her kan nevnes fredsbevarende styrker i Korea, Kambodsja og Liberia. Alle disse kategoriene inneholder flere subgrupper og har derfor visse begrensninger. Fortløpende oppdatering er også nødvendig for å inkludere nye grupper barn








Figur 1. Utfordringer for «Children Born of War” (Mochmann 2017)

som f.eks. bortføring og seksuelle overgrep av nigerianske skolepiker (Boko Haram), IS terror, kidnapping, voldtekt og slavehold av bl.a. yazidiske kvinner og jenter.

## Hvilke faktorer påvirker CBOW’s liv?

Forskning har vist at det er flere mer eller mindre sammenhengende dimensjoner som påvirker CBOW’s liv som vist i figur 1:

a) sosio-økonomiske: her skal nevnes faktorer som stigmatisering, sosial utestengelse, fattigdom og et «liv på siden» av samfunnet, ofte gjennom hele livet.

b) psykologiske: det er en stor påkjenning for barna å leve med at det er tabubelagt å snakke om dets biologiske opphav. Derved lever barna med skam, løgn og angst og opplever identitetskriser, noen ganger med katastrofal utgang. Mobbing av CBOW både av offentlige myndigheter, skolepersonell og elever, naboer m.fl. har beviselig ført til flere selvmord både blant barn og voksne.

c) medisinske/biologiske: barnemord, dårlig helse, misbruk, mishandling, overføring av smittsomme sykdommer (HIV/AIDS) m.m.

d) politiske/juridiske: mange barn får ikke statsborgerskap eller tilgang til personlig informasjon, de utelukkes fra helse- og sosialhjelp, nektes skolegang og arbeidsmuligheter.

Det er vanlig at barna påvirkes av flere av de nevnte dimensjoner samtidig og i vesentlig større grad enn andre jevnaldrende barn. Studier så langt har også vist at CBOW opplever både individuelle og samfunnsmessige hindringer som påvirker deres sikkerhet og integrering i fellesskapet.

Barnas biologiske bakgrunn som «fiendens barn» forfølger barna også lenge etter at en krig eller konflikt er over. De blir også ofte omtalt som potensielle fremtidige fiender av staten (femtekolonister). Slike argumenter ble brukt etter andre verdenskrig om norske krigsbarn, senere også i Bosnia og Nord-Uganda. I dag blir barn med europeiske fedre og mødre som har deltatt i IS nektet hjemreise med det argument at barna kunne være radikalisert og derved utgjøre en terrorfare for hjemlandet.

Videre vil ulike tilleggsfaktorer (militære, historiske, geografiske og religiøse/etniske) påvirke barna på ulike måter. Er det en borgerkrig, er de militære styrkene allierte, fredsbevarende eller fiender? Blir voldtekt og tortur benyttet som militær strategi, hvordan er land/grupper som er i krig historisk relatert til hverandre (venner eller fiender) og hvordan er de geografiske forhold landene imellom? Er konflikten påvirket av religiøse eller etniske forhold? Selv om disse forhold ikke nødvendigvis vil påvirke barna direkte vil de i alle fall påvirke de fire dimensjonene og indirekte også på barna.

Figur 2. Paneldebatt på Stortinget 23. januar 2019 etter visningen av dokumentarfilmen "De uønskede" om norske krigsbarns historie etter 1945 til 2019. (Foto: Svein Ødegaard).

Figur 3. Paneldebatt under konferansen «Ending sexual and gender-based violence in humanitarian crisis», Oslo 23-24.5.2019. (Foto: Torunn L. Tryggestad).

## Pågående forskning og fremtidige forskningsarenaer

I de siste 20-30 år har det blitt utført flere forskningsprosjekter som har gitt vesentlig innsikt i de ulike CBOW-grupperingers liv og utvikling. Disse studiene har på tross av en del mangler dannet basis for videre komparative studier. I tiden fremover er det viktig å utvide og styrke kunnskapsbasen om CBOW fordi pågående kriger, konflikter og humanitære kriser hele tiden skaper flere og ulike typer CBOW.

Det er nødvendig å kontinuerlig arbeide med det teoretiske rammeverket for de fire dimensjonene, faktorene og kontekstene som er vist i figur 1. Forskning på CBOW innebærer innsats fra ulike fagområder med forskjellige tilnærminger og analysemetoder.

For eksempel, leger og psykologer kan undersøke de helsemessige forhold både hos eldre og yngre krigsbarn (hjerte-kar sykdom, kreft, depressive lidelser, post-traumatisk stress syndrom) og sammenligne denne gruppen med andre grupper med ulike krigsopplevelser.

Samfunnsvitere kan undersøke i hvilken grad fattigdom og diskriminering av krigsbarn av enslige mødre har påvirket deres liv sammenlignet med andre barn som har blitt oppfostret av enslige mødre.

Disse få eksemplene tilsier at det er både ønskelig og nødvendig å se på ulike tilnærminger ved vurdering av metoder, hypoteser, valg av spørsmål og kontrollgrupper mm. basert på gjeldende kunnskaper innen ulike fagområder. Bare ved slike studier kan man få kunnskap om CBOW virkelig er mer skadelidende enn andre barn som lever med krig og alvorlige konflikter.

Mange krigsbarn har tross alt klart seg bra i livet, og det vil være av betydelig interesse å få innsikt i hva og hvem som har gitt dem støtte og styrke i denne sammenheng. Hvilke egenskaper og andre forhold har gitt disse barna evner og muligheter til å klare seg? Slik informasjon vil være svært nyttig for alle som arbeider for og med krigsbarn i dagens konfliktområder. Nettverket «International Network for Interdisciplinary Research on Children Born of War» (www.childrenbornofwar.org) som ble grunnlagt i 2008 arbeider i dag verden over for krigsbarn for å styrke den forskningsbaserte kunnskapen om krigsbarn og bruke denne til å fremme barnas interesser både lokalt, nasjonalt og internasjonalt.

## Konklusjon

Det fødes i vår verden til enhver tid barn som har foreldre som tilhører motstridende parter i kriger og konflikter. Forskning så langt har vist at disse barna ofte opplever store utfordringer i livet som er relatert til deres bakgrunn som krigsbarn. Det er derfor viktig at krigsbarna får den oppmerksomhet de trenger og at konvensjonen om barns rettigheter – nå 30 år etter dens ratifisering – holdes i hevd slik at krigsbarnas menneskerettigheter til enhver tid blir ivaretatt både nasjonalt og internasjonalt.

## Noen utfordringer for "Children Born of War"

- Dårlig og/eller mangel på tilgang til utdannelse
- Dårlig helse og manglende tilgang til helsehjelp
- Utsatt for fattigdom, traumatiske opplevelser og fysisk vold
- Hyppig forekomst av depresjon, psykiske lidelser, sosial utestenging og mobbing
- Utsatt for seksuelle overgrep
- Statsløshet ved starten av livet eller fratatt statsborgerskapet senere
- Manglende kunnskap om egen identitet, opprinnelig fødested/land, oppvekst som adoptivbarn eller i institusjon

**Referanser**

1. Mochmann, Ingvill C.. 2017. "Children Born of War - A Decade of International and Interdisciplinary Research ." Historical Social Research 42 (1): 320-346. doi: http://dx.doi.org/10.12759/hsr.42.2017.1.320-346.

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

# FREESTYLE LIBRE 2-SYSTEMET ER EN CGM MED VALGFRIE GLUKOSEALARMER

**ALARM. SKANN. ACTION.**

- FreeStyle Libre 2-systemet er en CGM med opptil 14 dager levetid helt uten kalibrering
- FreeStyle Libre 2-sensoren har en innebygd sender som gjør systemet både kompakt og kostnadseffektivt

Download on the App Store

GET IT ON Google Play

**FreeStyle Libre 2-systemet er utviklet for å erstatte blodsukkermåling[1] ved egenbehandling av diabetes, inkludert insulindosering.[2]**

**1.** I perioder med raske endringer i glukosen, er det mulig at glukosenivåene i interstitiell væske, målt av sensoren, ikke gjenspeiler blodsukkernivåene nøyaktig. Under disse forholdene må du sjekke glukoseverdiene ved a utføre en fingerstikktest med en blodsukkermåler. **2.** Når avleseren for FreeStyle Libre systemet brukes sammen med en sensor for FreeStyle Libre eller FreeStyle Libre 2 er den indisert for måling av glukosenivåene i interstitiell væske hos personer (4 år og eldre) med diabetes mellitus, inklusive gravide kvinner. Avleseren og sensoren er utviklet for å erstatte blodsukkermåling ved egenbehandling av diabetes, inkludert insulindosering.

© 2019 Abbott. FreeStyle, Libre 2, and related brand marks are trademarks of Abbott Diabetes Care Inc. in various jurisdictions. Other trademarks are the property of their respective owners. ADC-14302 v 1.0 09/19

www.freestylediabetes.no · +47 800 87 100 · Abbott Norge AS · Abbott Diabetes Care · Martin Lingesvei 25 · 1364 Fornebu

FreeStyle Libre 2
FLASH GLUCOSE MONITORING SYSTEM