Indremedisineren

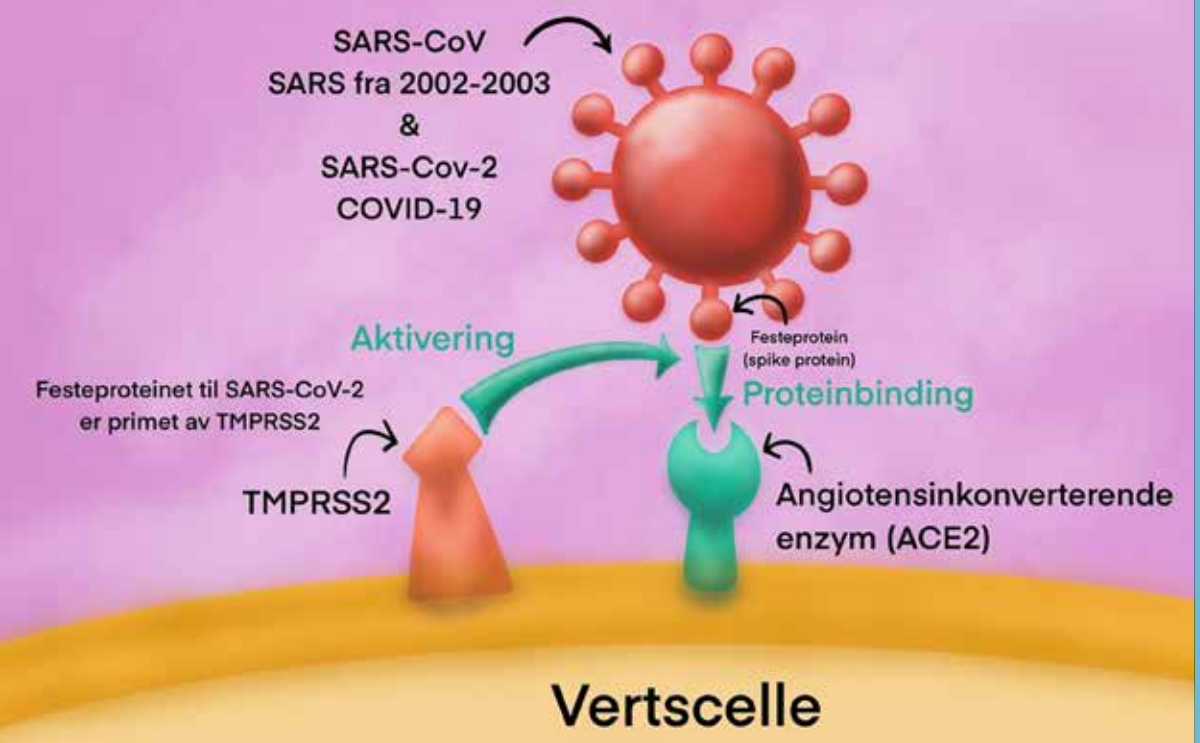
Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 3 • 2020

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

Covid-19

s. 42-69

Illustrasjon: Kaisa Filtvet

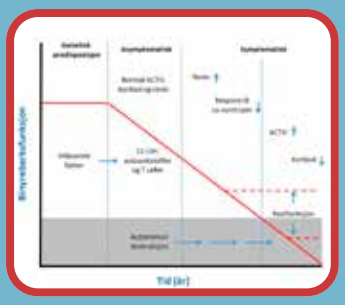


HØSTMØTET

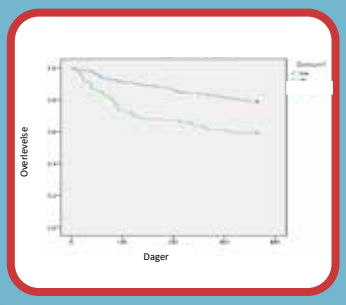
16. oktober

ISSN 1891-1617

Aspirasjon ved spontan pneumotoraks hos voksne
s. 10



Restproduksjon av binyre-barkhormon ved autoimmun Addisons sykdom er vanlig
s. 14



Når hjernen svikter – delirium og motoriske subtyper
s. 17

Medisinsk avdeling ved Ringerike sykehus
s. 32

OLYMPUS

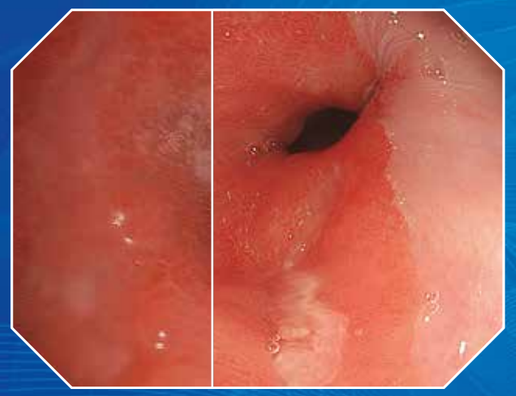
EVIS X1

Let's Be Clear:
Elevating the Standard
of Endoscopy

EDOF

EDOF
The Phenomenon
of Full Focus

EDOF allows precise observations through continuous broad focus and seamless magnification.



GIF-HQ190 GIF-EZ1500

www.olympus.eu/evisx1

OLYMPUS EUROPA SE & CO. KG
Postbox 10 49 08, 20034 Hamburg, Germany | Phone: +49 40 23773-0 | www.olympus-europa.com

M00305EN · 05/20 · OEKG

Indremedisineren

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

Ishita Barua
OUS Rikshospitalet
Styremedlem for NYI

Bjørn Jørgensen
Drammen Sykehus
Spesialistkomiteen i indremedisin

Trond Vartdal
OUS Rikshospitalet
Høsmøtekomiteen

Stephen Hewitt
OUS Aker
Indremedisineren

Redaktører:

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

Vikas Sarna
OUS Ullevål
v.sarna@hotmail.com
T: 977 37 786

Ole Kristian H. Furulund (assisterende redaktør)
Statens Helsetilsyn
Avdeling for
spesialisthelsetjenester

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

Indremedisineren er et fagtidsskrift rettet mot norske leger som arbeider innen fagområdet indremedisin, med dets ulike retninger. Indremedisineren sendes ut til alle medlemmer av Norsk indremedisinsk forening (Nif), som for tiden er ca 3 400, samt til andre med interesse for faget.

Indremedisineren vil presentere relevant faglig og fagpolitisk stoff fra norske miljøer, samt noe internasjonalt rettet stoff av allmen interesse. Vi ønsker å legge til rette for at terskel og takhøyde gir rom for en allment engasjert indremedisiner å ytre seg.

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

Utgivelsesplan

	Forfatterfrister	Bestillingsfrist/ Materiellfrist annonsører	Levering Posten
Nr. 4	11/11		10/12

Annonsepriser 2020

Bakside	19.200	1/1 side	16.000
Omslagsside	16.500	1/2 side	10.500

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås min. 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

Opplag
3 500 eks

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

Leder 6
Redaksjonen 7

Fagartikler:

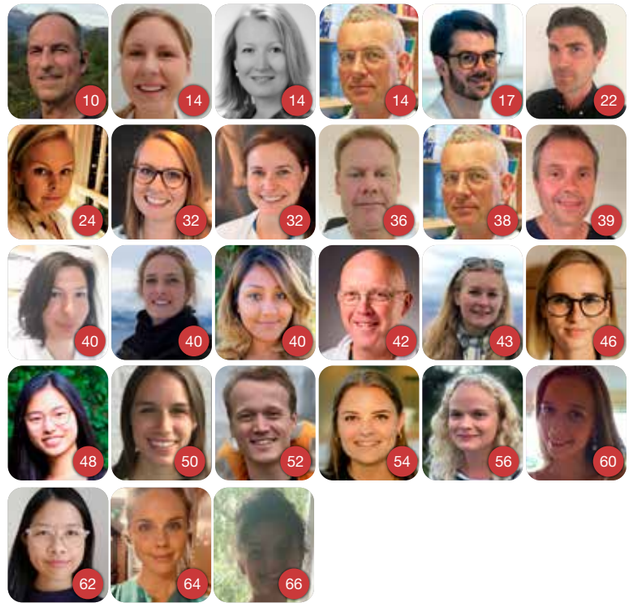
Aspirasjon ved spontan pneumotoraks hos voksne 10
Restproduksjon av binyrebarkhormon ved autoimmun Addisons sykdom er vanlig 14
Når hjernen svikter – delirium og motoriske subtyper 17
Langtidsrisiko ved nyredonasjon 22
Risikofaktorer for osteoporotiske brudd 24

Foreningsnytt

Indremedisinsk Høstmøte 2020 30
Medisinsk avdeling ved Ringerike sykehus 32
Norsk forening for geriatri 36
Norsk endokrinologisk forening 38
Norsk forening for lungemedisin 39
Erfaringer fra LIS i indremedisin under COVID-19-pandemien 40

Covid-19

Flinke kommende kolleger! 42
Samfunnshelsemessige effekter av koronanedstengningen 43
Mitt møte med covid-19 på sykehus:
organisering, symptomer, diagnostikk og behandling 46
Helsepersonells erfaringer med covid-19 fra sengepost og teststasjon 48
Covid-19 – Helsevesenets ulike perspektiver 50
Historien gjentar seg selv: behandling av covid-19 med rekonvalesensplasma 52
Hvorfor er RAAS et potensielt angrepspunkt for behandling ved Covid-19-infeksjon? 54
IL-6-antagonister mot covid-19 56
Kan imatinib spille en rolle i behandling av Covid-19? 60
Covid-19 og Angiopoietin-2 62
Konsekvenser av smittevernstiltak og besøksforbud for demenspasienter
ved sykehjem under Covid-19 pandemien i Norge mars-mai 2020 64
Privilege in the time of Corona – Diaries of a medical student in Norway 66



Disclaimer
- Informasjon, meninger og synspunkter som utgis i Indremedisineren tilhører forfatterne, og ikke nødvendigvis Norsk indremedisinsk forening eller redaksjonen.
- Publisering av artikler, annonser eller annen informasjon, betyr ikke nødvendigvis støtte eller aksept for disse.
- Redaksjonen og utgiver anstrenger seg for ikke å publisere unøyaktige eller misvisende data, men forfatterne må selv ta ansvar for data, uttalelser og meninger som blir utgitt på deres vegne.
- Redaksjonenen og utgiver gjør sitt beste for å sikre at legemiddeldoser og andre kvantiteter presenteres nøyaktig, men vi anbefaler leserne å bruke legemidler i samsvar med Felleskatalogen/Norsk legemiddelhåndbok.
- Indremedisineren og/eller utgiver kan ikke holdes ansvarlig for evt. feil eller konsekvenser som oppstår som følge av bruk av informasjon i tidsskriftet

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. Egenmåling av blodglukose er nødvendig for å justere dosen av sulfonylurea og insulin, spesielt når behandling med Ozempic® startes opp og insulin reduseres. En trinnvis tilnærming til dosereduksjon av insulin anbefales.

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.

Diabetisk ketoacidose: Diabetisk ketoacidose har blitt rapportert hos insulinavhengige pasienter etter rask seponering eller dosereduksjon av insulin når behandling med en GLP-1 reseptoragonist ble startet.

	Kan benyttes uten dosejustering	Anbefales ikke
Alder	**Ikke nødvendig med dosejustering** Begrenset erfaring hos pasienter ≥75 år	**Barn/ungdom under 18 år**
Nyrefunksjon	**Lett, moderat eller alvorlig nedsatt** Begrenset erfaring med alvorlig nedsatt nyrefunksjon	**Terminal nyresykdom***
Hjertesvikt	**NYHA klasse I-III**	**NYHA klasse IV**
Leverfunksjon	**Mild, moderat og alvorlig nedsatt** 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 27.03.2020) **2.** https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10bj06-1 (10.05.2020) **3.** Ozempic® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 27.03.2020)

▼**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 å 0,25 mg. 0,5 mg-penn inneholder 1,5 ml oppløsning og gir 4 doser å 0,5 mg. 1 mg-penn inneholder 3 ml oppløsning og gir 4 doser å 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. Egenmåling av blodglukose er nødvendig for å justere dosen av sulfonylurea og insulin, spesielt når semaglutidbehandling startes opp og insulin reduseres. En trinnvis tilnærming til dosereduksjon av insulin anbefales. ***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 uforlikelighet. ***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. Diabetisk ketoacidose er rapportert hos insulinavhengige pasienter etter rask seponering eller dosereduksjon av insulin når behandling med GLP-1-reseptoragonist ble startet. 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 bruntsperiodens lengde og en liten reduksjon i antall egglösninger 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: Diaré, kvalme. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved bruk sammen med insulin eller sulfonylurea. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Abdominal distensjon, dyspepsi, flatulens, forstoppelse, gastritt, gastroøsofageal refluksjsykdom, magesmerte, oppkast, raping. Generelle: Fatigue. Lever/galle: Gallestein. Nevrologiske: Svimmelhet. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved bruk sammen med andre orale antidiabetika, nedsatt appetitt. Undersøkelser: Vekttap, økt amylase, økt lipase. Øye: Komplikasjoner av diabetesretinopati. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Akutt pankreatitt. Generelle: Reaksjon på injeksjonsstedet. Hjerte: Økt hjerterytme. Nevrologiske: Dysgeusi. *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. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B J06 på www.felleskatalogen.no. **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 HbA1c. 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[1] (ferdigfylt penn) kr 1161,40. ***0,5 mg:*** 1,5 ml[1] (ferdigfylt penn) kr 1161,40. ***1 mg:*** 3 ml[1] (ferdigfylt penn) kr 1161,40.
Refusjon: [1] ***A10B J06_1 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: 22.04.2020 **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 27.03.2020 **Pris per** mai 2020

Ozempic® er et registrert varemerke tilhørerende Novo Nordisk A/S. NO20OZM00012 Mai 2020

novo nordisk®

Du kan lese mer om Ozempic® på vår nettside:
www.ozempic.no

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*†]
13-20 mmol/mol (1,2-1,8%)[‡]

STØRRE VEKTREDUKSJON[3*†#]
3,5-6,5 KG[‡]

REDUKSJON I ALVORLIGE KARDIOVASKULÆRE HENDELSER[3†]**
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 et registrert varemerke tilhørerende Novo Nordisk A/S. NO20OZM00012 Mai 2020

\# **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 27.03.2020) **2.** https://www.felleskatalogen.no/t/medisin/blaarev-register/a10bj06-1 (10.05.2020) **3.** Ozempic® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 27.03.2020) **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 27.03.2020)

novo nordisk®

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

1 GANG PER UKE ▼OZEMPIC® semaglutid injeksjon

Spennende tid for Norsk indremedisinsk forening

Spesialiststrukturen har gjennomgått store endringer de siste årene og ifølge Legeforeningen er «indremedisinens» formelle status endret fra å være en «overbygning» for 8 subspesialiteter til å bli en av 10 indremedisinske spesialiteter (akuttmedisin og generell indremedisin i tillegg til de 8 «gamle»). Men er det et riktig og dekkende bilde av situasjonen? Og kanskje viktigere; er det slik norske indremedisinere vil at det skal være?

I gammel ordning hadde vi alle et langt felles utdanningsløp i indremedisin før vi ble kardiologer, lungeleger, endokrinologer, geriatere, nyremedisinere, hematologer, gastroenterologer og infeksjonsmedisinere. Fortsatt skal utdanningen inneholde mye felles gods, hovedsakelig beskrevet i læringsmålene for LIS1 og LIS2. Selv om man har beregnet at denne delen av utdanningen skal ta langt kortere tid enn det tidligere tok å bli «indremedisiner», er læringsmålene omfattende og trolig vil svært mange yngre leger i mange år være i utdanningsstillinger der hovedmålet er å tilegne seg ferdigheter for å oppnå generelle indremedisinske ferdigheter og læringsmål.

Mitt inntrykk er at svært mange indremedisinere verdsetter bred indremedisinsk kunnskap høyt og fremhever kolleger som evner å se sammenhenger på tvers av kvist- og grenspesialiteter. Det gjelder ved alle typer sykehus, men ikke minst er det helt avgjørende for vaktkompetanse ved små og mellomstore sykehus.

I følge Helsedirektoratets og Legeforeningens tolkning skal alle nye stillinger for LIS nå utlyses knyttet til en av de 10 nye hovedspesialitetene, og det vi tidligere omtalte som LIS2 finnes bare som læringsmål på et papir (eller heller: på nett!). Men erfaringen så langt er vel at mange LIS i indremedisinske fag fortsatt er i korte vikariater, bytter mellom ulike spesialiteter, og det tar flere år før man sikter seg inn mot endelig spesialitet.

Dette er noen av grunnene til at vi mener det fortsatt er viktig å ha en sterk indremedisinsk forening som kan fronte den brede indremedisinen og alt det viktige fellesfaglige tankegodset indremedisinerne har. Vi tror at en sterk forening som har flest mulig av utdanningskandidatene i indremedisinske spesialiteter som medlemmer, i tillegg til spesialister i den nye spesialiteten i generell indremedisin, er godt egnet for å ivareta indremedisinen i fremtiden. Gjennom å utgi vårt felles tidsskrift Indremedisineren, arrangere det årlige Høstmøtet og stimulere til flerfaglige kurs og forskningsprosjekter vil vi i foreningen ivareta bredden i faget. Vi vil også være en sterk stemme i Legeforeningen for de indremedisinske spesialitetene.

Men kanskje hører et slikt synspunkt fortiden til? Kanskje de fleste av dere i dag synes at indremedisin som fag er avleggs, medisinen er gått videre og foreningsstrukturen bør henge med og det er ikke lenger plass til en bred indremedisinsk forening? I så fall vil vi gjerne høre fra dere! Møt opp på Høstmøtet og årsmøtet, skriv i Indremedisineren eller send oss en epost!

Fortsatt er det min bestemte oppfatning at vi som indremedisinere har mye felles gods det er verd å ta vare på, både gjennom LIS-utdanningen og senere i yrkeslivet som praktikere i indremedisinske fag, og at vi trenger en sterkt indremedisinsk forening, med mange medlemmer, til å ta vare på denne faglige bredden.

Kåre Birkeland
(Leder i NIF)

Foto: Sven Grotdal, Diabetesforbundet

Kjære kolleger!

Koronatiden merkes på våre avdelinger. Kontakten oss kolleger i mellom reduseres. Vi mister kjente felles møteplasser, på og utenfor våre arbeidsplasser. Mange av våre treffpunkter digitaliseres, som Indremedisinsk høstmøte (eget oppslag). Trolig vil denne tiden bane vei for flere fremtidige elektroniske møter. Det blir spennende å se hvilken plass de virtuelle møtene vil få i fremtidig undervisning og læring. I hvilken grad kan det erstatte mellommenneskelige fysiske møter. Vi i redaksjonen har foretrukket å treffes fysisk, med riktig avstand.

Gangen i Indremedisineren som tidsskrift har fungert ganske uavhengig av korona. Og kanskje fremstår det skrevne ord som viktigere i slike tider. Mer tid hjemme og egenbaserte studier styrker tradisjonelle tidsskrifter og nettbasert læring. Dette nummer av Indremedisineren reflekterer sterkt hvordan våre siste års medisinerstudenter ble rammet av Covid-19, idet de ble beordret hjem og å fordype seg i dette temaet som vi *alle* er og har vært opptatt av. Vi har vært så heldige å få et betydelig knippe av oppgavene kondensert i artikkelform. Det er her mye interessant og verdifull lesning. Stor takk rettes til Knut Lundin og skribentene.

Under foreningsnytt får vi presentert medisinsk avdeling på Ringerike sykehus. Vi får nyheter fra Norsk forening for geriatri, Norsk forening for endokrinologi og Norsk forening for lungemedisin. Norske yngre indremedisinere redegjør i dette nummer også for hvordan koronatiden har påvirket våre LIS og deres utdanning. Fagartiklene utgjør grunnstammen i bladet, og omtales særkilt.

Andreas Thelle omtaler aspirasjon av spontan pneumotoraks. Pneumotoraks har i økende grad blitt håndtert av andre faggrupper. Nyere studier om aspirasjon omtales, inkludert Norsk Pneumotoraksstudie som har inkludert pasienter fra 3 store norske sykehus. Thelle skriver at aspirasjon av spontant pneumotorax er overkommelig for indremedisinere. Prosedyren beskrives, og forfatteren tar til orde for at vi i større grad utfører denne.

Åse Bjorvatn Sævik med medforfattere går gjennom karakteristika ved autoimmun Addisons sykdom. Sykdommen kan være alvorlig, og er viktig å kjenne til innen akutt indremedisin. Forfatterne har undersøkt restproduksjon av binyrebarkhormon hos pasientene, og analysert i hvilken grad slike pasienter skiller seg fra de uten restproduksjon. Forskjeller kan ha betydning for prognose og behandlingstilbud.

Sigurd Evensen har i sitt doktorgradsarbeid studert ulikheter mellom motoriske subyper av delirium hos akuttinnlagte pasienter > 75 år i en geriatrisk avdeling. I artikkelen gjennomgår han motoriske subtyper, ulike verktøy for subtyping og håndtering av disse subtypene. Videre drøftes kontroverser rundt subtypene på bakgrunn av funnene som ble gjort i arbeidet.

Anders Haugen har studert prognosen for nyredonorer. Gruppen har fått liten oppmerksomhet. Forfatteren oppsummerer enkelte studier, og anfører at datagrunnlaget tyder på en viss risikoøkning over tid. Utfordrende er fortsatt potensielle skjevheter i kontrollgruppene. Kunnskapen tilsier at også nyredonorene kan trenge kontroller.

Ingvild Blom-Høgestøl tar for seg risikofaktorer for osteoporotiske brudd. Osteoporose i henhold til DXA-målingene øker risikoen for slike brudd; men bruddene forekommer vel så hyppig i det osteopene området. Her vil faktorer som alder, kjønn, kalsium- og D-vitaminstatus, høyde, livsstil, arv/miljø, tidligere bruddhistorikk og komorbiditet være viktige. Til hjelp finnes skåringsverktøy som angir fremtidig bruddrisiko.

Vi takker alle våre bidragsyterne for sin innsats. Vi tror stoffet vil være til stor leseglede og inspirasjon for våre lesere. Redaksjonen ønsker dere så en fortsatt god høst.

Vennlig hilsen
redaksjonen

Stephen Hewitt

Ole Kristian H. Furulund

Vikas Sarna

Maya Bass

Jardiance <<Boehringer Ingelheim>> Antidiabetikum.
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. livstruende og fatale, tilfeller av DKA er sett ved behandling med SGLT2-hemmere, inkl. empagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økt blodglukoseverdi (<14 mmol/liter). Risiko for DKA må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose ved slike symptomer, uavhengig av blodglukosenivå. Ved mistenkt eller diagnostisert DKA skal empagliflozin seponeres umiddelbart. Behandling skal avbrytes ved større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. Overvåkning av ketoner (måling i blod fremfor urin) anbefales. Behandlingen kan gjenopptas når ketonverdiene er normale og pasientens tilstand 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 Cl_{CR} <45 ml/minutt). Skal ikke brukes ved terminal nyresvikt (ESRD) eller ved dialyse, da effekt ikke er forventet. *Lever:* Leverskade er rapportert, men årsakssammenheng er ikke fastslått. Ved risiko for volumdeplesjon: Basert på virkningsmekanismen kan osmotisk diurese sammen med terapeutisk glukosuri gi en liten reduksjon i blodtrykket. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter hvor blodtrykksfall kan utgjøre en risiko (f.eks. ved kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter på antihypertensiv behandling med tidligere hypotensjon eller pasienter >75 år). Nøye overvåkning av volumstatus og elektrolytter anbefales ved tilstander som kan føre til væsketap. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes til væsketapet er korrigert. *Urinveisinfeksjon:* Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes ved kompliserte urinveisinfeksjoner. 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**: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se A10B K03. Empagliflozin kan øke diuretisk effekt av tiazid og loopdiuretika, og kan øke risiko for dehydrering og hypotensjon. Samtidig bruk med insulin eller insulinstimulerende legemidler, som sulfonylurea, kan øke risikoen for hypoglykemi, og lavere dose av insulin eller insulinstimulerende legemiddel kan være nødvendig. In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. Empagliflozin er substrat for P-gp, BCRP, opptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Effekt av UGT-induksjon på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig bruk med kjente UGT-induktorer bør unngås pga. mulig risiko for redusert effekt. Ingen klinisk relevante endringer er sett ved samtidig administrering med probenecid, en hemmer av UGT-enzymer og OAT3. Interaksjonsstudie med gemfibrozil, en in vitro-hemmer av OAT3- og OATP1B1/1B3-transportører, viste ingen klinisk relevante endringer. Hemming av OATP1B1/1B3-transportører ved samtidig administrering av rifampicin viste ingen klinisk relevante endringer. Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til empagliflozin ikke påvirkes av samtidig bruk av metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydroklortiazid, og at empagliflozin ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoksin, diuretika og orale prevensjonsmidler. **Graviditet, amming og fertilitet**: *Graviditet:* Ingen data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist negative effekter på postnatal utvikling, men ingen skadelige effekter på tidlig fosterutvikling. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amming. *Fertilitet:* Effekt på human fertilitet er ukjent. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter. **Bivirkninger**: Frekvensintervaller angis som følger: 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), ukjent frekvens (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Organklasse: Hud. Vanlige: Bivirkning: Pruritus (generell), utslett. Mindre vanlige: Bivirkning: Urticaria. Ukjent frekvens: Bivirkning: Angioødem. Organklasse: Infeksiøse. Vanlige: Bivirkninger: Urinveisinfeksjon (inkl. pyelonefritt, urosepsis). Vaginal candidiasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner. Ukjent frekvens: Bivirkning: Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren). Organklasse: Kar. Mindre vanlige: Bivirkning: Hypovolemi. Organklasse: Nyre/urinveier. Vanlig: Bivirkning: Økt urinering. Mindre vanlige: Bivirkning: Dysuri. Organklasse: Stoffskifte/ernæring: Svært vanlige: Bivirkning: Hypoglykemi ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. Vanlige: Bivirkning: Tørste. Sjeldne: Bivirkning: Diabetisk ketoacidose. Organklasse: Undersøkelser: Vanlige: Bivirkning: Økte serumlipider. Mindre vanlige: Bivirkning: Økt hematokrit, økt serumkreatinin/redusert GFR. **Overdosering/ Forgiftning**: *Symptomer:* Enkeltdoser opptil 800 mg viste ingen toksisitet hos friske, og gjentatte daglige doser på opptil 100 mg viste ingen toksisitet hos pasienter med diabetes mellitus type 2. *Behandling:* Iht. klinisk status. Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt. *Se Giftinformasjonens anbefalinger: A10B K03.* **Pakninger og priser:** 10mg: 30 stk. (blister) 384125. Pris (kr): 458,30. 90 stk. (blister) 027051. Pris (kr): 1302,40. 25 mg: 30 stk. (blister) 045475. Pris (kr): 458,30. 90 stk. (blister) 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:** 13.11.2019. **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 14.10.2019.

Jardiance®
(empagliflozin)

EVNEN TIL Å OPPNÅ MER

ENN Å REDUSERE HbA1c, VEKT OG BLODTRYKK[1]

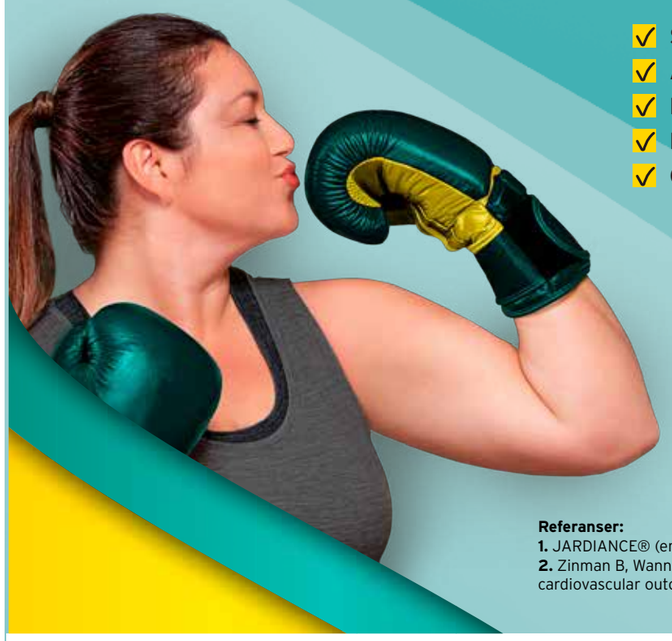
For dine pasienter med diabetes type 2 og kardiovaskulær sykdom.

Primært endepunkt: 14% reduksjon i 3P-MACE (95% KI 0,74-0,99, p=0,0382)[1,2*]

38% **RRR i kardiovaskulær død**
(95% KI 0,49-0,77, p<0,0001 ARR = 2,2 %)[1,2]

35% **RRR i hospitalisering for hjertesvikt**
(95% KI 0,50-0,85, p=0,0017 ARR = 1,4 %)[1,2]

39% **RRR i forekomst eller forverring av nefropati**
(95% KI 0,53-0,70; p<0,001 ARR 6,1 %)[1,2]



Standardbehandling inkluderte[2]:

- ✓ Statin
- ✓ ACE-hemmer/AII-blokker
- ✓ Betablokker
- ✓ Platehemmer
- ✓ Glukosesenkende legemidler

JARDIANCE® 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.
JARDIANCE® Bivirkninger: Genital infeksjon, urinveis-infeksjon, volumdeplesjon, hypoglykemi (ved kombinasjon med insulin eller sulfonylurea), ketoacidose (sjelden) 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.

Referanser:
1. JARDIANCE® (empagliflozin) SPC, 14.10.2019, avsnitt 4.1, 4.2, 4.8, 5.1.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22):2117-2128.

JAR200108-100556

Boehringer Ingelheim Norway KS
Postboks 405, 1373 Asker
Tlf: 66 76 13 00
www.boehringer-ingelheim.no

Boehringer Ingelheim

Aspirasjon ved spontan pneumotoraks hos voksne

Pneumotoraks forekommer hyppig hos pasienter på medisinsk avdeling. Aspirasjon er en enkel prosedyre i behandlingen av spontan pneumotoraks og kan redusere liggetiden betydelig.

Andreas Thelle, overlege og stipendiat, lungeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus og Universitetet i Bergen

Andreas Thelle

Introduksjon

Pneumotoraks, punktert lunge, er definert ved tilkomst av luft fra lungen til pleurahulen. Ved spontan pneumotoraks er dette oppstått uten forutgående traume eller inngrep [1, 2]. Man har skilt mellom primær spontan pneumotoraks (PSP) hos de tilsynelatende lungefriske (oftest yngre, 15-30 år), og sekundær pneumotoraks (SSP) dersom det foreligger lungesykdom (oftere eldre, med KOLS/emfysem, CF, kreft eller kronisk infeksjon). Dette skillet er gjennomgående både for studier og toneangivende retningslinjer, men er nå omdiskutert da man også finner strukturell patologi hos de unge, lungefriske [3]. Pneumotoraks påvises oftest på klinisk mistanke ved røntgen toraks eller torakal ultralyd i øvede hender [4, 5].

Behandling:

Er pasienten lite plaget, uten tung pust ved lette anstrengelser, kan man se det an, og følge opp pasienten konservativt uten intervensjon [4]. En studie fra 2020 antyder at langt flere pasienter kan følges konservativt, og vil skyve på intervensjonsgrensene [6]. Forutsetningene er at pasienten blir godt informert og fulgt opp tett. Studien viser først og fremst at spontan pneumotoraks er mindre truende enn man har trodd, og at faren for en permanent atelektase er overdrevet.

Er pasienten derimot plagsomt tungpusten, oftest med stor pneumotorakskappe, er det behov for intervensjon [7]. Drenhandling med toraksdren eller seldinger-type tynne dren har vært vanligste intervensjon [8]. Ved mange norske sykehus, har mangelen på øvelse på drensinnleggelse hos medisinerne ført til at kirurgiske avdelinger har tatt over håndteringen av pasientene med spontan pneumotoraks.

Bilde 1. Stor pneumotoraks. Hvordan vil du behandle denne?

Aspirasjon

Aspirasjon (eksuflering) er et mindre invasivt alternativ til innleggelse av dren eller transportabel ventil ved pneumotoraks. Aspirasjon er en enkeltstående tapping der man suger ut luften som er fanget i pleurahulen. Lungen vil da kunne reekspandere. Etter tapping fjernes kateteret. Aspirasjon innebærer altså ingen vedvarende drenasje eller utstyr som blir liggende over tid slik som ved drenbehandling eller transportabel ventil [9].

Utstyr

Selve aspirasjonen gjøres med et tynt kateter, gjerne 16 Gauge med uttrekkbar innernål. Vanligst er et sentralt venekateter som Secalon-T© eller likende. Det viktigste er at du kjenner og behersker utstyret du har på ditt sykehus. Videre bruker man 10 ml og 60ml sprøyter, nåler til lokalanestesi i hud og dypere lag, Xylocain 10 mg/ml med adrenalin og et tappesett med 3-veiskran.

Metode

Prosedyren utføres i semi- eller helst i full sterilitet med ansiktsmaske for både pasient og lege. Jeg vil anbefale en metodeartikkel i NEJM og Youtube fra 2013 hvor dette er forbilledlig forklart [10].

Sett pasienten i en halvt sittende posisjon slik at luften kan samle seg i toppen av brystkassen. Foretrukket innstikksted er 2. interkostalrom i midtklavikulærlinjen på affisert side. Ved delvis sammenfall, kan andre lokalisasjoner være tryggest. Palper deg fram, og sett et merke før vask rundt innstikkstedet. Trekk opp 10 ml lidokain og sett lokalbedøvelse i overkant av 3. ribbe i hud først. Gi så lokalbedøvelse dypere i rett vinkel på huden, og aspirer ettersom du avanserer dypere. Sett ekstra bedøvelse mot formodet dybde for pleura. Når du er kommet inn i pneumotorakshulen, vil du få aspirert luft i sprøyten. Merk deg landemerker og vinkel.

Utvid innstikkstedet i huden med den lille stiletten som følger med kateteret, eller forsiktig med en skalpell. Det er ikke meningen at du skal gå i dybden ennå.

Nå tar du kateteret ditt, fester på en 10 ml sprøyte bak. Gjør så innstikk i samme åpningen i samme vinkel og aspirer når du nærmer deg pleurahulen. Når du kommer inn, og du får luft i sprøyten pånytt, avanserer du et par millimeter for å komme fri fra pleura, og fører så plastdelen over nålen noen cm lenger inn. Trekk så ut innernålen og klikk stoppknappen på kateteret, eller hold for åpningen mot rommet. Koble nå til 3-veiskran med tappesett og 60 ml sprøyten. Åpne stoppeknappen, og aspirer 60 ml luft om gangen som så settes ned i tappesettet/posen. Tell antall ganger du gjør dette for å følge med på aspirert volum.

Mot slutten av prosedyren, vil den reekspanderende lungen ofte kunne tette til kateteret. Trekk da kateteret tilbake 1-2 mm og aspirer forsiktig igjen. Det kan også hjelpe å sette pasienten i mer oppreist sittestilling. Prosedyren er ferdig når man ikke får aspirert ytterligere luft, eller mengden aspirert luft passerer 2,5-3 liter. Fjern da kateteret, og sett på en liten steril kompress over innstikkstedet. Bestill rtg toraks som kontroll.

Aspirasjonen har vært vellykket hvis det er en liten resterende pneumotorakskappe, og pasienten er velbefinnende. Det anbefales noen timers observasjon, som 6 timer til nytt rtg toraks og klinisk vurdering.

Bilde 2. Sentralt venekateter og stilett.

Bilde 3. Sentralt venekateter og tappesett.

Bilde 4. Innstikksted

Bilde 5. Aspirasjon av pneumothoraks.

Er pasienten velbefinnende og røntgenbildet viser stabil situasjon, kan pasienten skrives ut. Oppfølging med poliklinisk rtg toraks og samtale anbefales om 7-10 dager.

Mislykket aspirasjon

Utfordringen er dersom aspirasjonen er mislykket eller bare delvis vellykket. I 25-50 % av tilfellene vil aspirasjon ikke være nok. Ofte trolig pga vedvarende bronkopleural luftlekkasje. I britiske og europeiske retningslinjer anbefales kun en ekstra aspirasjon ved tekniske problemer ved første forsøk [4, 7], men datamaterialet for å si dette er meget sparsomt [11]. I den norske pneumotorakstudien fra 3 sykehus (Haukeland, Ullevål, St.Olavs Hospital), så vi at nær 50% (11/24) av 2. gangs aspirasjon var vellykket [12]. Det er ikke funnet enkeltfaktorer som kan predikere en vedvarende bronkopleural lekkasje.

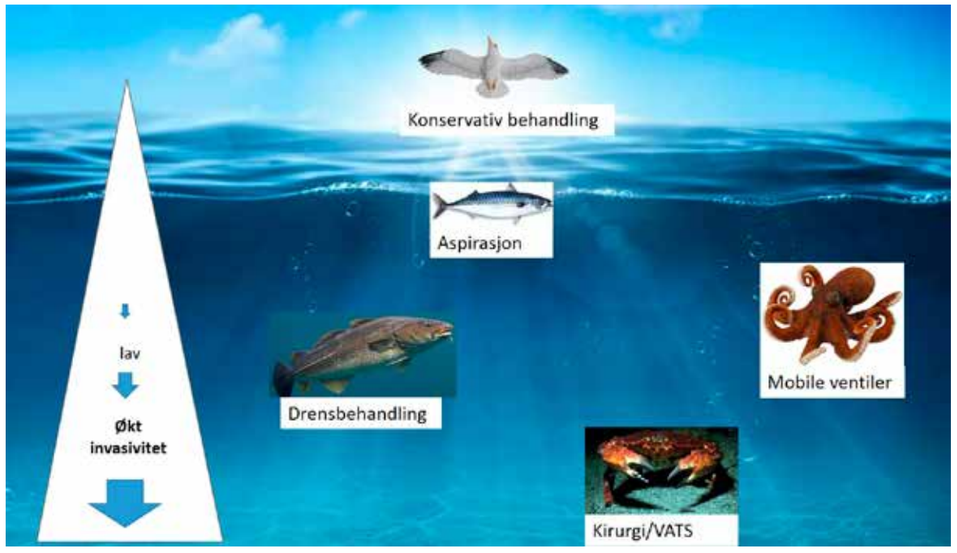
Uansett, dersom man ikke kommer til målet med ett eller flere forsøk på aspirasjon, må man likevel legge inn dren eller transportabel ventil.

Bruk

Aspirasjon kan brukes som første intervensjon hos stabile pasienter med spontan eller iatrogen pneumotoraks. Tungtveiende retningslinjer [4, 7] har i stadig større grad oppmuntret til mindre invasive metoder som aspirasjon. Aspirasjon anbefales der for alle stabile pasienter med primær pneumotoraks, og små, symptomgivende ved sekundær pneumotoraks. Mangelen på evidens for sekundær pneumotoraks er rungende. I Norsk Pneumotorakstudie [13] undersøkte man effekten av aspirasjon mot dren for alle pasienter med spontan pneumotoraks, uavhengig av alder, kjønn, primær/sekundær-, første- eller gjentakende episode av pneumotoraks, fordi vi må håndtere disse pasientene uansett. Vi oppnådde en suksessrate på 69 % ved aspirasjon, dessuten en klar gevinst i liggetid for totalgruppen med aspirasjon (intention-to-treat) med 2,4 døgn ved aspirasjon som førstevalg mot 4,6 døgn ved drenbehandling som førstevalg. Vi så samme gevinsten ved aspirasjon når man så på subgruppen med sekundær pneumotoraks. Selv mislykkede aspirasjonsforsøk forsinket ikke pasienten nevneverdig. Våre tall tyder heller på at mislykket aspirasjon predikerer problematisk og langvarig drenbehandling (egne upubliserte data). Vi så heller ingen bivirkninger eller skader tilknyttet aspirasjon. Drenbehandling ga derimot mer smerter, subkutant emfysem og infeksjoner enn aspirasjon. I mange tilfeller falt drenet ut og måtte legges pånytt. Konklusjonen er at alle stabile pasienter med behov for intervensjon for spontan pneumotoraks kan ha gevinst av å forsøke aspirasjon først.

Internasjonalt er det er i stadig større grad understreket at for mange pasienter overbehandles med dren generelt, eller alt for tykke dren [14, 15].

Figur 6. Aspirasjon av pneumotoraks



Bilde 7. Dyder av invasivitet i pneumotoraksbehandling

Noe spissformulert: Kanskje tror man at man sikrer pasienten optimal behandling ved å legge dren, men det øker sannsynligheten for komplikasjoner, og pasienten blir liggende flere døgn på sykehus enn nødvendig!

Kontraindikasjoner

Aspirasjon skal ikke brukes som primærintervensjon for traumatisk pneumotoraks, overtrykks-pneumotoraks eller hos respiratorisk eller sirkulatorisk ustabile pasienter. Da skal man legge dren som sikrer vedvarende drenasje. Aspirasjon kan likevel brukes til nød som avlastning for å vinne tid i en akuttsituasjon, mens man forbereder drens-innleggelse.

Konklusjon

Aspirasjon er en enkel, trygg og ganske effektiv intervensjon for stabile pasienter med spontan pneumotoraks. Økt bruk vil være i tråd med internasjonalt fokus på å unngå unødvendig invasiv behandling. Det er lett å lære metoden, og opplæring kan med fordel integreres i basal ABC-opplæring ved indremedisinske avdelinger. Behersker du aspirasjon, kan du også utføre enkle pleuratappinger da utstyr og teknikk er tilnærmet samme, da med annen lokalisasjon. Den velinformerte pasientens medbestemmelse er viktigere enn noen gang, i valget vi har mellom å avvente, intervenere for raskere bedring (aspirasjon, ventil, dren), eller forebygge tilbakefall (kirurgi eller kjemisk pleurodese).

Pasientene med spontan pneumotoraks kan primært ivaretas på indremedisinske/lungemedisinske avdelinger, for det er ikke lenger slik at «de skal ha dren uansett». Ta pasientene tilbake!

> Alle stabile pasienter med behov for intervensjon for spontan pneumotoraks kan ha gevinst av å forsøke aspirasjon først.

Referanser:

1. Light, R., Pleural Diseases. Fourth ed. 2001: Lippincott, Williams & Wilkins
2. Kjærgaard, H., Spontaneous pneumothorax in the apparently healthy. Acta Med Scand 1932. 43(3): p. 1-159.
3. Lesur, O., et al., Computed tomography in the etiologic assessment of idiopathic spontaneous pneumothorax. Chest, 1990. 98(2): p. 341-7.
4. MacDuff, A., A. Arnold, and J. Harvey, Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax, 2010. 65 Suppl 2: p. ii18-31.
5. Oveland, N.P., et al., Using thoracic ultrasonography to accurately assess pneumothorax progression during positive pressure ventilation: a comparison with CT scanning. Chest, 2013. 143(2): p. 415-422.
6. Brown, S.G.A., et al., Conservative versus Interventional Treatment for Spontaneous Pneumothorax. N Engl J Med, 2020. 382(5): p. 405-415.
7. Tschopp, J.M., et al., ERS task force statement: diagnosis and treatment of primary spontaneous pneumothorax. Eur Respir J, 2015. 46(2): p. 321-35.
8. Baumann, M.H., et al., Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. Chest, 2001. 119(2): p. 590-602.
9. Hallifax, R.J., et al., Ambulatory management of primary spontaneous pneumothorax: an open-label, randomised controlled trial. Lancet, 2020. 396(10243): p. 39-49.
10. Pasquier, M., O. Hugli, and P.N. Carron, Videos in clinical medicine. Needle aspiration of primary spontaneous pneumothorax. N Engl J Med, 2013. 368(19): p. e24.
11. Noppen, M., et al., Manual aspiration versus chest tube drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax: a multicenter, prospective, randomized pilot study. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 165(9): p. 1240-4.
12. Thelle, A., et al., Randomised comparison of needle aspiration and chest tube drainage in spontaneous pneumothorax. Eur Respir J, 2017. 49(4).
13. Thelle, A. and P. Bakke, Needle aspiration should be considered as primary intervention option for stable patients with spontaneous pneumothorax. J Thorac Dis, 2017. 9(11): p. E1037-E1038.
14. Iepsen, U.W. and T. Ringbaek, Management of pneumothorax differs across Denmark. Dan Med J, 2014. 61(3): p. A4803.
15. Hallifax, R. and J.P. Janssen, Pneumothorax-Time for New Guidelines? Semin Respir Crit Care Med, 2019. 40(3): p. 314-322.

Restproduksjon av binyrebarkhormon ved autoimmun Addisons sykdom er vanlig

Autoimmun Addisons sykdom er en alvorlig hormonsykdom. Vi undersøkte grad av restproduksjon av binyrebarkhormon ved sykdommen. Restproduksjon kan påvirke prognose og behandlingsmuligheter.

Åse Bjorvatn Sævik, lege, Ph.d.-stipendiat; [1,2,3] Eystein Sverre Husebye, professor, overlege; [1,2,3] Marianne Øksnes overlege, førsteamanuensis.

[1] Klinisk institutt 2 og [2] K.G. Jebsen-senter for autoimmune sykdommer, Universitetet i Bergen, Seksjon for hormonsjukdommar, [3] Medisinsk klinikk, Haukeland Universitetssjukehus.

Åse Bjorvatn Sævik

Marianne Øksnes

Eystein Sverre Husebye

Addisons sykdom - en alvorlig sykdom

Primær binyrebarksvikt (Addisons sykdom) er en sjelden, men potensielt livstruende hormonsykdom, noe vanligere hos kvinner enn hos menn (60/40)1. I vår del av verden er autoimmunitet den vanligste årsaken, og 86 % av norske Addison-pasienter er positive for 21-hydroksylase autoantistoff [1,2]. Sykdommen utvikler seg gradvis, og etter hvert som den immunmedierte destruksjonen progredierer, tapes stadig mer av binyrebarkens hormonproduserende celler (figur 1). Når om lag 90 % av det funksjonelle vevet er destruert, utvikler pasienten symptomer og tegn relatert til mangel på kortisol og aldosteron[3]. Klinikken er gjerne uspesifikk med uttalt slapphet, vekttap, svimmelhet/ortostatisme, kvalme og oppkast, men lavt blodtrykk, salthunger og hyperpigmentering – spesielt i bøyefurer og på slimhinner gir viktige hint om diagnosen. Mistanken kan som regel enkelt bekreftes ved måling av (lav) kortisol og (høy) ACTH i en blodprøve tatt om morgenen[4]. Dersom blodprøvesvarene er tvetydige kan en stimuleringstest med 250 µg synacthen (syntetisk ACTH-peptid) i.v. avklare diagnosen. En mangelfull respons, definert som serum kortisol under 485 nmol/L etter 60 minutter, tyder på binyrebarksvikt[5].

Pasienter med Addisons sykdom trenger daglig erstatning av binyrebarkhormonene kortisol (et glukokortikoid) og aldosteron[4] (et mineralkortikoid). I Norge brukes vanligvis 25 mg cortisonacetat (Cortison®), gjerne fordelt på 2-3 doser, hvor mesteparten tas tidlig på dagen for å erstatte kortisol. Noen pasienter har bedre effekt av hydrokortison med forsinket frigjøring i form av Plenadren®. I tillegg gis fludrokortison (Florinef®), oftest gis 0,1 mg (0,05-0,2 mg) om morgenen, for å erstatte aldosteron. For å unngå potensielt dødelige binyrekriser er det viktig å øke kortisondosen ved interkurrent sykdom eller annen større påkjenning[4]. Videre må pasientene utrustes med Solu-Cortef (kortisol) og gis trening i hvordan sette injeksjonen selv[4]. Pasientene utstyres også med et diagnosekort til bruk ved akutt sykdom, og diagnosen skal registreres i pasientens kjernejournal.

Bevart produksjon av binyrebarkhormon?

Den hormonerstattende behandlingen bedrer symptomene og redder liv, men hindrer ikke sykdommen i å progrediere. Den rådende oppfatningen er derfor at pasienten før eller siden mister all egenproduksjon av binyrebarkhormon. Vi og flere andre hadde imidlertid funnet individer med noe restproduksjon selv etter mange års sykdom[6-9] (Figur 1). Spørsmålet er likevel hvor utbredt fenomenet var og om det har klinisk betydning.

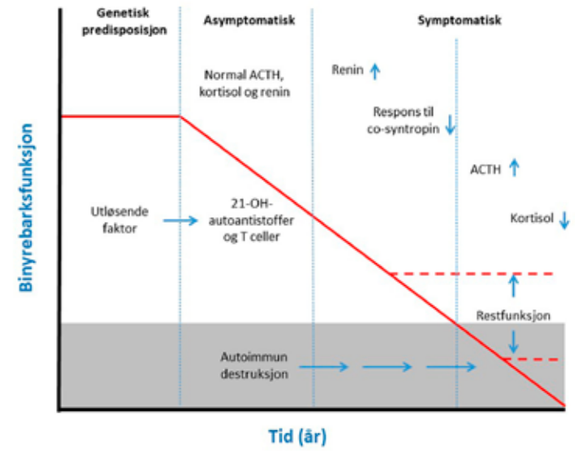
På jakt etter svar tok vi initiativ til en klinisk multisenterstudie for å kartlegge forekomsten av bevart restproduksjon ved autoimmun Addisons sykdom. Videre ønsket vi å undersøke om pasienter med restproduksjon skiller seg fra dem uten når det gjelder livskvalitet, arbeidsevne, medikamentbehov og forekomst av binyrekriser.

Materiale og metode

Vi inviterte pasienter med autoimmun Addisons sykdom ved 17 sykehus i Norge, Sverige og Tyskland. Vi sikret autoimmun etiologi ved kun å inkludere pasienter positive for 21-hydroksylase autoantistoff og med fast bruk av hormonerstattende behandling med glukokortikoid og mineralkortikoid. Pasienter som brukte Plenadren byttet over til Cortison eller hydrokortison minst 1 uke før prøvetagningen.

Blodprøvene ble tatt kl. 8-9 på morgenen etter minst 18 timer uten Cortison/ hydrokortison og 24 timer uten Florinef og analysert for binyrebarkhormoner, inkludert forløpere og metabolitter, med væskekromatografi tandem-massespektrometri (LC-MS/MS) analyse.

Per i dag finnes ingen etablert definisjon av restproduksjon ved autoimmun Addisons sykdom. Det finnes heller ingen kjente markører for å skille endogene og eksokogene binyrebarkhormon. Her definerte vi glukokortikoid restproduksjon som kvantifiserbar nivåer av både serum kortisol (>0,914 nmol/L) og forløperen 11-deoksykortisol (> 0,114 nmol/L) målt ved LC-MS/MS[10]. Mineralkortikoid restproduksjon ble definert som kvantifiserbart serum aldosteron (> 8 pmol/L) i tillegg til forløperen kortikosteron (>0,114 nmol/L).



Figur 1. Den naturlige utviklingen av autoimmun Addisons sykdom. Genetisk disposisjon: Ingen sykdom. Asymptomatisk fase: Begynnende tap av funksjonelt binyrebarkvev, men fremdeles bevart produksjon av binyrebarkhormon. Mulig å detektere antistoff mot 21-hydroksylase (21-OH-autoantistoff). Symptomatisk fase: Sykdommen manifesterer seg biokjemisk, først med økt renin og mangelfull respons på synacthen-test, deretter med økt adrenokortikotropt hormon (ACTH) og kortisol i morgenprøve. Det skraverte området markerer antatt resterende binyrebarkfunksjon når sykdommen manifesterer seg klinisk.

Pasienter som møtte kriteriene for restproduksjon samt en kontrollgruppe uten restproduksjon ble invitert tilbake til medikamentfastende synacthen-test. Her samlet vi blodprøver for å kartlegge nivåene av binyrebarkhormonene før og 30 og 60 minutter etter intravenøs injeksjon av 250 µg synacthen.

Resultater

Vi inkluderte 192 pasienter (116 kvinner, 76 menn) mellom 18 og 75 år (gjennomsnitt 48 ± 13 år) og fant glukokortikoid restproduksjon hos 58 av 192 (30,2 %) pasienter (Figur 2 a og b). I alt 26 pasienter (13,5 %) hadde mineralkortikoid restproduksjon (Figur 2 c og d). Kombinert glukokortikoid og mineralkortikoid restproduksjon var til stede hos 24 pasienter (12,5 %).

Ingen av pasientene med restproduksjon hadde normal respons på synacthen definert som kortisol > 485 nmol/, men mange viste noe stigning. Blant kontrollgruppen uten glukokortikoid restproduksjon forble forløperhormonet 11-deoksykortisol ukvantifiserbar gjennom hele testen.

Glukokortikoid restproduksjon var vanligere blant menn (33 av 76, 43%) enn kvinner (25 av 116, 22%). Videre hadde pasienter med glukokortikoid restproduksjon signifikant kortere sykdomsvarighet (tid fra diagnosetidspunktet) enn pasienter uten restproduksjon (median 6 [0-44] vs. 13 [0-53] år, p<0,001). Kortere sykdomsvarighet var også assosiert med mineralkortikoid restproduksjon (median 5,5 [0,5-26,0] vs. 13 [0-53] år, p<0,004).

Hverken pasienter med glukokortikoid eller mineralkortikoid restproduksjon skilte seg signifikant fra pasienter uten restproduksjon når det gjaldt forekomst av binyrekrise, glukokortikoid substitusjonsdoser, Addison-relaterte symptomer, alder ved diagnosetidspunktet, fysisk helse (BMI, blodtrykk) eller skår på livskvalitetskjemaene AddiQoL og RAND-36.

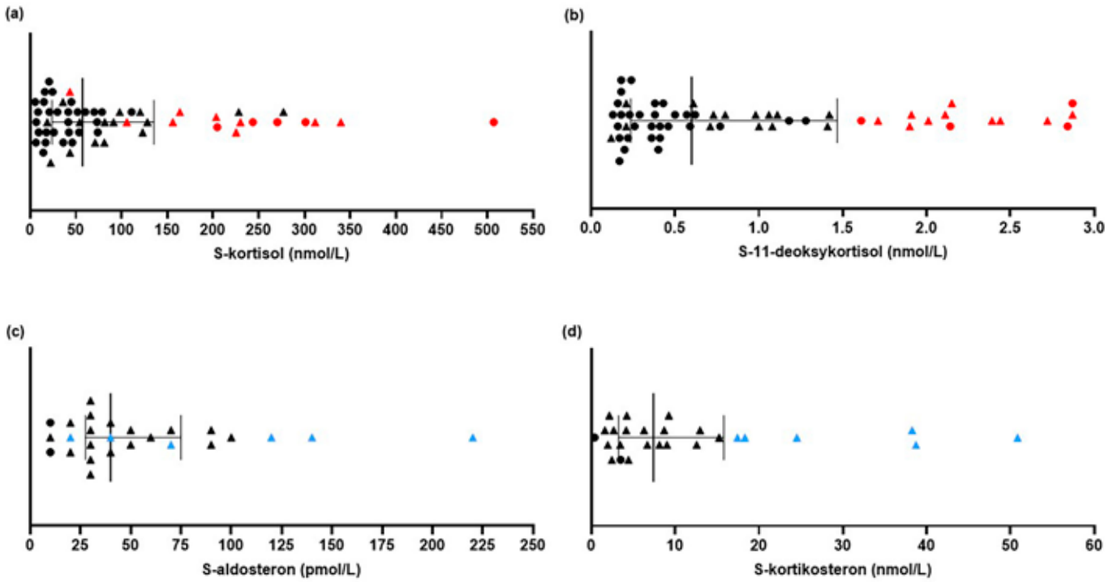
Diskusjon

Vi fant resterende produksjon av glukokortikoid hos nær en tredjedel av pasienter med etablert autoimmun Addisons sykdom. Selv om ingen hadde normal respons på synacthentesten, steg kortisol mer blant pasienter med høyere kortisol og lavere ACTH før testen.

Interessant nok var det klart flere menn blant pasientene med restproduksjon. Man kan spekulere i om dette skyldes kjønnsrelaterte forskjeller i immunforsvarets funksjon i tillegg til ulik sårbarhet for autoimmun sykdom generelt[11].

I strid med hypotesen vår fant vi ingen statistisk signifikant sammenheng mellom restproduksjon og (lavere) forekomst av binyrekrise, (lavere) medikamentdoser, (færre) Addison-relaterte symptom eller (bedre) helse-relatert livskvalitet. En mulig forklaring er at slike sammenhenger ikke finnes. Samtidig må vi erkjenne at vår definisjon av restproduksjon, som kvantifiserbare verdier av binyrebarkhormon målt ved hjelp av ultrasensitiv LC-MS/MS-teknologi, ikke nødvendigvis representerer klinisk signifikante verdier.

Den høye forekomsten av restproduksjon reiser grunnleggende, men foreløpig ubesvarte spørsmål om den naturlige utviklingen av binyrebarksvikt og mulig(e) kilde(r) til restproduksjon av binyrebarkhormon. Restproduksjon er også beskrevet ved etablert diabetes mellitus type 1[12]. Framtidige studier bør undersøke hvorvidt enkelte pasientgrupper med Addisons sykdom er mer beskyttet mot immun-mediert



Figur 2. Hormonverdier hos pasienter med restproduksjon av glukokortikoid og/ eller mineralkortikoid.
Linjen markerer medianverdien og halene interkvartilbredden (de "midterste 50%"-verdiene). Trekantene markerer pasientene med både glukokortikoid og mineralkortikoid restproduksjon. Pasienter med de 25% høyeste verdiene for forløperhormonene 11-deoksykortisol og kortikosteron er merket hhv. i rødt og blått. a) Serum kortisol (n=58). b) Serum 11-deoksykortisol (n=58). c) Serum aldosteron (n=26). d) Serum kortikosteron (n=26). Fra Sævik et al, JCEM 2020.

vevsdestruksjon, om intensiteten i det autoimmune angrepet varierer over tid eller om restproduksjon av binyrebarkhormon kan stamme fra ektopisk binyrebarkvev.

Et annet presserende spørsmål er om bevart restproduksjon kan utnyttes terapeutisk. Selv om vi her ikke kunne påvise klinisk betydning av slik restproduksjon, er det mulig at disse pasientene kan egne seg for såkalt regenerativ behandling. I foreløpige forsøk på å gjenopprette binyrebark-funksjonen ser det ut til at bevart restproduksjon er en forutsetning for å lykkes. Nylig ble 13 pasienter med nydiagnostisert autoimmun Addisons sykdom behandlet med rituximab og tetracosactid i 12 uker[9]. Målet var å gjenopprette kortisolproduksjonen, definert som stimulert serum kortisol > 550 nmol/L på synacthen-test. Ingen av studiepasientene nådde behandlingsmålet etter 12 uker. Ved slutten av oppfølgingsperioden på 72 uker var det fire pasienter som utmerket seg med høyere kortisol-verdi (> 100 nmol/L). Ved studiestart hadde disse pasientene høyrere stimulert kortisol, men skilte seg ellers ikke klinisk fra de andre studiedeltakerne. Det kan tyde på at noen grad av restproduksjon er en forutsetning for å lykkes med regenerativ behandling.

Oppsummering

Vi fant bevart restproduksjon av glukokortikoid hos en tredjedel av pasienter med autoimmun Addisons sykdom. En slik høy forekomst utfordrer den rådende forståelsen at sykdommen fører til fullstendig tap av binyrebarkfunksjon hos alle pasientene. Fremtidige studier er nødvendig for å belyse årsaken til bevart restproduksjon og vurdere mulig klinisk betydning. Vi mener at pasienter med restproduksjon kan være potensielle kandidater for behandling som tar sikte på å gjenvinne binyrebarkfunksjonen.

Studien som mottok støtte fra Norsk Indremedisinsk forening i 2018 og er publisert i Journal of Endocrinology and Metabolism i 202013.

Referanser:

1. Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94(12):4882-4890.
2. Hellesen A, Bratland E, Husebye ES. Autoimmune Addison's disease - An update on pathogenesis. Ann Endocrinol (Paris). 2018;79(3):157-163.
3. Rosenthal FD, Davies MK, Burden AC. Malignant disease presenting as Addison's disease. Br Med J. 1978;1(6127):1591-1592.
4. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. Journal of internal medicine. 2014;275(2):104-115.
5. Ueland GA, Methlie P, Oksnes M, et al. The Short Cosyntropin Test Revisited: New Normal Reference Range Using LC-MS/MS. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2018;103(4):1696-1703.
6. Methlie P, Husebye EE, Hustad S, Lien EA, Lovas K. Grapefruit juice and licorice increase cortisol availability in patients with Addison's disease. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2011;165(5):761-769.
7. Smans LC, Zelissen PM. Does recovery of adrenal function occur in patients with autoimmune Addison's disease? Clinical endocrinology. 2011;74(4):434-437.
8. Vulto A, Bergthorsdottir R, van Faassen M, Kema IP, Johannsson G, van Beek AP. Residual endogenous corticosteroid production in patients with adrenal insufficiency. Clinical endocrinology. 2019;91(3):383-390.
9. Napier C, Gan EH, Mitchell AL, et al. Residual Adrenal Function in Autoimmune Addison's Disease - Effect of Dual Therapy with Rituximab and Depot Tetracosactide. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2019.
10. Methlie P, Hustad SS, Kellmann R, et al. Multisteroid LC-MS/MS assay for glucocorticoids and androgens, and its application in Addison's disease. Endocrine connections. 2013;2(3):125-136.
11. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Nature reviews Immunology. 2016;16(10):626-638.
12. Oram RA, Sims EK, Evans-Molina C. Beta cells in type 1 diabetes: mass and function; sleeping or dead? Diabetologia. 2019;62(4):567-577.
13. Sævik Å B, Åkerman AK, Methlie P, et al. Residual Corticosteroid Production in Autoimmune Addison Disease. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2020;105(7).

Når hjernen svikter – delirium og motoriske subtyper

Delirium er en tilstand som indremedisinere ser nærmest daglig og som gjerne rammer de eldste, skrøpeligste og sykeste pasientene. Tilstanden er alvorlig og kan være vanskelig å erkjenne, men kjennskap til motoriske symptomer og subtyper kan lette diagnostikken i en travel klinisk hverdag og dermed bedre pasientbehandlingen.

Sigurd Evensen. Overlege, spesialist i geriatri og PhD. Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet sykehus

Sigurd Evensen

Delirium - vanlig og farlig

Delirium kjennetegnes av endret oppmerksomhet, våkenhet og kognisjon i forbindelse med somatisk sykdom [1] og rammer omtrent en av fem sykehusinnlagte pasienter [2]. Blant eldre i generelle medisinske og kirurgiske avdelinger får om lag en av tre delirium, mens om lag 50 % av hoftebruddspasienter og pasienter i intensivavdelinger får delirium [3]. I norske akuttmottak er det funnet en prevalens på 17 % [4], mens nærmere 90 % får delirium mot livets slutt [5]. Pasienter med delirium har økt risiko for død, sykehjemsinnleggelse og demens [6], og delirium gir også flere komplikasjoner, økt liggetid og økte kostnader [3, 7].

Det er vanlig å dele delirium inn i subtypene hyperaktivt, hypoaktivt og blandet delirium på bakgrunn av at 90 % av pasientene med delirium har mer eller mindre tydelige psykomotoriske symptomer [8-10]. Pasienter med de ulike subtypene krever noe ulik tilnærming hva pleie og oppfølging angår, og subtyper er også viktig fordi hypoaktiv subtype er en av flere faktorer forbundet med dårlig prognose sammen med langvarig forløp av deliriet, høyt symptomtrykk og samtidig demens og /eller depresjon [11]. Delirium forblir ofte udiagnostisert og mye tyder på at underdiagnostikk bidrar til dårlig prognose [12, 13]. Det finnes per i dag ingen spesifikk behandling av selve deliriet, og behandling med benzodiazepiner eller antipsykotika ser ikke ut til å bedre prognosen [14, 15]. Det er veldokumentert at delirium kan forebygges gjennom ikke-medikamentelle tiltak [16], og klinisk erfaring tilsier at behandling av utløsende sykdom er den beste behandlingen av selve deliriet.

Diagnostikk av delirium

Etter diagnosekriteriene er delirium en forstyrrelse i oppmerksomhet, våkenhet og kognisjon som enten fluktuerer eller kommer akutt, skyldes somatisk sykdom og ikke lar seg forklare av underliggende kognitiv svikt [1]. I deliriumlitteraturen fremheves ofte endret oppmerksomhet og årvåkenhet som kjernesymptomene ved delirium [17]. Dette er vanskelige begreper, men i klinisk praksis er det nyttig å vurdere om pasienten forholder seg normalt til deg som lege eller samtalepartner. Pasienten som hele tiden sporer av og ser hvileløst rundt i rommet har ikke normal oppmerksomhet, heller ikke pasienten som sover under hele undersøkelsen. Gitt tegn til somatisk sykdom er det svært sannsynlig at slike pasientene har delirium. Kognitiv svikt avdekkes gjennom vanlig samtale eller gjennom enkle tester. Tidsperspektivet er avgjørende å kartlegge da delirium er den eneste tilstanden som kommer hyperakutt og som svinger gjennom døgnet. Det anbefales gjerne at man bruker standardiserte screeningverktøy, og både «Confusion Assessment Method» (CAM) og 4AT er velutprøvde validerte verktøy [13] som begge finnes i norsk oversettelse.

Hva er motoriske subtyper?

Det finnes ingen entydig definisjon av motoriske subtyper, men kunnskapen om at delirium kan presentere seg på ulike måter er gammel. Hippokrates beskrev delirium nokså presist og skilte mellom *phrenitis* og *lethargicus,* noe som samsvarer godt med vår tids beskrivelse av hyperaktivt og hypoaktivt delirium. Over to tusen år skulle gå før den amerikanske psykiateren Lipowski på 1970-tallet blåste liv i Hippokrates' observasjoner. I sin høyst lesverdige bok «Delirium – Acute Brain Failure in Man» beskrev han hvordan hyperaktivt, hypoaktivt og blandet (engelsk «mixed») delirium arter seg [18]. I en studie fra 1990 fant Liptzin & Levkoff

Tabell 1. «Delirium Motor Subtype Scale» (DMSS). Etter Meagher 2008 [27].

Hyperactive delirium, at least two of [a,b]
Increased quantity of motor activity
Loss of control of activity
Restlessness
Wandering
Hypoactive delirium, at least two of [a,b,c]
Decreased amount of activity
Decreased speed of actions
Reduced awareness of surroundings
Decreased amount of speech
Decreased speed of speech
Listlessness
Reduced alertness/withdrawal
Mixed delirium [a,b] if evidence of both hyperactive and hypoactive symptoms
No-subtype delirium if evidence of neither hyperactive nor hypoactive symptoms

Fotnoter: A. Definitivt til stede i løpet av de siste 24 timene. B. Avvik fra slik pasienten er uten delirium. C. Minst en av enten redusert aktivitet eller hastighet.

at pasienter med hyperaktivt delirium hadde bedre overlevelse enn andre pasienter med delirium [19], og reiste med dette for alvor spørsmålet om motoriske subtyper utgjør viktige kliniske begreper.

En rekke studier har siden undersøkt forekomst og prognostisk betydning av motoriske subtyper [8, 9, 19-26]. Det er alminnelig akseptert at hypoaktivt delirium er forbundet med dårlig prognose [3, 11]. Forekomsten varierer betydelig studiene i mellom, noe som kan skyldes ulike populasjoner og subtypingsverktøy. Mange verktøy for subtyping, slik som Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) og Delirium Rating Scale Revised 98 (DRS-R98) er ikke utviklet for subtyping og har dessuten bekymringsfull lav konkordans. Irske deliriumforskere har derfor utviklet «Delirium Motor Subtype Scale » (DMSS) som er gjengitt i tabell 1. DMSS er eneste verktøy dedikert utviklet for motorisk subtyping ved delirium og er dessuten validert mot fysisk aktivitet objektivt registrert med akselerometre [27, 28]. En kan derfor argumentere for at DMSS bør være gullstandarden for motorisk subtyping. DMSS er ikke oversatt til norsk.

Etter DMSS deles delirium inn i hyperaktivt, hypoaktivt og blandet delirium samt delirium uten motoriske symptomer. Det er verdt å merke seg at DMSS kun nevner rene motoriske symptomer samt grad av våkenhet. Aggresjon, psykotiske symptomer og ufin atferd som intuitivt assosieres med hyperaktivt delirium er ikke med i DMSS og er altså ikke motoriske symptomer. Et annet viktig poeng er at blandet delirium gjerne arter seg som at pasientene fremviser symptomer på hyperaktivitet og hypoaktivitet *samtidig*, og ikke nødvendigvis veksler mellom hyperaktivt og hypoaktivt delirium. Den typiske pasienten med blandet delirium er søvnig, men samtidig plukkete og motorisk urolig og finner aldri skikkelig roen. Det ser ut som vedkommende sover, men plutselig er han eller hun på vei ut av sengen med stor fare for fall eller andre komplikasjoner.

Motoriske subtyper og diagnostikk av delirium

I klinisk praksis er det mitt klare inntrykk at helsepersonell assosierer delirium med uro og hyperaktivitet og sjelden oppfatter at pasienter med redusert bevissthet og oppmerksomhet også har (hypoaktivt) delirium. Dette er bekymringsfullt da hypoaktivt delirium både er vanlig og har mest alvorlig prognose. Min erfaring fra klinikken kan også bety at hypoaktivt delirium i virkelighetens verden har enda dårligere prognose enn i studier da sjansen for underbehandling og dårlig utkomme øker hvis tilstanden ikke erkjennes [3, 12]. Det er derfor avgjørende at klinikere forstår at redusert oppmerksomhet og årvåkenhet tyder på delirium og at pasienten kan ha potensielt livstruende sykdom.

Bruk av validerte screeningverktøy antas å bedre diagnostikken av delirium og kan dermed bedre pasientbehandlingen [3]. Screeningverktøyet 4AT er i økende grad i bruk både i klinikk og forskning i Norge [4, 29] og er en kombinert screeningtest for både delirium og kognitiv svikt.

4AT

Screening for delirium og kognitiv svikt

(etikett)

Pasientens navn:

Fødselsdato:

Pasientnummer:

Dato: **Tidspunkt:**

Testen er utført av:

[1] ÅRVÅKENHET (forholder seg normalt til omgivelsene)

Pasienten virker tydelig døsig (dvs. vanskelig å vekke og/ eller er åpenbart søvnig ved undersøkelsen) eller motorisk urolig/hyperaktiv. Observer pasienten. Hvis pasienten sover, forsøk å vekke pasienten med vanlig stemme eller ved varsom berøring på skulderen. Be pasienten oppgi navn og adresse til hjelp med vurderingen.

Normal (helt årvåken, ikke urolig ved undersøkelse)	**0**
Lett søvnig < 10 sekunder etter oppvåkning, deretter normal	**0**
Tydelig unormal(t)	**4**

[2] AMT4 (Forkortet mental vurdering)

Alder, fødselsdato, sted (navnet på sykehuset eller bygning), årstall

Ingen feil	**0**
1 feil	**1**
2 feil eller flere/ikke testbar	**2**

[3] OPPMERKSOMHET

Spør pasienten: "Kan du i baklengs rekkefølge nevne for meg årets måneder, begynn med desember»
Å hjelpe pasienten med et innledende spørsmål «hva er måneden før desember?» er tillatt

Rekkefølgen av årets måneder baklengs	Oppgir 7 måneder eller flere korrekt	**0**
	Begynner, men klarer <7 måneder/ avslår å begynne	**1**
	Ikke testbar (er uvel, døsig, uoppmerksom)	**2**

[4] AKUTT ENDRING ELLER FLUKTUASJON I TILSTAND

Holdepunkter for betydelige endringer eller fluktuasjoner knyttet til: årvåkenhet, kognisjon, annen mental funksjon
(F.eks. paranoide symptomer, hallusinasjoner) oppstått i løpet av de siste to uker og fremdeles tilstede de siste 24 timer

Nei	**0**
Ja	**4**

≥4: mulig delirium og eller kognitiv svikt
1-3: mulig kognitiv svikt
0: delirium eller alvorlig kognitiv svikt usannsynlig (men fremdeles mulig delirium hvis informasjon under punkt [4] er ufullstendig)

4AT SKÅR

VEILEDNING Versjon 1.2. Informasjon og nedlasting: **www.the4AT.com**

Instrumentet 4AT er utformet for en rask førstegangsvurdering av delirium og kognitiv svikt. En skår på 4 eller mer antyder delirium, men er ikke diagnostisk. En mer detaljert vurdering av mental status kan være aktuelt før en setter diagnosen. En skår på 1-3 antyder kognitiv svikt. Mer detaljert kognitiv testing og informasjon om pasienten er påkrevd. En skår på 0 ekskluderer ikke sikkert delirium eller kognitiv svikt. Mer detaljert testing kan være påkrevd, avhengig av den kliniske situasjonen. Vurderinger under punkt 1-3 er kun basert på observasjon av pasienten når undersøkelsen gjøres. *Punkt 4 krever informasjon fra én eller flere kilder*, som din egen kunnskap om pasienten, annet personell som kjenner pasienten, fastlege, dokumentasjon, pårørende. Den som utfører vurderingen bør ta hensyn til kommunikasjonsutfordringer (hørselsnedsettelse, dysfasi, mangel på språk) når vurderingen gjennomføres og resultatene tolkes.
Årvåkenhet: Endret nivå av årvåkenhet er sannsynligvis delirium i en generell sykehus-setting. Hvis pasienten viser betydelig endret årvåkenhet ved undersøkelsen, sett skår 4 på dette punktet.
AMT4 (Forkortet mental vurdering - 4): Denne skåren kan overføres fra AMT10 hvis denne er gjort rett før 4AT. **Akutt endring eller fluktuerende tilstand:** Fluktuerende tilstand kan oppstå uten delirium i noen tilfeller hos personer med demens, men tydelig fluktuerende tilstand indikerer delirium. For å avdekke hallusinasjoner og/ eller paranoide tanker, spør pasienten spørsmål som: "Er du bekymret for hva som skjer her?"; "Er du redd for noe eller noen?"; "Har du sett eller hørt noe uvanlig?" 2011-2014 MacLullich, Ryan, Cash; 2015 norsk versjon: Geir V. Berg (RN, MCsN, Dr.PH), Edith Roth Gjevjon (RN, MCsN, PhD), Ahmad Al-Fattal (MD), Cathrine de Groot (fysioterapeut, MSc) og Sigurd Evensen (MD, PhD-student). Susan Juel (RN) ansvarlig for tilbake oversettelsen.

4AT er gjengitt i ramme 1 og er bygd opp slik at pasienter som skårer 0 poeng i første omgang kan frikjennes for kognitiv svikt og delirium, de som skårer 1-3 må mistenkes å ha en underliggende kognitiv svikt, mens en skåre ≥ 4 poeng skal vekke mistanke om pågående delirium [30]. I første punkt skal undersøkeren vurdere om pasienten har normal årvåkenhet og/eller forholder seg normalt til undersøkeren og omgivelsene. En kommer her langt med å observere om pasienten har tegn til hyperaktive eller hypoaktive symptomer. Pasienter med hyperaktivt delirium er gjerne hviløse og vekslende i oppmerksomheten, de snakker og beveger seg mer enn vanlig og er gjerne preget av formålsløse, «plukkete» bevegelser. Den typiske pasienten med hypoaktivt delirium har definitivt ikke normal årvåkenhet og sovner under måltider, sovner i stell og sovner mens legen undersøker vedkommende. Dersom man ser slike tegn hos pasienten skåres dette med 4 poeng, og en skal allerede på bakgrunn av denne observasjonen mistenke at pasienten har delirium. Slik sett demonstrerer 4AT at å kjenne til motoriske symptomer letter diagnostikken av delirium og dermed kan gi bedre pasientbehandling.

Kontroverser rundt motoriske subtyper

Patofysiologien bak motoriske subtyper er ukjent. En kan spekulere i om hyperaktivitet skyldes adrenerg overstimulering og at hypoaktivitet er et resultat av GABAerge eller kolinerge forstyrrelser [31, 32], men dette er ikke undersøkt nærmere. Det er ingen overbevisende dokumentasjon på at pasienter med hypoaktivt delirium er sykere og skrøpeligere enn pasienter med andre subtyper, men resultatene fra ulike studier spriker noe [9, 22, 24]. I mitt eget PhD-materiale der vi inkluderte 311 akuttinnlagte geriatriske pasienter ved St. Olavs Hospital var det ingen overbevisende forskjeller i kliniske karakteristika mellom subtypene, mens de 103 pasientene som hadde delirium var både sykere, skrøpeligere og mer hjelpetrengende enn pasientene uten delirium. Kliniske karakteristika på pasienter i dette materialet er gjengitt i tabell 2a og 2b.

Tabell 2.a. Kliniske karakteristika for hele studiepopulasjonen, pasienter med delirium og pasienter uten delirium. P-verdier representerer forskjeller mellom pasienter med og uten delirium.

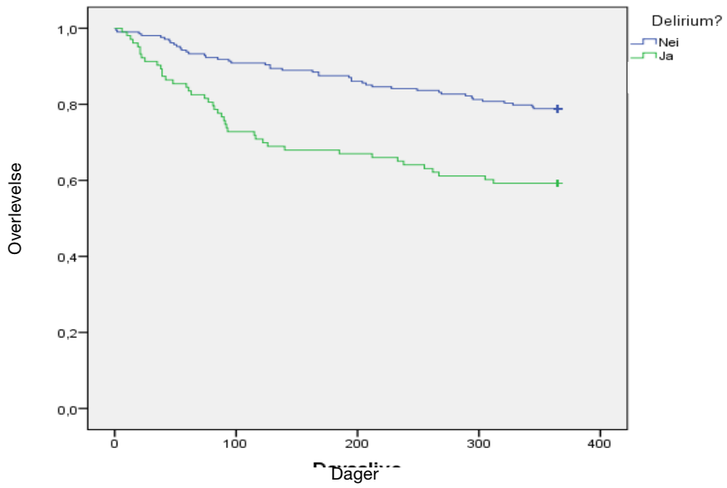
	Alle (n = 311)	Delirium (n = 103)	Ikke delirium (n = 208)	p-verdi[a]
	Gjennomsnitt (Standardavvik)			
Alder (År)	86.1 (5.3)	86.7 (5.4)	85.8 (5.2)	0.16
Kroppsmasseindeks (kg/m²)	24.2 (4.3)	23.8 (4.2)	24.4 (4.4)	0.35
Kognitiv funksjon GDS[b] skåre (1–7)	3.5 (1.7)	4.1 (1.4)	3.2 (1.7)	< 0.001
Komorbiditet CIRS[c] skåre (0–56)	13.3 (4.6)	14.6 (4.9)	12.6 (4.3)	< 0.001
Akutt sykdom APACHE[d] II skåre (0–71)	9.0 (2.7)	9.4 (2.6)	8.9 (2.7)	0.065
Fysisk funksjon SPPB[e] skåre (0–12)	3.9 (3.1)	2.9 (3.0)	4.3 (3.1)	< 0.001
Ganghastighet (meter/sekund)	0.56 (0.23)	0.58 (0.22)	0.55 (0.23)	0.43
Basal ADL[f] function Barthel Indeks (0–20)	16.2 (3.8)	15.1 (4.2)	16.7 (3.4)	0.001
Instrumentell ADL function NEADL[g] (0–66)	28.4 (16.6)	22.1 (16.3)	31.6 (15.9)	< 0.001
	Antall (%)			
Kvinner	187 (60.1)	56 (54.4)	131 (63.0)	0.14
Demens	169 (54.3)	73 (70.9)	96 (46.2)	< 0.001
Hjemmeboende	298 (95.8)	95 (92.2)	203 (97.6)	0.027

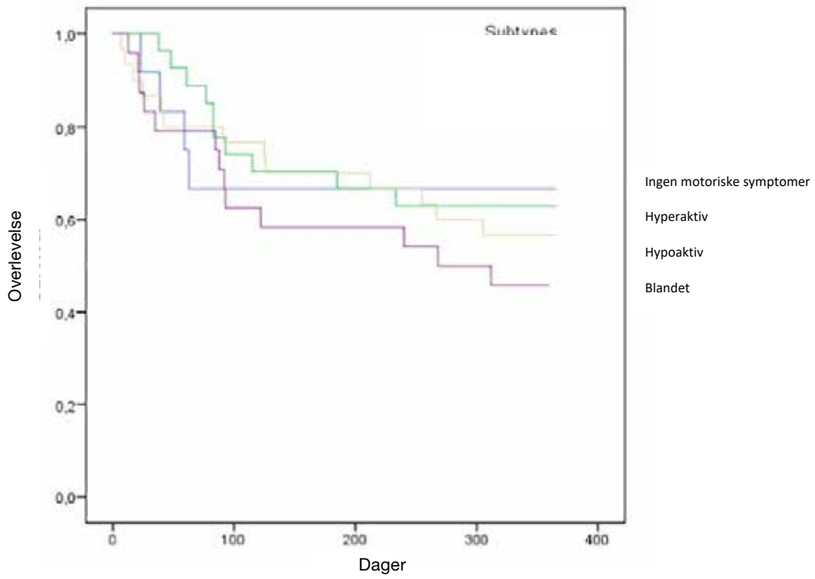
Fotnote: [a] P- verdier er beregnet med t-test for kontinuerlige variabler og chi-kvadrat test for kategoriske variabler.

Table 2.b. Kliniske karakteristika for de fire motoriske subtypene

	«No-subtype» (n = 12)	Hyperaktiv (n = 27)	Hypoaktiv (n = 30)	Blandet (n = 24)	p-verdi[a]
	Gjennomsnitt (Standardavvik)				
Alder (År)	86.3 (5.3)	85.5 (5.7)	86.8 (4.6)	88.3 (4.8)	0.27
Kroppsmasseindex kg/m²	22.2 (5.1)	24.0 (3.1)	23.9 (3.6)	23.1 (3.8)	0.49
Kognitiv funksjon GDS[b] skåre (1–7)	3.8 (1.0)	4.5 (1.4)	4.1 (1.3)	4.2 (1.4)	0.38
Komorbiditet CIRS[c] skåre	13.8 (5.3)	15.2 (4.0)	14.8 (5.4)	14.6 (5.4)	0.88
Akutt sykdom APACHE[d] II skåre	9.5 (2.1)	8.7 (2.3)	10.1 (10.2)	9.7 (2.4)	0.23
Fysisk funksjon SPPB[e] skåre (0–12)	4.0 (3.2)	4.0 (3.4)	1.6 (1.9)	1.8 (2.1)	0.002
Ganghastighet (meter/sekund)	0.50 (0.18)	0.63 (0.24)	0.49 (0.19)	0.58 (0.20)	0.12
Basal ADL[f] funksjon Barthel Indeks (0–20)	16.0 (4.2)	15.6 (4.0)	14.1 (4.7)	14.4 (3.7)	0.37
Instrumentell ADL funksjon NEADL[g] (0–66)	26.7 (17.2)	22.7 (16.8)	17.6 (15.4)	18.3 (13.1)	0.34
	Antall (%)				
Kvinner	7 (58)	14 (52)	15 (50)	14 (58)	0.92
Demens	7 (58)	20 (74)	23 (77)	19 (79)	0.58
Hjemmeboende	12 (100)	24 (89)	28 (93)	22 (92)	0.68

Fotnote: [a]P-verdier ble beregnet med ANOVA for kontinuerlige variable og med chi-kvadrat test for kategoriske variabler. Det ble ikke gjort korreksjon for multippel testing.
Felles fotnoter, tabell 2.a og 2.b: [b]GDS: Global Deterioration Scale; [c]CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; [d]APACHE: Acute Physiological And Chronic Health Evaluation; [e]SPPB: Short Physical Performance Battery; [f]ADL: Activities of Daily Living; [g]NEADL: Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale.





Figur 1a. Overlevelseskurver for pasienter med delirium (n=103) og uten delirium (n=208). Pasienter med delirium har økt dødelighet ($p < 0{,}001$). Figur 1b. Overlevelseskurver for pasienter med de fire ulike subtypene av delirium. Det er ingen forskjell i overlevelse mellom gruppene ($p = 0{,}61$). Figuren ble først publisert i Journal of Psychosomatic Research 122 (2019) 24-28, Evensen et al., CopyRight Elsevier (2019).

Selv om de fleste studiene finner at hypoaktivt delirium har dårligst prognose [9, 21, 24, 33], gjelder ikke dette alle studier [34, 35]. I mitt materiale var det for eksempel ingen forskjell i ett-års dødelighet, lengde på sykehusopphold eller bruk av sykehjem mellom subtypene blant de 93 pasientene som lot seg subtype etter DMSS [10]. Figur 1a og 1b viser Kaplan-Meier kurver for henholdsvis pasienter med og uten delirium og pasienter med ulike subtyper av delirium.

Det er videre uklart hvorfor pasienter med hypoaktivt delirium i mange studier har dårligere prognose enn andre. En kan spekulere i at de molekylære mekanismene som gir hypoaktivt delirium er mer hjernetoksisk enn mekanismene bak hyperaktivt delirium, men dette er foreløpig bare spekulasjoner. En alternativ årsak kan som nevnt være at man ikke identifiserer pasienter med hypoaktivt delirium [3, 12]. Et hyperaktivt delirium er ofte nær sagt umulig å overse, mens hypoaktivt delirium som nevnt hyppig overses med forsinket diagnostikk og behandling som konsekvens.

En tredje mulighet er at pasienter med hypoaktive symptomer stort sett er sengeliggende og dermed lettere pådrar seg komplikasjoner til sengeleie slik som hypoksi, pneumoni og tromboembolisme [24, 36]. En kan også se for seg at immobilitet kan sette i gang en nedadgående spiral med muskelatrofi, redusert gangfunksjon og ytterligere funksjonssvikt, noe som på litt lengre sikt kan lede til fatale komplikasjoner. I så fall tyder dette på at helsevesenet ikke klarer å gi god behandling, omsorg og pleie til slike pasienter, men kan tjene som være utgangspunkt for bedre pasientbehandling. Etter mitt skjønn er det behov for studier som undersøker om strukturert mobilisering av pasienter med delirium, og da særlig hypoaktivt delirium, kan bedre prognosen for denne pasientgruppen.

Håndtering av ulike subtyper

Oversiktsartikler vektlegger at pasienter med delirium må skjermes mot stimuli, at omgivelsene må være kjente og oversiktlige, og at antall pleiere må begrenses til noen få, kjente ansikter [3, 7]. Dette er avgjort fornuftig, men gjenspeiler etter mitt skjønn at også forfatterne bak oversiktsartiklene assosierer delirium med uro og hyperaktivitet. En slik tilnærming er viktig for pasienter med hyperaktivt delirium, men er ikke nødvendigvis tilstrekkelig for pasienter med hypoaktivt delirium. Som nevnt er slike pasienter gjerne trette og sengeliggende, og det er nærliggende å tro at denne pasientgruppa vil ha mer glede av mobilisering og stimuli enn skjerming. Dette illustrerer at det er behov for studier som undersøker om ulike grupper av pasienter med delirium vil profitere på ulike miljøtiltak.

Oppsummering

Motoriske symptomer er tilstede hos om lag 90% av pasientene med delirium. Både hyperaktive og hypoaktive symptomer dreier seg om endringer i årvåkenhet, oppmerksomhet og motorisk aktivitet og innebærer ikke psykiatriske symptomer og aggressiv atferd. Ikke sjelden opptrer hyperaktive og hypoaktive symptomer samtidig, og pasienten har da blandet delirium. Kjennskap til motoriske symptomer kan lette diagnostikken av delirium. Selv om hypoaktivt delirium hyppig overses i klinisk hverdag tyder litteraturen på at hypoaktivt delirium er både den vanligste subtypen og den med mest alvorlig prognose. Det er lite kunnskap om hvorvidt pasienter med ulike subtyper profiterer på ulik tilnærming, og fremtidige studier som undersøker patofysiologiske mekanismer bak subtypene og om pasienter med de ulike subtypene profiterer på ulike typer miljøtiltak, er sårt etterspurt.

Litteratur

1. AmericanPsychiatricAssociation: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Ryan DJ, O'Regan NA, Caoimh RO, Clare J, O'Connor M, Leonard M, McFarland J, Tighe S, O'Sullivan K, Trzepacz PT et al: Delirium in an adult acute hospital population: predictors, prevalence and detection. BMJ open 2013, 3(1).
3. Marcantonio ER: Delirium in Hospitalized Older Adults. N Engl J Med 2017, 377(15):1456-1466.
4. Evensen S, Saltvedt I, Ranhoff AH, Myrstad M, Myrstad C, Mellingsaeter M, Wang-Hansen MS, Neerland BE: Delirium and cognitive impairment among older patients in Norwegian emergency departments. Tidsskr Nor Laegeforen 2019, 139(6).
5. Hosker CM, Bennett MI: Delirium and agitation at the end of life. BMJ 2016, 353:i3085.
6. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA: Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. JAMA 2010, 304(4):443-451.
7. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS: Delirium in elderly people. Lancet (London, England) 2014, 383(9920):911-922.
8. Bellelli G, Morandi A, Di Santo SG, Mazzone A, Cherubini A, Mossello E, Bo M, Bianchetti A, Rozzini R, Zanetti E et al: "Delirium Day": a nationwide point prevalence study of delirium in older hospitalized patients using an easy standardized diagnostic tool. BMC Med 2016, 14:106.
9. Gual N, Inzitari M, Carrizo G, Calle A, Udina C, Yuste A, Morandi A: Delirium Subtypes and Associated Characteristics in Older Patients With Exacerbation of Chronic Conditions. Am J Geriatr Psychiatry 2018.
10. Evensen S, Saltvedt I, Lydersen S, Wyller TB, Taraldsen K, Sletvold O: Delirium motor subtypes and prognosis in hospitalized geriatric patients - A prospective observational study. J Psychosom Res 2019, 122:24-28.
11. Jackson TA, Wilson D, Richardson S, Lord JM: Predicting outcome in older hospital patients with delirium: a systematic literature review. Int J Geriatr Psychiatry 2016, 31(4):392-399.
12. Kakuma R, du Fort GG, Arsenault L, Perrault A, Platt RW, Monette J, Moride Y, Wolfson C: Delirium in older emergency department patients discharged home: effect on survival. J Am Geriatr Soc 2003, 51(4):443-450.
13. Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, Inouye SK: Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA 2017, 318(12):1161-1174.
14. Burry L, Mehta S, Perreault MM, Luxenberg JS, Siddiqi N, Hutton B, Fergusson DA, Bell C, Rose L: Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. Cochrane Database Syst Rev 2018, 6:Cd005594.
15. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A: Benzodiazepines for delirium. Cochrane Database Syst Rev 2009(4):CD006379.
16. Hshieh TT, Yue J, Oh E, Puelle M, Dowal S, Travison T, Inouye SK: Effectiveness of multicomponent non-pharmacological delirium interventions: a meta-analysis. JAMA internal medicine 2015, 175(4):512-520.
17. Todd A, Blackley S, Burton JK, Stott DJ, Ely EW, Tieges Z, MacLullich AMJ, Shenkin SD: Reduced level of arousal and increased mortality in adult acute medical admissions: a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatr 2017, 17(1):283.
18. Lipowski ZJ: Delirium. Acute Brain Failure in Man: Charles C Thomas; 1980.
19. Liptzin B, Levkoff SE: An empirical study of delirium subtypes. Br J Psychiatry 1992, 161:843-845.
20. Grover S, Sharma A, Aggarwal M, Mattoo SK, Chakrabarti S, Malhotra S, Avasthi A, Kulhara P, Basu D: Comparison of symptoms of delirium across various motoric subtypes. Psychiatry Clin Neurosci 2014, 68(4):283-291.
21. Kiely DK, Jones RN, Bergmann MA, Marcantonio ER: Association between psychomotor activity delirium subtypes and mortality among newly admitted post-acute facility patients. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007, 62(2):174-179.
22. Kim SY, Kim JM, Kim SW, Kim ES, Kang HJ, Lee JY, Bae KY, Shin IS, Yoon JS: Do the Phenotypes of Symptom Fluctuation Differ Among Motor Subtypes in Patients With Delirium? J Pain Symptom Manage 2018, 56(5):667-677.
23. Lahariya S, Grover S, Bagga S, Sharma A: Phenomenology of delirium among patients admitted to a coronary care unit. Nord J Psychiatry 2016, 70(8):626-632.
24. Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, Adamis D, Trzepacz PT: A longitudinal study of motor subtypes in delirium: relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. J Psychosom Res 2011, 71(6):395-403.
25. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW: Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. J Am Geriatr Soc 2006, 54(3):479-484.
26. Yang HW, Lee M, Shin JW, Jeong HS, Kim J, Kim JL: Outcome Differences by Delirium Motor Subtype in Patients with Ischemic Stroke. Psychiatry Investig 2019, 16(11):852-859.
27. Meagher D, Moran M, Raju B, Leonard M, Donnelly S, Saunders J, Trzepacz P: A new data-based motor subtype schema for delirium. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2008, 20(2):185-193.
28. Godfrey A, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, Olaighin G, Meagher D: Validating a new clinical subtyping scheme for delirium with electronic motion analysis. Psychiatry Res 2010, 178(1):186-190.
29. Myrstad M, Watne LO, Johnsen NT, Børs-Lind E, Neerland BE: Delirium screening in an acute geriatric ward by nurses using 4AT: results from a quality improvement project. Eur Geriatr Med 2019, 10(4):667-671.
30. Evensen S, Forr T, Al-Fattal A, de Groot C, Lonne G, Gjevjon ER, Berg GV, Bergh S: [New tool to detect delirium and cognitive impairment]. Tidsskr Nor Laegeforen 2016, 136(4):299-300.
31. FitzGerald JM: Delirium clinical motor subtypes: a narrative review of the literature and insights from neurobiology. Aging Ment Health 2018, 22(4):431-443.
32. Meagher D: Motor subtypes of delirium: past, present and future. Int Rev Psychiatry 2009, 21(1):59-73.
33. Bellelli G, Speciale S, Barisione E, Trabucchi M: Delirium subtypes and 1-year mortality among elderly patients discharged from a post-acute rehabilitation facility. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007, 62(10):1182-1183.
34. Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM: Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. J Am Geriatr Soc 2002, 50(5):850-857.
35. O'Keeffe ST, Lavan JN: Clinical significance of delirium subtypes in older people. Age Ageing 1999, 28(2):115-119.
36. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M: Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. Arch Surg 2011, 146(3):295-300.

Langtidsrisiko ved nyredonasjon

Nyredonasjon har vært livreddende for mange med alvorlig nyresvikt. Prognosen for nyredonorene har vært mindre kjent. Artikkelen tar for seg ny kunnskap og presenterer nye studier om dette.

Anders J Haugen, lege og doktorgradsstipendiat, Nyremedisinsk avdeling, OUS Rikshospitalet.

Anders J Haugen

Praksisen med å transplantere nyre fra levende giver har eksistert i flere tiår (1). Etter nefrektomi vil donor miste ca. 30 % av nyrefunksjonen, men det har likevel vært vurdert som risikofritt å leve med en nyre etter donasjon (2, 3). Enkelte studier de senere årene har imidlertid vist økt langtidsrisiko for nyresvikt og mortalitet blant levende givere sammenliknet med friske personer (4, 5).

Det er kjent at redusert GFR i forbindelse med nyresykdom er assosiert med hypertensjon og kardiovaskulær sykdom (6, 7). Man kan derfor tenke seg at redusert nyrefunksjon etter donor nefrektomi også vil innebære økt risiko. Det kan være flere grunner til at en tidligere ikke har avdekket økt risiko for sykdom blant donorer, etter så mange års praksis. Mange tidligere studier har hatt kort oppfølgingstid, for lite antall deltakere, eller manglet et godt nok sammenlikningsgrunnlag til donorene.

Kontrollgruppe tilstrekkelig lik?

Noe som er spesielt viktig i studier på levende givere er utvelgelsen av kontrollpersoner.

Donorer er friske personer som er screenet for sykdom og som må oppfylle flere kriterier for å kvalifisere som givere. En potensiell donor skal blant annet ha et normalt blodtrykk, BMI under 30, normal glukosebelastningstest og ikke ha alvorlig komorbiditet. Blir ikke kontrollgruppen tilstrekkelig lik donorene, kan det skape skjevheter i resultatet.

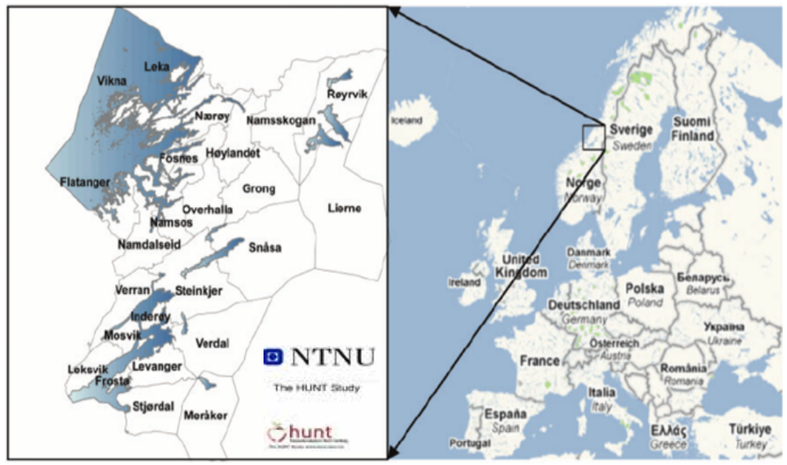
Ideelt sett bør kontrollpersonene være like friske som donorene på samme tidspunkt som donasjon. Hvis kontrollgruppen er frisk på studietidspunkt og ikke på tidspunkt for donasjon, vil donorer komme dårligere ut på feil grunnlag og resultatet bli falskt positivt.

Behov for studier med prospektivt design

I motsetning til retrospektive studier, som det er mest av på området, vil et prospektivt design gjøre det enkelt å velge ut kontroller på samme måte som man velger donorer, screene de på samme måte og gjøre det på riktig tidspunkt. Dette er imidlertid dyrere, mer tidkrevende, og det kan være vanskelig å samle nok deltakere. I tillegg må man følge begge gruppene over mange år for å avdekke forskjeller. Det eksisterer så langt kun en studie som prospektivt har fulgt donorer og friske kontroller over lengre tid fra donasjonstidspunktet. En gruppe fra USA publiserte nylig data på litt over hundre donorer og tilsvarende antall friske kontroller som har blitt fulgt i ni år siden donasjon (8). Her fant de at PTH, homocystein og urinsyre var forhøyet hos donorene, i tillegg til at elastisitet i små arterier var signifikant mindre hos donorer. Dette kan i sin tur medføre økt risiko for hjertesykdom (9-11).

Økt risiko for hypertensjon og proteinuri?

I den generelle befolkningen er redusert nyrefunksjon assosiert med hypertensjon og proteinuri, som er kjente kardiovaskulære risikofaktorer. Det har vært stilt spørsmål om donorer også er utsatt for å utvikle hypertensjon og proteinuri, selv om denne gruppen ikke har sykdom som årsak til redusert nyrefunksjon. I 2006 kom en meta-analyse som viste at blodtrykk hos nyredonorer øker med 5 mmHg over det som er å forvente ved normal aldring (12). Dette resultatet var hovedsakelig bygget på studier som brukte kontroller som ikke var fulgt fra donasjonstidspunkt. På samme tid publiserte Garg et al. en meta-analyse om risiko for proteinuri og redusert nyrefunksjon blant donorer (12). Her fant de økt proteinuri hos donorer sammenliknet med kontroller. Etter initialt redusert nyrefunksjon etter donasjon, var det ikke videre noe økt tap av GFR utover det som er assosiert med normal aldring. Også denne analysen var bygget på svake primærstudier som sammenliknet donorene med kontrollgruppe fra studietidspunkt og ikke donasjonstidspunkt.



Figur 1: HUNT 1, 2 og 3 er befolkningsundersøkelser fra Nord-Trøndelag. Gjengitt med tillatelse fra S Krokstad og HUNT.

Økt risiko for nyresvikt og mortalitet?

I 2014 kom det noe oppsiktsvekkende resultater fra to store studier som viste økt langtidsrisiko for nyresvikt blant donorer sammenliknet med kontrollpersoner (4, 5). Den ene av disse studiene var fra Norge, og viste i tillegg, økt langtidsmortalitet blant donorer, sammenliknet med friske kontroller. Studien hadde lang oppfølgingstid (median oppfølging 15 år) og brukte kontroller som var selektert ut i fra donasjonskriterier og som dermed i utgangspunktet var «likere» donorene (5).

NYGIV-studien

Vi har utført en tverrsnitts-undersøkelse på norske levende givere og innhentet oppfølgingsdata på over 1000 donorer. I tidsrommet 2008-2013 ble givere over hele landet kalt inn til undersøkelse. Følgende opplysninger ble da registrert på hver giver: sykdomshistorikk siden donasjonen, medikament-opplysninger, blodtrykksmåling, urin albumin-kreatinin ratio, høyde, vekt, nyrefunksjon og andre relevante blodprøver. Disse personene har donert i forskjellige tidsperioder, alt fra 1972-2007. Ved å bruke disse opplysningene har vi muligheten til å se på forekomst av forskjellige sykdommer og avdekke mulige risikofaktorer hos donorer mange år etter donasjon.

I første delstudie undersøkte vi prevalens av hypertensjon etter donasjon, sammenliknet med friske kontrollpersoner (13). Følgende kriterier ble satt for å oppfylle diagnosen hypertensjon: Målt blodtrykk >140/90, inneha diagnosen hypertensjon og/eller bruk av blodtrykksmedisin.

Kontrollpersonene er hentet fra HUNT (Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag, *www.ntnu.no/HUNT*) (figur 1). HUNT er en stor befolkningsundersøkelse fra Trøndelag som skal være representativ for Norges befolkning. HUNT 1, 2 og 3 er tre delundersøkelser som ble utført i tre tidsrom, hhv 1984-86, 1995-97 og i 2006-08.

Kontrollpersonene vi bruker i studien, har deltatt i to av HUNT undersøkelsene. Enten HUNT 1 eller HUNT 2, i tillegg til HUNT 3. Dette gir oss helseopplysninger på de samme kontrollpersonene fra to tidspunkt. Donorene ble stratifisert etter tidsrom for donasjon og sammenliknet med kontroller fra HUNT studie utført i tilsvarende tidsperiode (Figur 2). Ved å retrospektivt designe studien på denne måten etterlikner vi en prospektiv tilnærming, som tillater å følge opp donor og kontroll fra samme tid.

I tillegg ble kontrollene selektert ut i fra standard donasjonskriterier. Det vil si at kontrollpersonene hypotetisk sett, nærmest kvalifiserer som givere. Vi ekskluderte personer med høyt blodtrykk, diabetes, lav GFR, høy BMI, og personer med forskjellig komorbiditet.

Totalt inkluderte vi 1029 donorer og 16.084 friske kontrollpersoner fra HUNT. Gjennomsnittlig oppfølgingstid av donorene var ca. 11 år, og ca. 16 år for kontrollgruppen. Etter oppfølgingsperioden hadde 36 % av donorene utviklet hypertensjon, mot 27 % av kontrollpersonene.

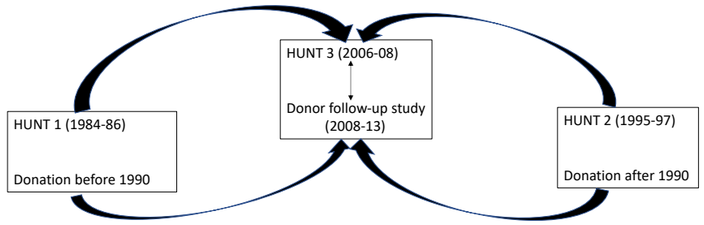
I den statistiske analysen brukte vi stratifisert logistisk regresjon der vi fant en 25 prosent økt risiko for hypertensjon blant levende givere sammenliknet med kontrollgruppen (OR 1.25, KI 1.12-1.39). Dette estimatet er justert for systolisk blodtrykk ved donasjon, BMI, kjønn, tid siden donasjon, alder, og røyking. Funnet er i tråd med resultater fra en nylig publisert amerikansk studie som i sitt materiale fant en 19 prosent økt risiko for hypertensjon blant donorer sammenliknet med kontroller (14).

Konklusjon

Det er viktig å utrede mulige langtidskonsekvenser av donor nefrektomi for å sikre god helse for giveren. De seneste resultatene, både fra Norge og internasjonalt, har først og fremst en betydning for oppfølgingen av donorene. Hypertensjon er en modifiserbar risikofaktor som kan behandles for å forebygge kardiovaskulær sykdom. Man bør overfor donor poengtere viktigheten av å kontrollere blodtrykket regelmessig og fortsette med det i lengre tid etter donasjon, eller livet ut.

Resultatene vil også inngå i informasjon til nye potensielle donorer, slik at de er best mulig informert om risiko ved donasjon. Donor nefrektomi er et kirurgisk inngrep på en frisk person, og det er da spesielt viktig å belyse all risiko i henhold til krav om informert samtykke.

Forfatteren har ingen interessekonflikter



Figur 2: Donorer ble stratifisert etter tidsrom for donasjon. Donorene ble så sammenliknet med HUNT deltakere fra tilsvarende tidsperiode. Modifisert fra (13).

Referanser:

1. Thorsby E. [Transplantation medicine in Norway through 50 years]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(24):3305-10.
2. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M et al. Kidney donors live longer. Transplantation. 1997;64(7):976-8.
3. Ibrahim HN, Foley R, Tan L et al. Long-term consequences of kidney donation. N Engl J Med. 2009;360(5):459-69.
4. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. JAMA. 2014;311(6):579-86.
5. Mjoen G, Hallan S, Hartmann A et al. Long-term risks for kidney donors. Kidney Int. 2014;86(1):162-7.
6. Buckalew VM, Jr., Berg RL, Wang SR et al. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Am J Kidney Dis. 1996;28(6):811-21.
7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351(13):1296-305.
8. Kasiske BL, Anderson-Haag TL, Duprez DA et al. A prospective controlled study of metabolic and physiologic effects of kidney donation suggests that donors retain stable kidney function over the first nine years. Kidney Int. 2020. DOI 10.1016/j.kint.2020.01.017
9. Duprez DA, Jacobs DR, Jr., Lutsey PL et al. Association of small artery elasticity with incident cardiovascular disease in older adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Am J Epidemiol. 2011;174(5):528-36.
10. Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(2):170-80.
11. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Brouwer IA. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Am Heart J. 2013;165(5):655-64, 64 e1-5.
12. Garg AX, Muirhead N, Knoll G et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Kidney Int. 2006;70(10):1801-10.
13. Haugen AJ, Hallan S, Langberg NE et al. Increased long-term risk for hypertension in kidney donors-a retrospective cohort study. Transpl Int. 2020. DOI 10.1111/tri.13576
14. Holscher CM, Haugen CE, Jackson KR et al. Self-Reported Incident Hypertension and Long-Term Kidney Function in Living Kidney Donors Compared with Healthy Nondonors. Clin J Am Soc Nephrol 2019; 14:1493-1499

Risikofaktorer for osteoporotiske brudd

Osteoporose eller benskjørhet gir økt risiko for benbrudd. Hva som skiller et osteoporotisk brudd fra et ikke-osteoporotisk brudd og hvem som er i risiko gruppen for disse? Denne teksten har som mål å gå gjennom disse spørsmålene samt gi en enkel innføring i hva bentetthet er, og ikke er.

Ingvild Kristine Blom-Høgestøl, LIS, Avdeling for endokrinologi, sykelig overvekt og forebyggende medisin, OUS Aker

Ingvild Kristine Blom-Høgestøl

Osteoporotiske brudd

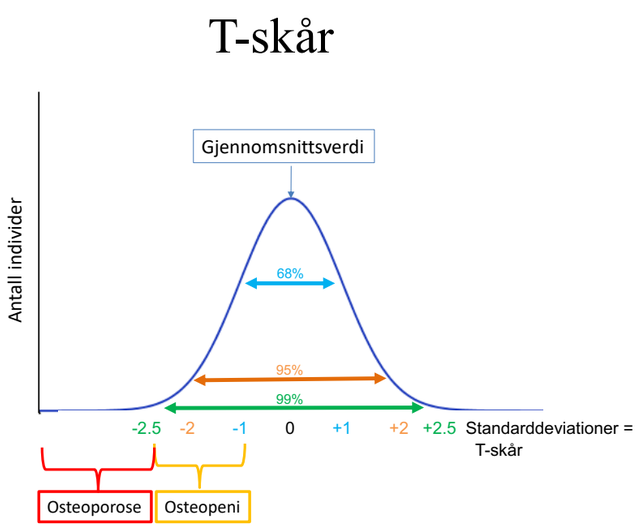
I 1993 ble osteoporose definert som en systemisk sykdom i skjelettet, karakterisert av lav benmasse og mikroarkitektonisk nedbrytning av benvev som fører til økt benfragilitet og økt frakturrisiko (1). Osteoporotiske brudd er den kliniske konsekvensen av osteoporose, og de er ofte omtalt som fragilitetsbrudd eller lavenergibrudd. Disse bruddene er et resultat av et *lavenergitraume*, det vil si et fall fra egen høyde eller mindre, som normalt sett ikke ville ledet til et benbrudd. De vanligste osteoporotiske bruddene er kompresjonsbrudd av ryggvirvler (videre omtalt som kompresjonsbrudd) og brudd i lårhals, proksimale humerus samt distale radius, men de kan forekomme i hele skjelettet. Slike brudd er vanlig forekommende. I følge Folkehelseinstituttet vil annenhver kvinne og hver fjerde mann gjennomgå et osteoporotisk brudd i sin levetid. Osteoporotiske brudd forekommer over hele verden, men det ser ut som det er regionale forskjeller. Så mange som en tredjedel av alle osteoporotiske brudd skjer i Europa og de skandinaviske landene ligger høyt på statistikkene (2). Også Nord-Amerika har en høy forekomst, hvor det viser seg at personer med nordeuropeisk opprinnelse har spesielt høy risiko (3).

DXA-måling

En hjørnesten for å estimere risiko for benbrudd er måling av benmineraltetthet (videre forenklet til bentetthet), i rygg og hofte. Bentetthet blir målt med en Dual Energy X-ray (DXA) maskin. En DXA-måling er relativt enkel og billig, med lav stråledose. For å forstå svaret til en DXA-måling trenger vi å forstå prinsippet som ligger til grunn for en T-skår.

En T-skår indikerer hvor mange standarddeviasjoner en observasjon avviker fra gjennomsnittet. Standarddeviasjonene er et utrykk for variasjonen fra gjennomsnittsverdien, *figur 1*. En DXA-måling kvantifiserer benmasse som antall gram mineral per areal (cm^2). For å lage en T-skår sammenligner maskinen observasjonen med en referansepopulasjon med unge friske kvinner. Slik vil T-skåren du leser av i DXA-målingen representere antallet standarddevisjoner denne bentettheten avviker fra den gjennomsnittlige bentettheten til unge friske kvinner.

I 1994 lagde verdens helseorganisasjon diagnosekriterier basert på T-skår. Osteoporose ble her definert som en T-skår lik eller lavere enn -2.5, og osteopeni ble definert som en T-skåre mellom -1.1 og -2.4. Disse diagnosekriteriene baserer seg på den sterke sammenhengen mellom bentetthet og frakturrisiko. For hver standarddeviasjons reduksjon i bentetthet, øker frakturrisikoen 1.5 til 2.5 ganger (4). En T-skår predikerer frakturrisiko for både menn og kvinner, selv om referansepopulasjonen kun består av kvinner. Videre predikerer den risiko for både lav- og høyenergibrudd, selv om sammenhengen med lavenergibrudd er best beskrevet. Med andre ord er bentetthet, ofte uttrykt som en T-skår, en viktig risikofaktor for osteoporotiske brudd for både menn og kvinner.



Figur 1: Normalfordeling, standarddevisjoner, t-skår og verdens helseorganisasjons definisjon av osteoporotisk og osteopen bentetthet

I en normalfordelt gruppe vil 68% av observasjonene være innenfor 1 standarddeviasjon fra gjennomsnittet, 95% innenfor 2 standarddeviasjoner og 99% av observasjonene innenfor 2.5 standarddeviasjoner. I en DXA-måling vil en T-skår være et uttrykk for hvor mange standardversjoner en observasjon avviker fra gjennomsnittlig bentetthet til en referansepopulasjon med unge friske kvinner. Verdens helseorganisasjon definerer osteopen bentetthet som en T-skår mellom -1.1 og -2.4 og osteoporotisk bentetthet som en T-skår lik eller lavere enn -2.5.

Trenger vi andre risikofaktorer enn bentetthet?

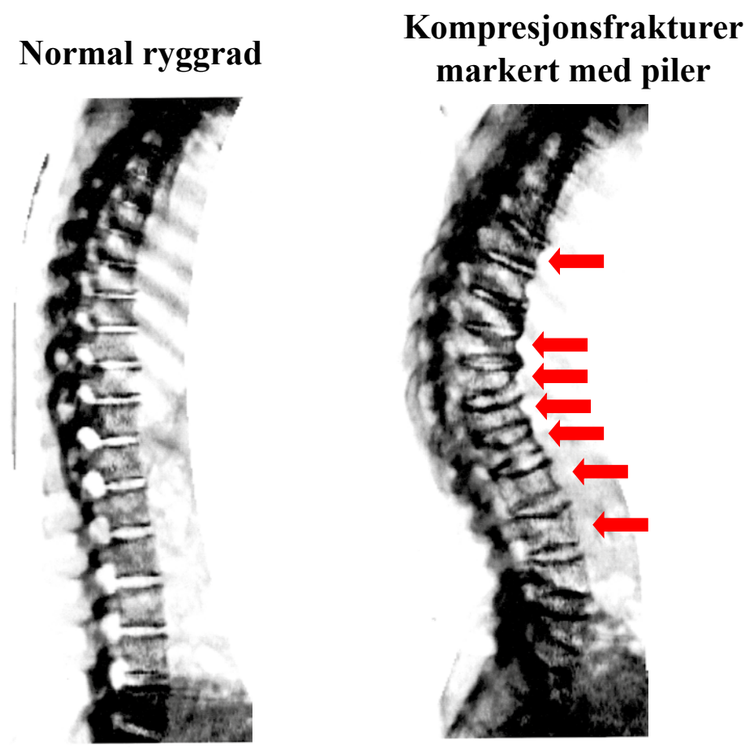
Det enkle svaret på dette er ja. Grunnen er at flertallet av osteoporotiske brudd skjer hos personer som har osteopeni. Dette kom frem av den amerikanske studien National Osteoporosis Risk Assessment Study – NORA (5). Her ble nærmere 150 000 hvite, middelaldrende, postmenopausale kvinner undersøkt med bentetthetsmåling, og deretter fulgt i ett år hvor de rapporterte inn frakturer. Studien bekreftet en klar sammenheng mellom lav bentetthet og høy frakturrisiko. Gjennomsnittlig t-skår i populasjonen var -1.2. Til tross for at risikoen for brudd var høyest hos kvinnene med lavest bentetthet, var det totalt sett flere osteoporotiske brudd i gruppen som hadde osteopen bentetthet (T-skår -1.1 til -2.4). Forklaringen ligger i at osteopen bentetthet var langt vanligere enn osteoporotisk bentetthet (t-skår ≤ -2.5). Studien illustrerte et sentralt poeng, at vi trenger å vurdere andre risikofaktorer i tillegg til bentetthet for å predikere flertallet av osteoporotiske brudd.

Alder

Risikoen for brudd øker med alder. Fra 50 års alder dobler bruddrisikoen seg hvert femte til tiende år. Denne sammenhengen ses særlig for lårhalsbrudd og kompresjonsbrudd i ryggen. Så mange som 90% av alle lårhalsbrudd skjer etter fylte 50 år. En 80 år gammel kvinne vil ha en 25 ganger høyere risiko for lårhalsbrudd, sammenlignet med en 55-åring (6).

Kjønn

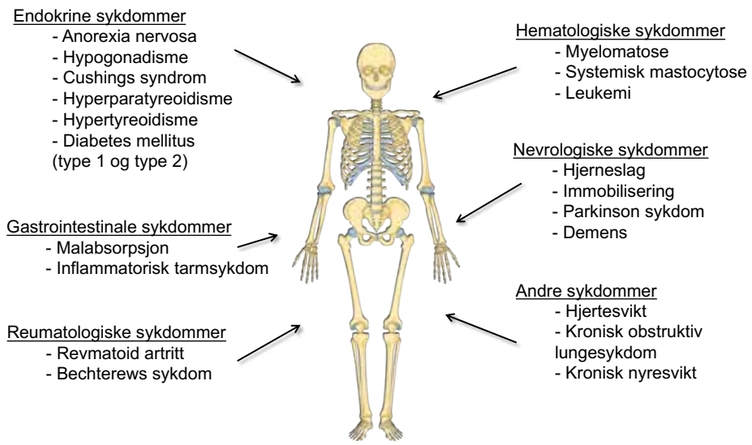
I 1941 beskrev Fuller Albright at av sine 42 pasienter med osteoporotiske brudd før 65 års alder, var 40 kvinner som hadde gått i tidlig menopause eller hadde fjernet eggstokkene. Basert på dette funnet beskrev han den sentrale link mellom østrogenmangel og osteoporotiske brudd. Det er en klar kjønnsforskjell i bruddforekomst. I den yngre delen av befolkningen er det menn som pådrar seg de fleste bruddene, og i denne aldersgruppen er hovedvekten av bruddene et resultat av høyenergitraumer. Etter fylte 50 år er det et skifte, og de fleste bruddene skjer hos kvinner med et flertall av lavenergibrudd, altså osteoporotiske brudd. Hos denne gruppen er risikoen for brudd dobbelt så høy for kvinner sammenlignet med menn. Østrogenmangelen etter menopausen ses på som en sterk driver bak dette skiftet. Sen menarche, etter 16 års alder, og tidlig menopause, før 45 års alder, er begge viktige risikofaktorer for osteoporotiske brudd blant kvinner.



Figur 2: Kompresjonsfrakturer i ryggvirvler sett i lateral bildet til DXA-målingen

Tidligere brudd

Tidligere benbrudd øker risikoen for å pådra seg et nytt brudd. I Tromsø-undersøkelsen fant de at etter et brudd, har kvinner 1,3 ganger høyere risiko for et nytt brudd, og for menn er risikoen doblet. Videre fant de at jo flere tidligere brudd, jo høyere er risikoen for neste brudd, og at et proksimalt brudd, som for eksempel humerus- eller lårhalsbrudd, er forbundet med enda høyere risiko for neste brudd (7). Kun ca. 20% av alle kompresjonsbrudd gir kliniske symptomer. Derfor er de ofte tilfeldige funn ved røntgenundersøkelser, eller ses på det laterale bildet på DXA-målingen, *figur 2*. Sammenhengen mellom denne typen brudd og fremtidige brudd ble illustrert i den Canadiske multisenter osteoporosestudien – CaMos. De målte bentetthet og tok sidebilde for å kartlegge forekomst av kompresjonsbrudd, og fulgte deltakerne i fem år. De fant at personer med kompresjonsbrudd hadde en fordoblet frakturrisiko (8).



Figur 3: Eksempler på sykdommer som er forbundet med økt risiko for osteoporotiske brudd

For eksempel hadde en 50-åring med en bentetthet t-skåre -2.0 og et kompresjonsbrudd en sammenlignbar frakturrisiko som en 65-åring med en bentetthet t-skåre -3.0 uten kompresjonsbrudd. I Norge viste Tromsøunderøkelsen en forekomst av slike brudd på 14% hos menn og 12% hos kvinner i den generelle befolkningen (9), og hos 35% av personer som søker behandling for et annet brudd (10).

Vitamin D og kalsium

Vitamin D er viktig for skjelettet, og mangel på vitamin D er eksponentielt relatert til osteoporotiske brudd. Vi ser en økning i frakturrisikoen når 25-OH vitamin D faller under 50 nmol/L, og 25-OH vitamin D-nivåer under 12.5 nmol/L er forbundet med en 50% økning i frakturrisikoen (11). Alvorlig vitamin D mangel er slik en risikofaktor for osteoporotiske brudd. Kalsium er en sentral byggestein i skjelettet og et essensielt mineral, som også er viktig for muskelkontraksjon. For høye eller for lave konsentrasjoner av kalsium er livsfarlig, og kalsiumverdiene i blodet er strengt regulert. Av denne grunn er kalsiumnivået i blod en dårlig markør for frakturrisiko. Om kalsiumtilskudd minker risikoen for osteoporotiske brudd er omdiskutert, studiene er mange og motstridende, men samlet sett er det lite dokumentasjon for at kalsiumtilskudd alene reduserer risikoen. En Cochrane-gjennomgang konkluderte i 2014 med at vitamin D og kalsiumtilskudd kan forebygge brudd i den eldre delen av befolkningen (12).

Høyde

Menn som er høyere enn 179 cm har 70% høyere risiko for å pådra seg et osteoporotisk brudd sammenlignet med menn som er lavere enn 172 cm. Kvinner som er høyere enn 167 cm har 60% høyere risiko sammenlignet med kvinner som er lavere enn 160 cm (13). Trolig er forklaringen på dette at skjelettet tilpasser seg til høyden ved å anlegge knoklene bredere, med en videre benmargskanal og en relativt sett tynnere benkorteks med mer porøsitet i det kortikale benet. Trolig er dette for å unngå at skjelettet ikke skal bli for tungt (14).

Livsstil

Flere livsstilsfaktorer spiller inn på risikoen for osteoporotiske brudd. Blant disse er en sedat livsstil, usunn kost, høyt alkoholforbruk og røyking alle forbundet med økt risiko for lavenergibrudd. Generelt er et sunt kosthold og regelmessig fysisk aktivitet forbundet med god benhelse. På den andre siden er ekstrem fysisk aktivitet, lavt energiinntak og undervekt også risikofaktorer for osteoporotiske brudd.

Komorbiditet

En rekke andre sykdommer kan påvirke skjelettet og medføre økt frakturrisiko. Noen sentrale er illustrert i *figur 2*. Optimalisering av primære tilstand er viktig for å begrense den negative effekten på skjelettet. I senere år har den økte frakturrisikoen hos personer med diabetes, og kanskje særlig type 2, fått mye oppmerksomhet. Bakgrunnen er at insulin (som jo er høyt hos de fleste personer med type 2 diabetes) er anabolt for skjelettet, og at personer med type 2 diabetes typisk har høy bentetthet og lav benomsettning – to faktorer som tradisjonelt er forbundet med lav frakturrisiko. Den fulle forklaringen på hvorfor personer med type 2 diabetes har høyere risiko for brudd er ikke kjent, men teoriene mange. Dette nevnes fordi det understreker viktigheten av en full anamnese for å vurdere en persons risiko for osteoporotiske brudd.

Miljø og gener

Fall er den vanligste skademekanismen for osteoporotiske brudd, og økt falltendens er en klar risikofaktor. Derfor er det viktig å kartlegge, og potensielt motvirke, forhold som kan øker fallfaren. Monogenetiske former for osteoporose finnes, men er sjeldne. Etiologien bak osteoporotiske brudd er ikke fullstendig forstått, men sannsynligvis er det en kombinasjon av miljøfaktorer og polygenetikk. Store hel-genom studier estimerer at frakturrisiko har en arvelighet på 25-30%. Familiehistorikk en viktig del av kartleggingen for å avgjøre frakturrisiko. For eksempel er det vist at datteren av en kvinne med et lårhalsbrudd vil ha en doblet risiko for osteoporotiske brudd (15).

Skåringsverktøy

I Norge ble de nasjonale retningslinjene for forebygging og behandling av osteoporotiske brudd publisert i 2005, før skåringsverktøy for risikofaktorer for osteoporotiske brudd var tilgjengelig. Retningslinjene er derfor basert på Verdens helseorganisasjons (WHO) retningslinjer fra 1994 (16), som anbefaler at postmenopausale kvinner med osteoporotisk bentetthet (t-skår ≤ -2.5) eller med brudd og osteopen bentetthet (t-skår -1.1 til -2.4), bør tilbys medikamentell bruddforebyggende behandling (også omtalt som anti-osteoporotisk behandling). Videre tilføyes det at det kan gjøres individuelle tilpasninger for individer med flere risikofaktorer. I en klinisk setting kan det være vanskelig å avgjøre hvilke pasienter som omfattes av den siste setningen.

I nyere tid er det kommet flere nyttige skåringsverktøy for å beregne risiko for osteoporotiske brudd. De mest kjente er Fracture risk assessment tool – FRAX, QFracture-2016 og Garvan Fracture risk calculator. Alle er enkelt og gratis tilgjengelig på nett. I *tabell 1* oppsummeres styrker og svakheter ved de ulike skåringsverktøyene. Det internasjonale osteoporoseforbundet anbefaler at FRAX brukes som verktøy for å avgjøre hvilke individer som skal tilbys medikamentell bruddforebyggende behandling. De anbefaler at individer som har en 10 års risiko for større osteoporotisk brudd ≥ 20% eller en risiko for lårhalsbrudd ≥ 3% får dette tilbudet. Disse anbefalingene ble også nylig inkorporert i svenske nasjonale anbefalinger.

Tabell 1. Skåringsverktøy for å beregne risiko for osteoporotiske brudd

	Fracture risk assessment tool –FRAX	Garvan Fracture risk calculator	QFractureScores-2016
Validert i norsk befolkningskohort	HUNT – areal under kurven 0.81 for kvinner og 0.79 for menn (17)	Tromsø studien – 10.6% reklassifisering for kvinner og 17.2% for menn (18)	Ikke validert
Justering for bentetthet	Ja - valgfritt	Ja - valgfritt	Ingen
Justering for fallfare	Ingen	0, 1, 2, ≥ 3 fall	Fall: ja/nei
Justering for komorbiditet	Sekundær osteoporose og reumatoid artritt	Ingen	Demens, kreft, astma eller kols, kardiovaskulær sykdom, kronisk leversykdom, alvorlig kronisk nyresvikt, Parkinsonssykdom, reumatoid artritt, SLE, malabsorpsjon, endokrin sykdom og epilepsi
Justering for medikament bruk	Glukokortikoider i ≥ 3 måneder	Ingen	Antidepressiva, steroider og HRT
Justering for tidligere brudd	Tidligere lavenergibrudd: ja/nei	Antall lavenergi brudd etter 50 års alder: 0, 1, 2, ≥ 3	Håndledd, rygg, lårhals eller skulderbrudd: ja/nei
Justering for familie historikk	Foreldre med hofte brudd	Ingen	Foreldre med osteoporose eller hofte brudd

Konklusjon

Et benbrudd som følge at et lavenergitraume som ellers ikke ville ført til brudd, eller i fravær av traume, er et osteoporotisk brudd. Lav benmineraltetthet, høy alder, kvinnelig kjønn og tidligere brudd er de viktigste risikofaktorene for osteoporotiske brudd. En osteoporotisk bentetthet (t-skår ≤ -2.5) er ikke en forutsetning for at et benbrudd skal klassifiseres som et osteoporotisk brudd, faktisk ses flertallet av osteoporotiske brudd hos individer med osteopen bentetthet (t-skår -1.1 til -2.4). De ulike skåringsverktøyene muliggjør en rask og enkel risikovurdering, og er internasjonalt brukt for å selektere hvilke pasienter som bør tilbys effektiv medikamentell bruddforebyggende behandling.

Innlegget er basert på prøveforelesning for PhD graden

Referanser:

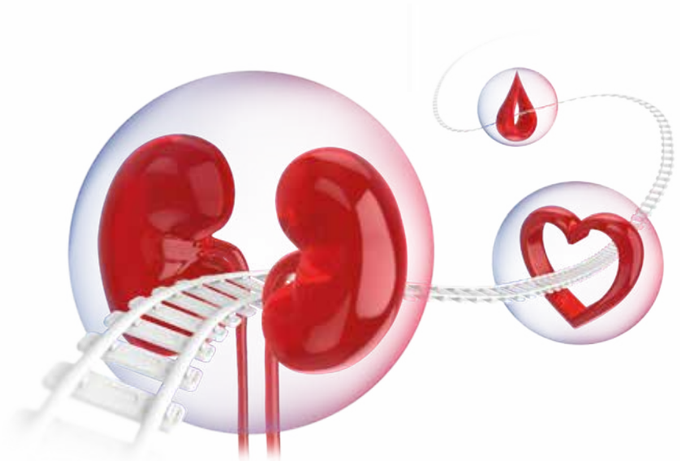
1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. The American journal of medicine. 1993;94(6):646-50.
2. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2006;17(12):1726-33.
3. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2012;23(9):2239-56.
4. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ (Clinical research ed). 1996;312(7041):1254-9.
5. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Archives of internal medicine. 2004;164(10):1108-12.
6. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet (London, England). 2006;367(9527):2010-8.
7. Ahmed LA, Center JR, Bjørnerem A, Bluic D, Joakimsen RM, Jørgensen L, et al. Progressively increasing fracture risk with advancing age after initial incident fragility fracture: the Tromsø study. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2013;28(10):2214-21.
8. Chen P, Krege JH, Adachi JD, Prior JC, Tenenhouse A, Brown JP, et al. Vertebral fracture status and the World Health Organization risk factors for predicting osteoporotic fracture risk. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2009;24(3):495-502.
9. Waterloo S, Ahmed LA, Center JR, Eisman JA, Morseth B, Nguyen ND, et al. Prevalence of vertebral fractures in women and men in the population-based Tromso Study. BMC musculoskeletal disorders. 2012;13:3.
10. Borgen TT, Bjørnerem Å, Solberg LB, Andreasen C, Brunborg C, Stenbro MB, et al. High prevalence of vertebral fractures and low trabecular bone score in patients with fragility fractures: A cross-sectional sub-study of NoFRACT. Bone. 2019;122:14-21.
11. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG. 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Osteoporotic Fractures: Mendelian Randomization Analysis in 2 Large Population-Based Cohorts. Clinical chemistry. 2020;66(5):676-85.
12. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;2014(4):Cd000227.
13. Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, Tollan A, Sogaard AJ. The Tromso Study: body height, body mass index and fractures. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 1998;8(5):436-42.
14. Bjørnerem Å, Bui QM, Ghasem-Zadeh A, Hopper JL, Zebaze R, Seeman E. Fracture risk and height: an association partly accounted for by cortical porosity of relatively thinner cortices. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2013;28(9):2017-26.
15. Fox KM, Cummings SR, Powell-Threets K, Stone K. Family history and risk of osteoporotic fracture. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 1998;8(6):557-62.
16. helsedirektoratet S-o. Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd. 2005.
17. Hoff M, Meyer HE, Skurtveit S, Langhammer A, Søgaard AJ, Syversen U, et al. Validation of FRAX and the impact of self-reported falls among elderly in a general population: the HUNT study, Norway. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2017;28(10):2935-44.
18. Ahmed LA, Nguyen ND, Bjørnerem Å, Joakimsen RM, Jørgensen L, Størmer J, et al. External validation of the Garvan nomograms for predicting absolute fracture risk: the Tromsø study. PloS one. 2014;9(9):e107695.

Invokana®
kanagliflozin tabletter

NYHET!

Utvidet indikasjon; INVOKANA® med dokumentasjon for behandling av diabetisk nyresykdom[1]

INVOKANA® er den eneste SGLT2-hemmeren som kan initieres hos pasienter med eGFR mellom ≥30 og <60 ml/min/1,73 m²*2-5



- INVOKANA® senker HbA1c[1]
- INVOKANA® reduserer risikoen for renale hendelser[1**]
- INVOKANA® reduserer risikoen for kardiovaskulære hendelser[1***]

Indikasjon INVOKANA®

INVOKANA® er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert type 2 diabetes mellitus som et supplement til kosthold og fysisk aktivitet: Som monoterapi når metformin ikke anses som egnet som følge av intoleranse eller kontraindikasjoner i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. For studieresultater med hensyn til kombinasjon av behandlinger, effekter på glykemisk kontroll og kardiovaskulære hendelser og renale hendelser, samt de undersøkte populasjonene, se SPC pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.[6]

Utvalgt sikkerhetsinformasjon for INVOKANA®

Bivirkninger[7]: Genitale soppinfeksjoner hos kvinner, hypoglykemi i kombinasjon med insulin eller sulfonylurea (svært vanlig), sykdommer i nyre og urinveier (vanlige), amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig av tær og mellomfot), spesielt hos pasienter med risiko for hjertesykdom (mindre vanlig), ketoacidose og Fourniers gangren (sjelden). **Kontraindikasjoner[8]:** Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene. **Advarsler og forsiktighetsregler[9-11]:** Vurder nyrefunksjonen før oppstart. Pasienter som har eGFR mellom 45 og <60 ml/min/1,73 m² skal starte med 100 mg én gang daglig, og ved behov for ytterligere glykemisk kontroll bør det vurderes å legge til et annet antidiabetikum. Hos pasienter med eGFR mellom 30 og <45 ml/min/1,73 m² og urin albumin/kreatinin-ratio >300 mg/g er startdosen 100 mg én gang daglig, og ved behov for ytterligere glykemisk kontroll bør det vurderes å legge til et annet antidiabetikum. Pasienter som allerede er under behandling kan fortsette med 100 mg inntil det er behov for dialyse eller nyretransplantasjon, men det skal ikke startes opp behandling hvis eGFR er lavere enn 30 ml/min/1,73 m². INVOKANA® skal ikke brukes til pasienter med alvorlige lever-problemer, gravide, ammende, type 1-diabetes eller til behandling av ketoacidose. **Interaksjoner[12]:** INVOKANA® kan ha additiv effekt til diuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon.

CV=kardiovaskulær Kl=konfidensintervall MACE=major adverse cardivascular events= kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slag

* Pasienter med eGFR 30 til <45 ml/min/1,73 m² må ha urin albumin/kreatinin-ratio >300 mg/g. Hvis behov for ytterligere glykemisk kontroll, bør det vurderes å legge til et annet antidiabetikum.

** INVOKANA® + standardbehandling viste 30 % relativ risikoreduksjon for terminal nyresvikt, dobling av serumkreatinin, renal- eller CV død vs. placebo. HR 0,70 (95 % KI, 0,57-0,84) p<0,0001. Absolutt risikoreduksjon; 18 færre hendelser per 1000 pasientår.

*** INVOKANA® + standardbehandling viste 14 % relativ risikoreduksjon i MACE vs placebo. HR 0,86 (95 % KI, 0,75-0,97) p=0,0158 (superiority). Absolutt risikoreduksjon; 4,6 færre hendelser per 1000 pasientår.

Referanser: 1. INVOKANA® SPC avsnitt 5.1. sist oppdatert 26.06.2020 **2.** INVOKANA® SPC avsnitt 4.2, sist oppdatert 26.06.2020. **3.** Jardiance® SPC avsnitt 4.2, sist oppdatert 14.10.2019. **5.** Forxiga® SPC avsnitt 4.2, sist oppdatert 19.11.2019. **5.** Steglatro® SPC avsnitt 4.2 sist oppdatert 14.10.2019. **6.** INVOKANA® SPC avsnitt 4.1. sist oppdatert 26.06.2020.. **7.** INVOKANA® SPC avsnitt 4.8. sist oppdatert 26.06.2020. **8.** INVOKANA® SPC avsnitt 4.3. sist oppdatert 26.06.2020. **9.** INVOKANA® SPC avsnitt 4.2. sist oppdatert 26.06.2020. **10.** INVOKANA® SPC avsnitt 4.6, sist oppdatert 26.06.2020.**11.** INVOKANA® SPC avsnitt 4.4, sist oppdatert 26.06.2020. **12.** INVOKANA® SPC avsnitt 4.5. sist oppdatert 26.06.2020.

Invokana «Janssen»

C **Antidiabetikum, SGLT2-hemmer.** **ATC-nr.: A10B K02**

TABLETTER, filmdrasjerte *100 mg og 300 mg:* *Hver tablett inneh.:* Kanagliflozinhemihydrat tilsv. kanagliflozin 100 mg, resp. 300 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: 100 mg: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). 300 mg: Titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2, som et supplement til kosthold og fysisk aktivitet. Som monoterapi når metformin ikke er egnet pga. intoleranse eller kontraindikasjoner, eller som tilleggsbehandling med andre antidiabetika.

Dosering: Anbefalt startdose er 100 mg 1 gang daglig. Hvis denne dosen tolereres, eGFR er ≥60 ml/minutt/1,73 m² eller Cl_{CR} er ≥60 ml/minutt og det er behov for strengere glykemisk kontroll, kan dosen økes til 300 mg 1 gang daglig. Ved kombinasjon med insulin eller insulinsekresjonsstimulerende middel (f.eks. sulfonylurea) kan det vurderes å bruke lavere dose insulin eller insulinsekresjonsstimulerende middel, for å redusere risiko for hypoglykemi. ***Glemt dose:*** Skal tas så snart pasienten husker det, men det skal ikke tas dobbel dose samme dag. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Dosejustering ikke nødvendig ved lett/moderat nedsatt leverfunksjon. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Som tillegg til standard behandling av diabetisk nyresykdom brukes 100 mg 1 gang daglig. Ved moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør tillegg av andre antihyperglykemiske legemidler vurderes ved behov. For bruk ved eGFR <45 ml/minutt/1,73 m² eller Cl_{CR} <45 ml/minutt må u-AKR være >300 mg/g. Kanagliflozinbehandling skal ikke startes ved eGFR <30 ml/minutt/1,73 m² eller Cl_{CR} <30 ml/minutt, men ved allerede pågående bruk kan dosering fortsette inntil dialyse eller nyretransplantasjon. Se også Forsiktighetsregler. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen data. *Eldre ≥65 år:* Nyrefunksjon og risiko for væsketap må tas hensyn til. ***Administrering:*** Skal tas 1 gang daglig, helst før dagens første måltid. Svelges hele.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: *Nedsatt nyrefunksjon:* Effekt for glykemisk kontroll avhenger av nyrefunksjon. Redusert effekt ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Trolig ingen effekt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ved eGFR <60 ml/minutt/1,73 m² eller Cl_{CR} <60 ml/minutt er det sett høyere forekomst av bivirkninger forbundet med væsketap (f.eks. postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon), spesielt ved dose 300 mg. Det er også sett flere tilfeller av økt kalium og større økning i serumkreatinin og BUN. Et innledende fall i eGFR ved oppstart ble sett uavhengig av eGFR før behandling, deretter forble eGFR uforandret under videre behandling. Overvåkning av nyrefunksjon anbefales før behandlingsstart og deretter minst årlig, samt før oppstart av annen behandling med legemidler som kan redusere nyrefunksjonen, og deretter regelmessig. *Risiko for væsketap:* Kanagliflozin øker urinutskillelsen av glukose (UGE), noe som kan redusere intravaskulært volum og blodtrykk. Økte bivirkninger forbundet med væsketap er oftere sett med dose 300 mg og hyppigst de første 3 månedene. Forsiktighet utvises der kanagliflozinindusert blodtrykksfall kan utgjøre en risiko, som ved kjent kardiovaskulær sykdom, eGFR <60 ml/minutt/1,73 m², bruk av antihypertensiver og anamnese med hypotensjon, bruk av diuretika samt hos eldre (≥65 år). Små gjennomsnittlige reduksjoner i eGFR er sett de første 6 ukene etter behandlingsstart. Hos utsatte pasienter er det sett større reduksjoner i eGFR (>30%), som gradvis bedret seg og sjelden krevde seponering. Pasienten skal rådes til å rapportere symptomer på væsketap. Kanagliflozin er ikke anbefalt ved bruk av loop-diuretika eller ved væsketap, f.eks. pga. akutt sykdom. Ved samtidige tilstander som kan gi væsketap anbefales tett overvåkning av væskestatus og serumelektrolytter. Midlertidig seponering kan vurderes ved væsketap til tilstanden er korrigert. Ved seponering bør hyppigere glukoseovervåkning vurderes. *Diabetisk ketoacidose (DKA):* Sjeldne tilfeller, inkl. livstruende og fatale, er sett. Tilstanden kan være atypisk med kun moderat økte blodglukoseverdier, <14 mmol/liter (250 mg/dl). Ukjent om høyere doser gir økt sannsynlighet for DKA. Tilsynelatende større risiko for DKA hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon som trenger insulin. Risiko for DKA må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienten skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose dersom slike symptomer oppstår, uavhengig av blodglukosenivået. Behandling seponeres umiddelbart ved mistenkt eller diagnostisert DKA. Behandling skal seponeres ved større kirurgiske inngrep eller akutt, alvorlig sykdom. Overvåkning av ketoner anbefales. Ketonmåling i blod foretrekkes fremfor i urin. Behandling kan gjenopptas straks ketonverdier er normale og tilstanden er stabilisert. Før behandlingsstart skal anamnesen evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet ved lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. diabetes type 2-pasienter med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller ved pankreatitt i anamnesen), ved tilstander som gir begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, ved redusert insulindose og ved økt insulinbehov pga. akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. Reoppstart med SGLT2-hemmer ved tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt, med mindre en annen klar utløsende faktor er påvist og løst. Skal ikke brukes til behandling av diabetes type 1, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. Begrensede data antyder at DKA forekommer vanlig hos diabetes type 1-pasienter som får SGLT2-hemmere. *Amputasjoner i underekstremiteter:* Ved diabetes type 2 og påvist kardiovaskulær sykdom (CVD) eller minst 2 risikofaktorer for CVD, er det sett økt risiko for amputasjoner i underekstremiteter (hovedsakelig tær og mellomfot) sammenlignet med placebo. Ved diabetes type 2 og diabetisk nyresykdom er det ikke sett forskjell i risiko for amputasjoner i underekstremiteter i forhold til placebo. Risikofaktorer er ukjent. Før behandlingsoppstart skal risikofaktorer for amputasjon i pasientens anamnese vurderes. Ved høyere amputasjonsrisiko bør nøye overvåkning vurderes, og pasienten bør informeres om viktigheten av rutinemessig forebyggende fotpleie og tilstrekkelig hydrering. Ved tilstander som kan medføre amputasjon, som hudsår, infeksjon, osteomyelitt eller gangren i underekstremiteter, bør seponering vurderes. *Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren):* Er sett ved bruk av SGLT2-hemmere. Urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt, som er alvorlig og potensielt livstruende. 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). *Forhøyet hematokritverdi:* Hematokritøkning er sett. Nøye overvåkning kreves ved eksisterende økt hematokritverdi. *Eldre (≥65 år):* Større eGFR-reduksjoner og høyere forekomst av bivirkninger forbundet med væsketap (f.eks. postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon) er sett. *Genitale soppinfeksjoner:* Vulvovaginal candidiasis hos kvinner og balanitt eller balanopostitt hos menn er sett. Menn og kvinner med tidligere genitale soppinfeksjoner er mer utsatte for infeksjon. Balanitt eller balanopostitt forekommer primært hos ikke-omskårne menn, og medfører noen ganger fimose og/eller omskjæring. De fleste genitale soppinfeksjoner ble lokalbehandlet med antimykotika mens behandling fortsatte. *Urinprøver:* Pga. virkningsmekanismen vil pasienten teste positivt for glukose i urinen. *Interferens med 1,5-AG-analyse:* Økt glukose i urin kan gi falskt lavt nivå av 1,5-anhydroglusitol (1,5-AG) og upålitelige 1,5-AG-målinger. Analysen bør ikke brukes til vurdering av glykemisk kontroll ved bruk av kanagliflozin. For ytterligere opplysninger anbefales det å kontakte spesifikk tilvirker av 1,5-AG-analysen. *Hjelpestoffer:* Inneholder laktose, og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Ingen/ubetydelig påvirkning. Pasienten bør advares om risiko for hypoglykemi ved samtidig bruk med insulin/insulinsekresjonsstimulerende middel, og om økt risiko for bivirkninger mht. væsketap, som postural svimmelhet.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Kan ha additiv effekt på diuretika og øke risiko for dehydrering og hypotensjon. Samtidig bruk med insulin og insulinsekresjonsstimulerende midler kan gi hypoglykemi. Enzyminduktorer kan gi redusert kanagliflozinekspønering og redusere effekten. Ved samtidig bruk med en kombinert induktor av UGT-enzymer og transportproteiner bør glykemisk kontroll overvåkes for å vurdere kanagliflozinresponsen. Ved kombinasjon med UGT-enzyminduktor kan det vurderes å øke dosen til 300 mg 1 gang daglig hvis pasienten tolererer kanagliflozin 100 mg 1 gang daglig, har eGFR ≥60 ml/minutt/1,73 m² eller Cl_{CR} ≥60 ml/minutt, og trenger ytterligere glykemisk kontroll. Hos pasienter med eGFR 45-<60 ml/minutt/1,73 m² eller Cl_{CR} 45-<60 ml/minutt som bruker kanagliflozin 100 mg, får samtidig behandling med en UGT-enzyminduktor og trenger ytterligere glykemisk kontroll, bør annen glukosesenkende behandling vurderes. Kolestyramin kan redusere kanagliflozinekspønering. Kanagliflozin bør tas minst 1 time før eller 4-6 timer etter midler som øker gallesyreutskillelsen, for å begrense mulig interferens med dets absorpsjon. Kombinasjon med enkeltdose digoksin ga økt AUC og C_{max} for digoksin, sannsynligvis pga. P-gp-hemming. Pasienter som tar digoksin og andre hjerteglykosider bør overvåkes nøye. Ved samtidig bruk med dabigatran bør pasienten overvåkes nøye for tegn på blødning og anemi. Det kan ikke utelukkes at kanagliflozin hemmer BCRP på intestinalt nivå, og økt eksponering kan derfor forekomme med legemidler som transporteres av BCRP, f.eks. statiner som rosuvastatin og visse kreftlegemidler.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Ingen data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter. Skal ikke brukes under graviditet. Ved graviditet skal kanagliflozin seponeres. *Amming:* Ukjent om kanagliflozin utskilles i morsmelk. Data fra dyr har vist utskillelse i melk og farmakologisk medierte effekter hos diende avkom og juvenile rotter. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Skal ikke brukes under amming. *Fertilitet:* Ingen data. Ikke påvist påvirkning i dyrestudier.

Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Infeksiøse: Vulvovaginal candidiasis. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi i kombinasjon med insulin eller sulfonylurea. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Forstoppelse, kvalme, tørste. Infeksiøse: Balanitt, balanopostitt, urinveisinfeksjon (inkl. pyelonefritt og urosepsis). Nyre/urinveier: Polyuri eller pollakisuri. Undersøkelser: Dyslipidemi, økt hematokrit. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Fotosensitivitet, urticaria, utslett. Kar: Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon. Muskel-skjelettsystemet: Benbrudd. Nevrologiske: Postural svimmelhet, synkope. Nyre/urinveier: Nyresvikt (primært i forbindelse med væsketap). Skader/komplikasjoner: Amputasjoner i underekstremiteter (primært tær og mellomfot), spesielt hos pasienter med høy risiko for hjertesykdom. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering. Undersøkelser: Økt fosfat i blod, økt kalium i blod, økt karbamid i blod, økt kreatinin i blod. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Hud: Angioødem. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. Stoffskifte/ernæring: Diabetisk ketoacidose. *Ukjent frekvens:* Infeksiøse: Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren).

Overdosering/Forgiftning: Enkeltdoser opptil 1600 mg, og 300 mg 2 ganger daglig i 12 uker ble generelt godt tolerert. *Behandling:* Vanlige støttetiltak. Kanagliflozin fjernes i ubetydelig grad med hemodialyse, og forventes ikke å være dialyserbart ved peritonealdialyse. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B K02 på www.felleskatalogen.no.

Egenskaper: *Virkningsmekanisme:* Reduserer reabsorpsjon av filtrert glukose og senker renal glukosegrense (RT_G). Dermed øker glukoseutskillelsen i urin, og forhøyet plasmaglukose ved diabetes type 2 senkes, uavhengig av insulin. *Absorpsjon:* Rask, T_{max} 1-2 timer. Biotilgjengelighet ca. 65%. C_{max} og AUC øker doseproporsjonalt fra 50-300 mg. *Proteinbinding:* 99%, primært til albumin. *Fordeling:* Vd_{ss} 83,5 liter etter i.v. infusjon. *Halveringstid:* 10,6 ± 2,1 timer og 13,1 ± 3,3 timer for hhv. 100 og 300 mg dose. *Metabolisme:* Viktigste eliminasjonsvei er O-glukuronidering, hovedsakelig via UGT1A9 og UGT2B4. CYP-mediert (oksidativ) metabolisme er minimal (7%). *Utskillelse:* I feces (41,5% som kanagliflozin) og urin (33%, hovedsakelig som O-glukuronidmetabolitter).

Pakninger og priser: *100 mg:* 30 stk.[1] (blister) kr 456,00. 90 stk.[1] (blister) kr 1237,50. ***300 mg:*** 30 stk.[1] (blister) kr 456,00. 90 stk.[1] (blister) kr 1237,50.

Refusjon: [1] *A10B K02_13 Kanagliflozin*

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

Refusjonskode:

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

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

Sist endret: 09.07.2020

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 26.06.2020

®MUNDIPHARMA og 'mundipharma' -logoen er et registrert varemerke av Mundipharma.
Invokana® er et registrert varemerke av Johnson & Johnson.

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Janssen-Cilag International NV. Turnhoutsweg 30, 2340 Beerse, Belgia.

Markedsføres av **Mundipharma AS** • Dicks vei 10 B • 1366 Lysaker • Telefon: 67 51 89 00 • www.mundipharma.no

NO/INVK-20229. THAU

Indremedisinsk Høstmøte 2020

Planleggingen av Indremedisinsk Høstmøte starter som regel i den stille stunden etter at alle gjestene har dratt hjem og møtesalen på Hotell Bristol er ryddet etter 2 dager med intens møtevirksomhet. Da setter komiteen seg ned med dagens siste kaffekopp, ser tilbake på vellykkede øyeblikk, tenker gjennom forbedringsmomenter og ler litt av de uunngåelige komiske situasjonene som alltid oppstår når man skal forsøke å holde orden på et stramt møteprogram og mange mennesker. Det tar som regel ikke lang tid før nye ideer begynner å ta form og samtalen om neste års møte er i gang.

Vi hadde mange gode planer for årets møte, det kan vi avsløre! Og vi har måttet endre dem like mange ganger! Senest i siste nummer av Indremedisineren annonserte vi at Høstmøtet skal gå av stabelen som vanlig i uke 42 på Hotell Bristol i Oslo. For noen få uker siden har vi dessverre måttet innse at det ikke vil være mulig.

Nye tider krever nye metoder. Derfor har vi svingt oss rundt og fått på plass et Høstmøte-webinar som skal finne sted fredag 16. oktober mellom kl. 11.00 - 15.00

Foredragsholdere fra forskjellige medisinske fagområder vil med kortfattede innlegg prøve å belyse aspekter ved covid-19 infeksjonen som er spesifikke for det aktuelle fagfeltet.

Det vil også være Årsmøte for indremedisinsk forening, med orientering fra styreleder om siste årets aktiviteter samt offentliggjøring av forskningsprisen.

Informasjon om pålogging vil bli offentliggjort på mail og på Legeforeningens hjemmeside ca 2 uker før møtet.

Høstmøtekomiteen vil benytte anledningen til å takke alle foreningslederne og foredragsholderne som har sagt seg villige til å delta på årets digitale Indremedisinsk Høstmøte, tross kort varsel.

Vi ser fram til oppdaterte og interessante innlegg om et verdensomfattende dagsaktuelt tema!

Velkommen til webinar!

Hilsen
Høstmøtekomiteen

Indremedisinsk HØST-WEBINAR

Fredag 16. oktober, kl. 11.00 - 15.00

11.00-11.20	Hematologi: Håkon Reikvam, Haukeland Universitetssykehus:	”Covid 19 og venøs tromboembolisme”
11.20 -11.40	Infeksjonsmedisin: Bianca Stammler Yalif, Akershus Universitetssykehus:	”Erfaringer med Covid 19 - sett fra en infeksjonsmedisiners ståsted”
11.40-12.00	Pause	
12.00-12.20	Gastroenterologi: Bjørn Moum, Oslo Universitetssykehus - Ullevål:	”IBD - behandling og oppfølging under Covid19-pandemien”
12.20-12.50	Kardiologi: Darijan Ribic/Øyvind Lie, Oslo Universitetssykehus - Rikshospitalet:	”Økt kardiomyopati ved Covid 19?”
12.50-13.00	Pause	
13.00-13.30:	Geriatri: Marius Myrstad/Håkon Ihle-Hansen, Bærum sykehus:	”Komplikasjoner og dødelighet ved Covid-19 infeksjon hos de eldste pasientene ved et lokalsykehus.”
13.30-13.50	Nefrologi: Trond Jensen, Oslo Universitetssykehus:	”Covid-19, diabetes og nyresykdom - hva vet vi idag?”
13.50-14.00	Pause	
14.00-14.30	Arsmøte for indremedisinsk forening ved styreleder Kåre Birkeland	

Vi tar forbehold om endringer

Leger i glassgata

Medisinsk avdeling ved Ringerike sykehus

Ringerike sykehus er et mellomstort norsk sykehus for rundt 500 000 mennesker. Medisinsk avdeling har 44 leger med de fleste indremedisinske spesialiteter. Sykehuset har satelittavdeling på Ål. Avdelingen ble sterkt involvert ved Utøya-hendelsen i 2011, og er for tiden preget av coronatiden.

Margrethe Heen og Guro Lyngstad Sund, LIS 2, Medisinsk avdeling, Ringerike Sykehus, Vestre Viken HF

Margrethe Heen

Guro Lyngstad Sund

Ringerike sykehus ligger i Hønefoss, en by med om lag 16 000 innbyggere. Den er et sentralt knutepunkt på Østlandet, der E16 og riksvei 7 passerer like utenfor sentrum. Ådalselva (Begna) danner Hønefossen, før den sammen med Randselva blir Storelva, som renner ut i Tyrifjorden sør for byen. Området byr på mange friluftsmuligheter. Steinsfjorden, Tyrifjorden og Randsfjorden er like i nærheten, og Nordmarka frister med sine mange turmuligheter.

Vestre Viken HF er organisert i åtte klinikker, med virksomhet på de fire somatiske sykehusene Bærum, Drammen, Kongsberg og Ringerike inkludert Hallingdal sjukestugu, 15 ambulansestasjoner og en rekke større og mindre behandlingssteder innen psykisk helse og rus. Helseforetaket yter spesialisthelsetjenestetilbud til rundt 500 000 mennesker i 22 kommuner. Ringerike sykehus er et lokalsykehus med akuttfunksjoner, fødeavdeling og dialyse. Vi dekker et stort område i utstrekning, fra øverst i Hallingdal til Modum, og flere kommuner i Innlandet.

Sykehuset

Ringerike sykehus er lokalsykehus for om lag 82 000 innbyggere i de omkringliggende 12 kommunene. I tillegg til den «13. kommune», bestående av om lag 20 000 turister i helger og ferier. Det er rundt 722 ansatte ved sykehuset, hvorav 575 er fast ansatte. Sykehuset tilbyr behandlingstilbud innen anestesi, gynekologi, ortopedi, kirurgi, onkologi, radiologi, indremedisin, voksenpsykiatri, i tillegg til poliklinisk tilbud til pasienter innen barnesykdommer. Ringerike sykehus ble åpnet i 1965. I nybygget fra 2004 er det 108 senger fordelt på tre etasjer med fire tun à ni senger hver. Alle pasientrommene er enerom med eget bad. 87 av disse sengene benyttes til døgnbehandling, resterende brukes til dagbehandling. Medisinsk overvåkning/intensiv, fødeavdeling, gynekologisk avdeling, akuttmottak og radiologisk avdeling ligger i den gamle delen av sykehuset. Denne delen av sykehuset er under rehabilitering.

Hallingdal sjukestugu lokalisert på Ål er en satelittavdeling av Ringerike sykehus, bestående av somatisk sengeavdeling med 10 sykehussenger og 10 kommunale senger, poliklinikk og dialyseavdeling. I 2016 installerte vi en CT-maskin på Ål. Den brukes til elektive CT-undersøkelser og til ø-hjelps CT caput for trombolysevurderinger av pasienter med symptomer på hjerneslag. På dagtid betjenes den av radiograf og leger på sjukestugu, og på kvelds- og nattestid av ambulansepersonell, videoveiledet av radiograf og lege på Ringerike sykehus. Dette sikrer raskere hjerneslagbehandling for pasienter med lang reisevei til sykehus. Denne behandlingsmodellen er gjenstand for et pågående PhD-prosjekt ledet av overlege Jørgen Ibsen. Denne distriktsbaserte modellen for utredning og behandling av pasienter med hjerneslag har vakt interesse i andre helseregioner med lange reiseavstander til sykehus. Luftambulansen er også stasjonert på Ål, som medfører raskere transport til sykehus for pasienter i Hallingdal.

Foran hovedinngangen

Leger i brakkebygget Casa Corona

Ringerike sykehus tok imot og behandlet flere av de sårede fra Utøya 22. juli 2011. Til sammen var 35 pasienter vurdert, og 18 av disse ble innlagt. På det meste ble 22 pasienter triagert og behandlet i løpet av 1 time, 13 av disse oppfylte kriteriene for aktivering av traumealarmen, og 5 av disse hadde kritiske skader. Ingen av pasientene som ble behandlet ved Ringerike sykehus døde. I etterkant av dette har vi i «glassgangen» et glasshjerte som symboliserer hver enkelt pasient som ble behandlet på Ringerike sykehus 22. juli 2011.

Medisinsk avdeling

Avdelingen har lungemedisin, kardiologi, hematologi, onkologi, slag og geriatri, nyremedisin, infeksjonsmedisin og gastromedisin. Avdelingen fungerer som en generell indremedisinsk avdeling, hvor vi til vanlig har felles morgenmøter med vaktrapport, røntgendemonstrasjoner og internundervisning. På grunn av koronapandemien foregår nå alle møter og internundervisninger på videooverføring via Join.

Avdelingen har 68 senger, fordelt på 6 sengeposter, samt observasjonpost og medisinsk overvåkning/intensiv. LIS2 roterer hvert halvår mellom de ulike postene, og fra september i år fordeles også LIS1 på de ulike postene. Dette ser vi frem til, både for å heve utdanningen av våre LIS1, og for å styrke driften på post, slik at det blir mer tid og supervisjon til prosedyrer.

Ved medisinsk avdeling jobber det totalt 44 leger, hvorav 12 overleger går i 10-delt turnus med hjemmevakt, 16 LIS2 går i 16-delt turnus, og åtte LIS1 i åttedelt turnus. Vaktteamet tar seg av alle akuttinnleggelser, polikliniske ø-hjelpspasienter, og tilsyn av pasienter på post. Vi har rundt 6 000 innleggelser på medisinsk avdeling i året, og 17 000 polikliniske konsultasjoner. På Ringerike sykehus er det ikke egen nevrologisk avdeling, og det er derfor vi som tar imot slagpasienter for vurdering og behandling. Vi har heller ikke barneavdeling, men tar imot og stabiliserer barn hvis de er for dårlige for transport til barneavdelingen på Drammen sykehus. Hver annen fredag har vi BEST-øvelser, noe vi alle har stor glede og nytte av.

Som de fleste andre sykehus, måtte også Ringerike sykehus gjøre endringer da koronapandemien skyllet inn over Norge etter vinterferiens alpeturer. En god del prosedyrer måtte på plass, og «rød beredskap»-tenkning satte mange av oss i sving for å ruste staben og sykehuset til Covid-positive pasienter som trengte vår hjelp. «Casa corona», en brakkerigg med direkte tilknytning til akuttmottaket ble raskt satt opp, hvor vi triagerer potensielt smittede pasienter, og transporterer de deretter videre til undersøkelsesrom i akuttmottaket. En solid plan for avlastningsmottak i eksisterende poliklinikk kom på plass, og også her måtte håndverkerne jobbe for å lage en god og varig løsning. Denne har foreløpig ikke vært i bruk, men tas i bruk ved eventuelt «rød beredskap». I første bølge av pandemien hadde vi tre pasienter med Covid på respirator. Etter hvert har vi nedjustert beredskapsnivået, men skuldrene er ikke senket, og vi er klare for å brette opp armene og ta frem «rød beredskap»-tankegangen hvis det blir behov for det.

På et lokalsykehus som Ringerike blir man godt kjent på tvers av avdelingene. Dette har vi god nytte av i behandlingen av våre pasienter, fordi terskelen for å diskutere på tvers av spesialiteter og avdelinger er lav.

Hverdagen er litt annerledes nå når vi ikke ser hverandre like ofte som tidligere. Vi gjør vårt beste for å holde de faglige diskusjonene i gang, og tar vare på hverandre som kollegaer på avstand. Vi ser frem til å gjenoppta de faglige, så vel som sosiale, diskusjonene over en kopp kaffe.

Toujeo «sanofi-aventis»

Human insulinanalog, langtidsvirkende. ATC-nr.: A10A E04

C INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn (SoloStar, 1,5 ml penn) ***300 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin glargin 300 enheter, sinkklorid, m-kresol, glyserol, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

T INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn (DoubleStar, 3 ml penn) ***300 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin glargin 300 enheter, sinkklorid, m-kresol, glyserol, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

T Indikasjoner: Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn ≥6 år. **Dosering:** Individuell. Må kombineres med hurtigvirkende måltidsinsulin ved diabetes type 1. Kan gis sammen med andre blodglukosesenkende midler ved diabetes type 2. Styrke-enhetene er spesielle for Toujeo, og er ikke det samme som IE eller enhetene som angir styrken til andre insulinanaloger. ***Generelt:*** Toujeo er tilgjengelig i 2 ferdigfylte penner; SoloStar og DoubleStar. Doseringsvinduet viser antall enheter som skal injiseres. Pennene er designet spesifikt for Toujeo, og det er derfor ikke nødvendig med rekalkulering av dosen for hver penn.

[1]Anbefalt til pasienter som har behov for minst 20 enheter pr. dag, for å redusere risiko for underdosering. *Ved bytte fra SoloStar til DoubleStar:* Dersom pasientens tidligere dose var et oddetall (f.eks. 23 enheter), må dosen økes eller reduseres med 1 enhet (f.eks. 24 eller 22 enheter). ***Voksne, ungdom og barn ≥6 år:*** Gis s.c. 1 gang daglig når som helst i løpet av døgnet, men til samme tid hver dag. Kan ved behov gis inntil 3 timer før/etter vanlig doseringstidspunkt. *Oppstart (diabetes type 1):* Kombineres med måltidsinsulin og krever individuell dosejustering. *Oppstart (diabetes type 2):* Daglig startdose er 0,2 enheter/kg kroppsvekt, etterfulgt av individuell dosejustering. ***Omstilling mellom insulin glargin og Toujeo hos voksne, ungdom og barn ≥6 år:*** *Omstilling fra insulin glargin 100 enheter/ml til Toujeo:* Kan

	Enheter og dosetrinn
Toujeo SoloStar (1,5 ml penn)	Gir doser fra 1-80 enheter i hver enkelt injeksjon, i trinn på 1 enhet.
Toujeo DoubleStar (3 ml penn)[1]	Gir doser fra 2-160 enheter i hver enkelt injeksjon, i trinn på 2 enheter.

gjøres enhet for enhet, men ca. 10-18% høyere dose Toujeo kan være nødvendig. *Omstilling fra Toujeo til insulin glargin 100 enheter/ml:* Dosen reduseres ca. 20%. Tett metabolsk kontroll under omstillingen og i ukene etterpå. ***Omstilling mellom andre basalinsuliner og Toujeo hos voksne, ungdom og barn ≥6 år:*** *Omstilling fra andre basalinsuliner (middels eller lang virkningstid) til Toujeo:* Det kan være nødvendig å endre basalinsulindosen samt justere annen antidiabetisk behandling. Omstilling fra basalinsulin som doseres 1 gang daglig til Toujeo 1 gang daglig kan gjøres enhet for enhet basert på tidligere dose basalinsulin. Ved omstilling fra basalinsulin gitt 2 ganger daglig til Toujeo 1 gang daglig, er anbefalt startdose Toujeo 80% av total daglig dose tidligere basalinsulin. Pasienter med høye insulindoser pga. antistoffer kan oppleve forbedret insulinrespons med Toujeo. Tett metabolsk kontroll under omstillingen og i ukene etterpå. Med bedret metabolsk kontroll og påfølgende økt insulinfølsomhet kan ytterligere dosejustering bli nødvendig. Dosejustering kan også bli nødvendig f.eks. dersom pasientens vekt eller livsstil endres, ved forandring av tidspunkt for insulindosen eller hvis andre forhold gir økt følsomhet for hypo- eller hyperglykemi. *Omstilling fra Toujeo til andre basalinsuliner:* Medisinsk overvåkning med tett metabolsk kontroll under omstilling og i ukene etterpå. Følg Felleskatalogteksten til legemidlet som det omstilles til. ***Glemt dose:*** Kontroller blodsukker og fortsett med vanlig dosering. Det skal ikke injiseres dobbel dose for å oppveie glemt dose. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt lever-/nyrefunksjon:* Insulinbehovet kan være redusert. *Barn og ungdom:* Kan brukes hos ungdom og barn ≥6 år etter samme prinsipp som voksne. Sikkerhet og effekt hos barn <6 år er ikke fastslått, ingen data. *Eldre ≥65 år:* Tiltagende forverring av nyrefunksjonen kan gi jevn nedgang i insulinbehov. ***Tilberedning/Håndtering:*** Se pakningsvedlegget for bruksanvisning. Pennen må oppbevares i romtemperatur i minst 1 time før bruk. En ny steril kanyle må brukes til hver injeksjon og hver penn skal aldri brukes av flere enn 1 pasient, også om kanylen byttes. Gjenbruk av kanyler øker risikoen for blokkerte kanyler, som kan gi underdosering eller overdosering. Trekk aldri insulin ut av pennen med en sprøyte da dette kan føre til en alvorlig overdose. ***Administrering:*** Injiseres s.c. i abdomen, overarm eller lår. Injeksjonssted skal roteres innen et injeksjonsområde og byttes på hver gang. Skal ikke gis i.v. (kan gi alvorlig hypoglykemi) eller i insulinpumper. Unngå feilmedisinering, se Forsiktighetsregler. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes til behandling av diabetisk ketoacidose. Ved utilstrekkelig glukosekontroll eller tendens til hyper-/hypoglykemi, må pasientens oppfølging av be-handlingsopplegg, injeksjonssted og teknikk, samt andre faktorer, vurderes før ev. dosejustering. *Hypoglykemi:* Tidspunkt for hypoglykemi kan variere når behandlingsopplegget endres. Det bør utvises særlig forsiktighet og økt grad av blodsukkerovervåkning i tilfeller hvor episoder av hypoglykemi kan ha spesiell klinisk betydning, f.eks. ved tydelig stenose i koronararteriene eller i blodkarene til hjernen, og ved proliferativ retinopati. Pasienten må være oppmerksom på situasjoner der varselsymptomene på hypoglykemi er redusert. Varselsymptomene på hypoglykemi kan være endret, mindre uttalte eller utebli hos enkelte risikogrupper. Den lange virke-tiden av insulin glargin kan forsinke bedringen etter hypoglykemi. Ved normal eller lav HbA1c, må det tas hensyn til muligheten for gjentatte ikke-merkbare (særlig nattlige) anfall av hypoglykemi. Faktorer som gir økt følsomhet for hypoglykemi krever særlig nøye kontroll, ev. dosejustering. Se SPC for ytterligere informasjon. *Omstilling av insuliner:* Siden insulin glargin 100 enheter/ml og Toujeo ikke er bioekvivalente eller byttbare, kan omstilling medføre behov for dosejustering, og skal bare gjøres med grundig medisinsk oppfølging. Det samme gjelder omstilling mellom en annen type/annet merke insulin og Toujeo. *Samtidige sykdommer:* Samtidige sykdommer krever intensivert metabolsk kontroll. I mange tilfeller er det indisert å måle ketoner i urin, ev. dosejustering. Insulinbehovet er ofte økt. Type 1-diabetikere skal fortsette å spise i det minste en liten mengde karbohydrater regelmessig, selv om de bare kan spise lite/ingen føde, kaster opp osv., og aldri utelate helt å ta insulin. *Antistoffer mot insulin:* I sjeldne tilfeller vil insulinantistoffer nødvendiggjøre dosejustering. *Kombinasjon med pioglitazon:* Hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer. Pasienten observeres mht. symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. *Unngå feilmedisinering:* Feilmedisinering hvor andre insuliner, særlig hurtigvirkende insuliner, ved en feil har blitt administrert istedenfor langtidsvirkende insuliner, er rapportert. Insulinetiketten må alltid kontrolleres før hver injeksjon. *Hjelpestoffer:* Inneholder <1 mmol (23 mg) natrium pr. dose, dvs. i praksis natriumfritt. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Hypo- og hyperglykemi kan redusere konsentrasjons- og reaksjonsevnen. Forholdsregler bør tas for å unngå dette. Spesielt ved nedsatte eller manglende forvarsler eller ved hyppige tilfeller av hypoglykemi bør det vurderes om bil-kjøring og bruk av maskiner er tilrådelig. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Blod-glukosesenkende midler, ACE-hemmere, disopyramid, fibrater, fluoksetin, MAO-hemmere, pentoksyfyllin, propoksyfen, salisylater og sulfonamidantibiotika kan gi økt risiko for hypoglykemi. Kortikosteroider, danazol, diazoksid, diuretika, glukagon, isoniazid, østrogener og progestogener, fenotiazinderivater, somatropin, sympatomimetika, thyreoideahormoner, atypiske antipsykotika og prote-asehemmere kan redusere den blodsukkersenkende virkningen. Betablokkere, klonidin, litiumsalter eller alkohol kan enten potensere eller svekke den blodsukkersenkende virkningen. Pentamidin kan gi hypoglykemi som i noen tilfeller etterfølges av hyperglykemi. Ved kombinasjon med antiadrenergika kan tegn på adrenerg motregulering svekkes eller utebli. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Data indikerer ingen spesifikke skadelige effekter på graviditet og ingen spesifikke misdannelser eller føtal-/neonatal toksisitet. Bruk under graviditet kan vurderes ved klinisk behov. Nøye glukosekontroll er svært viktig. *Amming:* Ingen forventede metabolske effekter hos diende barn. Det kan være nødvendig å justere insulindose og diett for ammende. *Fertilitet:* Dyrestudier indikerer ikke direkte skadelige effekter. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi (kraftige anfall, især hvis de opptrer gjentatte ganger, kan føre til nevrologisk skade. Forlengede eller alvorlige hypoglykemiske episoder kan være livstruende). *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Generelle: Reaksjoner på injeksjonsstedet (rødhet, smerte, pruritus, utslett, hevelse, inflammasjon) som vanligvis går over i løpet av et par dager/uker. Hud: Lipodystrofi, som oftest lipohypertrofi (ved gjentatt injeksjon på samme sted). *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Lipoatrofi. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Generelle: Ødem (spesielt ved intensivert insulinbehandling etter tidligere dårlig metabolsk kontroll). Immunsystemet: Straksallergiske reaksjoner (hudreaksjoner, angioødem, bronkospasme, hypotensjon, sjokk) som kan være livstruende. Øye: Synssvekkelse (markert endring i blodglukosekontroll kan gi forbigående synssvekkelse pga. midlertidig endring i linsens turgiditet og brytningsindeks). Retinopati (intensivert insulinbehandling med plutselig bedring i blodsukkerkontroll kan gi temporær forverring av diabetesretinopati. Ved proliferativ retinopati kan alvorlige hypoglykemianfall gi forbigående blindhet, spesielt hvis fotokoagulasjon ikke er utført). *Svært sjeldne (<1/10 000):* Muskel-skjelettsystemet: Myalgi. Nevrologiske: Dysgeusi. *Ukjent frekvens:* Hud: Kutan amyloidose. Immunsystemet: Dannelse av antistoffer mot insulin. Se for øvrig SPC for ytterligere informasjon. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Alvorlig og iblant langvarig og livstruende hypoglykemi. *Behandling:* Milde tilfeller kan vanligvis behandles med oralt inntak av karbohydrater. Det kan bli nødvendig med justering av dose, matinntak eller fysisk aktivitet. Alvorlige episoder med koma, kramper eller nevrologisk svekkelse kan behandles med glukagon i.m./s.c. eller konsentrert glukose i.v. Fortsatt karbohydrattilførsel og observasjon kan bli nødvendig fordi hypoglykemi kan opptre på nytt etter klinisk bedring. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insuliner og analoger A10A på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Senker blodsukkernivået ved å stimulere perifert glukoseopptak, særlig i skjelettmuskulatur og fettvev, og hemming av glukoseproduksjonen i lever. Hemmer lipolyse i fettceller, hemmer proteolyse og øker proteinsyntesen. *Absorpsjon:* Langsom og forlenget. Foreligger oppløst ved lav pH og nøytraliseres etter s.c. injeksjon slik at det dannes mikroutfellinger som kontinuerlig frigjør små mengder insulin glargin. Gir forlenget frigjøring sammenlignet med insulin glargin 100 enheter/ml, pga. reduksjon i injeksjonsvolum, som gir mindre overflateareal. Effektvarighet 24-36 timer. *Halveringstid:* T1/2 er 18-19 timer, uavhengig av dosen. Steady state nås etter 3-4 dager. *Metabolisme:* Raskt, til 2 aktive metabolitter. **Oppbevaring og holdbarhet:** *Før bruk:* Oppbevares i kjøleskap (2-8°C) og i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses eller plasseres ved fryseboks eller fryseelementer. *Etter anbrudd:* Penner i bruk oppbevares i inntil 6 uker i romtemperatur (<30°C), beskyttet fra direkte varme og lys, og skal ikke opp-bevares i kjøleskap. Hetten må settes tilbake på pennen etter hver injeksjon, for å beskytte mot lys.

Pakninger og priser: ***Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (solostar, 1,5 ml penn):*** 3 × 1,5 ml[1] (ferdigfylt penn, SoloStar) kr 485,40. 5 × 1,5 ml[1] (ferdigfylt penn, SoloStar) kr 784,90. ***Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (doublestar, 3 ml penn):*** 3 × 3 ml[1] (ferdigfylt penn, DoubleStar) kr 934,60

Refusjon: ***[1] A10A E04_13 Insulin glargin*** *Refusjonsberettiget bruk:* Behandling av diabetes mellitus. *Refusjonskode:*

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: - 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: 03.02.2020

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 16.01.2020

SANO.TJO.20.04.0094 | Mai 2020 | sanofi-aventis Norge AS
Professor Kohts vei 5-17, 1366 Lysaker, Norge | +47 67 10 71 00 | sanofi.no

SANOFI

Toujeo®
DoubleStar™
insulin glargine 300U/mL

KAN NÅ SKRIVES PÅ BLÅ RESEPT VED DIABETES TYPE 2, OGSÅ AV ALLMENNLEGER[1]

Se refusjonsvilkår nedenfor

1 GANG DAGLIG TIL ALLE[2]

2/3 mindre injeksjonsvolum enn Lantus[3,4]

Opptil 160 enheter i en injeksjon[2]

Pennen som inneholder flere insulinenheter enn noen annen basalinsulinpenn[5-8]

Toujeo®: Indikasjon: Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn >6år[9] Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.[10]
Vanligste bivirkninger: Hypoglykemier, reaksjoner på injeksjonsstedet og lipodystrofi.[11] Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes til behandling av diabetisk ketoacidose.[12]
Toujeo®: Refusjonsberettiget bruk: Behandling av diabetes mellitus

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: - 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 langtids-virkende NPH-insulin har vedvarende utfordringer med hypoglykemier.

Se instruksjonsvideo på medisininstruksjoner.no

1. Toujeo felleskatalogtekst 03.02.2020
2. Toujeo SPC 16.01.2020 pkt 4.2
3. Toujeo SPC 16.01.2020 pkt. 5.1
4. Lantus SPC 16.01.2020 pkt 5.1
5. Toujeo SPC 16.01.2020 pkt 2.
6. Lantus SPC 16.01.2020 pkt 2.
7. Levemir SPC 09.04.2018 pkt 2
8. Tresiba SPC 12.11.2018 pkt 2
9. Toujeo SPC 16.01.2020 pkt 4.1
10. Toujeo SPC 16.01.2020 pkt 4.3
11. Toujeo SPC 16.01.2020 pkt 4.8
12. Toujeo SPC 16.01.2020 pkt 4.4

SANO.TJO.20.04.0094 | Mai 2020| sanofi-aventis Norge AS Professor Kohts vei 5-17, 1366 Lysaker, Norge
+47 67 10 71 00 | www.sanofi.no | Grafisk fremstilt av Sanofi

SANOFI

NYTT FRA STYRET I NORSK FORENING FOR GERIATRI

Geriatrien i endringenes tid

Covid-pandemien preger oss alle fortsatt, og skaper en ekstra dimensjon og utfordring i en tid med samtidig endring av spesialiseringen i de ulike medisinske fag.

Paal Naalsund

Styret i Norsk Forening for Geriatri har under pandemien valgt å ha alle styremøter på Skype. Planen før Covid 19 var å alternere mellom digitale møter og fysiske møter. Vi har allikevel klart å opprettholde en god kvalitet på møtene, og har behandlet styresakene som planlagt.

Pandemien har vært delvis tema på alle møtene. Bl.a. er et forsknings-samarbeid med det italienske geraitrimiljøet forankret i foreningen. Det kommer fortsatt artikler fra våre dyktige medlemmer, som vi legger inn på vår nettside, og facebook-side. På siste møte ble planlagt et digitalt bidrag til vårens EUGMS-kongress. Kongressen er omgjort til en nettbasert kongress. Vi ble forespurt av kongressen om å bidra med et digitalt innlegg angående våre råd om prioriteringer under pandemien.

Pandemien fører til at vårt Høstmøte i geriatri, medio oktober, blir avlyst. Et nettmøte istedet er diskutert, men valgt bort. Det faglige program-met vil ikke være mulig å erstatte fullt ut digitalt, og det vil sannsynligvis ikke oppnå samme deltakelse.
Man kan heller ikke finansiere møtet med delvis egenbetaling, og det vil da medføre en for stor utgift for foreningen.

I stedet er det foreslått å arrangere et kortere fagmøte med påfølgende bespisning, i regi av foreningen, ettermiddag/kveld før den planlagte niende Norske Geriatrikongressen, som arrangeres i Gamle Logen 12. og 13. april 2021. Vi oppfordrer alle våre medlemmer å sette av disse datoene, inkludert 11.april !

Årsmøtet skulle vært holdt rett etter Høstmøtet. Det kan heller ikke avholdes fysisk. Løsningen blir å holde Årsmøtet i tiden for den nettbaserte geraitriundervisningen, Gerlt, tirsdag 13. oktober. Alle medlemmer oppfordres til å delta. Mail om dette, med saksliste, vil bli sendt ut på forhånd, og årsmeldingen ferdigstilles og legges ut på vår nettside før årsmøtet.

Samtidig med pandemien, pågår svært viktige prosesser og endringer vedrørende spesialistutdanningen, dette gjelder for alle fagmedisinske foreninger. Styret jobber med dette sammen med Spesialistkomiteen vår, Kvalitetsutvalget, og våre mest sentrale fagpersoner.
De sentrale temaene er den nye spesialistutdanningen, etableringen av etterutdanning for våre ferdige spesialister, og omlegging av de nasjonale kursene i henhold til ny spesialistutdanning.

Utfordringen i den nye spesialist-utdanningen er å definere i hvilken grad man ved de ulike geriatriske enhetene kan oppfylle læringsmålene. Det er enheter med ulike størrelser på våre sykehus, og dekningen av det geriatriske tilbudet er ulikt i landet. Kartleggingen i samarbeid med RegUt-ene er ikke ferdigstilt, delvis pga pandemien. Det er også kommunikasjon med Legeforeningen vedrørende dette. Legeforeningen har initiert at hver fagmedisinske forening skal definere et 5-års etterutdannings-program for godkjente spesialister i de ulike fagdisipliner. Vi har hatt en gruppe med 2 styremedlemmer, og med 2 fra Spesialistkomiteen, som har framlagt et forslag for Legeforeningen.
Dette forslaget skal videre frem-legges på årsmøtet.

De nasjonale spesialistkursene i geriatri skal endres en del f.o.m. 2021, for å imøtekomme læringsmål og krav i den nye spesialist-utdanningen. Det er nedsatt en komite med deltagelse fra kurslederne av de 4 opprinnelige kursene, fra styret, Kvalitetsutvalget og Spesialistkomiteen. Kursene har vært hhv i Oslo (Husøy), Trondheim, Tromsø og Bergen. Kursene opprettholdes, men innhold endres noe, og får en tydeligere tematikk på hvert sted. I tillegg legges det til et eget kurs i slagmedisin i Oslo. Sistnevnte kurs planlegges da slag-behandling omfatter flere læringsmål i geriatri, og flere slagenheter i Norge drives av geriatere, og ved geriatriske avdelinger. Vi ønsker et godt samarbeid med nevrologene innen dette feltet og ønsker at kurset kan benyttes av begge fagfelt! Det må legges til at Helsedirektoratet ikke har gitt endelig godkjenning av endringene ennå.

Vi har både krevende, og spennende utfordringer for vårt fag i den tiden vi er i, og styret håper vi kan bidra best mulig. Vi oppfordrer samtidig til fortsatt innspill og engasjement fra våre medlemmer, også i tiden fremover!

Mvh
Paal Naalsund
leder Norsk Forening for geriatri.

NORSK FORENING FOR GERIATRI

Faggruppe for delirium

Faggruppa er satt sammen av deliriuminteresserte geriatere fra hele landet, fra Kirkenes i nord til Kristiansand i sør. Målet er å holde hverandre faglig oppdatert, motivere til å undervise om delirium og til å dele faglige råd og rutiner i helseforetakene der man jobber. Gruppa har også ambisjon om å nå ut med informasjon om delirium til pasienter, pårørende, helsepersonell, helseledere og befolkningen.

Hvert år (mars) arrangeres Verdens deliriumdag (World Delirium Awareness Day, WDAD). Faggruppa bidrar med materiell og opplegg, slik at verdens deliriumdag kan markeres over hele landet. På mange av landets sykehus og sykehjem har det blitt delt ut informasjon til pårørende og helsepersonell, arrangert quizer og holdt undervisning om delirium.
I forbindelse med WDAD har delirium blitt omtalt i landsdekkende aviser og radio, i Tidsskriftet og i sosiale medier.

På deliriumdagen i 2018 bidro gruppa til en undersøkelse om kognitiv svikt og delirium i norske akuttmottak, publisert i Tidsskriftet. Våren 2020 har faggruppen vært involvert i diskusjoner rundt håndtering av Delirium hos pasienter med Covid-19 (*https://tidsskriftet.no/2020/04/debatt/delirium-hos-pasienter-med-covid-19).*

Vil du komme i kontakt med oss?
Har du spørsmål om delirium?
Ønsker du å være med på WDAD eller bidra til at delirium håndteres enda bedre på ditt sykehus?
Ta kontakt med leder Bjørn Erik Neerland, bjonee@ous-hf.no

Nytt fra endokrinologisk forening

Eystein Sverre Husebye

Studie av hvordan leger håndterer subklinisk hypotyreose
Medisinerstudentene Vilde Moen og Ingrid Liabø Hauge skal skrive masteroppgave om subklinisk hypotyreose. Vi har sett at leger tolker prøvesvar ulikt og har ulik terskel for å starte behandling. Derfor vil Vilde og Ingrid undersøke hvordan endokrinologer, indremedisinere og allmennleger håndterer denne tilstanden. Planen er å publisere resultatene i Tidsskriftet for den norske legeforening.

Undersøkelsen tar 5-10 minutter å gjennomføre og lenke vil bli sendt ut til medlemmene av endokrinologisk og indremedisinsk forening og til et utvalg av allmennleger. Om du er av dem som får epost om dette, håper vi at du vil ta deg tid til å svare.

Nytt fra styret

- Det skal velges nytt styre i Norsk forening for endokrinologi på årsmøtet i mars. Valgkomiteen består av Arild Evang (johan.arild.evang@rikshospitalet.no), Stine Fougner (stine.fougner@ntnu.no) og Synnøve Emblem Holte (synnove.emblem.holte@sshf.no). Ønsker du å melde deg til tjeneste eller foreslå andre? – ta kontakt med valgkomiteen.

- Det jobbes med strategiplanen, og det nå nedsatt en gruppe som skal jobbe med innføring av felles endokrinologisk journal. Gruppen består av Helle Lejon (Universitetssykehuset Nord-Norge), Gorjan Kolosman (St. Olavs hospital), Trine Finnes (Aker sykehus), Anders Jørgensen (Rikshospitalet), Grethe Ueland og Kristian Løvås (Haukeland universitetssykehus) og Magne Rekdal (DIPS).

- Foreningen vil endre strukturen på interessegrupper og opprette fokusgrupper for hovedområdene innen endokrinologien, blant annet for sykdommer innen diabetes, tyreoidea, hypofyse, binyre og bein. Gruppen tenkes formalisert på årsmøtet i mars

- Årsmøtet er planlagt til 10-12 mars 2021 i Trondheim med årsmøte 10. mars. Møtet arrangeres “kant i kant” med Scandinavian Society for the Study of Diabetes (12-14. Mars). Det er ennå usikkert om det lar seg gjøre å arrangere møtene fysisk. Styret følger situasjonen sammen med kollegaene ved St. Olavs hospital som er lokale arrangører.

- Veilederen i endokrinologi er en suksess, og det årlige oppdateringsmøtet er planlagt til 9-10. mars i Trondheim.

Informasjon om møter og aktuelle saker blir oppdatert på våre hjemmesider.

Vennleg helsing
Eystein Husebye

PLL – Praktiserende LungeLeger

Praktiserende Lungeleger (PLL) er en sammenslutning av lungespesialister som driver privat legevirksomhet i Norge. Formålet med foreningen er faglig og organisasjonsmessig utvikling av privat spesialistpraksis og sosialt samhold.

Historie
Initiativet til regelmessig samling og organisering av lungeleger i privat praksis ble tatt på styremøte til NFL februar 1995 av Nils Ringdal, som var leder i Norsk Forening for Lungemedisin (NFL) på 90-tallet. Derav ble det holdt regelmessige kveldsmøter og etter hvert samlinger over 2-3 dager delvis arrangert i samarbeid med industrien. Den 18. januar 2001 ble PLL stiftet som uavhengig forening for lungespesialister som driver spesialistpraksis med eller uten driftstilskudd. Nils Ringdal ble valgt som forman, Arne Eivindson som kasserer og Jostein Asmervik som styremedlem.

Formål
Målet for stiftelsen var å organisere årlige fellesmøter for leger og ansatte i praksis med ledsager for faglige foredrag og sosialt samvær i minst 2 dager uten deltagelse av industrien. Møtene ble organisert rullerende av medlemmene i sin by for besøk og presentasjon av egen praksis. På første møte 23. – 25. august 2001 i Arendal var det 8 leger som deltok. I de følgende årene har det vært sommermøte hvert år bl.a. i Bergen, Fredrikstad, Molde, Arendal, Stavanger, Kristiansand, Drammen, Oslo og Skien. Noen ganger ble møtene holdt andre steder for eksempel Hvalstrand, Tysfjord, Reine i Lofoten, Glesvær, Hankø og Gdansk i Polen. På de siste møtene deltok opptil 24 lungeleger og totalt 63 personer.

På årsmøtet i Gdansk 2018 ble det besluttet å ha årssamlinger kun hvert 2. år for å øke deltagelse av lungeleger i Praktiserende Spesialisters Landsforening (PSL) administrasjonskurs. En viktig oppgave for foreningen er å delta aktivt i forhandlingene i samspill med de andre spesialistene i indremedisin for takstkravene og endringer av takstene.

I tillegg til årsmøtene er det lagt opp til regelmessige kveldsmøter i Oslo i samarbeid med industrien med foredragsholder innenfor lungefag samt årlige deltagelse i vintermøte til British Thoracic Society (BTS) for alle lungeleger, som siden 2013 har vært uavhengig av industrien.

PLL vil være til støtte og hjelp til alle sine kolleger, både faglig og sosialt, spesielt i etablering. Vi vil stimulere til aktivt arbeid innen PSL og helseforetakene, vil øke aktivitet i lunge- og allergimiljøet, og vil gi plattform for kontakt med helsemyndigheter og politikere.

Clemens Gross-Maurer

PLL vil jobbe for å vise fram betydning av privat lungepraksis for offentlig helseomsorg innenfor lungefag og utvikling av lungemedisinsk diagnostikk og behandling.

Aktuell
Det er for tiden 37 medlemmer i PLL. Leder i styret er Clemens Gross-Maurer. Kasserer Duc Hoa Nguyen og styremedlem Heidi Berg Rolke. Årets sommermøte i Ålesund ble dessverre avlyst pga corona pandemien, men vi håper å kunne møte neste år samme sted.

PLL kan kontaktes under e-mail *clemens@lungeklinikk.no* eller mobil *90253276*. Ved telefonisk kontakt ber jeg om at det sendes sms.

Skien 2016: Kanalbåttur med MS Victoria på Telemarkskanalen

Møte Skien 2016. Foredrag av Stein-Øyvind Jørstad

Erfaringer fra LIS i indremedisin under COVID-19-pandemien

I starten av mars i år startet en enorm omstilling på norske sykehus for å kunne ta imot og behandle et stort antall akutt syke med mistenkt eller påvist COVID-19. Dette endret hverdagen dramatisk for mange leger og helsepersonell.

Ieva Martinaityte - konstituert overlege, geriatrisk avdeling, UNN Tromsø, og 1. amanuensis ved Institutt for klinisk medisin, UiT – Norges Arktiske universitet
Maren Glomsrød – LIS i geriatri og generell indremedisin, UNN Tromsø
Ishita Barua, LIS i gastromedisin, stipendiat i Klinisk effektforskning, UiO og OUS

Ieva Martinaityte

Maren Glomsrød

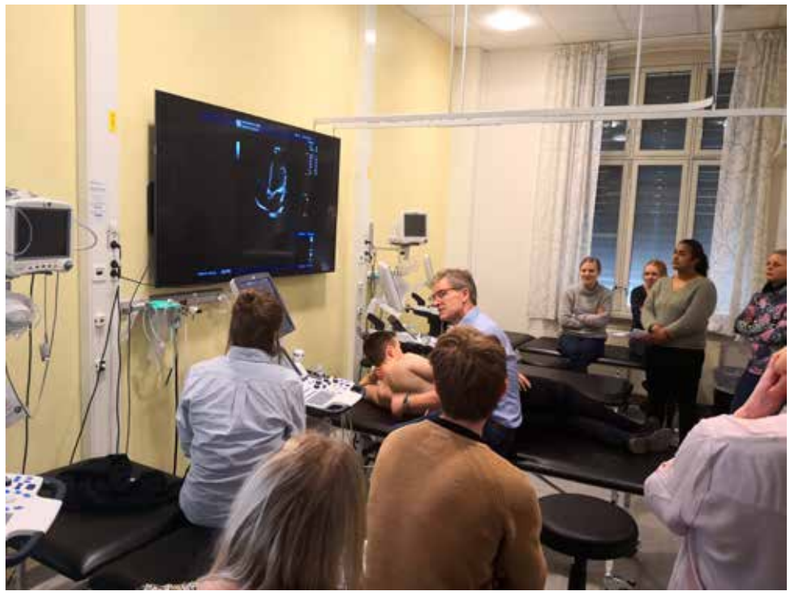
Ishita Barua

Hvilke konsekvenser har COVID-19-pandemien hatt for indremedisinske utdanning og kompetanseheving det siste halvåret?
På nasjonalt nivå fikk man den første tiden nærmest inntrykk av at alle andre helseproblemer og helsetilstander forsvant grunnet det altoppslukende fokuset på COVID-19. Den første tiden etter nedstengningen føltes det også tidvis slik på norske sykehus, og på kort tid var arbeidshverdagen for mange forandret; et stort informasjonsbehov, store organisatoriske endringer, distansering fra kollegaer, engstelse for hva som ventet og kanskje litt spenning. Daglig mottok vi nye beskjeder fra ledelsen vedrørende organisering og tiltak som ledd i forberedelsene på hva man fryktet skulle komme. På kort tid ble en solid beredskap bygd opp, noe som ga en trygghetsfølelse for de ansatte og befolkningen.

COVID-19-pandemien har bidratt til økt vaktbelastning ved flere sykehus grunnet økt beredskap og etablering av parallelle vaktsjikt som konsentrerer seg om enten «vanlige» tilstander eller mulige COVID-19-tilfeller. I Tromsø ble det opprettet en avklaringssengepost hvor pasientene med mulig COVID-19-smitte ble utredet og behandlet i påvente av blant annet mikrobiologisk diagnostikk. Den ble bemannet av indremedisinere: en overlege, en LIS 2-3 og en LIS 1. Oppbemanning av vaktsjiktene og beredskapslinjene førte til betydelig mindre tid på medisinske senge-poster for LIS. Elektiv virksomhet som poliklinikker ble stengt eller redusert til det absolutt nødvendige. Dette førte til et faglig tap for LIS og frustrasjon grunnet stans i spesialiseringen, kanskje spesielt tydelig for LIS i ny ordning. Læringsmålene og prosedyrer kunne ikke utføres like effektivt ettersom en stor del av arbeidstiden ble tilbragt på vakt, COVID-19-avklaringspost eller fri før/etter vakt. Fordypningsdager ble til hjemmekontordager for å redusere smittefare, og man var i beredskap i tilfelle en kollega ble syk. Mange fikk sitt utdanningsløp stagnert siden det ble vanskelig å tilegne seg den kunnskap og ferdighet som var planlagt da såpass mye tid ble tilbrakt på vakt dette halvåret.

Felles internundervisninger ble også stanset i mars, og kun noen gren-spesialiserte avdelinger fortsatte med internundervisning. Dette førte til en ytterligere stagnering av oppnådde læringsmål for dem i ny spesialiseringsordning, noe det ikke er mulig å ta igjen på et senere tidspunkt.

COVID-19 beredskapen førte også til mindre fokus og forbedringsarbeid rundt andre alvorlige tilstander, for eksempel sepsis eller akutt hjerteinfarkt. Det ble slutt på ukentlige simulering og ferdighetstreninger i akuttmottaket, praktisk trening i AHLR ble stanset og lokale kurs som ekkokardiografisk undersøkelse og andre ultralydkurs ble utsatt. Det ble nasjonal stopp i alle obligatoriske kurs for LIS i indremedisin – med utsettelse til høsten/vinter 2021, og dermed forsinkelse av spesialiseringsløp. Noen av disse kursene kan ikke holdes optimalt som nettkurs, og det forventes at antall deltagere blir redusert på grunn av smittevernhensyn. Dette vil kunne føre til en økt kø etter pandemien og dermed forlengelse av spesialiseringsløpet for de fleste.



Bilde 1. Praktisk ultralyd med Helge Skulstad fra "Vårmøte og kurs for leger i spesialisering i indremedisin", arrangert våren 2019. Ett av mange kurs som i år ikke er mulig å arrangere.

Bilde 2. Foredrag om elektrolytter med Kiarash Tazmini fra samme vårkurs i 2019, som per i dag ville vært vanskelig å gjennomføre på samme vis.

Videre ble også medisinsk forskning og screening satt på vent. Rekruttering til kliniske studier og all kreftscreening i landet, ble midlertidig satt på vent. Dette påvirket hverdagen til mange kliniske forskere, og det er i hovedsak nå på høsthalvåret at man har begynt å åpne opp for pasientrekruttering og kreftscreening. Forskningskurs som del av doktorgradsprogresjonen, har også blitt utsatt eller konvertert til nettundervisning. Forskere har under store deler av COVID-19-pandemien måttet konsentrere seg om andre aspekter ved forskningen og mange har sittet hjemme i lange perioder uten den vanlige kontakten med kollegaer.

Er det noen lyspunkter for LIS i indremedisin med epidemien og beredskap på sykehuset?
Det har også vært flere positive utslag som følge av COVID-19-pandemien på norske sykehus. Sykehusene har fått god trening i å ta imot luftsmittepasienter. Helsepersonell har trent på å håndtere flere akutt syke, samtidig som å forholde seg til alle smittevernregler slik at vi på kort varsel vil være i stand til å håndtere økt sykdomspress i befolkningen.

Den digitale omstillingen på norske sykehus har også skutt fart, og det er lett å tenke at COVID-19-pandemien har fremskyndet en omstilling som ville tatt mye lengre tid under normale forhold. Insentivet manglet før COVID-19-pandemien, men ved flere sykehus gikk man raskt i gang med løsninger der klinikere kunne få tilgang til kliniske systemer utenfor sykehuset på en sikker måte, slik at man fortsatt kunne jobbe med henvisninger og vurderinger hjemmefra. Omstillingen har også medført effektivisering av møter og bedre bruk av digitale møteplattformer, hvor man sparer tid og krefter som heller kan brukes i klinikken og på hands-on tid til pasienter. Forhåpentligvis kan mye av lærdommen vi har fått under COVID-19-pandemien, tas med videre. Ikke minst at internundervisningen for oss LIS-leger i indremedisin er en viktig sosial arena og kilde til viktig faglig påfyll i en hektisk hverdag.

Flinke kommende kolleger!

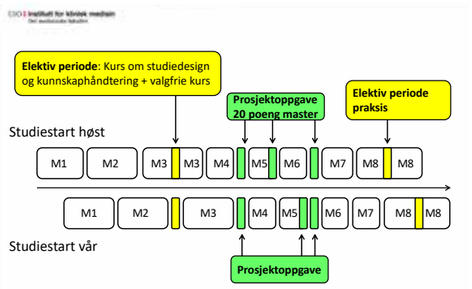
Det er med stor glede og stolthet vi i dette nummer av Indremedisineren presenterer en bukett av oppgaver skrevet av våre flinke studenter og kommende kolleger. I juni 2020 skulle disse studentene hatt såkalt «fordypningspraksis» i siste studieår (Modul 8). På grunn av den totalt uventete Covid-19 situasjon måtte denne avlyses – og studentene fikk i stedet oppdraget med å skrive en oppgave om akkurat Covid-19/SARS-CoV-2. Resultatet ble oppsiktsvekkende bra, og både oppgavene og oppgaveskriverne fortjener oppmerksomhet fra landets indremedisinere, og fra de som skal ansette LIS1 leger nå!

Knut E. A. Lundin, professor, dr.med., Utdanningsleder, Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Knut Lundin

Hva er så «fordypningspraksis»? Det er neppe mange av Indremedisinerens faste lesere som har opplevd dette. Medisinstudiet i Oslo har lang tradisjon med innovative studieplaner. I Oslo96 innførte man under Per Brodals ledelse en banebrytende, totalintegrert studieplan basert på Problem Basert Læring (PBL). Karakterer ble avskaffet, og studentene lærte basalfag og kliniske fag hånd i hånd. Etterhvert oppfattet mange problemer med denne planen, ikke minst var det en viss mangel på struktur og en tydelig tendens til at enkelte fag ekspanderte uhensiktsmessig. Dette tok dekanatet i perioden 2010-2018 med Dekan Frode Vartdal og Studiedekan Ingrid Os fatt i og satte i gang en omfattende revisjon av studiet.

En prosjektgruppe under ledelse av Jan Frich (som kjent nå vise adm i Helse Sør-Øst) ble nedsatt i 2012, en ny studieplan ble vedtatt i 2013 og satt ut i livet i 2014; derav navnet Oslo 2014. Neppe tilfeldig at det falt sammen med 200 års jubileet til Det medisinske fakultet – et moment som er blitt brukt i kritikk av studieplanen fra enkelte studenters side. I den nye studieplanen er det en rekke nye momenter, kort oppsummert:



- Basalfagene ble flyttet til de to første årene, dvs Modul 1 og Modul 2. men til forskjell fra «gamle dager» sendes studentene ut i klinisk allmennpraksis allerede første måned på studiet. Og en klinisk forankring av basalfag sikres også gjennom flere kliniske forelesninger i disse to årene, som avsluttes med en 6 ukers lang propedeutikkblokk der studentene lærer klinisk undersøkelse og kommunikasjon.
- De store kliniske fagene er samlet i Modul 3 (tredje studieår) og Modul 8 (siste og sjette studieår). Modul 4, 5, 6 og 7 er alle på ½ år og inneholder nevrologi, ØNH, øye, psykiatri, farmakologi, gyn/obst, pediatri, og så Modul 7 med 6 ukers allmennpraksis og 6 ukers sykehuspraksis.
- Innføring av Læringsutbytter i alle fag – ingen snakker lenger om pensum, men om tilegnete kompetanser etter fullført læring.
- Presis dimensjonering i alle fag, der en undervisningsuke på 20 timer maksimalt kan inneholde 8 timer forelesning og minst 12 timer studentaktiviserende undervisning med pasientnære smågrupper, seminarer, klinikker og kurs.
- Utarbeidelse av presis ferdighetsliste med ca. 100 sentrale ferdigheter som skal beherskes, mange av dem skal kunne utføres selvstendig korrekt uten hjelp.
- En gjennomgang av alle eksamener, der det legges ned mye arbeid i å måle hvordan studentene faktisk presterer.
- Valgfrie emner i Modul 3, fire uker kursing med tema fra litteraturstudier, dyreeksperimenter, global helse, kreftforskning etc.
- En prosjektoppgave som tilsvarer en liten masteroppgave på 20 vekttall.
- En valgfri, klinisk periode midt i Modul 8 der studentene arbeider mer eller mindre som LIS.
- Gjeninnføring av graderte karakterer (skala A-F) i skriftlige eksamener – til store protester fra studentene.

Er så alt bra? Nei, det ville være helt feil å hevde. Studentene etterlyser, med rette, mer individuell tilbakemelding og vurdering av enkeltprestasjoner – ikke ulikt det som nå utvikles i LIS-utdanningen. De etterlyser også, med rette, at deres forslag til forbedringer blir vurdert nøyere, og at de i større grad får delta i den kontinuerlige utviklingen av studiet.

Covid-19 ble kastet på oss som resten av samfunnet. Fra den ene dagen til den andre ble studentene sendt hjem i mars 2020, og man utviklet med hurtigtogsfart digitale løsninger, slik at studiet kunne fortsette. Faktisk var medisinstudiet det som raskest gikk over til heldigital plattform. Høsten 2020 er det faktisk kun under pasientnær smågruppeundervisning, journalopptak og ferdighetstrening at studentene kommer til sykehusene. Ingen ønskesituasjon, og man skal ikke legge skjul på at samarbeidet mellom klinikk og undervisning ofte settes på prøve! Allikevel føler vi oss helt sikre på at studentene fra Oslo holder mål, og vel så det.

I denne situasjonen tok altså våre studenter utfordringen og skrev en egen oppgave om Covid-19. Resultatet av 11 av disse oppgavene er verdt å lese i dette nummer av Indremedisineren. Ta vel i mot våre kommende kolleger!

Samfunnshelsemessige effekter av koronanedstengningen

Da Covid-19 ankom Norge ble en rekke tiltak innført på kort tid for å redusere spredning. Hele befolkningen merket tiltakene, men noen samfunngrupper ble mer berørt enn andre. Det har vært mye fokus på de positive effektene av tiltakene, men hvilke negative konsekvenser har nedsteningen av Norge hatt? Og hvordan vil seneffektene se ut? Det har så langt ikke vært mye forskning på seneffekter av bl.a. isolasjon pga. pandemier, men det som foreligger tyder på at slike tiltak kan ha stor påvirkning på helse, både fysisk og psykisk, for mange grupperinger i samfunnet.

Karoline Dybevold Hesle, stud. med., Universitetet i Oslo

1 Nedstengningen

26. februar 2020 ble Norge rammet av første tilfelle med påvist Covid-19 smitte (1). Ingen hadde da sett for seg hvilke drastiske og krevende tiltak som ville bli igangsatt for å bremse smitten av det nye viruset. Det startet i mars med permitteringer og hjemmekontor, videre med stenging av barnehager, skoler og universiteter. Treningssentre, restauranter, frisører og fysioterapeuter m.fl. måtte lukke dørene. Regler om å holde to meters avstand og gruppestørrelsesbegrensning på fem personer ble innført.

I løpet av en måned innførte Norge de strengeste og mest omfattende tiltakene etter krigen. Tiltakene reduserte smitten av koronaviruset, men det er et åpent spørsmål hvilke samfunnshelseproblemer nedstengingen vil kunne føre til. I denne artikkelen diskuteres samfunnshelsemessige utfordringer som viste seg fra midten av mars til slutten av april, i tillegg til refleksjoner om mulige langtidseffekter.

2 Karantene/isolasjon

Isolasjon i form av hjemmekarantene var et av tiltakene som ble igangsatt tidlig for å hindre videre spredning av smitte. Det har vært mye usikkerhet rundt hvordan to uker i hjemmet vil kunne påvirke individet, hvilket bl.a. kan være en psykisk påkjenning (2).

I en fersk samlestudie fra The Lancet, hvor 24 tidligere studier ble gjennomgått, kom det frem at karantene i mer enn ti dager kan ha sammenheng med dårlig psykisk helse (3). Personer rapporterte om negative psykiske effekter som frykt, søvnløshet, skyldfølelse, symptomer på posttraumatisk stress, sinne og forvirring. Utløsende faktorer var blant annet frykt for smitte, frustrasjon, kjedsomhet, lengre karantenetid, manglende forsyninger, finansielle tap og stigma.

Professor Dag O. Hessen uttalte at isolasjon innebærer å være avskjermet fra det typiske menneskelige: tilhørighet (4). Det gir på sikt depresjon hos normale mennesker – alle mennesker har behov for en viss sosial kontakt. En slik avsondring gir underskudd på de sentrale sosiale hormonene, eksempelvis dopamin, oksytocin og serotonin. Bl.a. vil opplevelsen av tidsaspektet i isolasjon variere veldig. Noen tåler knapt en time alene, andre takler lenger tids isolasjon fint.

3 Samfunnshelseaspekter

3.1 Familier

En tidlig bekymring var hvordan stengte skoler og barnehager ville påvirke mennesker som utsettes for vold i hjemmet (5). Tiltakene gjorde at de fleste familier har måttet leve tettere på hverandre enn vanlig (6) (7). Dette antas å kunne øke stressnivået for mange. Samtidig har mange familier vært rammet av permitteringer, hvilket gir økonomisk usikkerhet og kan føre til ytterligere økt stressnivå. Totalt er dette faktorer som trolig kan føre til mer krangling og vold, samt økt rusbruk.

Karoline Dybevold Hesle

Nedgangen i antallet henvendelser på Vold- og overgrepslinjen innebærer ikke nødvendigvis en reell nedgang i vold og overgrep. Det fryktes at dette kan ha sammenheng med mer samværstid mellom de

Økt konfliknivå og økt bruk av rusmidler har vært et gjennomgående tema hos alarmtelefonen for barn og unge. De har hatt en 100% økning på antall henvendelser fra midten av mars.

voldsutsatte og voldsutøveren og at det dermed ikke er rom til å ta kontakt. Alarmtelefonen for barn og ungdom har derimot hatt en 100% økning i antall henvendelser fra midten av mars (8). Gjentagende temaer var økt konfliktnivå og økt bruk av rusmidler i hjemmet.

Samtidig som Alarmtelefonen fikk flere henvendelser, sank antallet varslinger til barnevernet. Denne bekymringsverdige utviklingen har trolig sammenheng med redusert kontakt med uavhengige tredjeparter, og påfølgende redusert oppfølgning.

Da Kina slapp opp sine strengeste tiltak, ble det rapportert inn en dobling av vold i nære relasjoner, i etterkant av at mange hadde vært isolerte og i karantene med en voldsutøver. Dette er erfaringsmessig også et fenomen man ser i Norge etter ferier, hvor pågangen på hjelpetjenester fra voldsutsatte personer øker.

3.2 De eldre

Også de eldre ble hardt rammet av koronatiltakene. Innføring av besøksforbud, et tiltak som var ment å vare i noen uker, varte i mange måneder (9).

Ifølge SSB er det ca. 40 000 mennesker som bor på sykehjem i Norge, hvilket betyr at 40 000 eldre mennesker lenge har vært isolert fra omverdenen og sine familier (10). Hvordan påvirker dette, og fører det til ensomhet?

I tillegg til sykehjemsbeboere er det også mange hjemmeboende eldre, som av regjeringen ble oppfordret til å holde seg innendørs. Helsemyndighetene frarådet at besøkstjenester skulle dra på hjemmebesøk, pga. faren for smittespredning til en sårbar gruppe (11). Besøkstjenestene har forsøkt å ha jevnlig telefonkontakt med sine brukere for å kompensere for dette.

Besøksforbud og isolasjon ble anbefalt for å minske risikoen for spredning av Covid-19 til en sårbar gruppe. Ensomhet er baksiden av medaljen for mange eldre.

Ensomheten blir fort spesielt tydelig for eldre, da mange ikke er aktive på sosiale medier og heller ikke er vant til å ha annen elektronisk kontakt med omverdenen (12).

3.3 Psykiatriske pasienter

Også psykiatrien har blitt hardt rammet av Covid-19. Smittede pasienter ble utskrevet, og psykiatriske avdelinger ble stengt (13). Plutselig stod mange psykiatriske pasienter uten et tilstrekkelig tilbud og måtte flytte hjem igjen. Pasienter oppga at de skulle ha telefonkontakt med behandlere, men følte at systemet ikke fungerte og at de stod på bar bakke uten å ha noen å kontakte i helsetjenesten.

I Norge er det mange mennesker som sliter med angst og frykt uavhengig av koronasituasjonen (14). I en krisesituasjon som Covid-19 kan symptomtrykket på psykiske lidelser øke og medføre større sårbarhet. Selvmordsproblematikk og psykoseutvikling kan trigges av mange mediaoppslag og store endringer i både arbeids- og hverdagsliv. Når de vante sosiale ritualene forsvinner, alt fra personkontakt til hverdagens rutiner, er det lett å bli mer passiv til tilværelsen. En slik passitivitet kan eskalere fort, og kan for enkelte ha store negative konsekvenser både fysisk og psykisk, ifølge psykolog Peder Kjøs (12).

Mental helses kontakttelefon er blant hjelpetelefonene som har merket en stor økning i antall telefoner under koronaepidemien. De fleste som ringer bor alene og kontakter dem på grunn av lette psykiske lidelser, angst og depresjon, samt selvmords- og tvangstanker.

3.4 Rusmisbrukere

En gruppe som ofte blir glemt, men som ikke må glemmes, er rusmisbrukere. Personer som lider av stoffmisbruk er svært sårbare, og mange har lavstandard boforhold eller er bostedsløse. Tidligere har de kunnet benytte natthjem og mottakssenter, men av smittevernhensyn har disse blitt stengt. Mange må derfor bo hos venner eller utendørs, hvilket gir økt risiko for smitte av både Covid-19 og andre sykdommer (15). Rusmisbrukere har også ofte

Krisesituasjoner som Covid-19 kan øke symptomtrykket på psykiske lidelser og medføre større sårbarhet.

andre kroniske sykdommer, hvilket øker risikoen for et alvorlig forløp ved Covid-19-smitte. Det foreligger også indikasjoner på at personer med pågående koronasykdom vil kunne ha økt risiko for å få overdose.

Førsteprioritet hos mennesker med en ruslidelse er å skaffe rusmidler, for å ikke bli syke av abstinenser (16). En følge av at rusbehovet setter andre behov som kosthold og hygiene til side, er at smittefaren økes ytterligere.

En annen konsekvens av koronatiltakene er folketomme gater, som har ført til redusert inntekt for gatemagasinselgerne. Rusmiddeltilgangen gikk også ned, som resultat av stengte grenser. Dette førte til høyere priser med påfølgende økning i abstinenser, samt mer aggressivitet og vold i rusmiljøet.

4 Konklusjon

Tiltakene som ble igangsatt for å hindre videre spredning av Covid-19 har hatt mange og ulike konsekvenser for alle samfunnsgrupper. Så store omveltninger i samfunnet på så kort tid har hatt stor innvirkning på hverdagen til de aller fleste. Det er mange som lurer på hvordan veien tilbake til et «normalt» samfunn vil bli og hvor lang tid vil det ta. Dette er spørsmål som ingen per dags dato kan svare på, hvilket skaper en usikkerhet i samfunnet. Hvordan usikkerheten befolkningen har følt på over tid vil påvirke på lang sikt, og hvilke senvirkninger koronatiltakene vil forårsake, vet vi ennå ikke.

I tiden fremover vil det være svært viktig med god og bred forskning for å kunne analysere virkningene og skadevirkningene tiltakene har medført. Det vil videre være viktig å kunne vurdere mulige følger av tiltakene, for å gjøre samfunnet i stand til å kunne innta en føre-var holdning.

Denne oppgaven viser bare en liten del av alle endringene den norske befolkningen har gjennomgått og noen av problemene knyttet til dem. Vi må bruke tiden fremover til å lære så mye som mulig om følgene av avgjørelsene som ble tatt og, ikke minst, hvilke som kunne/burde vært annerledes. En slik gjennomgang vil gjøre samfunnet bedre rustet til neste gang vi står ovenfor en liknende situasjon.

Litteraturliste:

1. Tidslinje: De viktigste hendelsene i utviklingen av koronaviruset [Internett]. [sitert 10. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://www.dagsavisen.no/nyheter/innenriks/de-viktigste-hendelsene-i-utviklingen-av-koronaviruset-globalt-og-i-norge-1.1687132
2. Intensivoverlege bekymret for folk i isolasjon: De kan utvikle alvorlig sykdom uten å si ifra [Internett]. [sitert 10. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://www.aftenposten.no/norge/i/awoG4O/intensivoverlege-bekymret-for-folk-i-isolasjon-de-kan-utvikle-alvorlig-sykdom-uten-aa-si-ifra
3. Hva gjør karantene med folks psyke? [Internett]. [sitert 12. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://forskning.no/sykdommer/hva-gjor-karantene-med-folks-psyke/1653632
4. Isolat: Hva skjer med oss når vi tvinges ut av flokken? [Internett]. [sitert 10. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://sykepleien.no/2018/05/isolat-hva-skjer-med-oss-nar-vi-tvinges-ut-av-flokken
5. Bekymret for vold i norske hjem under corona-pandemien – VG [Internett]. [sitert 10. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://www.vg.no/nyheter/innenriks/i/6jAkq3/bekymret-for-vold-i-norske-hjem-under-coronapandemien
6. Frykter mer familievold – politiet ber folk melde fra [Internett]. [sitert 10. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://www.aftenbladet.no/article/sa-dO2XvJ.html
7. Korona: Informasjon og råd til barn og unge i en sårbar livssituasjon [Internett]. NKVTS. [sitert 10. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://www.nkvts.no/aktuelt/korona-informasjon-og-rad-til-barn-og-unge-i-en-sarbar-livssituasjon/
8. Jørnholt M. Dobbelt så mange barn og unge kontakter alarmtelefon [Internett]. NRK. 2020 [sitert 10. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://www.nrk.no/norge/dobbelt-sa-mange-barn-og-unge-kontakter-alarmtelefon-1.14979882
9. Sykehjemmene isoleres: Pårørende skal holde seg hjemme [Internett]. [sitert 10. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://www.aftenposten.no/norge/i/504wrO/sykehjemmene-isoleres-paaroerende-skal-holde-seg-hjemme
10. 2019-06-24 [Internett]. ssb.no. [sitert 10. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://www.ssb.no/helse/statistikker/pleie/aar/2019-06-24
11. Skrede LI. – Nå er det mange isolerte eldre som trenger oss [Internett]. smp.no. 2020 [sitert 10. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://www.smp.no/nyheter/2020/03/20/%E2%80%93-N%C3%A5-er-det-mange-isolerte-eldre-som-trenger-oss-21391117.ece
12. – Ja, jeg er bekymret for folk - Oslo [Internett]. [sitert 10. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://www.dagsavisen.no/oslo/ja-jeg-er-bekymret-for-folk-1.1682268
13. Koronasmittet psykiatrisk pasient ble sendt hjem: – Føler meg ikke tatt vare på - Innenriks [Internett]. [sitert 10. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://www.dagsavisen.no/nyheter/innenriks/koronasmittet-psykiatrisk-pasient-ble-sendt-hjem-foler-meg-ikke-tatt-vare-pa-1.1683085
14. Psykiske lidelser, rusmiddelproblemer og avhengighet - Helsedirektoratet [Internett]. [sitert 10. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/koronavirus/psykiske-lidelser-rusmiddel-problemer-og-avhengighet
15. Tønset M. Rusmiljøets koronakrise [Internett]. midtnorskdebatt.no. 2020 [sitert 10. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://www.midtnorskdebatt.no/meninger/ordetfritt/2020/04/01/Rusmilj%C3%B8ets-koronakrise-21484556.ece
16. Etterlyser tiltak for rusmisbrukere: – Nytter ikke å sette dem i karantene [Internett]. [sitert 10. juni 2020]. Tilgjengelig på: https://www.vg.no/i/jdAbJA

Mitt møte med covid-19 på sykehus: organisering, symptomer, diagnostikk og behandling

Helt fersk i legerollen møtte jeg i mars et sykehus i beredskap, samt en sykdom med potensielt svært alvorlig forløp vi visste lite om. Overalt ble det publisert forskning på covid-19, av ulik kvalitet. Det var, og er fortsatt utfordrende tider for helsevesenet. Mitt møte med covid-19 har gitt meg erfaringer jeg vil ta med meg videre i min fremtidige legekarriere.

Ane Vallner, stud.med., Universitetet i Oslo

Ane Vallner

Bakgrunn

I dag står verden ovenfor en pandemi med mange ubesvarte spørsmål. Vi vet at covid-19 kan gi alvorlig pneumoni med utbredte mattglassfortetninger på røntgen thorax (1,2). Lymfopeni, elevert CRP, ferritin, d-dimer og LD er assosiert med dårligere prognose (2). Norge er et av landene som deltar i WHO sin internasjonale solidarity clinical trial, som skal undersøke effekt av ulike antivirale medikamenter (3). Det er en enorm publisering av litteratur om covid-19. Alle kommunikasjons-plattformer inkludert akademiske institusjoner har ofte mislyktes å formidle resultater av studiene på en god måte. Man har et for høyt fokus på enkeltstudier uten å se dem i kontekst med andre studier, man legger for stor vekt på relativ effekt, og man formidler resultater fra uferdige studier (4). Et godt eksempel på dette er en artikkel publisert i The Lancet som uttrykte at hydroksyklo-rokin ikke har effekt mot covid-19, og dermed ble medikamentet fjernet fra WHO studien (5, 3). Etter kun få dager ble artikkelen trukket tilbake, og hydroksyklorokin påny gjeninnsatt i studien (6, 3). Dette viser hvor store konsekvensene kan bli når uferdig litteratur publiseres for raskt. Det er stor fare for at formidling av feil-informasjon fører til skade. I slutten av mars var antall innleggelser med covid-19 i norske sykehus på topp (2). Helsevesenet sto ovenfor et stort pasienttrykk med alvorlig syke, og var nødt til å organisere seg på nytt for å håndtere pandemien og hindre videre smittespredning.

Symptomer	
Feber	
Hoste	
Sår hals	
Tungpust	
Myalgi	
Diaré	
Magesmerter	
Hodepine	
Annet	

Figur 1: Utdrag av Dips-mal brukt som dokumentasjon av pasienter med covid-19. Her krysset man daglig av hvilke symptomer pasienten hadde. På den måten kunne man følge pasientens endring i klinikk på en oversiktlig måte.

I mars begynte jeg som medisin-student med lisens på en infeksjons-avdeling. I dette innlegget beskriver jeg mitt møte med covid-19, mine erfaringer og hva jeg har lært av dette.

Mine erfaringer

Jeg møtte et sykehus i bered-skap; adgangskontroll av ansatte, obligatorisk smittevernsopplæring og sjekklister ved pasientinnleggelser. Ved covid-19 mistanke ble pasientene lagt direkte på infeksjons-avdelingen. Infeksjonsavdelingen var nærmest gjort om til et akuttmottak. Det var opprettet egne mottaksteam som kun tok i mot pasienter med mistenkt covid-19. Etter mottak ble pasientene fulgt opp av leger tilknyttet infeksjonsavdelingen. Det var i tillegg overleger innenfor hvert fagområde man kunne konferere med når det gjaldt pasienter med mistenkt eller påvist covid-19.

Klinisk undersøkelse, vitalia, biokjemi inkludert arteriell blodgass og bildediagnostikk av thorax sto sentralt i diagnostikken og oppfølgingen av covid-19. Det var utarbeidet behandlingsplaner som innebar hvordan man skulle håndtere pasientene. Her var det for eksempel beskrevet helt konkret når man skulle ta kontakt med anestesi for vurdering av respirasjonsstøtte og overflytting av pasienten til et høyere behandlingsnivå. Alle fikk laminert behandlingsplan i lommeformat. Det var opprettet egen blodprøve-pakke i Dips, som inneholdt generell biokjemi, samt biokjemien som kunne tyde på forverring av prognose (bla ferritin, d-dimer, LD). Det var utarbeidet en mal i Dips for dokumentasjon av pasienter med covid-19. I malen skulle man som behandlende lege daglig fylle ut hvilken sykdomsdag pasienten var på, krysse av for hvilke symptomer pasienten hadde, fylle ut verdiene av arteriell blodgass, samt hvilke medikamentell behandling pasienten fikk.

Vitalparametre monitoreres: NEWS – alle pasienter (vurder hyppighet ut fra klinikk)
→SpO2, BT, RF, HR, laktat, PaO2, diurese, qSOFA

Klinisk vurdering av:

A) Lungefunn
B) Risiko for DVT, LE, DIC
C) Hjertesvikt
D) Nyrefunksjon
E) Leverfunksjon
F) Hemodynamikk

Laboratorieprøver:

A) Hematologi; Hb, leukocytter inkl diff (lymfopeni, CD4, CD8), Trc
B) Biokjemi; nyre (kreatinin, karbamid), lever (ASAT, ALAT, GGT, bilirubin, LD, ALP), elektrolytter, urinsyre
C) Protein; CRP, prokalsitonin, ferritin, albumin
D) Koagulasjon, D-dimer, INR
E) Troponiner, pro-BNP, CK
F) IgG

Figur 2: Utdrag av behandlingsplan, «lommeformat». Dette var del av den daglige oppfølgingen av pasienter med covid-19. Endring i labprøver markert i rødt kan tyde på forverring av sykdom. Figurene er godkjent for bruk av aktuell avdeling

De aller fleste pasientene med covid-19 jeg har vært i kontakt med ble innlagt grunnet hypoksemi, dyspné, feber og betydelig redusert allmenntilstand. Noen få ble intubert umiddelbart etter innkomst. Noen av pasientene ble raskt dårlige, klinikken kunne endre seg i løpet av få timer. Av den grunn ble puls, blodtrykk, respirasjonsfrekvens og oksygen-metning kontinuerlig overvåket. Pasientene fikk støttebehandling i form av væske, antikoagulasjon og febernedsettende. Mange fikk antibiotika for å dekke en mulig bakteriell superinfeksjon. Da WHO studien startet opp var det denne som var utgangspunkt for antiviral behandling.

Diskusjon

Arbeidet med covid-19 har vært en bratt læringskurve. Noe som påvirket meg i aller høyeste grad, var hvor dårlig noen av pasientene ble, og hvor raskt de fallerte. Jeg fryktet hvordan dette skulle utvikle seg. Noe som likevel gjorde det trygt var gode smittevernsrutiner, klare behandlingsplaner, et svært godt sosialt og faglig arbeidsmiljø og et høyt tverrfaglig samarbeid. Sykehuset ga tydelig informasjon, de sørget for nøye opplæring av smittevernsrutiner og hadde økt bemanningen. Jeg mener dette har vært viktige faktorer for at pasient-behandlingen- og sikkerheten ikke ble redusert. I tillegg medførte det for meg god og trygg opplæring.

Behandlingsplanen, Dips malene og blodprøvepakken gjorde at man kunne følge opp pasientene tett - viktige undersøkelser ble ikke glemt. Jeg opplevde at dette er noe man trenger i uavklarte situasjoner der man har liten erfaring med en sykdom. Disse hjelpemidlene gjorde at noe av oppfølgingen ble automati-sert, og på den måten er man rustet til å håndtere store pasientmengder i fremtiden. Blodprøvepakken testet bredt, det medførte at det i noen tilfeller oppsto prøvesvar med ukjent betydning, dette har fått meg til å være bevisst på prøvene jeg rekvirerer.

Deltakelse i WHO studien gjorde at man fikk oversikt over antiviral behandling. Jeg har sett hvor viktig det er at udokumentert medikamentell behandling gis som en del av en studie, ellers blir det eksperimentelt, og dette kan være farlig. Mange pasienter mottok antibiotikabehandling uten at man var sikre på at det forelå en bakteriell superinfeksjon. Likevel var man tidlig ute med å evaluere forbruket, og i dag får langt færre antibiotika-behandling.

Det har under hele min periode vært høy faglig kvalitet på arbeidet som har blitt utført på sykehuset, både klinisk og administrativt. Alt arbeid har blitt evaluert daglig og man har holdt seg oppdatert på ny litteratur. Med den enorme publiseringen av litteratur daglig, samt flere tilfeller av for raske formidlinger og slutninger av studier har jeg lært hvor viktig det er å være kritisk og ydmyk ovenfor nye sykdommer og ny kunnskap. Det å jobbe tett med pasienter deltagende i klinisk studie, være med å behandle en ny sykdom, og å kunne følge kunnskapsutviklingen rundt covid-19 har virkelig inspirert meg til å jobbe videre i klinikken, og med videre forskning.

Referanser:

1. Folkehelseinstituttet. Fakta om covid-19-utbruddet 2020
2. Coronavirus disease 2019 (Covid-19): Epidemiology, virolgy, clinical features, diagnosis, and prevention
3. Organization WH. «Solidarity»clinical trial for COVID-19 treatments World Health Organization2020
4. Schwitzer Gary. Communicating Science in the Time of a Pandemic.
5. Mandeep R Mehra SSD, Frank Ruschitzka. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multi-national registry analysis. The Lancet. 2020.
6. Mandeep R Mehra FR, Amit N Patel. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with og without a macrolide for treamtent of COVID-19: a multinational registry analysis 2020

Helsepersonells erfaringer med covid-19 fra sengepost og teststasjon

En ny norsk hverdag så dagens lys tidlig på våren 2020 som følge av covid-19 sitt inntog i landet. Tiltakene iverksatt torsdag 12. mars 2020 ble beskrevet som de mest inngripende tiltakene i fredstid. (1) Hvilke erfaringer kan vi ta med oss videre fra helsepersonell som har vært involvert i arbeidet med covid-19 fra utbruddets start?

Lisa Ye, stud. med., Universitetet i Oslo

Lisa Ye

I intervjuer mellom undertegnede og helsepersonell som jobbet på en egen sengepost for SARS-CoV-19-positive pasienter, beskrives erfaringen som *spennende og givende*, særlig det å arbeide med et nytt virus, men også *utfordrende og krevende* ettersom mye fremdeles var ukjent. Samtidig var de også *motivert* for å gjøre et så godt arbeid som mulig.

Stadig ny kunnskap

Stadig tilførsel av ny kunnskap er naturlig i en pågående pandemi, og kan være en stressfaktor som vanskeliggjør arbeidet i en presset situasjon. Helsepersonell erfarte at de klassiske symptomene på smitte med SARS-CoV-2 ikke gjaldt alle smittede pasienter, og var derfor tidlig ute med blant annet å forberede seg på at eldre pasienter kunne presentere med atypiske symptomer, som for eksempel fall, akutt funksjonssvikt og delirium. (2) Tidlige forberedelser etter føre-var-prinsippet kan ha bidratt til at helsepersonell opplevde arbeidet som givende til tross for utfordringene knyttet til usikkerheten rundt viruset.

Bilde 1: Spesielt eldre kan ha nytte av digitale løsninger ved isolasjon på sykehus for å holde kontakten med pårørende. (Foto: Gettyimages)

Smittevernutstyr

Ansatte må føle seg trygge på jobb, og det er også viktig å beholde motivasjonen. Helsepersonell trekker frem følgende punkter: Å sikre tilstrekkelig og riktig smittevernutstyr, fastsette rutiner og prosedyrer, samt planlegge for annen samtidig virksomhet. Dette er viktige faktorer for at helsepersonalet skal klare et nytt «maratonløp» med annerledes drift.

Psykiske påkjenninger

Flere av helsepersonalet på covid-19-sengeposten var bekymret for påkjenningen en innleggelse skulle ha på pasientene. Et mulig tiltak er implementering av digitale løsninger for pasienter til å holde kontakten med pårørende, for eksempel videochat på mobil eller nettbrett, slik at dette er tilgjengelig for de som ønsker eller har behov. Spesielt eldre kan ha nytte av dette i en isolasjonssituasjon der fysisk besøk fra pårørende ikke er mulig.

Det er rapportert om en betydningsfull psykisk belastning på helsepersonell i andre land. (3) Helsepersonell som ble intervjuet har ikke opplevd dette i like stor grad, noe som kan skyldes at Norge ikke har vært like hardt rammet. Likevel ser man nytten i daglige debriefinger med ansatte og lavterskeltilbud for oppfølging som helsepersonell kan benytte seg av ved behov, spesielt om arbeidet ser ut til å bli langvarig.

Et annet interessant utfall av virusets effekt er at helsepersonell (inkludert undertegnede) opplever at venner og bekjente unngår dem i sosiale sammenkomster av frykt for smitte. Opplysning om den reelle smitterisikoen i omgang med helsepersonell er viktig for å unngå unødvendig utestenging, fordi både overdreven frykt og uforsiktig oppførsel med brudd på smittevernreglene medfører uheldige konsekvenser. Ved manglende, utilstrekkelig eller misledende informasjon, kan helsepersonell måtte oppleve en dobbel belastning – ved å være helsearbeider óg som privatperson.

Poliklinisk virksomhet

I kjølvannet av utbruddet har andre utfordringer i helsevesenet dukket opp. Midlertidig stans av poliklinisk virksomhet har ført til at mange pasienter nå står i kø for legetime med en ikke ubetydelig ventetid. Dette er en konsekvens av at fokuset har vært på det mest akutte, og er noe som er vanskelig å forutsi omfanget av.

Igjen kan digitale løsninger være nyttig ved å bidra til å forkorte ventetiden og begrense smitte, som for eksempel videokonsultasjoner der dette lar seg gjøre, men helt essensielt blir å sette inn helsepersonell som kan utføre konsultasjonene. Ved en ny smittebølge bør man vurdere andre muligheter før man igjen stanser driften, for eksempel screening av pasienter og implementering av smitteverntiltak.

Tidlig rekruttering av alternativ arbeidskraft

Bemanning i helsevesenet er sårbart i en pandemi, tydeliggjort da 1081 ansatte ved OUS ble satt i karantene ved utbruddets start i Norge. (4) Administrative utfordringer knyttet til bemanning er vanskelige å forberede seg på, og enda vanskeligere å gjøre noe med underveis. Oslo kommune var tidlig ute med å rekruttere studenter i helsefaglige studieretninger til å arbeide, blant annet på teststasjon, sykehjem og sykehus. Studenter kan ikke utføre alle typer arbeidsoppgaver som ferdig utdannet helsepersonell, men kan fungere som en avlasting eller buffer. Derfor er det viktig med tidlig rekruttering, men også fleksibilitet og sikring av gode arbeidsvilkår og avtaler, spesielt om behovet blir langvarig.

Bilde 2: Studenter kan fungere som en avlasting eller buffer ved krevende bemanningssituasjoner. Her fra en teststasjon for covid-19. (Foto: Privat)

Egne erfaringer fra teststasjon

Jeg jobbet selv i en tremåneders-periode på en teststasjon for covid-19. Mine erfaringer skiller seg fra de på sykehus som følge av at jeg møtte på en annen pasientgruppe, men felles er likevel pasientenes og den øvrige befolkningens holdning til covid-19 – *engstelighet og redsel*. Dette kan føre til at enkelte velger ikke å oppsøke helsevesenet, og kan være en av årsakene til nedgangen av henvendelser til teststasjonen i helgene, men utelukker ikke andre årsaker.

Media har også en stor påvirknings-kraft her; negativt ladde overskrifter knyttet til testing kan bidra til at folk gruer seg og heller velger å se det an enn å utsette seg for en ubehagelig test. Dette kan føre til at smittede personer enten intetanende fører viruset videre eller blir friske uten å vite sin egen status, noe som kan vanskeliggjøre smitteoppsporing, oppfølging og senere også kart-legging av immunisering.

Konklusjon

Et halvt år etter utbruddets start sitter vi igjen med en god del erfaring i håndteringen av dette verdenskjente viruset. Høyst trolig er det også andre kliniske erfaringer fra annet helsepersonell i helseinstitusjoner som intensivavdelinger, sykehjem, legevakt eller fastlegekontor som kan belyses. Likevel blir de erfaringene som helsepersonell på covid-19-sengepost og teststasjon har høstet den første perioden viktige å ta med seg videre i forberedelsen på en mulig ny – eller flere – smitte-bølger i tiden fremover. Norge har så langt heldigvis ikke vært rammet i like stor grad av covid-19 som andre land, men det er som ordtaket sier: «Flaks er et resultat av hardt arbeid og gode forberedelser.»

Referanser

1. Regjeringen.no. Omfattende tiltak for å bekjempe koronaviruset [pressemelding] (12.03.2020) [lest 20.05.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/no/aktuelt/nye-tiltak/id2693327/.
2. Neerland BE, Dobloug A, Nøre KG, Mikaelsen EE, Halsen A, Ahmed MV. COVID-19 in an elderly woman with acute functional decline. Tidsskr Nor Laegeforen. 2020;140(7).
3. Talevi D, Socci V, Carai M, Carnaghi G, Faleri S, Trebbi E, et al. Mental health outcomes of the CoViD-19 pandemic. Riv Psichiatr. 2020;55(3):137-44.
4. Oslo universitetssykehus. Krevende bemanningssituasjon: 14 smittede ansatte og 1081 i karantene [internett]. [oppdatert 15.03.2020; lest 08.06.2020]. Tilgjengelig fra: https://oslo-universitetssykehus.no/om-oss/nyheter/krevende-bemanningssituasjon-14-smittede-ansatte-og-1081-i-karantene.

COVID-19
Helsevesenets ulike perspektiver

Covid-19 tok verden med storm våren 2020. Alle deler av det norske helsevesenet sto ovenfor krevende utfordringer som måtte håndteres. Men hva skjedde egentlig i det norske helsevesenet da viruset kom til Norge? Her får du et innblikk i hvordan Covid-19 berørte en fastlege, en sykehuslege ved Norges største universitetssykehus og Helsedepartementsråden.

Lise Wessel Larsen, stud. med., Universitetet i Oslo

Lise Wessel Larsen

Bakgrunn

Covid-19 er et tidligere ukjent virus som har ført til enorme omveltninger over hele verden våren 2020. Norge har stått ovenfor store utfordringer i forbindelse med covid-19 pandemien. «I dag kommer den norske regjeringen med de sterkeste og mest inngripende tiltakene vi har hatt i Norge i fredstid» sa statsminister Erna Solberg 12. mars 2020 (Regjeringen, 2020). Hele samfunnet har vært påvirket av tiltakene, hvorav helsevesenet har stått ovenfor særlig krevende oppgaver. Derfor er det interessant å spørre: hvordan har covid-19-pandemien påvirket ulike deler av det norske helsevesenet?

Metode

For best å få frem hvordan covid-19 har påvirket ulike deler av helsevesenet, valgte jeg å gjennomføre et semistrukturert intervju av tre familiemedlemmer ansatt i ulike deler av helsevesenet. Én fastlege, én sykehus-/infeksjon-/intensivlege (trukket inn i beredskapsarbeidet ved sykehus) og Norges helsedepartementsråd ble intervjuet. Disse personene ble valgt for å belyse henholdsvis det allmennmedisinske perspektivet, sykehusperspektivet og det samfunnsmedisinske perspektivet. Målet var å få et innblikk i hvordan covid-19 har påvirket deres hverdag, og at de sammen presenterer bredden i hvordan covid-19 har påvirket Norges helsetjeneste.

Spørsmålsformuleringene ble valgt med tanke på å belyse respondentenes perspektiv på hvordan pandemien har påvirket deres arbeidshverdag. Respondentene ble spurt følgende: *Hvordan har hverdagen din endret seg etter at covid-19 kom til Norge? Hva har vært den største utfordringen for deg i forbindelse med covid-19?*

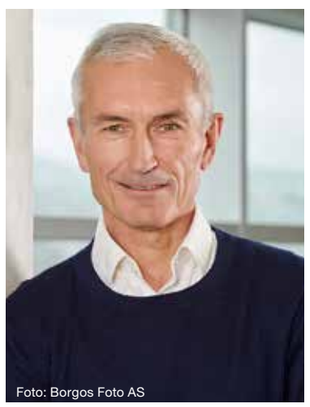


Foto: Borgos Foto AS

Det samfunnsmedisinske perspektivet

Bjørn-Inge Larsen, Departementsråd i Helse- og omsorgsdepartementet. Utdannet lege og siviløkonom, intervjuet per telefon 8. juni 2020.

I forbindelse med pandemien endret arbeidshverdagen min seg til i hovedsak bare å omhandle covid-19. Andre arbeidsoppgaver delegerte jeg til andre. Normalt har vi grundige beslutningsprosesser. Folkehelseinstituttet og Helsedirektoratet utreder sakene for departementet, hvor embetsverket i departementet gjør en ny vurdering og fremlegger sitt forslag for politisk ledelse. Deres konklusjoner fremmes for regjeringen. Disse grundige prosessene reduserer risikoen for å trekke feil beslutning.

Da det var mye smitte i Norge, måtte vi ta store beslutninger raskt. Alle fikk korte frister. Risikoen for å treffe feil beslutning blir da høyere, og muligheten for å treffe helt presise beslutninger svekkes. Dette opplever vi ofte i kriser.

En stor utfordring har vært å prøve å forstå hvordan denne epidemien arter seg og hva som skal til for å redusere smitten. En annen utfordring var at vi for første gang tok i bruk smittevernloven for å stenge ned samfunnet. Selv om vi har planer for beredskapssituasjoner og epidemier av alvorlige smittsomme sykdommer, har vi ikke brukt disse hjemlene på denne måten tidligere.

Jeg vil også trekke frem utfordringene ved at markeder som vi ellers tar for gitt, ikke fungerer som normalt og svikter eller truer med å svikte. Hele verden trengte mer smittevernutstyr enn produsentene kunne levere. Det samme skjer nå med vaksiner. Selv om Norge har sterk økonomi, er vi et lite marked for produsentene. Det har derfor vært viktig for oss å søke allianse med EU, som nå fungerer som en innkjøpsallianse.

Primærhelsetjenesten/det allmennmedisinske perspektivet

Kari W. Larsen, Spesialist i Allmennmedisin, intervjuet over videokonsultasjon 26.mai 2020

I mars endret arbeidshverdagen min seg ved at færre pasienter tok kontakt med fastlegekontoret, få pasienter møtte fysisk til time og de fleste konsultasjoner ble gjort over video. Tilnærmet alle henvendelser omhandlet koronaviruset. Min økonomiske situasjon ble usikker: med få pasienthenvendelser var det vanskelig å få økonomien til å gå rundt. Det var på den ene siden en rolig periode, og på den andre siden veldig kaotisk.

Den største utfordringen var den store omstillingen og endringene som kom så fort, samtidig som vi befant oss i en uoversiktlig situasjon. Det var vanskelig å holde seg oppdatert på retningslinjene, og det var vanskelig å søke på og finne frem til den informasjonen jeg trengte. I tillegg kom det mange spørsmål fra pasienter som jeg ikke visste svaret på. Det var krevende med rask omlegging av organisering og rutiner på kontoret.

Spesialisthelsetjenesten/sykehusperspektivet

Oona Borghild Dunlop, Spesialist i infeksjonssykdommer, overlege på akuttmedisinsk avdeling og nasjonalt behandlings- og kompetansesenter for CBRNE-medisin, intervjuet 27.mai 2020.

Da Covid-19 kom til Norge begynte jeg å arbeide fulltid i krisestaben og beredskapsledelsen ved Oslo Universitetssykehus. Der var en viktig oppgave å skrive den nye pandemiplanen. På Ullevål sykehus planla vi for 250 ekstra intensivpasienter og 220 ekstra medisinske pasienter. Vi lagde en plan for bruk av areal på sykehuset, samt omorganisering av personell og utstyr. Dette gjorde vi ved å lage kohorter (et område der alle pasientene feiler det samme, denne gangen covid-19), fordi det er personell- og utstyrsbesparende. Noe av utfordringen var å planlegge bemanning og sørge for tilstrekkelig kompetanse.

Den største utfordringen var å bidra med råd når sykehuset skulle ta store beslutninger som å stenge ned sykehusvirksomhet, eksempelvis øyeavdelingen ved Ullevål sykehus. Vi er vant til å være kunnskapsbaserte, men her eksisterte ikke kunnskap. Det var viktig at det ikke skulle gå unødvendig liv eller helse tapt, og samtidig ikke utsette personell for unødig risiko.
En annen stor utfordring var informasjonsflyt. Vi brukte internett, intranett, SMS, møter og informasjonsoverføring via linjeledelse, allikevel var det utfordrende å overføre informasjonen på en god måte.

Diskusjon

Hovedhensikten med oppgaven var å få et innblikk i hvordan covid-19 har påvirket ulike deler av det norske helsevesenet.

Alle de intervjuede opplevde store endringer i sin arbeidshverdag i forbindelse med at covid-19 kom til Norge. Fastlegen opplevde omorganisering av kontoret, overgang til hyppig bruk av videokonsultasjoner, samt færre pasienter som oppsøkte legen. Konsultasjonene handlet stort sett om covid-19. Sykehuslegen ble tatt ut av sitt vanlige arbeid og inn i beredskapsarbeid og organisering av sykehuset på heltid. De nye oppgavene omhandlet kun covid-19, og hvordan best håndtere og forberede seg på pandemien. Helsedepartementsråden gikk fra å ha god tid til å trekke beslutninger, til å måtte ta raske beslutninger basert på et usikkert grunnlag. Både sykehuslegen og helsedepartementsråden økte arbeidsmengden, mens fastlegen fikk redusert arbeidsmengde i den første perioden av koronapandemien. Alle tre fikk endret sin hverdag til å hovedsakelig omhandle covid-19.

De trekker alle frem rask omlegging til nye rutiner, arbeidsmåter og arbeidsoppgaver som krevende.

I tillegg opplevde både sykehuslegen og helsedepartementsråden at det å fatte raske beslutninger basert på lite kunnskap var uvant og vanskelig. Fastlegen fikk også mange henvendelser hun ikke kunne svare på. Alle trekker dermed fram at manglende kunnskap om covid-19 gjorde situasjonen utfordrende.

Regjeringen. (2020). Omfattende tiltak for å bekjempe koronaviruset. Retrieved from *https://www.regjeringen.no/no/aktuelt/nye-tiltak/id2693327/*

Historien gjentar seg selv: behandling av covid-19 med rekonvalesensplasma

Rekonvalesensplasma har nylig fått en renessanse som en mulig behandling av covid-19 med en tilsynelatende lav risiko for bivirkninger, men mye god klinisk forskning mangler fortsatt rundt feltet.

Audun Einarson Aarli, stud.med., Universitetet i Oslo

Audun Einarson Aarli

Nylig ble det publisert en kasuistikk i Tidsskriftet for Den norske legeforening om bruk av «rekonvalesensplasma» for behandling av covid-19 (1). Pasienten, som var en tidligere frisk mann i 70-årene, hadde et komplisert sykdomsforløp med flere intubasjoner på intensiv avdeling. På dag 31 testet pasienten fortsatt positivt for SARS-CoV-2, og det ble besluttet å transfundere rekonvalesensplasma. Påfølgende dager testet pasienten negativt for viruset, og han ble flyttet fra isolasjon ved dag 36. Ettersom pasienten hadde fått intensivbehandling både før og under transfusjonen, konkluderer artikkelen med at det er vanskelig å si med sikkerhet hvor stor betydning plasmainfusjonen hadde. Likevel sammenfaller vendepunktet i pasientens sykdomsforløp med bruken av rekonvalesensplasma.

Hva er rekonvalesensplasma?

Når en har gjennomgått en infeksjon med virus, vil kroppen produsere antistoffer mot dette viruset. Konsentrasjonen av antistoffer vil være høyest like etter en har blitt frisk, særlig i de første ukene etter. Blodbanker kan hente blod fra personer som har gjennomgått infeksjonen, og deretter dele blodet inn i sine ulike komponenter, blant dem plasma med immunoglobuliner. Plasmaet kan deretter gis som rekonvalesensplasma til pasienter som har en aktiv infeksjon for å gi en «passiv immunitet».

Bruk av rekonvalensensplasma er ingen ny idé. I prinsippet er dette det samme som når et nyfødt barn beskyttes av mors antistoffer gjennom morkaken, og klinisk ble passiv immunitet først tatt i bruk for difteri allerede på 1890-tallet. Senere skulle behandlingsprinsippet med passiv immunitet brukes med effekt som behandling ved andre sykdommer som meslinger, pneumokokkpneumoni, hepatitt A og B, samt polio (2). Behandlingen har også vist effekt ved infeksjoner som SARS (2003), som er forårsaket av det liknende viruset SARS-CoV-1 (3).

Med effekt ved liknende infeksjoner som SARS (2003), er det nærliggende å tenke at det også kan ha effekt mot dagens koronavirus. I USA har man inntil nå (medio august) brukt mer enn 60.000 enheter, men dessverre ikke i en kontekst av randomiserte studier (4). Den første publiserte randomiserte studien fra Wuhan ble terminert med bare halvparten av pasientene inkludert, dette grunnet at det ikke var flere pasienter og det ikke ble registrert nye smittetilfeller som kunne inkluderes i studien (5). Studien var lovende, men oppnådde derfor ikke primære endepunkter. Selv om effekten av behandling med rekonvalesensplasma ikke er godt nok dokumentert (6), fremstår det som en lovende behandling for covid-19, og flere randomiserte kontrollerte studier er i gang (7). Også i Norge er det godkjent en åpen randomisert kontrollert studie kalt «NORPLASMA COVID-19».

Foto 1: Bilde av rekonvalesensplasma-poser tappet fra pasienter med gjennomgått covid-19 infeksjon. E. K. Kristoffersen, Blodbanken (AIT) Haukeland universitetssjukehus

Foto 2 Bildet viser en pågående plasmaferese av en blodgiver hvor man henter ut plasma med gjennomgått covid-19 infeksjon. Bildet er hentet fra kommunikasjonsavdelingen, Haukeland universitetssjukehus.

NORPLASMA-studien har åpnet opp for at hittil 14 norske blodbanker har fått tillatelse fra Helsedirektoratet til å tappe og distribuere covid-19 rekonvalesensplasma. Helsedirektoratet har også åpnet opp for at pasienter utenom studier skal kunne få rekonvalesensplasma dersom de har, eller står i fare for å utvikle, en alvorlig livstruende sykdomsforløp med covid-19 (8).

Som med andre plasmatransfusjoner, ser man en liknende bivirkningsprofil ved transfusjon med rekonvalesensplasma. I tillegg til de allergiske reaksjonene, vil plasmatransfusjoner kunne gi andre bivirkninger som TACO (Transfusion associated cardiac overload) (9). Teoretisk kan man se for seg at eldre er særlig utsatt for dette. Resultater fra en sikkerhetsstudie fra USA med 20.000 inkluderte tyder likevel på at behandlingen er trygg (10).

Utbruddet med viruset SARS-CoV-2 har vist hvor lett en sykdom kan spre seg i samfunnet, og hvor godt tilrettelagt samfunnet vårt er for å tillate smitten. I den epidemiske situasjonen nå, er rekonvalesensplasma en interessant behandling. Jo flere som smittes av viruset, desto flere vil man kunne hente ut antistoffer mot SARS-CoV-2 fra. Selv om enkelte kasuistikker kan fremme rekonvalesensplasma som en mirakelmedisin, trengs det gode, kontrollerte kliniske studier for å konkludere effekt.

Referanser:

1. Hahn M, Huanca Condori, M.E., Totland, A., Kristoffersen, E.K., Hervig, T. Pasient med alvorlig COVID-19 behandlet med rekonvalesensplasma. Tidsskriftet for den Norske legeforening2020.
2. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020(5).
3. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, et al. The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis. The Journal of Infectious Diseases. 2014;211(1):80-90.
4. Clinic M. US Covid plasma https://www.uscovid-plasma.org: Mayo clinic; 2020 [cited 2020 11.08]. Available from: https://www.uscovidplasma.org.
5. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2020.
6. Roberts DJ, Miflin G, Estcourt L. Convalescent plasma for COVID-19: Back to the future. Transfusion Medicine. 2020;30(3):174-6.
7. Sheridan C. Convalescent serum lines up as first-choice treatment for coronavirus. Nature. 2020.
8. Helsedirektoratet. Informasjon om tilgang på rekonvalesentplasma for bruk ved behandling for covid-19 [Letter]. Helsedirektoratet; 2020 [cited 2020 10.08]. Available from: https://www.ous-research.no/files/norplasma/docs/Behandling/20_26131-1-Informasjon-rekonvalesentplasma_behandling_28408055_1_1.pdf.
9. Saadah NH, van Hout FMA, Schipperus MR, le Cessie S, Middelburg RA, Wiersum-Osselton JC, et al. Comparing transfusion reaction rates for various plasma types: a systematic review and meta-analysis/regression. Transfusion. 2017;57(9):2104-14.
10. Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, Senefeld JW, Bruno KA, Klassen SA, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. The Journal of Clinical Investigation. 2020;130(9).

Hvorfor er RAAS et potensielt angrepspunkt for behandling ved Covid-19-infeksjon?

Coronavirus bruker enzymet angiotensin converting enzyme 2 for å komme inn i målcellen. Eldre personer er utsatt for alvorlig coronavirus sykdom, og det ble tidlig i epidemien foreslått at blodtrykksmedisiner kunne gi øket risiko. Det er imidlertid ikke vist at RAAS-hemmere øker risikoen for smitte eller alvorlig infeksjon med Covid-19, de kan faktisk også ha gunstig effekt. Det anbefales å fortsette behandling med RAAS-hemmende medikamenter for godkjente indikasjoner.

Ida Ufsvatn Michelsen, stud. med., Universitetet i Oslo

Ida Ufsvatn Michelsen

Bakgrunn og problemstilling

SARS-CoV-2 (som gir sykdommen Covid-19) er et nytt coronavirus som først ble beskrevet i Wuhan, Kina. De tidligste rapportene om viruset kom i desember 2019, og i mars 2020 erklærte Verdens helseorganisasjon utbruddet for en pandemi. Det finnes flere andre typer coronavirus, men i dagligtale nå brukes gjerne uttrykket coronavirus eller Covid-19 som ekvivalent til SARS-CoV-2.

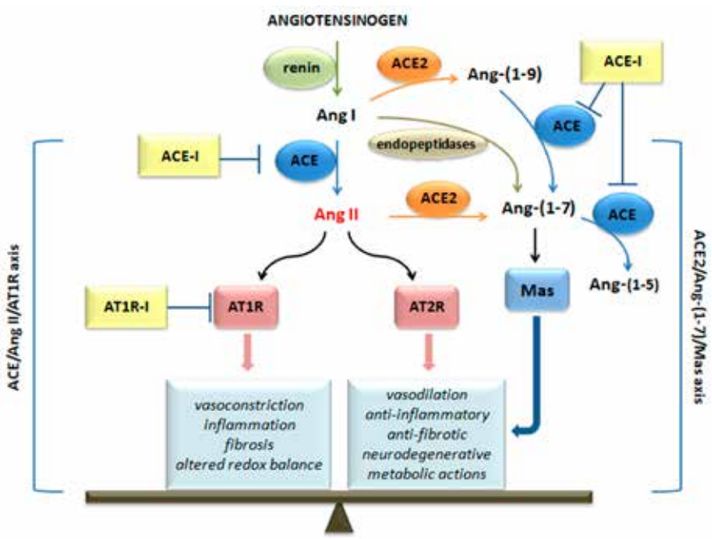
Mange av pasientene som får kritisk eller alvorlig infeksjon, har høy alder og komorbiditet som hjerte- og karsykdom og diabetes mellitus. Medikamenter som hemmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) brukes hyppig i disse pasientgruppene. Det ble en populær mening at bruk av RAAS-hemmere var assosiert med mer alvorlig sykdom med coronavirus smitte (1). Enkelte foreslo å seponere hemmere av RAAS hos pasienter med påvist Covid-19. Det har imidlertid dukket opp motstridene argumenter om at RAAS-hemmere kanskje kan bedre prognosen for disse pasientene (2). Jeg vil i denne teksten belyse temaet og forsøke å svare på hvorfor RAAS kan være et potensielt angrepspunkt for behandling av pasienter med Covid-19.

Teori

Renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

RAAS er et sofistikert nevroendokrint system (figur 1) som spiller en viktig rolle i reguleringen av blodtrykk, væske- og elektrolyttbalanse. RAAS aktiveres ved hypovolemi eller hypotensjon, og aktiveringen fører til vasokonstriksjon av arterioler, stimulering av tørstesenteret i hjernen og redusert utskillelse fra nyrene. Utskillelse av enzymet renin fra juxtaglomerulære celler i nyrene regnes som startskuddet for RAAS-aktivering.

Renin virker ved å spalte angiotensinogen til angiotensin I. Angiotensin I spaltes til angiotensin II ved hjelp av angiotensin-konverterende enzymer (ACE), som uttrykkes i flere organer. Dette er den klassiske reaksjonsveien i RAAS. Angiotensin II virker ved å binde seg til angiotensin II reseptor type 1 (AT1R) og type 2 (AT2R). Et viktig poeng er at AT1R vil ved aktivering blant annet gi en proinflammatorisk, profibrotisk og vasokonstrigerende effekt. Dette i motsetning til AT2R som ved aktivering kan gi en anti-inflammatorisk, anti-fibrotisk og vasodilaterende effekt (3).



Figur 1. Systematisk illustrasjon av RAAS og angrepspunkt for hemmende medikamenter.(3) (Gjengitt fra referanse nr 3)

ACE2 er en funksjonell homolog til ACE, men til forskjell fra ACE så konverterer ACE2 ikke angiotensin I til angiotensin II. ACE2 er ett av flere enzymer som konverterer angiotensin II videre til angiotensin-(1-7). Angiotensin-(1-7) er kjent for å ha organbeskyttende effekt og virker motsatt av angiotensin II (4). ACE2 kan derfor sies å være en negativ regulator av RAAS (5). Hos friske mennesker er det en dynamisk likevekt mellom de to reaksjonsveiene, det vil si en balanse mellom negative organeffekter og beskyttende organeffekter (6).

RAAS og lungeskade

ACE2 uttrykkes blant annet i lunger, hovedsakelig i type 2 alveolære epitelceller. I dyreforsøk har man sett at dyr som mangler ACE2 utvikle akutt lungeskade (ARDS) (3). Videre hevdes det at ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas (G-protein koblet reseptor) reaksjonsvei fungerer antagoniserende og reduserer skadelige prosesser som for eksempel pulmonal hypertensjon og fibrose (3, 7).

Sars-cov-2 og RAAS

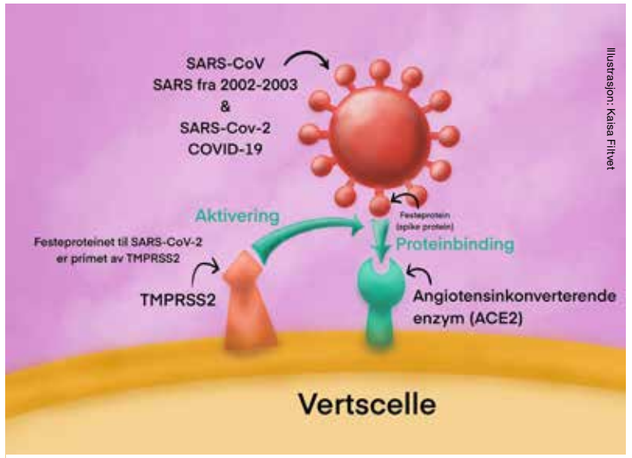
Etter SARS-utbruddet i 2002-2003 fant forskere at SARS-coronavirus bruker ACE2 som reseptor for å entre menneskeceller. SARS-coronavirus og SARS-CoV-2 har strukturelle likheter blant annet ved denne måten å entre menneskecellen på (figur 2) (4).

Coronavirus smittede pasienter har hyppig symptomer fra luftveiene. Lungene kan se ut til å være et hovedmål for viruset. ACE2 uttrykkes altså i organet som hyppigst affiseres av coronavirus og enzymet fasiliteter virusets entring av menneskeceller. I tillegg hevdes det at ACE2-aktivitet har en modulerende effekt på akutt lungeskade(7). Det har vært observert at pasienter som utvikler alvorlig eller kritisk sykdom med coronavirus smitte påfallende ofte har en eller flere komorbiditeter som ofte behandles med hemmere av RAAS.(4) Dermed kan RAAS ha en rolle ved SARS-CoV-2 smitte, med mulige konsekvenser ved samtidig bruk av RAAS-hemmere.

Diskusjon

Det ser ut til å foreligge to hovedhypoteser. Den ene hypotesen antyder at bruk av RAAS hemmende medikamenter øker risikoen for Covid-19 smitte, mens i den andre hypotesen presenteres det argumenter for at de samme medikamentene kan virke gunstig ved smitte med dette viruset.

Coronavirus er avhengig av membranbundet ACE2 for å entre celler. Størsteparten av enzymet er membranbundet i utgangspunktet, og kun en liten andel er fritt løselig. Enkelte dyreforsøk har vist en oppregulering av membranbundet ACE2 ved eksponering for RAAS-hemmere. Rent logisk kan man se for seg at en slik oppreulering vil kunne virke som et «springbrett» for virusets vei inn i kroppen. Teorien har flere svakheter. Først og fremst er ikke tilgjengelige studier entydige i om RAAS-hemmere faktisk gir en oppregulering av membranbundet ACE2. Noe som jo må sies å kunne være et premiss.(9) Når vi i tillegg vet at det aller meste av ACE2 allerede er membranbundet, er det usikkert hvor stor klinisk relevans en slik oppregulering egentlig vil kunne ha (4).



Figur 2. Både sars-cov og sars-cov-2 binder til ACE2 for å entre menneskecellen. (8)

Tallene fra store populasjoner viser unektelig at eldre og mennesker med systemsykdommer i hjerte og kar, oftere får alvorlig eller kritisk sykdom med Covid-19. Det er også allment kjent at eldre mennesker oftere har komorbiditeter og redusert immunforsvar (9). Assosiasjonen mellom RAAS hemming og økt risiko for Covid-19 sykdom kan derfor muligens representere en generell tendens på befolkningsbasis; nemlig at syke og eldre oftere blir syke med infeksjoner, og sykere av disse infeksjonene enn andre.

Rent biologisk er forholdene rundt øket eller redusert uttrykk av ACE2 på cellenes overflate, og følgelig nivå av angiotensin II, ikke helt avklart. Enkelte studier har vist lineær sammenheng mellom nivåer av angotensin II og akutt lungeskade (9). Oppregulering av membranbundet ACE2, som teoretisk sett vil føre til reduserte nivåer av angiotensin II, er antydet å kunne beskytte mot akutt lungeskade (9). Knock out mus med mangel på ACE2 utvikler mer alvorlig lungeskade enn kontrollmus i eksperimentell modell. Kunstig fremstilt ACE2 injisert i disse konck out musene ga også redusert grad av lungeskade. Reaksjonsveien med ACE2/angiotensin-(1-7)/Mas (G-protein koblet reseptor) kan virke vevsbeskyttende (10). Forsøket bekrefter at balanse mellom ACE- og ACE2-aktivitet ser ut til å være gunstig og at fravær av ACE2 kan være skadelig. Det er viktig å huske at RAAS-hemmere kun blokkerer ACE-reaksjonsvei, og ikke ACE2, derfor vil disse medikamentene ikke blokkere den beskyttende effekten av ACE2.

Det har videre vært hevdet at det skjer en nedregulering av ACE2 ved binding av coronavirus (9). Dette kan i såfall lede til økt nivå av angiotensin II og igjen bidra til økt lungeskade

Konklusjon

Det finnes foreløpig ikke tilstrekkelig evidens for at bruk av RAAS-hemmere øker risikoen for smitte eller alvorlig infeksjon med Covid-19. Det anbefales å fortsette behandling med RAAS-hemmende medikamenter for godkjente indikasjoner (2, 4, 5, 9, 11, 12). Enkelte dyreforsøk viser en sammenheng mellom fravær av ACE2 eller nivåer av angiotensin II og grad av lungeskade. Det antydes at hemming av ACE gir en overvekt av ACE2-aktivitet, noe som kan redusere lungeskade. Dette er fortsatt kontroversielle teorier og behøver mer forskning.

Litteratur

1. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. Circulation.141(20):1648-55.
2. Saavedra JM. Angiotensin receptor blockers and COVID-19. Pharmacological Research.156:104832.
3. D'Ardes D, Boccatonda A, Rossi I, Guagnano MT, Santilli F, Cipollone F, et al. COVID-19 and RAS: Unravelling an Unclear Relationship. Int J Mol Sci. 2020;21(8).
4. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. Hypertension. 2020;75(6):1382-5.
5. Rico-Mesa JS, White A, Anderson AS. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. Curr Cardiol Rep. 2020;22(5):31.
6. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. Emerging Microbes & Infections.9(1):757-60.
7. Li SR, Tang ZJ, Li ZH, Liu X. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.39(6):1021-6.
8. Filtvedt K. COVID19 binder til ACE2 for å entre menneskecellen 2020.
9. Kow CS, Zaidi STR, Hasan SS. Cardiovascular Disease and Use of Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19. American Journal of Cardiovascular Drugs.20(3):217-21.
10. Huang Z, Jiang Y, Chen J, Zhou Y. Inhibitors of the renin-angiotensin system: The potential role in the pathogenesis of COVID-19. Cardiology Journal.27(2):171-4.
11. Anonymous. EMA advice on renin-angiotensin system medicines during covid-19 pandemic. Drug & Therapeutics Bulletin.58(6):85.
12. de Abajo FJ, Rodriguez-Martin S, Lerma V, Mejia-Abril G, Aguilar M, Garcia-Luque A, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. Lancet (London, England). 395(10238):1705-14.

IL-6-antagonister mot covid-19

Alvorlig covid-19 skyldes ofte en dysregulert immunrespons med kraftig inflammasjon og cytokinproduksjon som kan gi utvikling av lungeskade, ARDS og multiorgansvikt. IL-6 er ett av cytokinene som ofte finnes i forhøyede nivåer hos disse pasientene, og det er sett en sammenheng mellom nivå av IL-6 og risiko for død. Interleukin 6-antagonister kan derfor kanskje brukes i behandling av covid-19 for å hindre skadelig hyperinflammasjon.

Ane Aasmo Finne, stud. med., Universitetet i Oslo

Ane Aasmo Finne

Sykdommen covid-19 forårsakes av det nye coronaviruset SARS-CoV-2. Den kan gi et stort spenn i symptomer og alvorlighetsgrad, fra mild øvre luftveisinfeksjon til uttalt pneumoni, akutt lungesviktsyndrom (ARDS) og multiorgansvikt. Det finnes per dags dato ingen vaksine eller spesifikk antiviral terapi mot coronavirus generelt, og SARS-CoV-2 spesielt. Det er dermed et akutt behov for å utvikle behandling som kan redusere sykelighet og dødelighet under den pågående pandemien.

Tofaset sykdomsforløp

Det ser ut til at det er to overlappende faser i sykdomsforløpet ved covid-19 (1-3), se figur 1. Sykdom i fase 1 skyldes selve viruset og immunresponsen det trigger. Hos de fleste begrenses sykdommen til øvre luftveisinfeksjon med lette, uspesifikke symptomer som feber og hoste, men noen utvikler pneumoni, hypoksi og dyspné. I fase 2 skjer det en dysregulering av immunresponsen med overdreven lokal og systemisk inflammasjon og cytokinproduksjon, kalt cytokinstorm. Disse pasientene blir ofte alvorlig syke, og kan utvikle ARDS og multiorgansvikt.

Hyperinflammasjon og covid-19

Ved en dysregulert immunrespons kan mekanismene som i utgangspunktet er gunstige for å eliminere patogener begynne å skade vertscellene og gi vevsskade. ARDS utvikles når epitel- og endotelskade og økt vaskulær permeabilitet i lungene gir akkumulering av ødemvæske i interstitiet og alveolene, med påfølgende redusert gassutveksling, hypoksi og respirasjonssvikt (4).

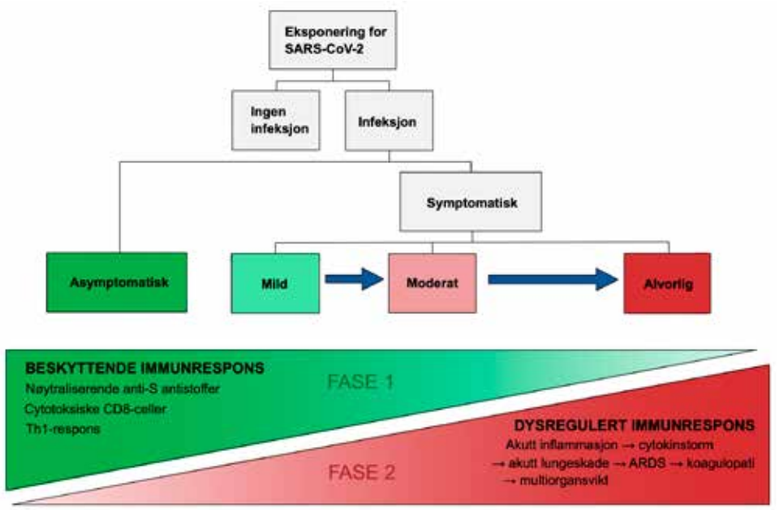
Interleukin 6

IL-6 er et cytokin som produseres av blant annet makrofager, lymfocytter og endotelceller, og har en rekke effekter ved inflammasjon, se figur 2 (5). Ved infeksjon eller vevsskade aktiveres blant annet makrofager lokalt og begynner å produsere IL-6.

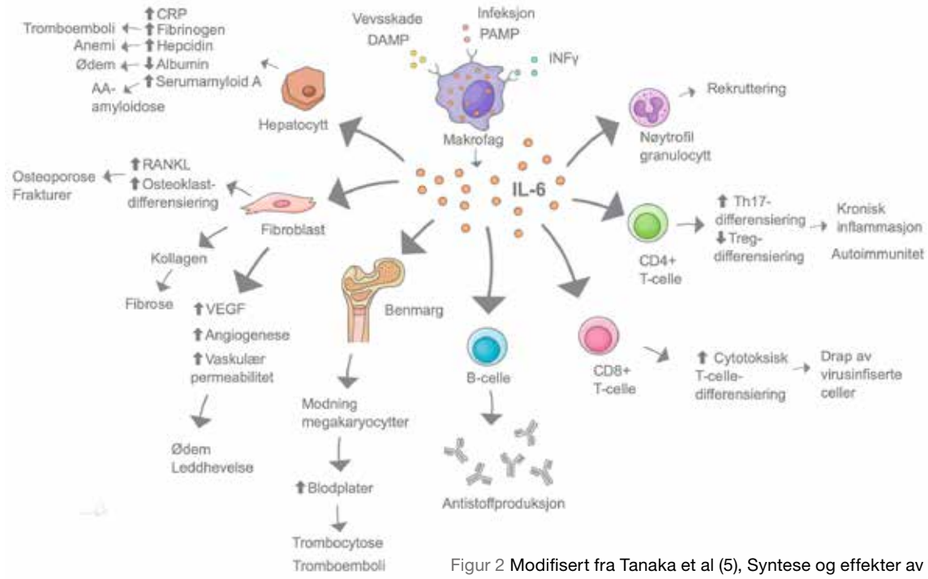
Ved covid-19 anses IL-6 å kunne være et angrepspunkt for behandling. Det er et proinflammatorisk cytokin som finnes i forhøyede nivåer ved alvorlig sykdom og cytokinstorm, og det er sett en positiv korrelasjon mellom nivåer av IL-6 og risiko for alvorlig sykdom og mortalitet (3, 6, 7). IL-6-antagonister benyttes ved revmatiske sykdommer, men har også vist seg å være effektive for å dempe cytokinstorm assosiert med CAR T-celleterapi hos kreftpasienter (8).

En av de første rapportene om lovende resultater fra forsøk med administrering av tocilizumab, et rekombinant monoklonalt humant antistoff som binder IL-6-reseptor og blokkerer IL-6-mediert signalering (9), til alvorlig og kritisk syke pasienter med covid-19 var en observasjonsstudie fra Kina (10). I denne studien fikk 21 pasienter tocilizumab i tillegg til konvensjonell behandling. Resultatet var rask bedring av kliniske symptomer samt radiologiske og biokjemiske markører. Alle pasientene ble skrevet ut i live, og ingen fikk sekundære infeksjoner eller andre alvorlige bivirkninger.

Foreløpige resultater fra den eneste multisenter randomisert kontrollerte studien (RCT) som sammenligner tocilizumab med placebo ved alvorlig covid-19-pneumoni (COVACTA-studien) viser derimot ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene, verken på bedring av klinisk status eller mortalitet etter fire uker (11).



Figur 1 Modifisert fra Garcia et al (3), variasjon i sykdomsforløp og immunrespons ved covid-19.



Figur 2 Modifisert fra Tanaka et al (5), Syntese og effekter av IL-6.

Det er flere RCTer på vei globalt for å undersøke videre effekten av tocilizumab, enten alene eller i kombinasjon med andre medikamenter (7-9, 12).

Utfordringer

Det er flere utfordringer ved bruk av IL-6-antagonister mot covid-19 (9). For det første kan det gi noe økt risiko for infeksjoner (13). Det er få rapporter om sekundærinfeksjoner eller andre alvorlige bivirkninger i de kliniske studiene som er publisert (14), men det er viktig å følge med på dette fremover. For det andre kan det være vanskelig å starte behandling på riktig tidspunkt. For tidlig oppstart kan redusere den adekvate immunresponsen, blant annet med redusert antistoffproduksjon og aktivering av T-celler, og dermed hemme virusclearance. På den andre siden må en starte tidlig nok i den dysregulerte fasen før cytokinfrigjøringen og inflammasjonsutviklingen blir irreversibel (15). For det tredje virker IL-6-antagonister mot kun én spesifikk inflammasjonsmediator. I flere av de små studiene som viste effekt av tocilizumab ble pasientene samtidig behandlet med kortikosteroider, mens i COVACTA-studien fikk pasientene ikke steroider. Det er trolig gunstig å kombinere IL-6-antagonister med andre immundempende medikamenter, for eksempel IL-1- og TNFα-hemmer, for å angripe cytokinstormen fra flere hold (7).

Konklusjon

Alvorlig covid-19-sykdom skyldes trolig ofte en uforholdsmessig kraftig betennelsesreaksjon kjennetegnet ved høye nivåer av ulike cytokiner, blant annet IL-6. Det er derfor viktig å finne effektiv antiinflammatorisk behandling som kan forebygge eller reversere utvikling av hyperinflammasjon med cytokinstorm, ARDS og multiorgansvikt. Én slik type medikament kan være IL-6-antagonister.

Til tross for teoretisk rasjonale og lovende resultater fra små observasjonsstudier viser foreløpige resultater fra en placebokontrollert RCT ingen effekt av tocilizumab. Det er flere randomiserte kontrollerte studier underveis globalt som kan bidra med mer kunnskap om hvorvidt IL-6-antagonister har effekt ved covid-19, om det bør gis i kombinasjon med andre immundempende medikamenter og hvordan en bør møte eventuelle utfordringer knyttet til slik behandling.

Takk til professor Anne Spurkland for kritisk gjennomlesning og gode råd.

Kilder

1. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2020;39(5):405-7.
2. Catanzaro M, et al. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. Signal transduction and targeted therapy. 2020;5(1):84.
3. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. Frontiers in immunology. 2020;11:1441.
4. Huppert LA, et al. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2019;40(1):31-9.
5. Tanaka T, et al. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2014;6(10):a016295.
6. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. The Journal of experimental medicine. 2020;217(6).
7. Harrison C. Focus shifts to antibody cocktails for COVID-19 cytokine storm. Nature biotechnology. 2020;38(8):905-8.
8. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science (New York, NY). 2020;368(6490):473-4.
9. Zhang W, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clinical immunology (Orlando, Fla). 2020;214:108393.
10. Xu X, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2020;117(20):10970-5.
11. Roche. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia 2020 [Available from: https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-07-29.htm.
12. Mehta P, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet (London, England). 2020;395(10229):1033-4.
13. Zhang C, et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. International journal of antimicrobial agents. 2020;55(5):105954.
14. Khiali S, et al. A Comprehensive Review on Tocilizumab in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. Journal of clinical pharmacology. 2020.
15. Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: is interleukin-6 (IL-6) the 'culprit lesion' of ARDS onset? What is there besides Tocilizumab? SGP130Fc. Cytokine: X. 2020;2(2):100029.

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** **Eldre (≥65 år)** Måling av glukose må intensiveres hos eldre, og insulindosen justeres individuelt	**Barn under 1 år** Ingen klinisk erfaring
Nyre-funksjon	**Kan brukes** 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** Måling av glukose må intensiveres ved nedsatt leverfunksjon, og insulindosen justeres individuelt	

Referanser:
1. https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10ae06-1 (Lest 14.09.2020)
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, opplösning 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: Opplösning 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 insulininjeksjonssystemer 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, veksthormon 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):* Generelle: Reaksjon på injeksjonsstedet[2]. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Generelle: Perifert ødem. Hud: Lipodystrofi[3]. *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 bevisstthet, 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 577,10. ***Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn: 100 enheter/ml:*** 5 × 3 ml[1] (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 699,70. ***200 enheter/ml:*** 3 × 3 ml[1] (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 683,50.
Refusjon:
[1] A10A E06_1 Insulin degludec
Refusjonsberettiget bruk: Behandling av 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: 18.05.2020
Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 12.11.2018
Priser per september 2020

NO20TSM00009 September 2020

Novo Nordisk Norway 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]

Tresiba® kan nå skrives på blå resept ved diabetes type 2, også av allmennleger.
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: - 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

NO20TSM00009 September 2020

Novo Nordisk Norway 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

Kan imatinib spille en rolle i behandling av Covid-19?

SARS-CoV-2 pandemien har høy dødelighet, der de fleste dødsfall skyldes lungesvikt/ARDS, men også multiorgansvikt og langtidssekveler forekommer. Behandlingen har vist begrensede resultater, og det er behov for å utvikle nye behandlingsstrategier. Imatinib har flere potensielt gunstige virkemåter på Covid-19, med sine antivirale, immunmodulerende og antifibrotiske effekter.

Marie Kristine Langberg, stud.med., Universitetet i Oslo

Marie Kristine Langberg

Koronavirus SARS-CoV-2 pandemien er under utvikling og har hittil forårsaket utbredt sykdom og død. Sålangt har pandemien forårsaket over flere hundre tusen dødsfall globalt. SARS-CoV-2 er et koronavirus som forårsaker sykdommen kalt Covid-19 som spesielt forårsaker luftveissymptomer. Imidlertid kan Covid-19 også påvirke multiple organer. Generelt benyttes støttebehandling med væsketilførsel, oksygen og assistert ventilasjon med for eksempel respirator samt behandling av komplikasjoner. Mange≈pasienter som overlever, utvikler kroniske følgeskader som f.eks. redusert lungefunksjon.

Ifølge Clinical trials Gov er over 850 studier planlagt eller igangsatt for å vurdere om medikamenter kan påvirke forløpet av Covid-19 (1). Også flere norske sykehus deltar i studier. Til nå har foreløpige resultater ikke ført til noe gjennombrudd i behandlingen av Covid-19. Det er derfor behov for utvikling av nye behandlingsstrategier. Imatinib er et preparat med mange egenskaper som mulig kan være gunstig i behandling av Covid-19.

Imatinib

Imatinib (Glivec) er en lavmolekyl tyrosin-kinase inhibitor som opprinnelig var designet for å blokke fusjonsproteinet BCR-ABL i kronisk myelogen leukemi. Imidlertid inhiberer imatinib flere tyrosin-kinase reseptorer inkludert c-kit, PDGF α og β (Platelet derived growth factor), og nedreguler Akt-kinase (Protein-kinase B) (2). Imatinib har derfor mange funksjoner og noen er belyst i figur 1. Bivirkninger av imatinib er velkjente og er håndterbare.

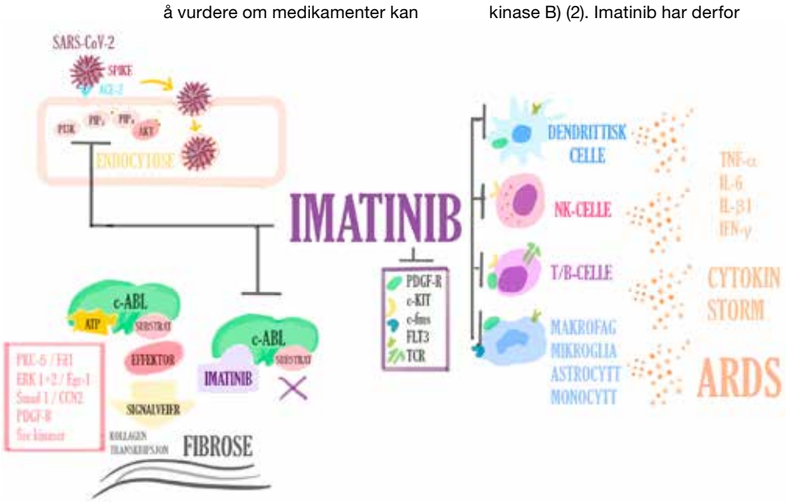
Imatinib og antivirale effekter

Screening-studier har vist at ABL-kinase inhibitorer, som imatinib, inhiberer koronavirus som SARS og MERS. SARS-CoV-2 er avhengig av ABL2-kinase aktivitet for å smelte sammen med og gå inn i cellen.
I tillegg inhiberer imatinib Akt som har mange funksjoner i PI3K/Akt-signalveien som er viktig for at viruset kommer inn i cellen samt i virus replikasjon (3).

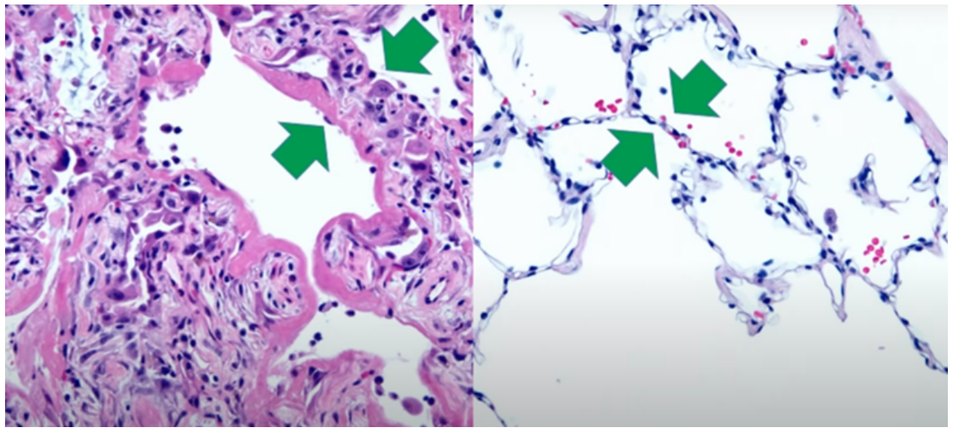
Imatinib og effekter på Cytokin storm/ARDS (Acute respiratory distress syndrome)

Alvorlighetsgraden av Covid-19 kan også være avhengig av pasientens respons på infeksjonen. Hos noen pasienter forårsaker viruset en utskillelse av inflammatoriske mediatorer som forårsaker, hevelse, inflammatoriske infiltrater og redusert gassutveksling i alveolene i lungene. Figur 2 illustrerer store patologiske forandringer som skjer i lungevevet under Covid-19 cytokin storm, med massiv alveolevegg fortykkelse som påvirker evne til gassutveksling.

Cytokin storm er en overdreven kraftig immunreaksjon med overproduksjon av proinflammatoriske cytokiner som TNF (tumor nekrose faktor), IL-6 og Il-1β. Andre faktorer er også involvert som kjemokiner (CCL2, CCL3, CCL5, CCL7), makrofager, dendrittiske celler, IFN γ, etc. Imatinib hemmer mange av de involverte faktorer som vist i figur 1. Cytokin storm ansees å ha en viktig rolle i utvikling av ARDS og multiorgansvikt ved Covid-19 (4).



Figur 1: Imatinib med antivirale, immunmodulerende og antifibrotiske angrepspunkt. (Illustrasjon ved Marie Kristine Langberg)



Figur 2. Bilde av lunge med ARDS/COVID-19 til venstre og normal lunge til høyre. Reproduced with kind permission from prof. Senjay Mukhopadhyay

Imatinib og effekter på sekveler av Covid-19 som fibrosedannelse

I tillegg til å forårsake lungesekveler som lungefibrose, kan alvorlig Covid-19 også forårsake kardiovaskulære sekveler som myokardskade, arytmier, kardiomyopati og hjertesvikt (5).

Lungefibrose kan medføre permanent betydelig nedsatt lungefunksjon med redusert livskvalitet. Utvikling av pneumonitt er karakterisert av en akutt inflammatorisk prosess som etterfølges av fibrosedannelse med redusert lungefunksjon. Tidligere har både anti-inflammatorisk og immunosuppressiv behandling vært brukt med begrenset effekt. Den vedvarende fibrotiske prosessen drives av fibrogene cytokiner (6,7). Transforming growth factor β (TGF-β) og platelet derived growth factor (PDGF) er to av de mest potente fibrogene cytokinene (8,9). C-Abelson (c-Abl) proto-onkogenet har en sentral rolle i regulering av cytokin-mediert fibrose via flere signalveier (10). Alle disse signalveiene er blokkert av imatinib.

Imatinib har vist seg å være til nytte ved kjemoterapi-utløst livstruende ARDS, og disse pasientene hadde etter endt behandling fortsatt god lungefunksjon (11). Ut fra det teoretiske grunnlaget for imatinibs effekter på cytokiner og fibrosedannelse, kan imatinib være en god kandidat for utprøving i alvorlig syke Covid-19 pasienter.

Imatinib og effekter på andre SARS-CoV-2 affiserte organer

Covid-19 er ikke kun en luftveisinfeksjon da pasienter kan utvikle multiorgansvikt. Ovenfor er det nevnt effekter på lunge og hjerte som kan være livstruende, men også andre organer kan svikte. En studie fra New York viste at blant 236 pasienter innlagt på intensivavdelinger utviklet 78% akutt nyresvikt og 35% trengte dialyse (12). I immunmediert nyresvikt hos mus har imatinib vist gunstige effekter ved å dempe immunresponsen og undertrykke fibrosedannelse (13).

Covid-19 kan også påvirke sentralnervesystemet. Mange pasienter sliter med både fatigue og kognitive vansker under og etter infeksjonen. Farmakologisk inhibering av Abl-kinaser har i modellstudier vist å kunne redusere nevro-inflammasjon slik at imatinib også kan ha en gunstig effekt i disse situasjonene (14).

Konklusjon:

Imatinib har bl.a. både antivirale, immunmodulerende og antifibrotiske effekter som kan være nyttig i behandling av Covid-19 pasienter. Imatinib er allerede i klinisk bruk innen onkologi og tolereres relativt godt og har bivirkninger som er håndterbare. Ettersom det er behov for å utvikle nye behandlingsstrategier av Covid-19, bør behandling med imatinib undersøkes med en fase II studie.

Referanser:

1 https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=Drugs&cntry=&state=&city=&dist
2 Chu HR, Ongkeko WM, Diaz A, et al. Growth inhibition of head and neck squamous cell carcinoma by imatinib mesylate (Gleevec). Cancer Ther. October 2005;3:515-524.
3 Chu TS1, Chen JS, Lopez JP et al. Imatinib-mediated inactivation of Akt regulates ABCG2 function in head and neck squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Sep;134(9):979-84. doi: 10.1001/archotol.134.9.979.
4 Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogeneis and treatment of the "Cytokine storm" in COVID-19. J Infection. 2020 ; 80: 607-613.
5 Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. Journal of the American College of Cardiology. 2020 2020/03/19/.
6 King TE. Taxane-induced pulmonary toxicity. In UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/taxane-induced-pulmonary-toxicity
7 Strieter RM. Mechanisms of pulmonary fibrosis: conference summary. Chest 2001; 120 (1 suppl.): 775-855.
8 Daniels CE, Wikles C, Edens M et al. Imatinib mesylate inhibits the profibrogenic activity of TGF-β and prevents bleomycin-mediated lung fibrosis J Clin Invest 2004;114:1308-1316.
9 Abdollahi A, Li M, Ping G et al. Inhibition of Platelet-derived growth factor signaling attenuates pulmonary fibrosis. JEM 2005;201:925-935.
10 S. Bhattacharyya, W. Ishida, M. Wu et al.A non-Smad mechanism of fibroblast activation by transforming-growth factor-beta via c-Abl and Egr-1: selective modulation by imatinib mesylate," Oncogene 2009; 28: 1285–1297.
11 Langberg MK, Berglund-Nord C, Cohn-Cedermark G et al. Imatinib may reduce chemotherapy-induced pneumonitis. A report on four cases from the SWENOTECA. Acta Oncol. 2018;57(10):1401-1406. doi :10.1080/0284186X.2018.1479072
12 Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. BMJ 2020;369.m1996
13 Wallace E, Gewin L. Imatinib: Novel treatment of immune-mediated kidney injury. J Am Soc Nephrol 2013;24:694-701
14 Khatari A, Wang J, Pendergast AM. Multifunctional Abl kinases in health and disease. J Cell Sci 2016;129:9-16.

Covid-19 og Angiopoietin-2

Det kan tyde på at pasienter med alvorlig covid-19-infeksjon kan ha dysfunksjonelt endotel i luftveiene. Vekstfaktoren angiopoietin-2 kan bidra til denne dysfunksjonen og en uhensiktsmessig vertsrespons mot SARS-CoV-2. Det er pågående medikamentstudier rettet mot denne mekanismen.

Lien Duong, medisinstudent ved Universitetet i Oslo.

Lien Duong

Covid-19 kategoriseres først og fremst som en luftveissykdom. Vanlige symptomer er halssmerter, forkjølelse, lett hoste, sykdomsfølelse og muskelsmerter. De fleste (8 av 10) som blir syke gjennomgår et mildt forløp (1). Den hyppigste alvorlige manifestasjonen av sykdommen er pneumoni (2). Hypoksisk respirasjonssvikt grunnet akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er den viktigste dødsårsaken som følge av covid-19 (3). Inneliggende pasienter uten alvorlig sykdom får primært støttende behandling, og respirator kan være aktuelt hos pasienter som utvikler ARDS (4).

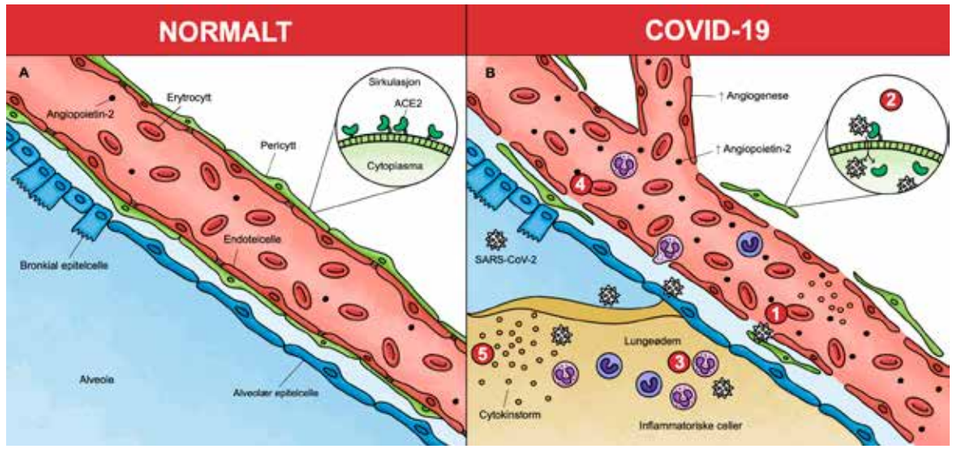
Covid-19 og blodkar

SARS-CoV-2 binder til ACE2 (angiotensinkonverterende enzym 2) for å komme seg inn til vertscellen. Bindingen kan nedregulere antallet reseptorer og føre til en ubalanse i renin-angiotensin-systemet (RAS). Denne ubalansen i RAS kan være bidragende til utvikling av alvorlig akutt lungeskade. (5, 6) Noen pasienter med covid-19 og ARDS har bevart elastisitet («compliance») i lungene, noe som kan tyde på at andre prosesser enn alveolær skade er involvert i hypoksemien relatert til covid-19 pneumoni. (7)

Blodkar i lungene har trolig en viktig betydning i patogenesen ved covid-19-indusert ARDS, hvor dysfunksjon i endotelet og mikrosirkulasjonen kan være sentral. Undersøkelser av lunger hos covid-19 pasienter med fatalt utfall har for eksempel vist uttalt endotelskade med intracellulær SARS-CoV-2 virus, og endotelceller med cellulært ødem og tap av kontakt med basalmembranen (8). Pericytter (perivaskulære celler som er viktige for å opprettholde endotelbarrieren) er blant cellene i kroppen som uttrykker mye ACE2. Det er foreslått at direkte SARS-CoV-2-infeksjon av pericytter kan forårsake tap av pericytter og føre til patologisk mikrosirkulasjon. (9)

CT-undersøkelser av lunger fra covid-19-infiserte pasienter har vist unormal pulmonal perfusjon, hvor det er områder med pulmonal vasodilatasjon og mulig intrapulmonal shunting til områder med nedsatt gassutveksling. Dette kan forårsake et misforhold mellom ventilasjon og perfusjon og gi hypoksi. (7) Annet som kan støtte blodkarenes betydning i patofysiologien, er at det er funnet høyere grad av angiogenese, både knoppskytende («sprouting»)- og oppsplittende («intussusceptive») angiogenese, hos covid-19-pasienter (8).

Både SARS-CoV-2-viruset og en uhensiktsmessig vertsrespons kan bidra til hyperpermeabilitet ved covid-19. Teuwen et al. har presentert fem mulige mekanismer på hvordan pasienter med alvorlig covid-19 utvikler vaskulær lekkasje og lungeødem (3). Tallpunktene (1-5) fremstilles på Figur 1 B):



Figur 1 A) Blodårer og lungevev under normale forhold. B) Mulig patogenese for utvikling av vaskulær lekkasje og lungeødem ved covid-19. Tallpunkt 1-5 viser til teksten. Økt nivå av angiopoietin-2 og pericyttløsning. Økt angiogenese. SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; ACE2: angiotensin-konverterende enzym 2.

SARS-CoV-2 affiserer endotelcellene direkte. Dette fører til utbredt endotelitt og medfølgende dysfunksjon av endotelcellene, lyse og celledød.

1. SARS-CoV-2 binder til ACE2-reseptorer, reduserer reseptorenes effekt og indirekte aktiverer kallikrein-bradykinin-reaksjonsveien. Dette fører til økt vaskulær permeabilitet.
2. Aktiverte nøytrofile granulocytter rekrutteres til endotelceller i lungene og produserer histotoksiske mediatorer, inkludert reaktive oksygenforbindelser (ROS).
3. Sammentrekning av endotelcellene forsterkes og gir større avstand mellom endotelcellene.
4. Cytokiner kan aktivere enzymer som bryter ned glykokalyks (kappen av polysakkarider på celleoverflaten) og føre til økt avsetning av hyaluronsyre i ekstracellulære matriks som promoterer væskeretensjon.

Flere studier undersøker om angiogenesehemmende medisiner kan brukes som mulig terapi mot covid-19, blant annet substanser som blokkerer virkningen av vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) og angiopoietin-2. Sistnevnte tilhører vekstfaktorgruppen angiopoietiner. (10, 11)

Angiopoietin-2

Angiopoietin-2 binder blant annet til Tie2-reseptoren, en tyrosin kinase reseptor hovedsakelig uttrykt i endotelceller. Vekstfaktorens og reseptorens virkningsmekanismer har lenge vært kontroversiell og er fremdeles ikke fullstendig kartlagt. Angiopoietin-2 sine funksjoner ser ut til å være avhengig av kontekst. Angiopoietin-2 kan både ha en agonistisk- og antagonistisk effekt på Tie2-reseptoren, og dermed både en pro- og antiangiogen rolle. Det er vist at angiopoetin-2 i nærvær av VEGF kan indusere permeabilitet og angiogenese, mens ved fravær av VEGF føre til endotelcelledød og regresjon av kar. (10, 11)

Angiopoietin-2 er viktig i fosterutviklingen, og hos friske voksne er uttrykket av angiopoietin-2 sterkest i områder med vaskulær remodellering. Angiopoietin-2 har en sentral rolle ved sykdom som omfatter vaskulær permeabilitet og angiogenese. Det er vist at vekstfaktoren har betydning ved autoimmune sykdommer, sepsis og akutt lungeskade. Det er for eksempel observert at økte nivåer av angiopoietin-2 er relatert til høyere mortalitetsrater, omfang av organsvikt og utvikling av ARDS. Ved hypoksi kan økte nivåer av angiopoietin-2 indusere løsning av pericytter fra basalmembranen og dermed forverre en barrieresvikt. (11) Det er mulig at en liknende mekanisme, med økte nivåer av angiopoietin-2 og løsning av pericytter, også foregår ved utvikling av ARDS hos pasienter med covid-19 (Figur 1).

Angiopoietin-2 i covid-19-pandemien

Angiopoietin-2 sin rolle i karpermeabilitet og angiogenese kan ha betydning ved covid-19-indusert ARDS. Stabilisering av blodkarene, gjennom inhibisjon av angiopoietin-2, kan være en terapeutisk strategi mot covid-19. I vår startet en klinisk studie på LY3127804, et selektivt monoklonalt antistoff mot angiopoietin-2 (NCT04342897)(figur 2). Studien skal undersøke om antistoffet kan redusere progresjonen av ARDS og behovet for respirator hos pasienter med covid-19-infeksjon. Studien er en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert intervensjonsstudie av 200 pasienter. (12, 13)
En kommende studie (NCT04511650) skal undersøke om gjenopprettelse av Tie2-aktivering med razuprotafib kan forebygge utvikling av ARDS hos pasienter med covid-19 (14).

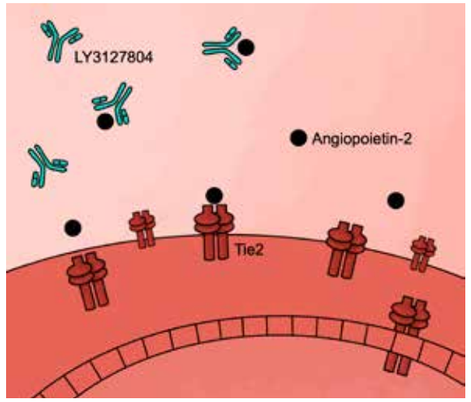
En annen studie analyserte angiogene markører i plasma hos 40 pasienter med covid-19. Forfatterne konkluderte med at økte angiopoietin-2-nivåer er en prediktiv faktor for innleggelse av pasienter med covid-19 i intensivavdeling, og at resultatene fra studien støtter hypotesen om at det foreligger en covid-19-assosiert mikrovaskulær dysfunksjon. (15)

Ytterligere forskning er nødvendig for å kartlegge angiopoietin-2 sine funksjoner og mulige bruksområder inkludert i behandling av covid-19. Studiene på angiopoietin-2 og Tie2 innen covid-19 er relativt små og kan derav gi usikre resultater, men de vil allikevel kunne gi oss ytterligere forståelse av angiogene vekstfaktorer som kan brukes i behandling, og hvordan dysfunksjonelt endotel kan påvirke sykdomsforløpet ved covid-19.

Oppsummering

Ved covid-19 synes SARS-CoV-2-viruset og vertsresponsen å føre til dysfunksjon i blodkar og hyperpermeabilitet i luftveiene. Antistoffer mot angiopoietin-2 kan mulig hindre denne negative effekten og bedre prognosen hos disse pasientene.

Takk til LIS og postdoktor Sebastian Meltzer for kritisk gjennomlesning og gode råd.



Figur 2 Det monoklonale antistoffet LY3127804 binder seg til og hemmer effekten av angiopoietin-2.

Referanser:

1 Folkehelseinstituttet. Fakta om viruset og sjukdommen 2020 [06.06.2020]. Tilgjengelig: https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta-og-kunnskap-om-covid-19/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/.
2 McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features and diagnosis: UpToDate; 2020 [oppdatert 06.06.2020]. Tilgjengelig: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features-and-diagnosis?search=covid%2019&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1943793433.
3 Teuwen LA et al. COVID-19: the vasculature unleashed. Nat Rev Immunol. 2020:1-3.
4 Oslo Universitetssykehus. Covid-19-behandling: Oslo Universitetssykehus; 2020 [hentet 06.06.2020]. Tilgjengelig: https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/covid-19.
5 Gheblawi M et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. Circ Res. 2020;126(10):1456-74.
6 Sturrock BR et al. The renin-angiotensin system - a therapeutic target in COVID-19? Clin Med (Lond). 2020;20(4):e72-e5.
7 Lang M et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. Lancet Infect Dis. 2020.
8 Ackermann M et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(2):120-8.
9 Cardot-Leccia N et al. Pericyte alteration sheds light on micro-vasculopathy in COVID-19 infection. Intensive Care Med. 2020:1-2.
10 Kuo CJ. Overview of angiogenesis inhibitors UpToDate: UpToDate; 2020 [oppdatert 07.06.2020]. Tilgjengelig: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-angiogenesis-inhibitors?search=angiopoietin&source=search_result&selectedTitle=1~36&usage_type=default&display_rank=1.
11 Akwii RG et al. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. Cells. 2019;8(5).
12 A Study of LY3127804 in Participants With COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04342897.
13 Company ELa. Lilly Begins Clinical Testing of Therapies for COVID-19 Eli Lilly and Company2020 [sitert 31.05.2020]. Tilgjengelig: https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-begins-clinical-testing-therapies-covid-19.
14 Aerpio. Razuprotafib (AKB-9778): Tie2 Activation for Prevention and Treatment of ARDS due to COVID-19 2020 [sitert 19.08.2020]. Tilgjengelig: https://aerpio.com/pipeline/razuprotafib-covid-19-ards/.
15 Smadja DM et al. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. Angiogenesis. 2020:1-10.

Konsekvenser av smittevernstiltak og besøksforbud for demenspasienter ved sykehjem under Covid-19 pandemien i Norge mars-mai 2020

Med Covid-19 pandemien ble det innført strenge smittevernstiltak, inkludert besøksforbud i norske sykehjem. Tiltakene reduserte antall smittede og døde i sykehjem. Negative konsekvenser er lite diskutert. En stor andel av norske sykehjemspasienter har demens, som er en sårbar gruppe i samfunnet. Det er god evidens for miljømessige og psykososiale tiltak ved demens. Er smittevernstiltak forenlig med god eldreomsorg?

Synne Guddal Ruud, stud. med., Universitetet i Oslo

Synne Guddal Ruud

Bakgrunn

12. mars 2020 ble det som del av økt beredskap grunnet SARS-CoV-2-pandemien innført besøksforbud og smittevernstiltak på norske sykehjem. Man kan enkelt argumentere for innføring av slike tiltak med hensikt i å holde smitten utenfor sykehjem, hvor den raskt kunne ført til alvorlige konsekvenser som sykdom og høy dødelighet (1). Eldre sykehjemspasienter er en risikogruppe med høy alder og komorbiditet, til nå kjent som de to største risikofaktorene for død av Covid-19-infeksjon. En stor andel av norske sykehjemspasienter har demens, og utgjør en sårbar gruppe i samfunnet. Det er god evidens for effekten av miljømessige og psykososiale tiltak ved demens. Problematiserer smittevernstiltak god eldreomsorg?

Tabell 1. Eksempler på miljøbehandling, forslagene er hentet fra Nasjonal kompetansetjeneste for aldring og helse (7).

Tilpasse fysiske miljøer med merking, skilting, og oversiktlige rom
Tilpasse sosiale miljøer, som å ha en stuevert som passer på å inkludere de som er tilstede i samtalene
Tilpasse kommunikasjonen, for eksempel å ta hensyn til at personen trenger lang tid til å oppfatte og svare på tiltale
Aktivitetsrettede tiltak, for eksempel fysisk aktivitet og stelle i hagen
Musikkbaserte tiltak
Én-til-en omsorg
Forebygging og behandling av delirium

Demens

Antall sykehjemsbeboere i Norge i 2019 var 32 234 (2) hvor 80% av de med langtidsplass har en demenssykdom (3, 4). Demens deles inn i symptomgrupper som kognitiv svikt, atferdsforstyrrelser og psykiske symptomer ved demens (APSD) og til sist motoriske symptomer. Av alle demenspasienter i sykehjem har 75% APSD-symptomer (4). APSD-syndromet ansees som den mest belastende delen av demenssykdommen for pasienten selv, pårørende og omsorgspersonell (5). Det er stor konsensus om at miljømessige og psykososiale tiltak skal være forsøkt før legemiddelbehandling, og bør benyttes i større grad, spesielt ved APSD-symptomer (6).

Besøksforbud og smittevernstiltak

Anbefalingen om besøksforbud omfattet å ikke besøke personer i institusjoner i risikogrupper som blant annet eldre, psykiatriske pasienter og fengselinsatte (8). Det ble innført restriksjoner for besøkende med adgangskontroll, føring av besøkslogg for sporing av eventuell smitte samt avvisning av personer med smitterisiko. Det ble opptil hver enkelt kommune hvordan anbefalingene skulle håndheves og mangelen på veiledere førte til ulik praktisering. Sykehjemmene ble oppfordret til å bruke skjønn ved svært alvorlig sykdom eller dødsleie.

Metode

Relevant litteratur ble gjennomgått ved hjelp av søkeord som besøksforbud, demens, isolasjon og miljøbehandling i retningslinjer, PubMed og Cochrane. Dagsaktuelle temaer med manglende forskning har vært diskutert med fagpersoner med personlige erfaringer.

Konsekvenser

Det er en rekke mulige negative konsekvenser av innføring av besøksforbud på norske sykehjem. Sosial isolering, inaktivitet og redusert behandlingskvalitet er mest fremtredende. Manglende brukermedvirkning og autonomi, samt svekket rettsikkerhet er svært problematiske følger av tiltaket. Med bakgrunn i kunnskap om god demensbehandling og eldreomsorg, kan man forvente seg at innføring av smittevernstiltak har redusert behandlingskvaliteten for demenspasienter i sykehjem.

Diskusjon

Sykehjemsbeboere rammes hardt av Covid-19-smitte med høy dødelighet, og de rammes hardt av smitteverntiltakene. Eldre demente ved sykehjem havner i et paradoks uten muligheten til selvbestemmelse. Denne risikogruppen er avhengig av tilstrekkelig og tilgjengelig behandling som er redusert under innførte smittevernstiltak.

Besøksforbudet i sykehjem ble iverksatt tidlig og varte lenge, sett i forhold til tiltak innført for yngre deler av befolkningen. Et enkelt og billig tiltak sammenlignet med andre. Tiltaket rammet en gruppe utenfor yrkesaktiv alder, og var ikke like økonomisk tyngende for samfunnet. Er tiltak med liten økonomisk kostand lettere å innføre? Men kommer sist i køen når tiltak skal oppheves? Skyldes dette at eldre og demente sykehjemspasienter står uten de samme mulighetene til å opponere mot tiltaket og skape debatt? Det tok tid før pårørende tok til orde for gruppen og tiltakene i sykehjemmene ble problematisert. Det er som kjent at man roper høyest om ting som rammer én selv. Hvem har ansvaret for å tale denne gruppens sak, når de ikke kan tale den selv?

Besøksforbudet avgrenset sykehjemmene for utenforstående. Kvaliteten på norske sykehjem er som kjent varierende. Omsorgstjenester for personer med demens er nedfelt i lov eller forskrift. Eldre med demens i sykehjem er en ekstrem sårbar gruppe med svekket, og i noen tilfeller manglende, evne til å fremme egne interesser. Manglende innsyn i sykehjem for pårørende og utenforstående, inkludert media, gjør at de mister sin «kontrollfunksjon», et slags ekstra sikkerhetsnett for eldre demente. En kritisk samfunnsfunksjon faller bort under en tid med stor endring av struktur og drift i et allerede presset system. Er rettsikkerheten tilstrekkelig ivaretatt under besøksforbudet?

Tillit, trygghet og gode relasjoner er en nødvendig forutsetning for å gjennomføre god miljøbehandling. Smittevernstiltakene problematiserer dette. Forverring av APSD som følge av subobtimal miljøterapautisk behandling, med mer agiterte og vandrende pasienter vil vanskeliggjøre gjennomføring av smittevernstiltakene uten brudd på bruk av tvang for å verne beboere og personale mot smitte. En kartlegging av dette som følge av smittevernstiltak er nødvendig. Bruk av tvang og innlåsning av demenspasienter er ikke verdig eldreomsorg. Trumfer Helsedirektoratets anbefalinger kunnskap og plikten til forsvarlig behandling?

«Talen er klar fra de få som har talt egen sak: De hadde valgt annerledes. Livskvalitet i samvær med familie og nære ville trumfet forlenget levetid»

I både Grunnloven og Den europeiske menneskerettskonvensjon står det at alle, også eldre på institusjon, har rett til privat- og familieliv. Statens primære menneskerettighet forpliktelse er plikten til å sikre liv og helse. Helse-begrepet omfatter både det medisinske og livskvalitet. Hvem har retten til å bestemme at det medisinske trumfer livskvalitet? Målet for de fleste er å leve et godt og innholdsrikt liv i tiden de har igjen, på tross av risikoen dette medfører. Hvem skal bestemme hvilken risiko demenspasienter er villig til å ta?

«Shared decision making», samvalg med pasient eller brukermedvirkning, er en viktig del av god behandling i geriatri. De fire etiske prinsipper står sterkt i medisinen og dens profesjonsetikk. Prinsippene utgjøres av å gjøre godt, å respektere selvbestemmelse, å ikke skade og å være rettferdig. Besøksforbudet utfordrer alle fire prinsipper. Er det rom for autonomi i pandemi? Hvilken rolle settes medisinsk ansvarlig i, når anbefalingene gjør det utfordrende å jobbe i samsvar med profesjonsetikken?

Besøksforbudet, ut fra kunnskapen vi har om god demensbehandling, vil kunne ha negativ innvirkning på funksjon, ADL, psykisk helse og kognisjon. Det er viktig å poengtere at tiltaket medfører mulige positive konsekvenser som tilrettelegging med digitale hjelpemidler, ro i avdelingen og kontinuitet i oppfølgning, som følge av mer konsekvent bemanning. Dette er fordeler man også har sett innenfor barnehage og skole, som er viktig å ta med seg inn i den videre utformingen og optimaliseringen av samfunnet i tiden fremover.

Det kreves forskning og kartlegging av konsekvensene av Covid-19-pandemien for demenspasienter i sykehjem. Nasjonal kompetansetjeneste for aldring og helse er tildelt midler til å forske på området. Tanken er å ta utgangspunkt i databasen til HUNT-studien for å se på endringer før og etter Covid-19 pandemien, knyttet opp til ulike former for isolasjon.

Det absolutte besøksforbudet er foreløpig opphevet med virkning fra 6. mai 2020. Smittevernstiltakene er fortsatt gjeldene inkludert begrenset tid og etter avtale, med de konsekvenser dette har for en verdig eldreomsorg.

Man skal utøve stor aktsomhet ved innføring av tiltak som er svært inngripende i personlige liv og som ikke er forenlig med sentrale etiske prinsipper, lover og forskrifter som er grundig gjennomarbeidet og kunnskapsbaserte. Spesielt når tiltakene rammer en sårbar gruppe.

Tabell 2. Tabellen inneholder et utdrag av smittevernstiltakene innført med besøksforbudet (8) med påfølgende tenkte konsekvenser for sykehjemsbeboere med demens.

Smittevernstiltak	Tenkte negative konsekvenser
Beboere som kan oppholde seg på rom, bør gjøre det.	Sosial og fysisk isolering, ensomhet, inaktivitet.
Bordplassering blir endret for å unngå at beboere sitter tett sammen under måltid, helst server måltid på rommet.	Endring i miljø og tidsplaner, sosial isolering, redusert ernæringsstatus, inaktivitet, ensomhet.
Stolene plasseres lengre fra hverandre på fellesstuen for å unngå at beboerne sitter så tett sammen.	Endring i miljø, sosial isolering, ensomhet, redusert sanseinntrykk.
Unngå unødvendig nærkontakt mellom beboer og pleier.	Suboptimal miljøbehandling, manglende berøring, redusert hygiene, redusert trygghet, ensomhet.
Ingen pårørende har adgang, bortsett fra spesielle omstendigheter ved alvorlig sykdom eller dødsleie.	Endring i miljø, ensomhet, inaktivitet, depresjon, sosial isolering, suboptimal palliativ pleie.

Referanser:

1. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. New England Journal of Medicine. 2020;382(21):2005-11.
2. : Statistisk sentralbyrå; 2020 [Available from: https://www.ssb.no/statbank/table/12292/tableViewLayout1/.
3. Ranhoff AH, Vollrath, E.M.T, Skirbekk, V.F. Demens. Folkehelseinstituttet; 2019 10.12.2019.
4. Bergh S, Holmen J, Saltvedt I, Tambs K, Selbæk G. Dementia and neuropsychiatric symptoms in nursing-home patients in Nord-Trøndelag County. Tidsskr Nor Laegeforen. 2012;132(17):1956-9.
5. Selbæk G. Atferdsforstyrrelser og psykiske symptomer ved demens. Tidsskriftet, Den Norske Legeforening. (11).
6. Ruths S, Straand J, Nygaard HA. Psychotropic drug use in nursing homes--diagnostic indications and variations between institutions. Eur J Clin Pharmacol. 2001;57(6-7):523-8.
7. helse Nkfao. Miljøbehandling av demens 2020 [Available from: https://www.aldringogh helse.no/demens/behandling-og-oppfolging/miljobehandling/.
8. Helsedirektoratet. 2020 [updated 12.03.2020. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/nyheter/helsedirektoratet-har-vedtatt-omfattende-tiltak-for-a-hindre-spredning-av-covid-19#det-innfores-adgangskontroll-i-helseinstitusjoner.

Privilege in the time of Corona Diaries of a medical student in Norway

The world can be grateful for the dedication researchers across the world put into their work. Tools that allow medical researchers to review the diversity of interventions already underway are critical in facilitating collaboration and partnerships across the global research community. It may take a pandemic to uncover certain truths.

Kathinka Bilton Lahaut, stud. med., Universitetet i Oslo

> It only takes a pandemic
>
> Maxima Propositio MMXX.

Kathinka Bilton Lahaut

Introduction

Although by the time I was put in quarantine, Covid-19 had been around for a while, my story begins on Saturday 7th of March 2020. David called me on my way back home from the gym. He calls regularly to make sure I stay tuned with the happenings of this world. He told me I had been in contact with a professor at the hospital who had tested covid-positive, that I was now officially in quarantine. That meant missing important lectures for the next 2 weeks. Also, I had just contaminated the entire gym and the families having brunch at the café I dropped by.

Stay inside for two weeks and do homework and read. Very much what a medical student should be doing. A larger picture started to show: dad called to make sure I bought gloves, hand sanitizer and masks, before Norway would run out. Dad was ahead of most people at that point. He was also head of Infection prevention and control at the embassy in New Delhi. My whole family was ahead of me. They were facing a very different reality to mine. Even my french aunt and uncle were confined to their homes before I had even started to worry.

Recommendations from the Faculty of medicine and Norwegian Health Directorate started pouring into my mailbox. On march 25th I received the first Covid-19-related article of many, through the McMaster email alert system ACCESSSS (1): *"A trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19"* (2) electronically published on march 18th in the New England Journal of Medicine. A small randomized, controlled trial of 199 participants, conducted at the Wuhan Infectious Diseases Hospital in the Chinese province of Hubei. Treatment with lopinavir–ritonavir was not associated with a difference from standard care.

By 10:00 CET on the 31th of March, WHO shared the following numbers (3): 750 890 confirmed cases of Covid-19 in the world and 34 405 confirmed deaths. 57 620 new cases in the last 24 hours. Europe alone had 423 946 cases and 26 694 confirmed deaths. WHO's aphoristic risk assessment was: "Global. Level. Very. High".

This is the context in which I found myself relatively isolated in my apartment in Oslo, wondering what topic I would cover in my assignment. Dad admitted to having copious amounts of work and asked me if I were interested in participating in the development of a Living Systematic Review. I decided that, data extraction for the first ever Living Systematic Review on Covid-19, had to meet the requirements for my assignment.

Objectives

The living systematic review in question aims to characterize upcoming Covid-19 trials, systematically organize them and make them openly available for investigators. Systematic searches for clinical trial registrations were conducted primarily through WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)(4) which aggregates records from 17 countries and regional trial registries, and the Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR).

Clinical trial registrations underway to diagnose, treat or prevent Covid-19 were identified and later included in the living systematic review.

Weekly search updates of registered Covid-19 studies underway, and an update of the systematic review article every 6 months, were to be made available on the IDDO Covid-19 Living Systematic Review Website (5). A baseline review of trial records identified as of 3 April 2020 constituted one of the primary objectives.

Two words on the Infectious Diseases Data Observatory: IDDO (6) was established to bring together members of the infectious diseases research community and humanitarian sectors around the world, to collaborate in the generation and sharing of data. Its prototypic model is the WorldWide Antimalarial Resistance Network (WWARN)(7), a collaborative platform generating and sharing data on antimalarial drug resistance worldwide. Based on this model, IDDO focuses on other neglected and emerging infections like Visceral leishmaniasis, Schistosomiasis, Ebola and now Covid-19.

Chaos is my element. I thrive in it. My family tends to come together in times of chaos. Evolving in a messy environment challenges, nourishes and encourages me to be me. The stress and depression, the vanity of my existence, cease to occupy my thoughts when circumstances defy my comfortable humdrum of a life. Any discomfort I felt was harvested from my own garden of uncoerced nitwittery. I have a friend in prison. I felt more sorry for myself than for him I think. He still isn't allowed visitors because of the virus. And I am a petty person for forgetting how lucky I am.

I was worried for my two younger brothers back in Delhi, but in the mists of it all I was more perturbed when one of my closest friends in Oslo omitted to return affection for her. Without warning, my most trusted friend Lena seemed to have had enough of me. She was going camping, going for long walks and hosting dinners for her other friends. She didn't care much for this whole pandemic situation which she found very inconvenient as everyone around her used it as an excuse to stay home and relax whilst she was the only one showing up at the office and working her ars off.

As I watched every picture of her and her beautiful daughter going swimming in lakes, every film of her friends and her laughing and hugging on her Facebook and Instagram feeds, I was looking very forward to end my quarantine. I had missed them. I thought perhaps she had missed me. But she didn't seem particularly compelled to go for walks or laugh and hug after my quarantine. I knew she was seeing her other friends, because everything Lena does, Lena posts. I also knew she wasn't seeing me. And I was left wondering why.

But to anyone that has ever wondered why they were left hurt and confused: if you don't know what you did wrong, chances are you did nothing wrong. I am embarrassed of course for feeling so dismantled. Investing a lot in others wellbeing and paying an unreasonable price for it is one of my specialties. So are the lemon and the layered birthday cake I bake at all occasions, to see a smile on people's face. Ruthless empathy and cake are my weakness. My secondary objectives that spring became properly digesting unexpected rejection from people I used to know, as well as finding a job at the hospital.

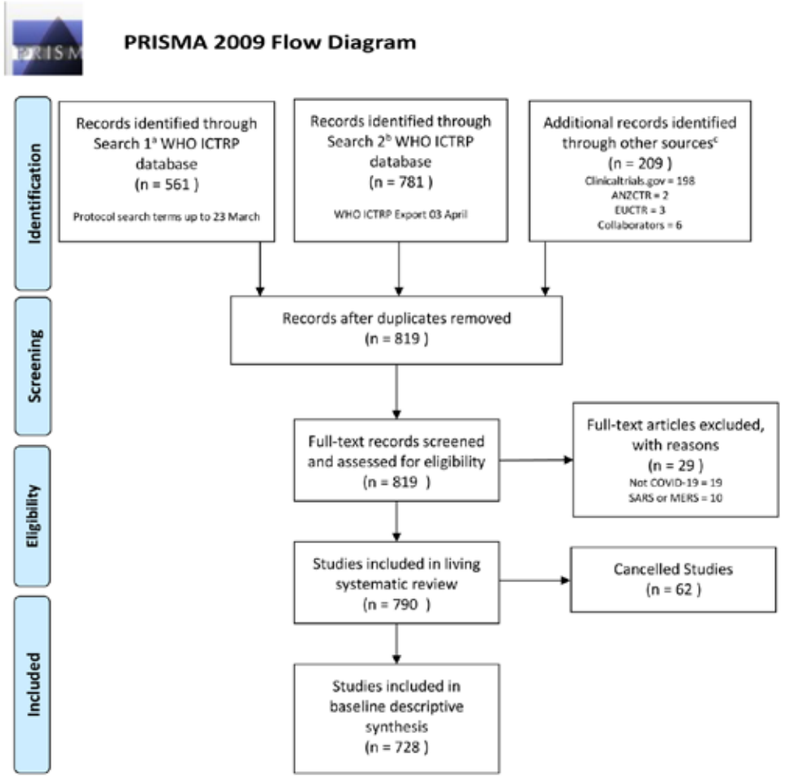


Figure 1. PRISMA Flow Diagram Living Systematic Review Registry Searches for Baseline Results at 3 April 2020. All de-duplicated records screened, assessment of eligibility, list of included records available as supplementary materials, see Data Availability. a Per protocol search terms of ((Covid-19) OR (coronav*) OR (*CoV-2) OR (nCoV*)) b Search terms as per only publicly available WHO ICTRP registry export of Covid-19 trials, compiled by WHO ICTRP using the terms ((Covid-19) OR (novel coronavirus) OR (2019-ncov)) c Other sources last searched as per protocol up to 31st March 2020. Abbreviations: WHO ICTRP, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform; ANZCTR, Australia New Zealand Clinical Trials Registry; EUCTR, European Clinical Trials Registry. The latest and previous versions of this figure are available as extended data[13]. From: Baseline results of a living systematic review for Covid-19 clinical trial registrations

Methods

On March 29th, Brittany Maguire, Senior Scientist at IDDO based at Oxford University, sent me an email: *"We hope to have you all in a position to commence extraction no later than*

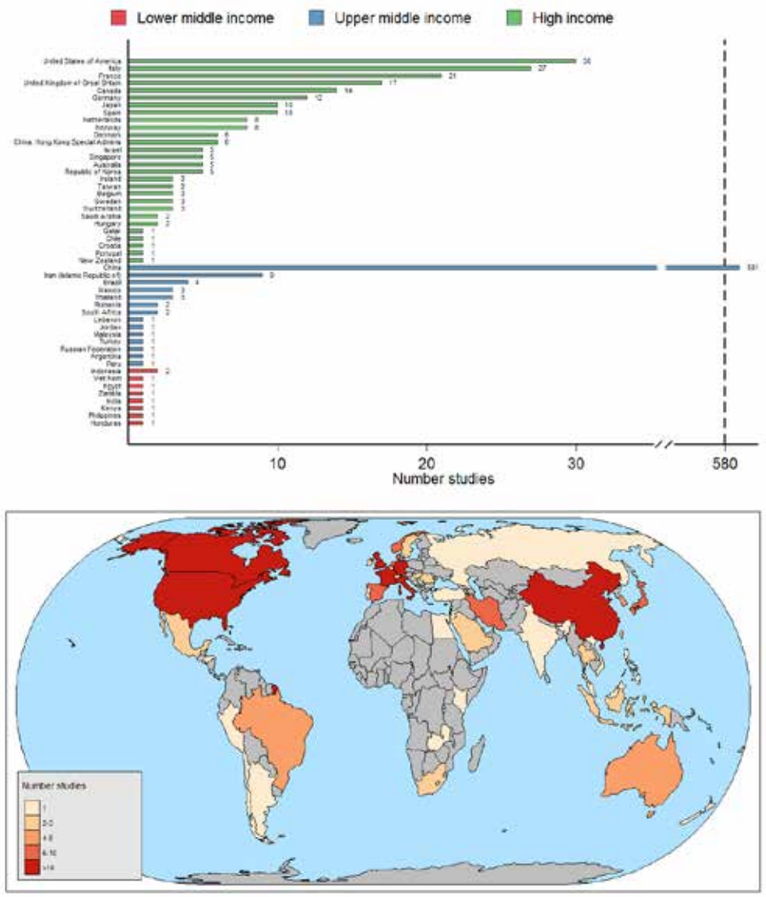


Figure 2. Number of registered studies planning to recruit participants in each country. Note the break in the x axis between 40 and 580. The latest and previous versions of this figure are available as extended data[13]. From: Baseline results of a living systematic review for COVID-19 clinical trial registrations

Tuesday. In the meantime, please find attached in confidence and not for distribution, the protocol currently under review […]." And on march the 30th I was given access to the REDCap (8) "Covid-19 Clinical Trial Registry Database".

Britt was coordinating and supervising data extraction. Her other roles in the systematic review included investigation, supervision, writing – review & editing. This extremely bright, kind and ridiculously attractive researcher that no woman should ever have to compare herself to. She introduced me to the rest of the data extraction team and included me in the Skype chat. Volunteers and researches from across the globe would discuss the contents of trial records trying to reach agreements at all hours of the day - and night.

The data for all eligible trial records was identified and extracted in a REDCap database. REDCap is a web-based application that enables researchers to create databases and surveys destined to be included in studies. REDCap offers predesigned data capture fields that increase efficiency during data extraction. It can be accessed from institutions anywhere around the world or from home. I was accessing data from my kitchen stool, in pyjamas, eating crisps and chocolate bars.

All clinical trial registrations that were planned to diagnose, treat or prevent Covid-19 were eligible for inclusion in the baseline results of this review. Participant inclusion criteria were patients infected with Covid-19 as well as healthy volunteers and healthcare workers. Language did not affect eligibility! Who would have thought the translation of Chinese clinical trials, would depend solely on my Google-Translating skills?

Two individuals (at least one of whom was a medical doctor) reviewed each trial record. Interventions were classified as pharmacological interventions, traditional Chinese Medicine, vaccine prevention, vaccine treatment or advanced therapy medicinal products (ATMP, defined as a gene therapy medicinal product or a somatic cell therapy medicinal product), as well as behavioral intervention and placebo of course.

Other strategies worth mentioning under the Methods section of this assignment is toilet paper hoarding. Aka "hamstring" in good Norwegian. It left me wondering what people had been using before the covid-19 outbreak. Maybe they used it as tissue now?

I started doing my groceries online for the first time. Otherwise, lockdown in Oslo was barely affecting my life. Thank god I don't have small children or a boyfriend. My approach to living a more tranquil life than before included jogging, online shopping and Zoom.

Results

A total of 819 trial registry records were screened and assessed by at least two independent reviewers. Of the 728 included studies, 207 trials planned to assess pharmacological interventions, and 132 were to assess Traditional Chinese Medicine. Only 4 trials were set to be conducted in low income or lower middle-income countries. The most common registered study design was randomized control trial (RCT). Other studies were case series (N=109), non-randomized interventional studies (N=105), and cohort studies (N=98).

Registered Covid-19 studies underway were to be made available on the *IDDO Covid-19 Living Systematic Review* Website.
The Baseline results of a living systematic review for Covid-19 clinical trial registrations (9) article will be updated every 6 months.

By the end of March, my friend David had almost published his first article in *Tidsskriftet (10)* and was involved in 2 other research projects whilst still working part-time at the hospital; he was organising the Sexual Health Education and STD clinics at a secondary school and following online lectures.

By the end of March, I had contributed minimally to the data extraction; had probably completed 30 records on REDCap; hadn't even started writing my assignment. But I had contracted no STDs and I too, managed to follow online lectures.

I proceeded to apply to as many jobs as possible at the hospitals in Oslo and its surroundings. I was excited at the idea of participating in a national effort. And my CV needed some serious adorning. I was temporarily laid off my job at the French Delicatessen in Mathallen. Not that I worried about losing all my cheese knowledge. Last time I had a shift at *Galopin*, I sprayed Antibac in this poor lady's eye. She was wearing contact lenses and her eye turned crimson. I turned her date into an almost blind date.

On the 27th of March 2020 I was finally offered a job at the emergency department of Lovisenberg hospital. It was the best news I had gotten in over a year. This was an opportunity for me to work with something relevant to my future career. It made me feel like less of an inept, dysfunctional medical student.

I saw Lena and her daughter one last time at the cheese shop. I was composed, smiled at them and wished them a good day. I don't think she felt welcome. She wasn't particularly welcome. I still wonder what she told her 12-year-old daughter about the absurd outcome of our friendship and how I wouldn't be part of their lives anymore. Also, how does she explain to her daughter that she is allergic to sugar and therefore only drinks cocktails? For all I know, breakfast mimosas also contain mono-and disaccharides. I don't think she knows her metabolic pathways too well. But neither do I.

Conclusion

Tools that allow medical researchers to review the diversity of interventions already underway are critical in facilitating collaboration and partnerships across the global research community. This analysis of data reported in trial registries will hopefully help identify research gaps as well as help priorities funding. *The Baseline results of a living systematic review for covid-19 clinical trial registrations* illustrates a lack of coordination and duplication of effort that ultimately delays key interventions.

The world can be grateful for the dedication researchers across the world put into their work. Thank you to influential personalities like Bill and Melinda Gates (11) for drawing attention to matters of Global Health.

Thank you to Britt, Sumayyah, Verena, Sauman and to so many others. Thank you to Philippe Guérin, Director of the Infectious Diseases Data Observatory (IDDO) and the WorldWide Antimalarial Research Network (WWARN).

Discussion

A major difficulty during the extraction of data and organizing trial records was the inconsistencies in defining interventions. This systematic review highlights heterogeneities across countries and regional registries. The language barrier was sometimes significant and different interventions had the potential to be misunderstood.

Those who went through the rise of Covid-19 in health, and didn't lose their loved ones to illness and kept a stable income during lockdown, were lucky. I am lucky. It saddens me to admit that I never seem to fully appreciate my privileged existence. It is too easy to forget. But one must hope I learnt something from these past two months.

The stress the pandemic brought upon our lives in Oslo may have triggered depressions and anxiety. It definitely prompted anguish and guarding in some of us. Perhaps we acknowledge and adapt to change differently. Maybe discrepancies become greater under stress. It may take a pandemic to uncover certain truths. It took me one to recognize the immovable obtuseness in certain people.

Index

ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform (WHO)
IDDO: Infectious Diseases Data Observatory
MORE: McMaster Online rating of Evidence
RCT: Randomized controlled trial
SR: Systematic Review
WWARN: WorldWide Antimalarial Research Network

References

1. What is ACCESSSS? [Available from: https://www.accessss.org/Pages/About.
2. A randomized, controlled open-label trial to evaluate the efficacy and safety of lopinavir-ritonavir in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) [Available from: http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48684.
3. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 71 (WHO) [Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200331-sitrep-71-covid-19.pdf?sfvrsn=4360e92b_6.
4. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Available from: https://www.who.int/ictrp/en/.
5. Baseline results of a living systematic review for COVID-19 clinical trial registrations [version 1; peer review: awaiting peer review] [Available from: https://www.iddo.org/external-publication/baseline-results-living-systematic-review-covid-19-clinical-trial.
6. Infectious Diseases Data Observatory (IDDO) [Available from: https://www.iddo.org.
7. WWARN [Available from: https://www.wwarn.org.
8. REDCap [Available from: https://redcap.medsci.ox.ac.uk.
9. Baseline results of a living systematic review for COVID-19 clinical trial registrations [version 1; peer review: 1 approved] (Wellcome Open Research) Wellcome Open Research [Available from: https://wellcomeopenresearch.org/articles/5-116/v1.
10. ØNH-Covid19-Tidsskriftet [Available from: https://tidsskriftet.no/profil/david-hui.
11. Bill&Melinda Gates Foundation [Available from: https://www.gatesfoundation.org/TheOptimist/coronavirus.

1.linje

VENCLYXTO® ▼
venetoklaks tabletter

NY UTVIDET INDIKASJON

VENCLYXTO i kombinasjon med obinutuzumab er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)[1]

2.linje

VENCLYXTO®
venetoklaks tabletter

ANBUDSVINNER

VENCLYXTO i kombinasjon med rituksimab er **førstevalg** ved tilbakefall av KLL[2,3]*

*hos pasienter som ikke har fått signalveishemmere

1 ANBUDSVINNER* Fra 1. april 2020

Utvalgt sikkerhetsinformasjon for VENCLYXTO[1]

Forebygging av tumorlysesyndrom (TLS)

VENCLYXTO kan føre til rask reduksjon av tumor og utgjør derfor en risiko for TLS de første fem ukene (dosetitrerings-fasen). VENCLYXTO-dosen skal økes fra 20 mg til 400 mg per dag over fem uker for gradvis å redusere tumormasse og risikoen for TLS. Endringer i elektrolytter som er forenlig med TLS kan oppstå så tidlig som 6-8 timer etter første dose og ved hver doseøkning. Blodkjemi skal evalueres.

Dosejustering ved bruk av CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av VENCLYXTO med sterke eller moderate CYP3A-hemmere øker eksponeringen av VENCLYXTO og kan øke risikoen for TLS ved oppstart og under dose-titreringsfasen, og for andre toksisiteter. Sterke CYP3A-hemmere er kontraindisert i oppstartsfasen.

Dosejustering skal følge tabellen:

Hemmere	Oppstart og titreringsfase[a]	Stabil daglig dose (etter titreringsfase)
Sterk CYP3A-hemmer	Kontraindisert	Reduser VENCLYXTO-dosen med minst 75 %
Moderat CYP3A-hemmer	Reduser VENCLYXTO-dosen med minst 50 %	

[a]Unngå samtidig bruk av VENCLYXTO og moderate CYP3A-hemmere ved oppstart og under dosetitreringsfasen. Vurder alternative legemidler eller reduser VENCLYXTO-dosen som beskrevet i denne tabellen.

Nøytropeni

Nøytropeni grad 3 eller 4 er rapportert hos pasienter behandlet med VENCLYXTO. Fullstendig blodtelling skal utføres gjennom hele behandlingsperioden. Doseavbrudd eller dosereduksjon er anbefalt hos pasienter med alvorlig nøytropeni (se punkt 4.2 i preparatomtalen).

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis med dødelig utfall, er rapportert (se pkt. 4.8 i preparatomtalen). Det er nødvendig å overvåke nøye for eventuelle tegn og symptomer på infeksjon. Ved mistanke om infeksjon skal egnet behandling gis umid-delbart, inkludert antimikrobielle midler og doseavbrudd eller -reduksjon ved behov (se pkt. 4.2 i preparatomtalen).

De vanligste (≥ 20 %) og hyppigst rapporterte (≥ 2 %) alvorlige bivirkningene

Vanligste bivirkninger (≥ 20 %) av enhver grad hos pasienter i studier som fikk VENCLYXTO i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab, var nøytropeni, diaré og øvre luftveis-infeksjoner. I monoterapi-studiene var de vanligste bivirkningene nøytropeni, diaré, kvalme, anemi, fatigue og øvre luftveisinfeksjon. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) hos pasienter som fikk VENCLYXTO i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab var pneumoni, sepsis, febril nøytropeni og tumorlysesyndrom. I monoterapistudiene var de hyppigste rapporterte alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) pneumoni og febril nøytropeni.

Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpe-stoffene. Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere ved opp-start og under dosetitreringsfasen. Samtidig bruk av preparater som inneholder Johannesurt.

Interaksjoner som kan medføre behov for dosejusteringer

- Midler som kan endre plasmakonsentrasjonen av VENCLYXTO: CYP3A-hemmere og -induktorer, P-gp- og BCRP-hemmere, gallesyrekompleksdannere.
- Midler som kan få endret plasmakonsentrasjon av VENCLYXTO: Warfarin, substrater av P-gp, BCRP og OATP1B1.

Utvalgt produktinformasjon for VENCLYXTO[1] - Antineoplastisk middel

Indikasjon

VENCLYXTO, i kombinasjon med obinutuzumab, er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). VENCLYXTO i kombinasjon med rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere terapi.
VENCLYXTO som monoterapi er indisert til behandling av KLL:

- med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne pasienter der behandling med hemmer av B-cellereseptor-signalvei er ansett som uegnet eller har sviktet.
- i fravær av 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne pasienter der behandling med både kjemoimmunterapi og hemmer av B-celle-reseptor-signalvei har sviktet.

Doseringsform og styrke

- VENCLYXTO 10 mg filmdrasjerte tabletter til oral bruk
- VENCLYXTO 50 mg filmdrasjerte tabletter til oral bruk
- VENCLYXTO 100 mg filmdrasjerte tabletter til oral bruk

Dosering

Startdosen er 20 mg VENCLYXTO én gang daglig i 7 dager. Dosen skal økes gradvis over en periode på 5 uker opp til daglig dose på 400 mg, som vist i tabell:

Uke	Daglig dose med VENCLYXTO
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

- Ved kombinasjon med obinutuzumab initieres først obi-nutuzumab. Den totale behandlingsvarigheten er 12 sykluser, hver syklus bestående av 28 dager: 6 sykluser i kombinasjon med obinutuzumab etterfulgt av 6 sykluser med VENCLYXTO som monoterapi. Opptitreringen med VENCLYXTO på 5 uker startes ved syklus 1, dag 22, og fortsetter gjennom syklus 2, dag 28. Etter å ha fullført dosetitreringsplanen er den anbefalte dosen med VENCLYXTO 400 mg én gang daglig fra syklus 3, dag 1, med obinutuzumab og inntil siste dag av syklus 12.
- Ved kombinasjon med rituksimab administreres rituksimab etter at pasienten har fullført dosetitreringsplanen og har fått den anbefalte daglige dosen på 400 mg VENCLYXTO i 7 dager. VENCLYXTO tas i 24 måneder fra syklus 1 dag 1 med rituksimab.
- Den anbefalte dosen med VENCLYXTO som monoterapi er 400 mg én gang daglig etter fullført dosetitrering. Behandlingen fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller til den ikke lenger tolereres av pasienten.

Informasjon om pris og refusjon[4]

Pakninger (blister) og priser: 10 mg: 14 stk. kr 7612,50; 50 mg: 7 stk. kr 6347,10; 100 mg: 7 stk. kr 6347,10, 14 stk. kr 12657,90, 112 stk. kr 78747,40. Reseptgruppe C.
Dette er et avtaleprodukt hvor det er inngått en egen prisavtale med Sykehusinnkjøp HF.

Refusjon

H-resept: L01X X52 VENCLYXTO refusjonsberettiget bruk: Rekvirering skal gjøres i tråd med nasjonale handlings-programmer for kreft og føringer fra RHF/LIS spesialistgruppe. Vilkår: Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist.

For utfyllende informasjon om indikasjoner, dosering, kontraindikasjoner, interaksjoner, forsiktighetsregler, bivirkninger, pris og refusjon se Felleskatalogen.

VNCCLL-200037v1.0 27. april/2020.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Les mer her: https://legemiddelverket.no/meldeskjema

NO-VNCCLL-200081v1.0sep/2020. THAU

Referanser: 1. VENCLYXTO SPC sist oppdatert 08.04.2020, avsnitt 2, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 og 4,8. **2.** https://sykehusinnkjop.no/ sist avlest 19.08.2020. **3.** https://nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclyxto-indikasjon-ii, sist avlest 19.08.2020. **4.** https://www.legemiddelsok.no/ sist avlest 19.08.2020.

©2020 AbbVie AS • Postboks 1 • 1330 Fornebu Tlf: 67 81 80 00 • September 2020

abbvie

Kronisk pankreatitt

Norsk veileder for diagnostikk og behandling av kronisk pankreatitt

Veilederen viser til at vanlig dosering av fordøyelsesenzymer for et stort måltid (frokost, lunsj og middag) skal være 40 000-80 000 IE (Internasjonale lipaseenheter)[3]. Til små måltider er dosen 25 000-40 000 IE (internasjonale lipaseenheter)[3]. Videre viser veilederen til at doseringen bør individuelt tilpasses pasientens kostvaner ogat høyere doser kan være nødvendig i enkelte tilfeller[3].

2-3 kapsler frokost, lunsj og middag – 1 kapsel ved mellommåltid!

Indikasjon og utvalgt sikkerhetsinformasjon:

Indikasjoner[1]:
Eksokrin pankreasinsuffisiens med malabsorpsjon hos barn og voksne, ofte assosiert med, men ikke begrenset til kronisk pankreatitt, cystisk fibrose, pankreas-kreft, pankreaskirurgi, gastrektomi, akutt pankreatitt, gastrointestinal bypassoperasjon (f.eks. Billroth II gastroenterostomi), obstruksjon i gallekanalene eller den felles gallegangen (f.eks. fra neoplasma) og/eller Shwachman-Diamonds syndrom.
Utvalgt sikkehetsinformasjon[2]: Dårlig tarmpassasje (strikturer) i nedre del av tynntarm/blindtarm og tykktarm (fibroserende kolonopati) er rapportert hos pasienter med cystisk fibrose som tar høye doser pankreatinprodukter. Uvanlige abdominale symptomer eller forandringer i abdominale symptomer bør likevel vurderes medisinsk for å utelukke muligheten for tarmskader, særlig hvis pasienten tar mer enn 10 000 enheter lipase/kg/dag.

Referanser: **1:** Creon SPC (20.01.2018) Avsnitt 4.1 2: Creon SPC (20.01.2018) Avsnitt 4.4 3: Særtrykk av Norsk veileder for diagnostikk og behandling av kronisk pankreatitt, NGF-Nytt nr 4. – Desember 2016

Creon 10 000 «Mylan Healthcare Norge AS»
Creon 25 000 «Mylan Healthcare Norge AS»
Creon 35 000 «Mylan Healthcare Norge AS»
Creon 40 000 «Mylan Healthcare Norge AS»

ENTEROKAPSLER: *Creon 10 000:* *Hver enterokapsel inneh.:* Pankreatin tilsv. lipase 10 000 Ph.Eur. enh., amylase 8000 Ph.Eur. enh., protease 600 Ph.Eur. enh., hjelpestoffer. Fargestoff: Jernoksider (E 172).
ENTEROKAPSLER: *Creon 25 000:* *Hver enterokapsel inneh.:* Pankreatin tilsv. lipase 25 000 Ph.Eur. enh., amylase 18 000 Ph.Eur. enh., protease 1000 Ph.Eur. enh., hjelpestoffer. Fargestoff: Jernoksider (E 172).
ENTEROKAPSLER: *Creon 35 000:* *Hver enterokapsel inneh.:* Pankreatin tilsv. lipase 35 000 Ph.Eur. enh., amylase 25 200 Ph.Eur. enh., protease 1400 Ph.Eur. enh., hjelpestoffer. Fargestoff: Jernoksider (E 172).
ENTEROKAPSLER: *Creon 40 000:* *Hver enterokapsel inneh.:* Pankreatin tilsv. lipase 40 000 Ph.Eur. enh., amylase 25 000 Ph.Eur. enh., protease 1600 Ph.Eur. enh., hjelpestoffer. Fargestoff: Jernoksider (E 172).

Indikasjoner: Eksokrin pankreasinsuffisiens med malabsorpsjon hos barn og voksne, ofte assosiert med, men ikke begrenset til kronisk pankreatitt, cystisk fibrose, pancreas cancer, pankreaskirurgi, gastrektomi, akutt pankreatitt, gastrointestinal bypassoperasjon (f.eks. Billroth II gastroenterostomi), obstruksjon i gallekanalene eller den felles gallegangen (f.eks. fra neoplasma) og/eller Shwachman-Diamonds syndrom.

Dosering: Tilpasses individuelt avhengig av vekt, grad av fordøyelsesforstyrrelse, sykdommens alvorlighetsgrad, kontroll av steatoré, samt sammensetningen av kosten (spesielt fettinnhold) og opprettholdelse av god ernæringsmessig status. Pasienten bør ikke avslutte behandlingen uten avtale med lege, og rapportere om steatoré og gastrointestinale problemer, da det er mulig at dosering må endres. Mange pasienter må ta preparatet resten av livet. ***Cystisk fibrose***: De fleste pasientene bør ikke overstige 10 000 lipaseenheter/kg kroppsvekt/dag eller 4000 lipaseenheter/gram fettinntak. *Voksne, ungdom og barn >4 år*: Bør starte med 500 lipaseenheter/kg/måltid. *Barn <4 år*: Bør starte med 1000 lipaseenheter/kg/måltid. ***Tilstander assosiert med eksokrin pankreasinsuffisiens ekskl. cystisk fibrose:*** Den nødvendige dosen for et måltid varierer fra ca. 25 000-80 000 Ph.Eur.-enheter lipase som tilsvarer 1-3 kapsler av Creon 25 000 for et måltid, og halvparten av den individuelle dosen ved mellommåltider. Ved høye doser kan Creon 40 000 anvendes. ***Administrering:*** Det er viktig å sikre tilstrekkelig væsketilførsel hele tiden, spesielt i perioder med økt væsketap. Utilstrekkelig væsketilførsel kan forverre forstoppelse. Kapslene bør tas under eller umiddelbart etter mat. Skal svelges hele med mye væske. Skal ikke tygges eller knuses. Ved svelgebesvær (f.eks. hos småbarn og eldre) kan kapslene åpnes forsiktig og minimikrosfærene blandes med syrlig, myk mat (pH <5,5) som ikke krever tygging, f.eks. eplemos eller yoghurt. Minimikrosfærene kan også ev. blandes med syrlig væske som fruktjuice (pH <5,5), f.eks. eple-, appelsin- eller ananasjuice. Enhver blanding av minimikrosfærene med mat eller væske må anvendes umiddelbart og ikke lagres. Knusing eller tygging av minimikrosfærene, eller blanding med mat eller væske med pH >5,5 kan ødelegge beskyttelseslaget. Dette kan resultere i tidlig utslipp av enzymer i munnhulen og føre til redusert effekt og irritasjon av slimhinnene. Det er derfor viktig at ikke noe av legemiddelet forblir i munnen.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Dårlig tarmpassasje (strikturer) i nedre del av tynntarm/blindtarm og tykktarm (fibroserende kolonopati) er rapportert hos pasienter med cystisk fibrose som tar høye doser pankreatinprodukter. Uvanlige abdominale symptomer eller forandringer i abdominale symptomer bør likevel vurderes medisinsk for å utelukke muligheten for tarmskader, særlig hvis pasienten tar mer enn 10 000 enheter lipase/kg/dag.

Graviditet, amming og fertilitet: Bør gis i doser som gir tilstrekkelig god ernæring ved bruk hos gravide og ammende. *Graviditet:* Liten erfaring ved bruk under graviditet. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning til gravide. *Amming:* Kan brukes ved amming da det ikke forventes effekt på diende barn.

Bivirkninger: De vanligste er milde til moderate gastrointestinale forstyrrelser som vanligvis er assosiert med den underliggende sykdommen. Frekvens: Bivirkning. *Svært vanlige* Gastrointestinale: Magesmerte. *Vanlige* Gastrointestinale: Diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast, utspilt mage. *Mindre vanlige* Hud Utslett *Ukjent frekvens* Gastrointestinale: Dårlig tarmpassasje (strikturer) i nedre del av tynntarm/blindtarm og tykktarm (fibroserende kolonopati)[1]. Hud: Pruritus, urticaria. Immunsystemet: Overfølsomhet (anafylaktiske reaksjoner) og allergiske reaksjoner. [1]Rapportert hos pasienter med cystisk fibrose som bruker høye doser av pankreatinpreparater.

Overdosering/Forgiftning: Overdreven bruk av pankreatin kan forårsake hyperurikosuri og hyperurikemi. Se Giftinformasjonens anbefalinger for digestiva, inkl. enzymer A09 på www.felleskatalogen.no.

Egenskaper: *Klassifisering:* Multienzymer (lipase, amylase, protease). *Virkningsmekanisme:* Substitusjon av naturlige fordøyelsesenzymer. Pankreaslipase spalter fett via monoglyserider og frie fettsyrer. Pankreasenzymene amylase og protease spalter karbohydrater og proteiner til mindre enheter (di- og monosakkarider, oligopeptider og aminosyrer). Inneholder pankreatin utvunnet fra svin formulert som enterodrasjerte (syreresistente) minimikrosfærer i en gelatinkapsel. Kapselen løses raskt i magen og frigjør rikelig med minimikrosfærer. Dette multidoseprinsippet er konstruert for å oppnå god blanding og magetømming med chymus, samt etter frisetting, en god distribusjon av enzymer inne i chymus. Når minimikrosfærene når tynntarmen, løses drasjeringen raskt (ved pH >5,5), og dermed frisettes enzymene med lipolytisk, amylolytisk og proteolytisk aktivitet for å sikre fordøyelse av fett, stivelse og proteiner. Nedbrytningsproduktene av pankreatin absorberes deretter direkte eller hydrolyseres ytterligere av intestinale enzymer.

Pakninger og priser: ***Creon 10 000:*** 100 stk.[1] (boks) 559219. ***Creon 25 000:*** 100 stk.[1] (boks) 147556. ***Creon 35 000:*** 100 stk. (boks) 044708. ***Creon 40 000:*** 100 stk.[1] (boks) 180339.

Refusjon: 1Se A09A A02_[1] i Refusjonslisten.

Sist endret: 2[1].02.2020

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 02.07.2019

Mylan Healthcare Norge AS
Hagaløkkveien 26
1383 Asker
Infonorge@mylan.com

CRE-2019-0635

Mylan
Better Health for a Better World