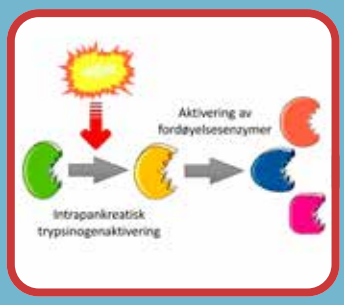
Indremedisineren

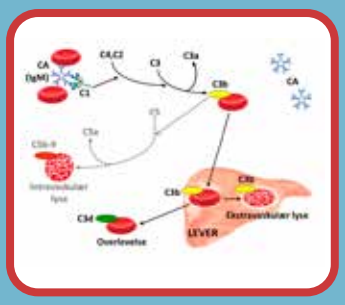
Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 4 • 2020

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

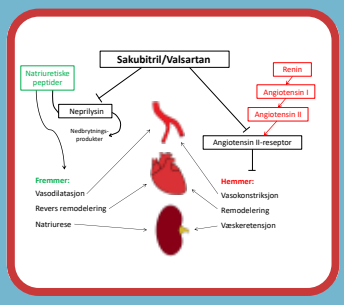
ISSN 1891-1617



Akutt pankreatitt
s. 8



Autoimmun hemolytisk anemi
s. 17



Nye medikamenter ved hjertesvikt
s. 24

Rapport fra indremedisinsk Høstwebinar 2020
s. 40

OLYMPUS

EVIS X1

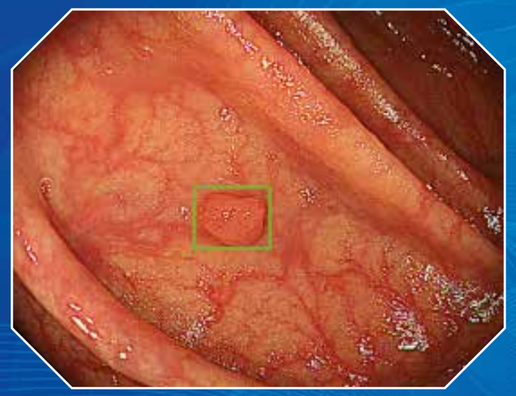
Let's Be Clear:
Elevating the Standard
of Endoscopy

CADe

ENDO-AID CADe

The [AI]d in Endoscopy

ENDO-AID CADe is a computer-aided detection application that uses AI to suggest the potential presence of lesions, such as colonic polyps, malignant neoplasms and adenomas.



ENDO-AID CADe with marker

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

M00353EN · 09/20 · 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. 1	1/2	8/2	9/3
Nr. 2	1/5	3/5	8/6
Nr. 3	1/9	6/9	12/10
Nr. 4	1/11	8/11	14/12

Annonsepriser 2020

Bakside	19.250,-
Omslagsside	16.500,-
Helside	16.000,-
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

Innhold

Faste spalter

Leder 6
Redaksjonen 7

Fagartikler:

Akutt pankreatitt 8
Autoimmun hemolytisk anemi 17
Nye medikamenter ved hjertesvikt 24
Medaljens bakside – immunbehandlingsutløst tyreoideasykdom 28
Akutt slagbehandling under pandemien – hva er «godt nok»? 32
Førerkortforskriftene og obstruktivt søvnapnésyndrom:
Er Helsedirektoratets veileder en hjelp eller en hodepine for legene? 34

Foreningsnytt

Rapport fra indremedisinsk Høstwebinar 2020 40
Medisinsk avdeling ved Førde sentralsjukehus 46
Kloke valg innen indremedisinen 49
Nytt fra endokrinologisk forening 50
Norsk forening for geriatri 51

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

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, opplösning 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, opplösning i sylinderampulle: 100 enheter/ml:*** 5 × 3 ml[1] (Penfill sylinderamp.) kr 577,10. ***Injeksjonsvæske, opplösning 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®
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®
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

Stamme, gren og kvist – og juletre!

Når dette skrives er vi ved inngangen til adventstiden. Jeg synes det er uvanlig mange som har pyntet med utelys i år – en fin skikk i en mørk førjulstid!

En sentral idé i vår forenings er å arbeide for høy indremedisinsk breddekompetanse, særlig hos leger i de indremedisinske spesialiteter. Den norske legeforenings «Utredning om spesialiststruktur» fra 2013 konkluderte slik: «Prosjektgruppen anbefaler en overgang til hovedspesialiteter i de kirurgiske fagene. I de indremedisinske fagene videreføres ordningen med grenspesialiteter for alle spesialitetene inntil videre».

Men slik gikk det altså ikke. Etter få år endte vi med avvikling av indremedisin som felles hovedspesialitet for åtte grenspesialiteter og etablering av ti «nye hovedspesialiteter» innen indremedisinske fag. Denne ordningen er i ferd med å finne sin praktiske utforming, og også Norsk indremedisinsk forening må finne sin nye rolle. Den skal selvsagt være å arbeide for en sterk spesialitet i generell indremedisin – som én av de ti. Men i tillegg vil vi arbeide for å styrke den indremedisinske breddekompetansen i andre hoved-, gren- og kvistspesialiteter. Tidsskriftet du nå holder i hånden er et redskap for det, og vi håper at vi fortsatt kan utgi det og sende det ut til vår mer enn 3500 «abonnenter» når foreningens medlemstall blir sterkt redusert i den nye strukturen.

Et aktuelt eksempel på viktigheten av nært faglig samarbeid mellom spesialiteter finner jeg innen eget fagfelt. Medikamentgruppen SGLT2 (sodium glucose transporter-2)-hemmere har vært markedsført som antidiabetika i Norge i snart 10 år. De har en moderat blodsukkersenkende effekt, men store, randomiserte studier viste etter hvert at de også reduserte viktige hjerte-kar hendelser (1-3), og observasjonelle studier antydet tilsvarende effekter også i den brede populasjonen av personer med type 2 diabetes (4). Så kom tilsvarende randomiserte, kontrollerte studier som viste gunstige effekter på nyresykdom ved diabetes (5). Deretter fulgte studier som viste at medikamentgruppen også reduserer risikoen for hjertesvikt og nyresvikt hos pasienter som ikke har diabetes (6, 7). Med ett er altså medikamenter som først og fremst var i bruk av endokrinologene blitt høyaktuelle også for kardiologer og nefrologer. Og selvsagt er det allmennpraktikere som først og fremst har ansvaret for de store pasientgruppene vi her snakker om.

Eksempelet understreker selvsagt betydningen av godt samarbeide mellom ulike spesialiteter omkring store, viktige pasientgrupper. Men for meg illustrerer det også viktigheten av indremedisinen som felles fagområde. Jeg har i økende grad blitt oppmerksom på «det kardiorenale syndrom» (8) og samspillet mellom hjertet og nyrene hos pasienter med diabetes (9). Og mange av dere vil tenke på tilsvarende sammenhenger fra egne pasienter og egne fagfelt. Så oppfordringen min er kort og godt: La oss beholde det brede indremedisinske perspektivet i all vår videre- og etterutdanning som indremedisinere!

Når dette leses, er det trolig kort tid til jul, og jeg håper smittesituasjonen tillater at vi kan samles med familie og venner, om enn i mer begrenset grad enn tidligere. Og minne hverandre på lyspunktene – ikke bare i hus og hager og på juletreet, men sola snur og effektive vaksiner er (forhåpentligvis) på vei.

God jul!

Kåre Birkeland
(Leder i NIF)

Referanser:

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2015;373(22):2117-28.
2. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.
4. Birkeland KI, Jorgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. The lancet Diabetes & endocrinology. 2017;5(9):709-17.
5. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-306.
6. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020.
7. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020.
8. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(16):e840-e78.
9. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. Diabetes Obes Metab. 2020.

Foto: Sven Grotdal, Diabetesforbundet

Kjære kolleger!

Vi lever fortsatt i en spesiell tid, og helsevesenet har nok av oppgaver i slike krisetider. Selv om koronabølgen har økt de siste 1-2 måneder, så ser vi kanskje over kneika. Pandemien øker likevel omkring. Smitten når for eksempel nye topper i USA, et trist skue for en nasjon som står for mye av det ypperste vi vedkjenner oss. Takk til våre myndigheter som har tatt situasjonen med stort alvor, men vi og vårt åpne samfunn er også sårbare.

Koronapandemien har påvirket sykehusdriften. Guri Hagberg med medforfattere beskriver omorganiseringen av akuttbehandlingen av hjerneslag ved OUS, Ullevål. Mottaket av mistenkte slagpasienter ble vurdert på CT-lab. Egne vaktlag rullerte, og et sterkere samarbeid med nevrologene ble opprettet. Diskusjoner oppsto nasjonalt og internasjonalt om overgang fra det etablerte trombolysemedikamentet alteplase ved hjerneslag versus tenecteplase som krever mindre arbeidsinnsats og oppfølging. Forfatterne omtaler de avveininger som må gjøres mellom optimal slagbehandling og hva som er godt nok i en krisetid.

Kim Ånonsen ved OUS forsvarte i år sin avhandling om cystiske lesjoner i pankreas med en prøveforelesning om akutt pankreatitt. Han presenterer her en oppdatert og inngående oversikt over temaet: Hva som er bakgrunnen for akutt pankreatitt, med hovedfokus på hvordan man skal identifisere de pasienter som vil utvikle et alvorlig og fulminant bilde, samt behandlingsstrategier for denne gruppen. Som indremedisiner kan man føle seg usikker på dette siden behandlingen av denne pasientgruppen med alvorlig SIRS kan skille seg noe fra det vi kjenner fra sepsis-pasienter, og involverer et samarbeid på tvers av avdelinger mellom indremedisinere og kirurger med bruk av avanserte endoskopiske metoder.

Autoimmune hemolytiske anemier (AIHA) er en samlebetegnelse på flere tilstander med ulik etiologi, patogenese og klinisk sykdomsbilde og som behandles ulikt. Sigbjørn Berentsen med medforfattere gjennomgår de tre ulike hovedformene og den diagnostikken og behandlingen som finnes for AIHA, basert på den kunnskapsutvikling som har skjedd i løpet av de siste årene.

Kaspar Broch og Lars Gullestad går i gjennom forskning på to nye behandlingsformer for hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon: Behandling med angiotensin-reseptor-/neprilysin-inhibitor og natrium-glukose-transporter 2-hemmere. Nye data har vist betydelig positive gevinster. Videre pekes på at pasienter med hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF), kanskje også har behandlingeffekter av disse medikamentene, og av spirolakton. Det vil bli spennende å se hvordan behandlingen av hjertesvikt eventuelt vil endres i tiden som kommer.

Anne Schønberg og Grethe Åstrøm Ueland omtaler i sin artikkel endokrinologiske komplikasjoner ved behandling av multippel sklerose med medikamentet alemtuzumab, som er et monoklonalt antistoff. En vanlig bivirkning kan være autoimmun tyreoidea-sykdom, og da spesielt Graves sykdom. Disse pasientene skiller seg imidlertid fra de med "klassisk Graves" både når det gjelder klinisk forløp, symptombyrde og biokjemisk bilde. Det er viktig å ta høyde for forut eksisterende autoimmun/thyroidea sykdom når man selekterer pasienter til denne typen behandling.

Trond Bjørge ved lungemedisinsk avdeling på OUS Ullevål tar i sitt innlegg for seg dilemmaer knyttet til ny førerkortforskrift ved OSAS. Det er stor usikkerhet omkring vurdering av søvnighetstendensen bak rattet, og apnoe-hypopne-indeksen (AHI) er i denne sammenheng et utilstrekkelig objektivt mål. Vurderingen av tilstrekkelig behandlingseffekt og symptomkontroll har tilsvarende problematiske aspekter. Forfatteren foreslår i sin algoritme en praktisk tilnærming, der diagnosen moderat eller alvorlig OSAS iht AHI-kriteriet vurderes sammen med søvnighet.

Norsk indremedisinsk forening holdt for første gang sitt årlige Høstmøte i form av et webinar med seks fagpresentasjoner rundt tema "Covid-19 pandemien". Det var forskjellige aspekter ved infeksjonen som foredragsholderne tok for seg: Alt fra kritisk diskusjon av "den mest leste kardiologiske artikkelen på mange år", til infeksjonens påvirkning av pasienter med inflammatorisk tarmsykdom, diabetes og nyresykdom samt hematologiske komplikasjoner. I tillegg til dette tok man for seg kliniske erfaringer med Covid-19 pasienter sett fra geriatrisk og infeksjonsmedisinsk synspunkt på 2 ulike sykehus i Norge. I tillegg til rapporten som publiseres i dette nummeret, kan foredragene fortsatt sees online via lenker som man finner på Indremedisinsk forening sine nettsider.

I dette nummer følger også omtale av medisinsk avdeling ved Førde sentralsykehus. Og vi viser til foreningssidene fra Norsk endokrinologisk forening og Norsk forening for geriatri.

Vi takker alle våre bidragsytere for stor innsats. Da vi nå avslutter vår 11. årgang, er det gledelig å konstatere hvordan Indremedisineren har blitt tatt imot fra alle parter. Fortsatt er vi avhengige av bidrag og ideer, og vi etterlyser flere innlegg utenfra. Stor takk rettes også til Ragnar Madsen og Cox, som trofast har hjulpet å sikre at vårt blad fremstår med slik kvalitet.

Redaksjonen ønsker så alle sine lesere en riktig god jul.

Stephen Hewitt

Ole Kristian H. Furulund

Vikas Sarna

Maya Bass

Akutt pankreatitt

Akutt pankreatitt er den tredje vanligste gastroenterologiske innleggelsesårsaken i sykehus. Majoriteten av pasientene får en mild akutt pankreatitt og blir utskrevet etter et kortvarig sykehusopphold. Pasientene som utvikler alvorlig, nekrotiserende pankreatitt, risikerer et langtrukket og komplisert sykehusopphold. For noen av pasientene er akutt pankreatitt starten på en kronisk pankreatitt.

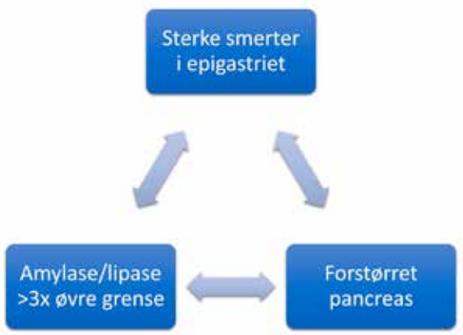
Kim V. Ånonsen, overlege ved Gastromedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus.

Kim V. Ånonsen

Insidensen av kronisk pankreatitt er anslått til ca. 30/100 000 og er trolig økende. Etter GI-blødning og gallesteinssykdom er det den tredje hyppigste årsaken til sykehusinnleggelser. Håndteringen av akutt pankreatitt har gitt bedre prognose de siste tiårene, men slike tall er belemret med usikkerhet. Mortaliteten er i underkant av 2 %, men varierer betydelig avhengig av alvorlighetsgraden.

Atlanta-klassifikasjonen

Når akutt pankreatitt er tema, er det viktig med enhetlig terminologi. Begrepene vi vanligvis benytter ved akutt pankreatitt er i dag definert i Atlanta-klassifikasjonen fra 2012. Først og fremst må man være enige når man diagnostiserer akutt pankreatitt (Figur 1). Det er således nok å ha typiske symptomer (epigastralgi med utstråling til rygg) og tilstrekkelig forhøyede pancreas-enzymer for å stille diagnosen. I tidlig fase er bildediagnostikk ofte indisert for å avdekke gallesteinsykdom, og da er UL/MRCP foretrukket. I praksis blir nok mange undersøkt med CT i tillegg, i differensial-diagnostisk øyemed, men CT er ikke egnet for alvorlighetsgradering før det har gått omtrent tre døgn; altså tre dager etter symptomdebut og ikke tre dager etter innleggelsen. Men akutt pankreatitt gjør gjerne så vondt at pasientene innlegges tidlig i forløpet.



Figur 1. Diagnosen akutt pankreatitt kan stilles på bakgrunn av symptomer, bildediagnostikk og blodprøver. Minst to av tre kriterier må være oppfylt.

Patogenesen ved akutt pankreatitt kan oppsummeres som følger: En utløsende årsak gir intrapankreatisk trypsinogenaktivering. Trypsin aktiverer fordøyelsesenzymer i kjertelen og gir varierende grad av skade på pancreas og omliggende vev. Kaskaden av reaksjoner gir frigjøring av inflammatoriske cytokiner og fordøyelsesenzymer som kan medføre SIRS (Figur 2). Årsakene til akutt pankreatitt er mange, men man har ikke årsaksspesifikk behandling. På den annen side, hvis man kjenner årsaken, kan man forebygge nye episoder.

Den vanligste årsaken til akutt pankreatitt er gallestein, fulgt av alkohol (Figur 3). Andre utløsende årsaker kan være ERCP, hypertriglyseridemi, hyperkalsemi, malignitet, mutasjoner, sirkulasjonsforstyrrelser, virus og medikamenter. Røyking er en stigende stjerne på den etiologiske himmelen.

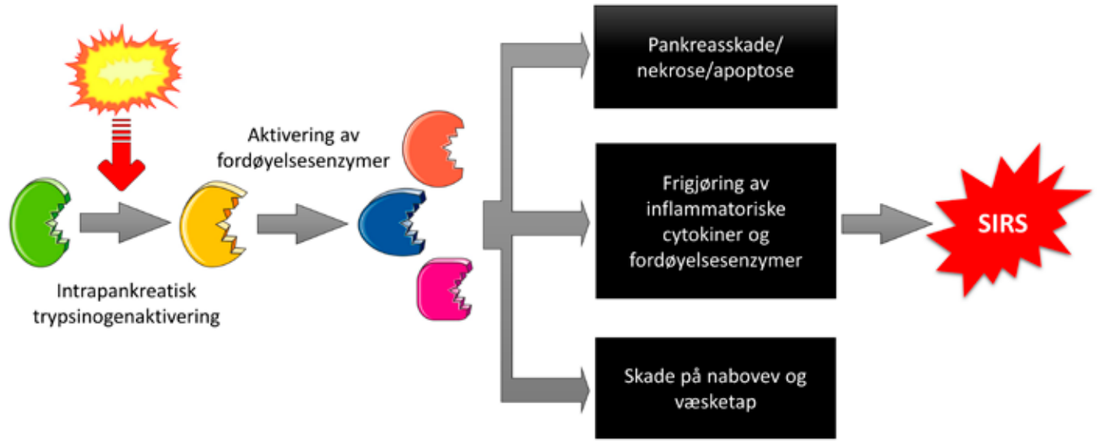
Alvorlighetsgrad og komplikasjoner

Vi skiller mellom to typer akutt pankreatitt: interstitiell og nekrotiserende (Bilde 1). De fleste akutte pankreatittene er heldigvis interstitielle og milde. Atlanta-klassifikasjonen deler komplikasjoner i lokale og systemiske. Både komplikasjoner og organsvikt er definerende for alvorlighetsgraden, og foreligger det noen av disse, er det ikke en mild pankreatitt. Moderat og alvorlig pankreatitt skilles med varigheten av organsvikt (Tabell 1). Organsvikt er definert som modifisert Marshall-skår på 2 eller mer (Tabell 2). Kriteriene for respirasjonssvikt vil være oppfylt hvis PaO_2/FiO_2 <40, ratioen er omtrent 40 hvis PaO_2 er 10 kPa når pasienten får oksygentilførsel på 2 L O_2/min. Systemiske komplikasjoner er definert som forverring av komorbiditet som forelå før pankreatitten, eksempelvis KOLS og koronarsykdom.

Prognostisering

Pasienter som utvikler nekrotiserende pankreatitt er betydelig mer krevende enn de som får mild pankreatitt. Triage for optimal monitorering og behandling har fått stor oppmerksomhet i pankreatologien, og det er utviklet omfattende skåringssystemer for tidlig prognostisering (f.eks. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) og Japanese Severity Score (JSS)). Det de har til felles er at de krever svært mange parametre for å gi en ganske upålitelig prognose. Eller som S. S. Vege ved Mayo-klinikken sier: «On day One, they all look the same.»

Noen risikofaktorer for alvorlig pankreatitt er imidlertid allerede kjent når pasientene innlegges, som alder og overvekt. Pasienter med tidlig SIRS vil oftere utvikle en alvorlig pankreatitt, og noe så enkelt som å få en CRP-stigning til >150 innen to døgn, kan predikere nekrotiserende, alvorlig pankreatitt.



Figur 2. Kaskadereaksjonen ved akutt pankreatitt. Kim V. Ånonsen og Servier Medical Art (Creative Common Attribution 3.0 Generic Licence. http://smart.servier.com).

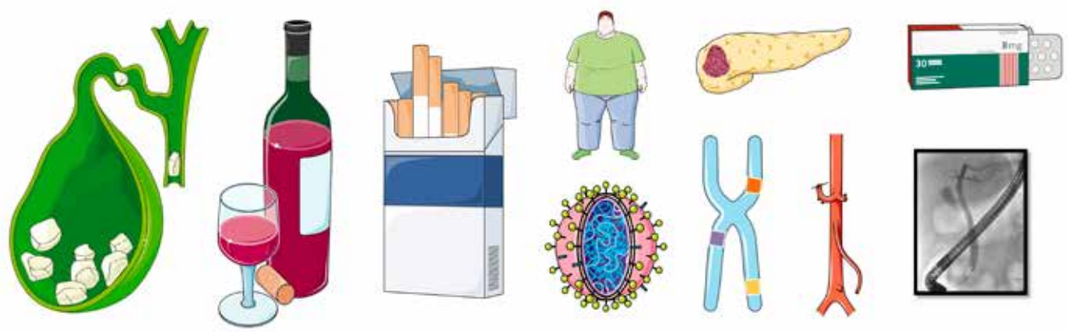
Alvorlig pankreatitt medfører et betydelig tap av væske fra sirkulasjonen, både til interstitiet og spesielt som tredjeromsvæske (ascites/pleuravæske). Identifikasjon og kompensasjon av væsketapet er det viktigste tidlige tiltaket ved akutt pankreatitt. Vår evne til å kompensere intravaskulært væsketap kan måles med f.eks. hematokrit og karbamid, og det foreligger god dokumentasjon på at utilstrekkelig substitusjon gir et mer alvorlig forløp og dårligere prognose.

Behandlingsretningslinjer

Det finnes intet spesifikt farmakologisk virkestoff som hjelper mot akutt pankreatitt. Retningslinjer foreskriver imidlertid rask og liberal væskebehandling. Retningslinjene fra IAP/APA (International Association of Pancreatology/American Pancreatic Association) anbefaler målrettet væsketerapi med en infusjonshastighet på 5-10 mL/kg/t, og behandlingsmålene er bl.a. hjertefrekvens <120/min, MAP 65-85 mmHg, diurese >0,5 mL/kg/t og hematokrit 35-44 %. Ringer-acetat er anbefalt væskeløsning. Det er nærmest ironisk at mange pasienter møter dehydrerte til ERCP, delvis grunnet kravet om faste før undersøkelsen. Vi gir derfor rikelig intravenøs væske både før, under og etter prosedyren som post-ERCP-pankreatitt-profylakse. Dessuten har vi de siste årene gitt diklofenak 100 mg supp. til de fleste ERCP-pasientene.

Akutt pankreatitt er ikke en bakterieinfeksjon, og profylaktisk antibiotika er frarådet fordi det bare er forbundet med ugunstige effekter. Bakterier og sopp kan gi alvorlige komplikasjoner i sen fase (dvs. 1 - 3 uker etter symptomdebut), og da stiller det seg annerledes.

Enteral ernæring står sentralt i behandlingsretningslinjene. I motsetning til tidligere praksis, står pasientene fritt til å spise om de ønsker og klarer – uavhengig av om pancreasenzymene fortsatt er forhøyet. Smerter, kvalme/oppkast og gastrointestinal obstruksjon er begrensende faktorer som regelmessig medfører sondeernæring eller total parenteral ernæring (TPN), men en tredjedel av pasientene med



Figur 3. En rekke tilstander kan gi akutt pankreatitt. Kim V. Ånonsen og Servier Medical Art (Creative Common Attribution 3.0 Generic Licence. http://smart.servier.com).

Alvorlighetsgrad	Mild	Moderat	Alvorlig
Definisjon	Ingen organsvikt Ingen lokale eller systemiske komplikasjoner	Forbigående organsvikt <48 timer	Vedvarende organsvikt >48 timer
Mortalitet	80 %	15 %	5 %

Tabell 1. Definisjonen på mild, moderat og alvorlig akutt pankreatitt.

nekrotiserende pankreatitt klarer å spise allerede den første dagen. TPN gir økt mortalitet, og det samme er tilfelle for probiotika. Oppsummert kan man si at tarmen trenger næring, men ikke bakterietilskudd.

Gallesteinsutløst pankreatitt

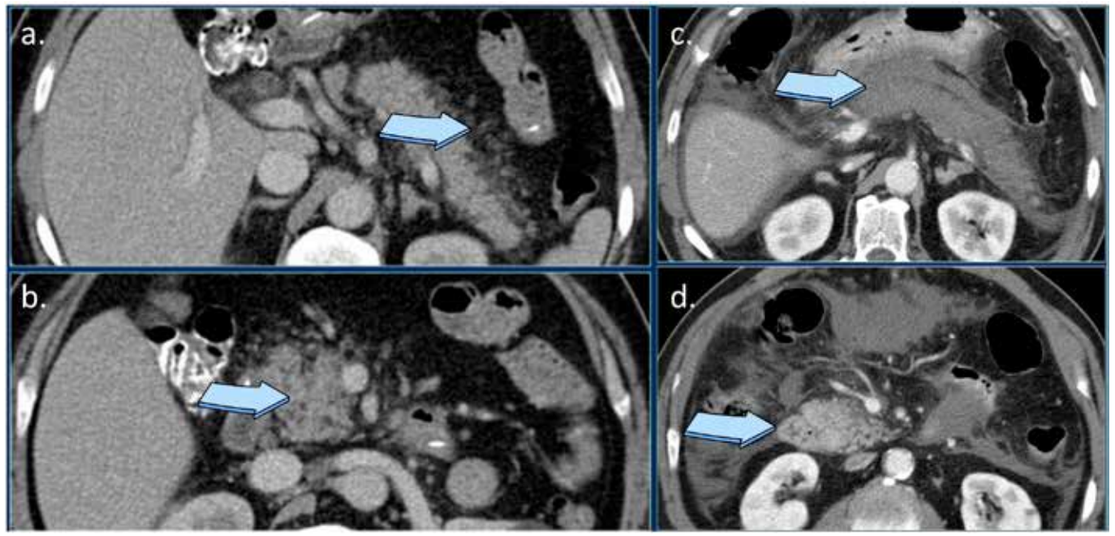
Noen behandlingsråd er årsaksspesifikke. Timing og indikasjon for ERCP ved gallesteinsutløst pankreatitt har vært ivrig debattert. Vi vet godt at gallesteiner i ductus choledochus som generell hovedregel, bør fjernes, men det er ingen hasteprosedyre. Gallesteinspankreatitt komplisert av kolangitt, derimot, bør behandles innen 72 timer, og mye tyder på at <24 timer kan være enda litt bedre, altså ERCP samme dag, eller påfølgende dag dersom pasienten legges inn om natten. Selv ved obstruerende konkrement og ikterus, men uten kolangitt, er det ingen hast.

Pasienter med mild akutt gallesteinspankreatitt bør få fjernet galleblæren før utreise. PONCHO-studien fra 2015 dokumenterer at reinnleggelsesraten for gallesteinsrelaterte komplikasjoner, ofte en ny pankreatitt, er signifikant økt hvis pasientene utskrives med sin steinfylte galleblære. Det er ikke sikkert at den neste pankreatitten er mild.

Den to-puklete kamelen

Hos pasientene med alvorlig pankreatitt observerer man at sykdommen har to faser. De to fasene bidrar til hver sin halvpart av mortaliteten, som er på ca. 10 %. Mortaliteten i den første fasen er typisk en følge av SIRS og organsvikt. I den andre fasen overtar sepsis med komplikasjoner og blødninger. Alle sykdomsforløp er forskjellige, men overgangen mellom tidlig og sen fase ligger 1-3 uker ut i forløpet.

Tilsvarende er de lokale komplikasjonene delt i tidlige og sene. Forløpet av en ***interstitiell pankreatitt*** kan kompliseres av akutte peripankreatiske væskeansamlinger. Disse resorberes som regel, men hvis de organiseres til hulrom med en falsk vegg, kalles de pseudocyster. Pseudocyster er relativt uvanlige. ***Nekrotisk pankreatitt*** kan i tidlig fase kompliseres av akutt nekrotisk ansamling og senere organiseres til en innkapslet nekrose («walled-off necrosis»; WON). Dagligtalen i klinikken er ikke alltid helt stringent, og det er ikke umulig at også undertegnede feilaktig har omtalt en WON med det langt mer bekvemme begrepet 'pseudocyste' – også etter at Atlanta-klassifikasjonen ble publisert i 2013. Modningen til pseudocyste eller WON tar vanligvis minst 4 uker, og det har betydning for tidspunktet for en eventuell intervensjon.



Bilde 1. CT av en interstitiell pankreatitt som viser en forstørret, ødematøs pancreas (b) med peripankreatisk fettvevsreaksjon (a), og en nekrotiserende pankreatitt med ikke-kontrastladende corpus og cauda pancreatis (c), og kontrast både i aorta og et sirkulert caput pancreatis(d). Radiologyassistant.nl.

	0	1	2	3	4	
PaO_2/FiO_2	>53,3	40-53,3	26,6-40	13,2-26,7	≤13,3	(kPa)
			Respirasjonssvikt			
Kreatinin	≤134	134-169	170-310	311-439	>439	(µg/L)
			Nyresvikt			
$BT_{systolisk}$	>90	<90, resp. på væske	<90, ikke væskeresp.	<90 pH 7,3	<90 pH 7,2	(mmHg)
			Hjertesvikt			

Tabell 2. Marshalls modifiserte skåringssystem for organsvikt. Servier Medical Art (Creative Common Attribution 3.0 Generic Licence. http://smart.servier.com).

Vi anslår at omtrent 60 % av nekrosene resorberes spontant, og at omtrent 70 % forblir sterile. Indikasjon for intervensjon utløses oftest av en infeksjon, men hvis en steril nekrose blir stor og gir gastrointestinal obstruksjon, kan det være aktuelt med drenasje. Omtrent 30 % av nekrosene blir imidlertid infisert, og dette er den viktigste enkeltårsaken til mortaliteten ved akutt nekrotisk pankreatitt. Den kliniske utfordringen er å avdekke infeksjonsdebut hos en allerede alvorlig syk pasient. Som forventet, er klinisk forverring, økt leukocyttall, feber, bakteriemi og en vedvarende, utilpass pasient blant observasjonene som støtter infeksjonsmistanken. Blant 20-40 % av de infiserte nekrosene ser man gassbobler, noe som anses patognomonisk for infeksjon. Prøvetaking fra nekroser er ikke indisert på grunn av risiko for falsk negativ prøve og forsinket behandling, samt grunnet risikoen for å kontaminere en steril nekrose.

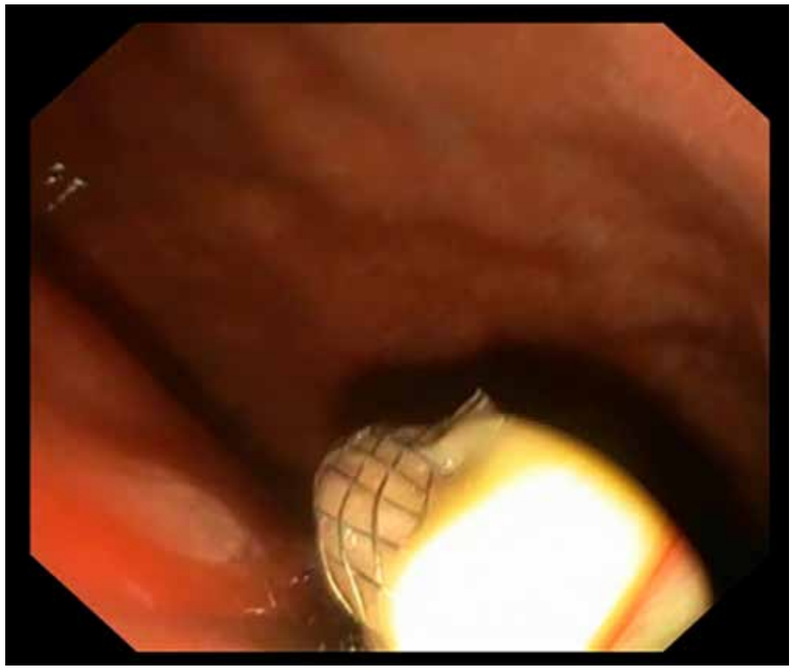
Infiserte nekroser

Behandlingen kan oppsummeres kort: Antibiotika først. Vent på WON.

Noen ganger er antibiotika alene nok, men ofte er drenasje nødvendig. Hvis man skal drenere, er det langt færre komplikasjoner forbundet med å drenere en moden nekrose. Så, hvordan skal man drenere? For det første: For alle praktiske formål: Åpen kirurgi med nekrosektomi, er utdatert. Husets vin bør være minimalt invasiv: perkutan eller endoskopisk (Bilde 2), eventuelt som en kombinasjon med kirurgi (hybridløsninger). Man foretrekker å anlegge perkutan tilgang retroperitonealt, det vil si foran nyre og bak colon. Kanalen kan utvides slik at man eventuelt kan gjøre nekrosektomi med stivt skop (video-assisted retroperitoneal debridement; VARD). Endoskopisk drenasje gjøres EUS-veiledet med anleggelse av enten dobbel grisehale-stenter eller metallstenter (lumen-apposing metal stent; LAMS).

Tilnærmingen er trinnvis (step-up) der man starter enkelt og avanserer til mer kompliserte teknikker ved behov. I PANTER-studien forble enkel, perkutan drenasje tilstrekkelig behandling hos 35 % av pasientene. En utfordring med perkutan tilgang er fistler. I TENSION-studien sammenlignet man step-up med endoskopisk eller perkutan tilgang først, og pancreasfistelraten var henholdsvis 5 % og 32 % (p=0,0011). Dessuten

> Identifikasjon og kompensasjon av væsketapet er det viktigste tidlige tiltaket ved akutt pankreatitt.



Bilde 2. Endoskopisk bilde fra magesekken som nettopp har fått lagt en LAMS (lumen-apposing metal stent) for å drenere en infisert, innkapslet nekrose (walled-off necrosis). Det tømte seg betydelige mengder illeluktende puss. Kim V. Ånonsen, Oslo universitetssykehus.

> Pasienter med mild akutt galle-steinspankreatitt bør få fjernet galleblæren før utreise

ble pasientene som ble behandlet perkutant, værende nesten dobbelt så mange dager på sykehus i løpet av halvåret etter intervensjonen (65 mot 35 dager, p=0,014).

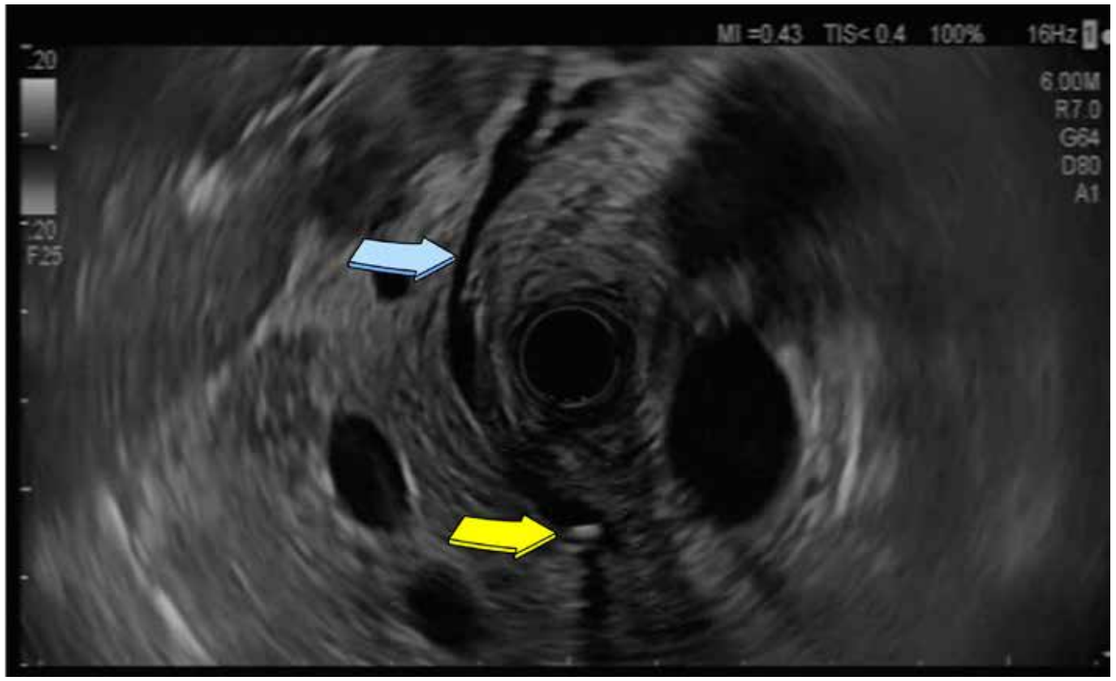
Akutt pankreatitt er forbundet med en rekke vaskulære komplikasjoner, som arterielle pseudoaneurysmer og venøs tromboembolisk sykdom. Intern fistulering og fistulering til hud forekommer, og hos noen pasienter er pankreatitten og dens komplikasjoner så plasskrevende at de utvikler abdominalt kompartmentsyndrom.

Oppfølging

Hos pasienter som har en alkoholutløst akutt pankreatitt, er effekten av rusbehandling, under sykehusoppholdet og med oppfølging etter utskrivelse, blant annet dokumentert i en finsk studie. Røykestopp har ikke dokumentert effekt, men her mangler man data. Hvis man ikke finner en årsak til pankreatitten hos en pasient eldre enn ca. 50 år, bør man vurdere CT etter 2-3 måneder med tanke på malignitet. Blant yngre pasienter kan det foreligge en genetisk mutasjon. Hereditær pankreatitt forårsaket av PRSS1-mutasjon vil ofte være påvist før voksen alder. PRSS1 er en autosomal dominant mutasjon i serinprotease 1-genet som koder trypsin 1. Mutasjonen gir intrapankreatisk enzymaktivering. Penetransen er 80-90 %. SPINK1- og CFTR-mutasjoner m.fl. bidrar med en «sårbarhet» for pankreatitt av andre årsaker og kan oppfattes som mediatorer for betennelsen. SPINK1-genet koder serinproteaseinhibitor Kazal type 1, som er en trypsinhemmer. CFTR-mutasjoner kan gi cystisk fibrose. Det er mindre kjent at homo- og heterozygositet for kombinasjoner av de over mer enn 2000 påviste CFTR-mutasjonene, kan gi akutt og kronisk pankreatitt som en del av fenotypen. Selv om genfeilen ikke kan repareres, er vår erfaring at kunnskapen om mutasjonen er til god støtte når pasienten skal motiveres for en livsstilsendring for å unngå nye pankreatitter.

En annen utfordring er at akutt pankreatitt kan skyldes galle-stein selv om man ikke har påvist konkrementer verken ved trans-abdominal ultralyd eller MR. Selv om disse er gode verktøy i galle-steinsdiagnostikken, kan steinene være så små at sensitiviteten allikevel er utilstrekkelig. Vi bruker av og til endoskopisk ultralyd for å påvise microlithiasis (Bilde 3) i oppfølgingen av idiopatiske akutte pankreatitter. Behandlingen er ERCP med papil-lotomi og steinekstraksjon, gjerne i samme seanse.

Hva med risikoen for kronisk pankreatitt? Epidemiologiske data tyder på at risikoen for å utvikle kronisk pankreatitt på sikt, etter én omgang med akutt pankreatitt, er ca. 10 %, men ved gjentatte episoder øker den til drøyt 30 %. I tillegg utvikler en rekke pasienter eksokrin og endokrin insuffisiens. Eksokrin svikt er relativt enkelt å håndtere, så lenge man oppdager den og gir høye nok enzymsubstitusjonsdoser. Den pankreatogene diabetes mellitus (type 3c) er mer utfordrende å behandle.



Bilde 3. Endoskopisk ultralyd med radialt skop som viser ductus choledochus (blå pil) og et papillenært, skyggegivende konkrement (gul pil). Kim V. Ånonsen, Oslo universitetssykehus.

Konklusjon

De fleste akutte pankreatittene er milde. For å redusere sykdommens morbiditet og mortalitet må man identifisere og optimalisere behandlingen av de pasientene som utvikler alvorlig, nekrotiserende pankreatitt. Utfordringen ligger i at tidlig prognostisering er upresis. Tidlig og liberal væskebehandling er helt avgjørende for pasienten – uansett årsak og antatt alvorlighetsgrad. Enteral ernæring er gunstig. Profylaktisk antibiotika anbefales ikke. Pasienter med mild akutt gallesteinspankreatitt, bør kolecystektomeres under oppholdet. Intervensjon for lokale komplikasjoner bør gjøres step-up, og hvis man har ekspertisen tilgjengelig i eget sykehus, bør den starte med endoskopi. God oppfølging kan forebygge langtidskomplikasjoner. Behandlingen av akutt pankreatitt er i høyeste grad multidisiplinær.

Grafikk og bilder: Kim V. Ånonsen, Servier Medical Art (Creative Common Attribution 3.0 Generic Licence. http://smart.servier.com/) og Radiologyassistant.nl.

> Akutt pankreatitt er ikke en bakterieinfeksjon, og profylaktisk antibiotika er frarådet fordi det bare er forbundet med ugunstige effekter.

Referanser:

1 Peery, A.F., et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. Gastroenterology 156, 254-272.e211 (2019).
2 Aune, D., Mahamat-Saleh, Y., Norat, T. & Riboli, E. Tobacco smoking and the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Pancreatology 19, 1009-1022 (2019).
3 Banks, P.A., et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 62, 102-111 (2013).
4 Yadav, D. & Lowenfels, A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. Gastroenterology 144, 1252-1261 (2013).
5 Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P. & Zimmerman, J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 13, 818-829 (1985).
6 Kwong, W.T., Ondrejková, A. & Vege, S.S. Predictors and outcomes of moderately severe acute pancreatitis - Evidence to reclassify. Pancreatology 16, 940-945 (2016).
7 Dervenis, C., et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. Int J Pancreatol 25, 195-210 (1999).
8 Working Group, I.A.P.A.P.A.A.P.G. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 13, e1-15 (2013).
9 Warndorf, M.G., et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 9, 705-709 (2011).
10 Yi, F., et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. Intern Med 51, 523-530 (2012).
11 Villatoro, E., Mulla, M. & Larvin, M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2010, Cd002941 (2010).
12 da Costa, D.W., et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet 386, 1261-1268 (2015).
13 van Brunschot, S., et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. Lancet 391, 51-58 (2018).
14 Nordback, I., et al. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. Gastroenterology 136, 848-855 (2009).
15 Tu, J., et al. Endocrine and exocrine pancreatic insufficiency after acute pancreatitis: long-term follow-up study. BMC Gastroenterol 17, 114 (2017).

Jardiance <<Boehringer Ingelheim>> Antidiabetikum. ATC-nr.: A10BK03 **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 m2. 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 m2. *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. Skal ikke brukes til behandling av diabetes type 1 siden data har vist økt forekomst av DKA hos diabetes type 1-pasienter som får empagliflozin i tillegg til insulin. *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 m2 eller CICR <45 ml/minutt). Skal ikke brukes ved terminal nyresvikt (ESRD) eller ved dialyse, da effekt ikke er forventet. *Lever:* Leverskade er rapportert, men årsakssammenheng er ikke fastslått. Ved risiko for volumdeplesjon: Basert på virkningsmekanismen kan osmotisk diurese sammen med terapeutisk glukosuri gi en liten reduksjon i blodtrykket. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter hvor blodtrykksfall kan utgjøre en risiko (f.eks. ved kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter på antihypertensiv behandling med tidligere hypotensjon eller pasienter >75 år). Nøye overvåkning av volumstatus og elektrolytter anbefales ved tilstander som kan føre til væsketap. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes til væsketapet er korrigert. *Urinveisinfeksjon:* Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes ved kompliserte urinveisinfeksjoner. Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren): En sjelden men alvorlig og potensielt livstruende infeksjon, er rapportert hos pasienter som bruker SGLT2-hemmere. Urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Pasienten bør rådes til å oppsøke lege umiddelbart ved smerter, ømhet, erytem eller hevelse i genital- eller perinealområdet, fulgt av feber eller sykdomsfølelse. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør preparatet seponeres og behandling iverksettes umiddelbart (inkl. antibiotika og kirurgisk behandling). *Amputasjon av underekstremiteter:* Økt forekomst av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette utgjør en klasseeffekt. For å redusere risikoen skal pasienten veiledes om rutinemessig forebyggende fotpleie. *Hjertesvikt:* Begrenset erfaring ved hjertesvikt NYHA klasse I-II, og ingen erfaring ved NYHA klasse III-IV. Interferens med 1,5-AG-test: Overvåkning av glykemisk kontroll ved bruk av 1,5-AG-test er ikke anbefalt, da resultatene er upålitelige til vurdering av glykemisk kontroll hos pasienter som tar SGLT2-hemmere. Alternative metoder anbefales. *Øvrig:* Pga. virkningsmekanismen vil pasienter teste positivt for glukose i urinen. Pasienten bør informeres om risiko for hypoglykemi, spesielt ved bruk sammen med sulfonylurea eller insulin. *Hjelpestoffer:* Inneholder laktose og skal ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Inneholder 23 mg natrium pr. tablett, dvs. praktisk talt natriumfritt. **Interaksjoner**: Empagliflozin kan øke diuretisk effekt av tiazid og loopdiuretika, og kan øke risiko for dehydrering og hypotensjon. Samtidig bruk med insulin eller insulinstimulerende legemidler, som sulfonylurea, kan øke risikoen for hypoglykemi, og lavere dose av insulin eller insulinstimulerende legemiddel kan være nødvendig. In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. Empagliflozin er substrat for P-gp, BCRP, opptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Effekt av UGT-induksjon på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig bruk med kjente UGT-induktorer anbefales ikke 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:* Ikke klinisk status. Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt. **Pakninger og priser:** 10mg: 30 stk. (blister) 384125. Pris (kr): 465,70. 90 stk. (blister) 027051. Pris (kr): 1280,20. 25 mg: 30 stk. (blister) 045475. Pris (kr): 465,70. 90 stk. (blister) 585516. Pris (kr): 1280,20. **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:** 16.10.2020. **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 03.09.2020.

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 (HR 0,86 (95% KI 0,74-0,99, p=0,0382))[1,2]

38% **RRR i kardiovaskulær død**
(HR 0,62 (95% KI 0,49-0,77, p<0,0001 ARR = 2,2 %))[1,2]

35% **RRR i hospitalisering for hjertesvikt**
(HR 0,65 (95% KI 0,50-0,85, p=0,002 ARR = 1,4 %))[1,2]*

JAR201110-100851

I studien så man også at behandling med JARDIANCE var assosiert med 39% RRR i forekomst eller forverring av nefropati
(HR 0,61 (95% KI 0,53-0,70,P<0,001 ARR = 6,1 %))[1,3]*

***Jardiance er ikke indisert til reduksjon av vekt, blodtrykk, hjertesvikt eller nefropati.**

Resultatene ble vist på toppen av standardbehandling som bestod av:

Statin, ACE-hemmer/AII-blokker, betablokker, platehemmer og 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.
3. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323-34.

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

Boehringer Ingelheim

EFIM
www.efim.org

19TH
European Congress
of Internal
Medicine

Internal Medicine
in a pandemic world:
when one size fits all

18-20 March, 2021

Save the Date

EFIM / ECIM 2021 President:
Prof. Nicola Montano, Italy

VIRTUAL
CONGRESS

efim.org/ecim2021

Autoimmun hemolytisk anemi

Autoimmun hemolytisk anemi defineres som økt destruksjon av erytrocytter forårsaket av autoantistoff mot antigener på celleoverflaten. Sykdomsgruppen er uvanlig, men leger ved de fleste medisinske sykehusavdelinger vil møte slike pasienter. Emnet er også viktig innen transfusjonsmedisin.

Sigbjørn Berentsen, overlege, seniorforsker, dr. med., Seksjon for forskning og innovasjon Haugesund sjukehus,
Tor Hervig, seksjonsoverlege, professor, dr. med., Eining for immunologi og transfusjonsmedisin, Haugesund sjukehus og Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen,
Geir E. Tjønnfjord, avdelingsleder, professor, dr. med., Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus og KG Jebsen senter for B-cellemaligniteter, Institutt for klinisk medisin Universitetet i Oslo
Korrespondanse: Sigbjørn Berentsen, *sigbjorn.berentsen@haugnett.no*

Innledning

En norsk oversiktsartikkel ble publisert i 2009 (1). Siden har det tilkommet nye funn vedrørende etiologi, patogenese, diagnostikk og behandling (2-4). Tidligere har klinisk praksis i stor grad vært basert på ekspertanbefalinger, kasuistikker og erfaring, men de siste par tiårene er det publisert flere prospektive og andre systematiske kliniske studier. Både i Norge og internasjonalt ser man eksempler på at utredning og behandling kan forbedres (2, 5, 6). I 2020 ble det for første gang publisert et internasjonalt konsensusarbeid om diagnostikk og behandling (2), og det finnes også britiske retningslinjer (3, 7). Denne oversikten bygger på et systematisk søk i PubMed, det internasjonale konsensusdokumentet og egen forskning.

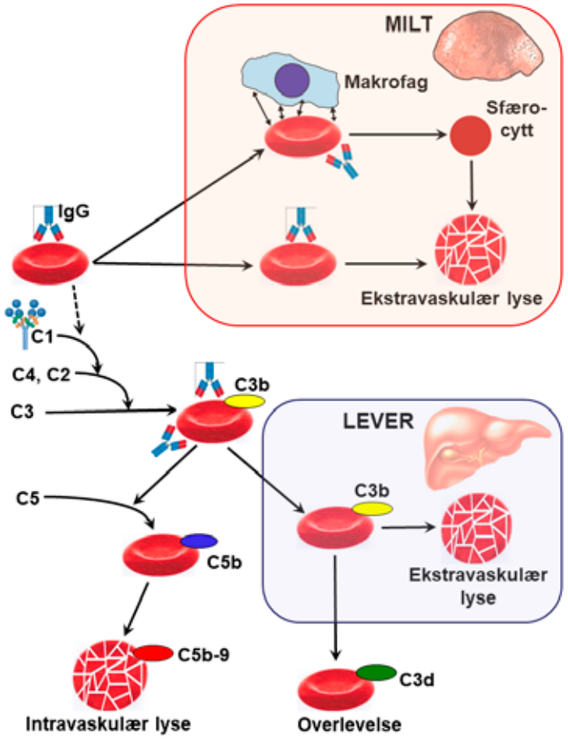
Sigbjørn Berentsen

Tor Hervig

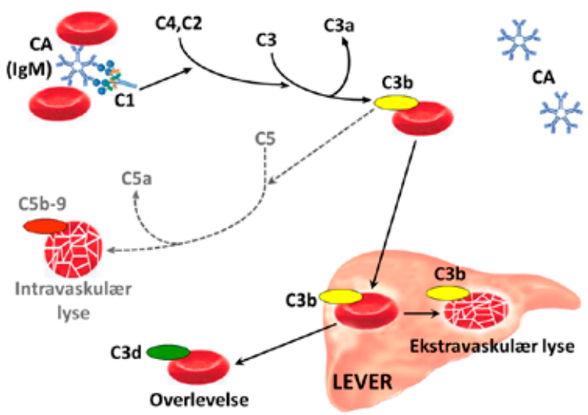
Geir E. Tjønnfjord

Tabell 1. Autoimmune hemolytiske anemier

Hoved-gruppe	Entitet	Etiologi	Patogenese				Insidens og alder	Refer-anser
			Auto-anti-stoff	Immun-globulin-klasse	Komplement-aktivering	Viktig-ste type hemolyse		
Varme-antistoff-type	Varme-antistoff-type	Sekundær i litt over 50% av tilfellene	Varmeaktivt, polyklonalt, panreaktivt	IgG (og/ eller IgM / IgA)	Ofte ingen. Klas-sisk aktiverings-vei (++), terminal reaksjonsvei (+)	Ekstra-vaskulær	5-10 per million per år. Alle aldre, hyppigst eldre.	(2, 4, 8)
Kulde-antistoff-type	Kulde-agglutinin-sykdom (CAD)	Lavgradig lymfopro-liferativ beinmargs-sykdom	Kulde-agglutinin, anti-I (sjelden anti-Pr), mono-klonalt	IgM (sjelden IgG)	Klassisk aktiveringsvei +++, terminal reaksjonsvei (+)	Ekstra-vaskulær	1,9 per million per år i Norge. Vesentlig eldre.	(4, 5, 9)
	Sekundært kulde-agglutinin-syndrom (CAS)	Sekundært til Mycoplasma-pneumoni, Epstein-Barr-virus-infeksjon, aggressivt lym-fom, og andre	Kulde-agglutinin, anti-I eller anti-i, poly- eller mono-klonalt	IgM eller IgG	Klassisk aktiveringsvei +++, terminal reaksjonsvei (+)	Ekstra-vaskulær	Sjelden, alle aldre	(2, 6)
	Parok-sysmal kulde-hemoglo-binuri (PCH)	Postviralt (barn). Tertiær syfilis, hematologisk malignitet (voksne)	Ikke-agglu-tinerende bifasisk antistoff, anti-P, polyklonalt	IgG	Klassisk aktiveringsvei +++, terminal reaksjonsvei +++	Intra-vaskulær	Sjelden hos barn, ekstremt sjelden hos voksne.	(4, 10)
Blandet type	Blandet varme- og kuldeanti-stofftype	Ikke klarlagt	Både varme- og kuldeaktive antistoffer.	IgG og IgM	Ufullstendig klarlagt.	Ikke klarlagt	Sjelden, sannsyn-ligvis overdiag-nostisert	(2, 8, 11)



Figur 1. **Varmeantistoffmediert autoimmun hemolyse**. Opsoniserte erytrocytter nedbrytes i det mononukleære fagocyttsystem i milten, eventuelt etter forutgående omdanning til sfærocytter. Komplementmediert hemolyse kan inntre i varierende grad, vesentlig ved fagocytose i leveren. C1 osv.: komplementproteiner.



Figur 2. **Kuldeagglutininsykdom**. Hemolysen er komplementmediert og vesentlig ekstravaskulær med fagocytose av C3b-opsoniserte erytrocytter i leveren. Intravaskulær hemolyse kan forekomme. C1 osv.: komplementproteiner. CA: kuldeagglutinin.

Autoimmun hemolytisk anemi er en samlebetegnelse for flere tilstander som har ulik etiologi, patogenese og klinisk sykdomsbilde, og som behandles ulikt (Tabell 1).

Autoimmun hemolytisk anemi av varmeantistofftype

Et varmeantistoff har størst affinitet til antigenet ved 37°C. Ved varmeantistoffmediert hemolyse er autoantistoffene polyklonale, dvs. produsert av ikke-klonale B-lymfocytter (2). De er vanligvis av IgG-type, men kan være IgM eller en sjelden gang IgA. Patogenesen er sammensatt (Figur 1). T-cellenes regulering av B-cellesystemet spiller også en sentral rolle. Signalsubstansen cytotoksisk T-lymfocyttassosiert protein 4 (CTLA-4) aktiverer regulatoriske T-celler (T_{reg}-celler), som er viktige for immunologisk toleranse. Polymorfisme av genet for CTLA-4 kan disponere for autoimmune sykdommer, ikke minst autoimmune cytopenier. Også den cellulære signalveien for «programmert celledød 1» (PD-1) er et sjekkpunkt for immunologisk toleranse, og medikamentell hemming av PD-1 medfører økt risiko for autoimmunitet (12).

Hos nær 50% av pasientene med varmeantistoffmediert hemolyse påvises det ingen tilgrunnliggende eller assosiert sykdom, og tilstanden kalles da **primær** (2). Litt over halvparten av tilfellene er **sekundære**, dvs. assosiert med kronisk lymfatisk leukemi, systemisk lupus erythematosus (SLE), vanlig variabel immunsvikt eller andre immunologiske eller lymfoproliferative sykdommer (8). Samtidig eller sekvensiell kombinasjon med immun trombocytopeni, kalles Evans' syndrom. Iblant kan den lymfoproliferative sykdommen først erkjennes flere år etter debut av hemolyse. Autoimmun hemolytisk anemi medfører økt risiko for venøs tromboembolisme (2, 5, 13).
"

Kuldeagglutininsykdom

Kuldeantistoffer har størst affinitet til antigenet ved 0-4°C, men kan reagere også ved høyere temperatur (4). Kuldeantistoffer som agglutinerer erytrocytter, kalles kuldeagglutininer. Den høyeste temperaturen der agglutinasjon kan påvises, kalles den termale amplituden, og kuldeagglutininer med en høyere termal amplitude enn ca. 28°C vil være patogene (10, 28). Kuldeagglutinintiteret er den inverse verdien av den største serum- eller plasmafortynningen der agglutinering av erytrocytter kan påvises ved en gitt temperatur. Dersom for eksempel erytrocytter agglutinerer ved 4°C når pasientplasma tilsettes i fortynning 1:64, men ikke ved fortynning 1:128, angis titeret som 64 ved 4°C.

Kuldeagglutininsykdom (cold agglutinin disease, CAD) defineres som en autoimmun hemolytisk anemi der autoantistoffet er et kuldeagglutinin og der det ikke kan påvises noen tilgrunnliggende klinisk sykdom (2, 6). Flere studier har vist at slike pasienter, som tidligere gjerne fikk diagnosen primær eller idiopatisk kuldeagglutininsykdom, har en klonal, lymfoproliferativ beinmargssykdom som kan være vanskelig å diagnostisere (5, 9). Slike beinmargsfunn har i praksis ofte blitt klassifisert som lymfoplasmacytisk lymfom eller splenisk marginalsonelymfom, men nyere studier har vist at det i de aller fleste tilfeller dreier seg om en relativt ensartet histopatologisk tilstand som har fått betegnelsen kuldeagglutinin-assosiert lymfoproliferativ beinmargssykdom (9).

Kuldeagglutininet er monoklonalt, vanligvis et IgM, og produseres av klonale lymfocytter i beinmargen. Når kuldeagglutininet bindes til sitt antigen, initieres komplementmediert hemolyse som vist i Figur 2. Avkjøling i de kaldere delene av blodsirkulasjonen fører til agglutinering av erytrocytter. Dette vanskeliggjør passasje i kapillærene, og 50-60% av pasientene har kuldeinduserte sirkulasjonssymptomer som kan variere fra lett akrocyanose til invalidiserende Raynaud-liknende fenomener (5).

Noen personer får tilfeldig påvist polyklonale kuldeagglutininer i lavt titer, med lav termal amplitude og uten hemolyse eller kliniske symptomer. De har ikke kuldeagglutininsykdom eller -syndrom (6).

Andre typer

Sekundært kuldeagglutininsyndrom

Betegnelsene kuldeagglutininsykdom og kuldeagglutininsyndrom ble tidligere brukt synonymt. I dag skiller vi mellom kuldeagglutininsykdom (en veldefinert klinisk-patologisk entitet som forklart ovenfor) og sekundært kuldeagglutininsyndrom (cold agglutinin syndrome, CAS) (2, 6). Sistnevnte er en kuldeagglutininmediert hemolytisk anemi som oppstår sekundært til annen klinisk sykdom. De fleste tilfeller inntrer under eller etter infeksjon med *Mycoplasma pneumoniae* (14). Andre infeksiøse årsaker er Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus, andre virus eller *Chlamydia pneumoniae*. Syndromet kan også være assosiert med malign sykdom, oftest aggressivt B-cellelymfom (6).

Paroksysmal kuldehemoglobinuri

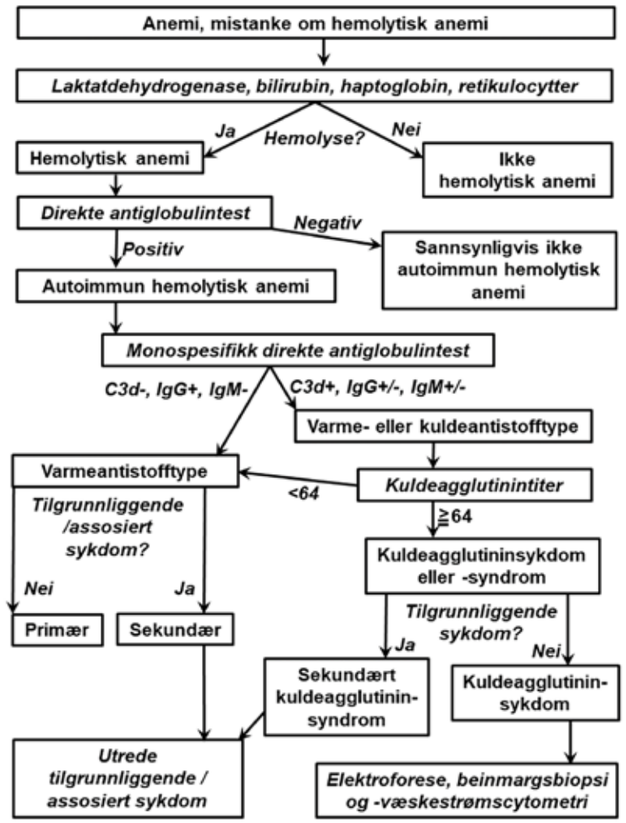
Ved paroksysmal kuldehemoglobinuri er autoantistoffet bifasisk og kalles Donath-Landsteiners antistoff (2, 10). Det bindes til sitt antigen ved temperaturer under sentral kroppstemperatur, men påfølgende komplementaktivering foregår etter oppvarming til 37°C i den sentrale sirkulasjonen. Sykdommen forekommer nå nesten bare som en sjelden, postviral komplikasjon hos små barn (10, 15).

Medikamentassosiert hemolytisk anemi

De fleste medikamentbetingete hemolytiske anemier medieres via immunologiske mekanismer (7). Over 100 legemidler er rapportert å kunne gi denne bivirkningen, som likevel forekommer sjelden. Tidligere var årsaken som regel alfametyldopa eller store penicillindoser, men i dag dominerer ceftriaxon, andre kefalosporiner og ikke-steroide antiinflammatoriske midler (2, 7). Ved kronisk lymfatisk leukemi kan behandling med fludarabin eller klorambucil, særlig i monoterapi, øke risikoen for autoimmun hemolyse (2). Ikke uventet kan også sjekkpunkthemmere som brukes i immunologisk kreftbehandling, særlig PD-1-inhibitorer, gi autoimmune komplikasjoner, bl.a. hemolytisk anemi (12).

Blandet varme- og kuldeantistofftype

Insidensen av denne undergruppen er omdiskutert, men sannsynligvis er den svært sjelden og overdiagnostisert (11). Patogenesen er ufullstendig klarlagt og antakelig heterogen.



Figur 3. Diagnostisk algoritme ved autoimmun hemolytisk anemi.

Diagnostikk

Figur 3 viser en utredningsalgoritme, og Tabell 2 gir en oversikt over aktuelle prøver. Ved hemolyse finner man vanligvis forhøyede nivåer av laktatdehydrogenase og bilirubin, mens haptoglobin er nedsatt eller ikke detekterbart. Retikulocytose støtter hemolysediagnosen. Hos noen pasienter har imidlertid autoantistoffet også aktivitet mot erytrocyttforstadier i beinmargen, og derfor kan retikulocyttallet enkelte ganger være normalt eller lavt (2, 8). Når hemolyse er påvist, utfører man direkte antiglobulintest (DAT) for å påvise autoimmun patogenese. Positiv test viser at det finnes immunglobulin og/eller komplement på erytrocyttoverflaten.

Ved positiv DAT må man alltid utføre monospesifikk («utvidet») DAT (2). Denne testen undersøker hvilken immunglobulinklasse eller

Tabell 2. Prøver ved utredning av autoimmun hemolytisk anemi

Test/analyse	Prøvemateriale	Hensikt	Merknader	Referanser
Hemoglobin	Blod	Påvise anemi	-	-
Laktatdehydrogenase, bilirubin, haptoglobin	Serum/plasma	Påvise hemolyse	-	(2)
Retikolocytter	Blod	Verifisere økt omsetning av erytrocytter	Forhøyet verdi støtter hemolyse, men normal eller lav verdi forekommer	(2, 5, 8)
Fritt hemoglobin	Urin og/eller serum/ plasma	Påvise hemoglobinuri eller fritt hemoglobin i blodet	Viser intravaskulær hemolyse	(2, 3, 6)
Polyspesifikk («enkel») direkte antiglobulintest	Blod	Påvise immunglobulin og/ eller komplementprotein på erytrocyttene	Positiv test støtter autoimmun patogenese. Negativ test («DAT-negativ autoimmun hemolytisk anemi») hos 3-10%.	(2)
Monospesifikk («utvidet») direkte antiglobulintest	Blod	Identifisere type immunglobulin og/eller komplementprotein på erytrocyttene	Nødvendig for klassifisering. Nødvendig for diagnose ved rent IgA-mediert sykdom. Positivitet bare for C3(d) tyder på at IgM har vært involvert.	(2-4)
Kuldeagglutinintiter	Serum/plasma	Påvise kuldeagglutinin semikvantitativt	Prøven må holde 37-38oC fra taking til serum/plasma er skilt fra koagel/celler.	(2, 5, 6)
Donath-Landsteiners test	Blod	Påvise bifasisk antistoff ved paroksysmal kulde-hemoglobinuri	Indisert ved akutt hemolytisk anemi hos barn.	(10)
Kvantitering av immunglobulinklasser	Serum/plasma	Patologiske verdier ses bl.a. ved immunsvikt og ved høykonsentrert monoklonalt immunglobulin	Ved påvist kuldeagglutinin må prøven holde 37-38oC fra taking til serum/plasma er skilt fra koagel/celler.	(2, 5, 6)
Elektroforese	Serum/plasma	Påvise monoklonalt immunglobulin eller hypogammaglobulinemi		
Immunfiksasjon	Serum/plasma	Avdekke lavkonsentrert monoklonalt immunglobulin, særlig ved kuldeagglutininsykdom		
Beinmargsbiopsi	Beinmarg fra crista iliaca	Påvise og klassifisere beinmargssykdom	Indisert ved kuldeagglutininsykdom. Ved varmeantistofftype indisert ved terapisvikt eller mistanke om beinmargssykdom.	(2, 5, 6, 9)
Væskestrømscytometri	Beinmargs-aspirat	Påvise klonal beinmargssykdom		

hvilket komplementprotein som er tilstede på celleoverflaten. Ved varmeantistofftypen er dette oftest IgG, men det kan være IgA i tillegg eller en sjelden gang alene (2, 8). Komplement, oftest i form av C3d, påvises i omlag halvparten av tilfellene og viser komplementaktivering (Figur 1). Dersom varmeaktivt IgM er involvert i patogenesen, kan dette løsne fra celleoverflaten før det kan påvises i laboratoriet, men i mellomtiden har det aktivert komplement (16). DAT som er positiv for C3d og negativ for IgG, er derfor et tegn på at IgM har vært involvert (2, 16).

Autoimmun hemolytisk anemi med negativ DAT forekommer i 3-10% av tilfellene og er en vanskelig eksklusjonsdiagnose der spesielle væskestrømscytometri- eller elueringsteknikker enkelte ganger kan være til hjelp (2). Sistnevnte innebærer at man eluerer eventuelt immunglobulin fra erytrocyttoverflaten og deretter utfører indirekte antiglobulintest (IAT) i eluatet. Hos noen slike pasienter kan man finne tegn til klonal T-lymfocyttsykdom. Ved rent IgA-mediert hemolyse av varmeantistofftype vil polyspesifikk («enkel») DAT være negativ, men disse sjeldne tilfellene vil oppdages om man likevel utfører monospesifikk test.

Ved kuldeagglutininsykdom eller -syndrom er monospesifikk DAT alltid sterkt positiv for C3d og vanligvis negativ for immunglobuliner, men kan være svakt positiv for IgG (5, 6). Dette er ikke nok til å stille diagnosen. Man må også undersøke kuldeagglutinintiter, som vil være minst 64, oftest mye høyere. Det må tas spesielle hensyn ved prøvetakingen som vist i Tabell 2. Paroksysmal kuldehemoglobinuri bør vurderes hos barn med akutt hemolytisk anemi, og mistanken må avklares ved å teste for bifasisk autoantistoff med Donath-Landsteiners test (10).

Som i annen diagnostikk er sykehistorie og klinikk viktig (2, 6). Bruker pasienten medikamenter? Har hun/han kjent lymfoproliferativ eller autoimmun sykdom? Er lymfeknuter eller milt forstørret? Er det kliniske tegn til kuldeagglutininsykdom?

Ved varmeantistofftypen må man deretter ut fra klinikk og hematologiske og immunologiske markører vurdere om pasienten kan ha en sykdom som er assosiert med sekundær autoimmun hemolyse (2). Serumelektroforese med immunglobulinkvantitering bør gjøres ved alle undertyper, bl.a. fordi vanlig

> Autoimmun hemolytisk anemi er en samlebetegnelse for flere tilstander som har ulik etiologi, patogenese og klinisk sykdomsbilde, og som behandles ulikt.

variabel immunsvikt, hvor hypogammaglobulinemi er et sentralt element, kan debutere med autoimmune cytopenier. Ved kuldeagglutininsykdom må årsaker til sekundært kuldeagglutininsyndrom utelukkes (6, 14). Den lymfoproliferative beinmargsaffeksjonen ved kuldeagglutininsykdom bør verifiseres ved biopsi og væskestrømscytometri, men i et mindretall av tilfellene greier man ikke å påvise den (5, 9). En stor, deskriptiv studie har vist at vellykket påvisning av kuldeagglutininassosiert lymfoproliferativ beinmargssykdom oppnås oftere når biopsiene blir undersøkt sentralt ved en patologiavdeling med erfaring i å gjenkjenne denne entiteten (5). Også ved varmantistofftypen bør biopsi og væskestrømscytometri av beinmarg utføres på liberalt grunnlag, iallfall ved terapisvikt eller mistanke om beinmargssykdom.

Behandling

Varmeantistofftype

Førstelinjebehandling er prednisolon 60-100 mg eller 1 mg/kg kroppsvekt per dag i 2-3 uker med påfølgende langsom nedtrapping ved respons eller seponering ved terapisvikt (2, 3). Dersom pasienten etter 3-6 måneder har tålt nedtrapping til 7,5-10 mg daglig uten residiv av behandlingstrengende anemi, forsøkes gradvis full seponering. Rundt 80% responderer, men bare 30-40% er i vedvarende remisjon etter et år (2, 17).

Tillegg av rituksimab i første linje (375 mg/m^2 fire ganger med én ukes intervall eller 1000 mg fast dose to ganger med to ukers intervall) er vist å øke antall langvarige remisjoner og bør overveies ved alvorlig sykdom (2, 17, 18). «Alvorlig» betyr først og fremst hemoglobinnivå under 8 g/dL, men også IgA-mediert, blandet eller DAT-negativ autoimmun hemolytisk anemi er vist å ha et alvorligere forløp (2, 8).

Anbefalt annenlinjebehandling er i dag rituksimab (2). Responsraten er 70-80%, men 30% får residiv innen tre år. Splenektomi anbefales først ved terapisvikt på rituksimab (2, 3). Rundt 70% responderer, men ulempene er risiko for alvorlig bakteriell infeksjonssykdom og ytterligere økt tromboserisiko.

Behandlingsvalg i seinere linjer bygger delvis på sammenslåtte («pooled») kasuistikker. Disse bør tolkes med skepsis fordi de vil være påvirket av seleksjon, publikasjonsskjevhet og heterogene responskriterier (2, 3). Azatioprin, syklofosfamid, ciklosporin, bortezomib og andre immunsuppressiver kan ha effekt. Lavdosert langtidsbehandling med prednisolon er et alternativ hos pasienter som hadde effekt av kortikosteroider initialt (2). Inklusjon i prosepktive studier bør foretrekkes framfor lite evidensbasert behandling utenfor studier. Studier pågår med inhibitorer av den neonatale Fc-reseptoren, fostamatinib (en splenisk tyrosinkinase-hemmer) og parsaclisib (en PI3Kδ-inhibitor med effekt mot B-lymfocytter).

Ved sekundær varmeantistoffmediert hemolytisk anemi er behandling av grunnsykdommen indisert dersom denne er behandlingstrengende i seg selv (2, 7). Ved terapisvikt på kortikosteroider bør man overveie å behandle grunnsykdommen selv når den ellers ikke oppfattes som behandlingstrengende.

Den internasjonale konsensusgruppen anbefaler venøs tromboseprofylakse ved markert hemolyse dersom pasienten er hospitalisert eller har andre risikofaktorer i tillegg. Osteoporoseprofylakse bør overveies ved behandling med prednisolon >7,5 mg/døgn i 3 måneder eller mer, og profylakse mot *Pneumocystis jirovecii* ved prednisolondoser >20 mg/døgn i én måned (2).

Kuldeagglutininsykdom

Kuldeagglutininsykdom skal ikke behandles med kortikosteroider. De har sjelden effekt, og stort sett bare i uakseptabelt høye doser (3, 5). Pasienter med lett anemi trenger ingen medikamentell behandling unntatt ved plagsomme sirkulasjonssymptomer eller uttalt fatigue (2, 5). Ikke-medikamentelle tiltak omfatter beskyttelse mot kulde. I sykehus bør pasienten holdes varm og kalde infusjonsvæsker bør unngås (2, 6).

Behandling rettet mot den patogene B-celleklonen har effekt ifølge flere prospektive studier. Rituksimab monoterapi induserer partiell remisjon hos 50-60%, men et flertall residiverer innen 12-15 måneder (5, 19). I en studie der pasientene fikk tillegg av peroralt fludarabin, observerte vi mye høyere responsrater og lengre responsvarighet, men også mer akutt og sein toksisitet (5, 20). Kombinasjonsbehandling med rituksimab og bendamustin i fire sykluser er vist å gi 78% responsrate, 53% komplett respons og median estimert responsvarighet på mer enn 88 måneder, men ofte lang tid til respons (5, 21). Bortezomib monoterapi har vist effekt, men bare 32% responsrate (2, 4).

Komplementhemmende behandling er lovende, men virker ikke på sirkulasjonssymptomene (4, 22). Effekt av sutimlimab, et monoklonalt antistoff mot komplementprotein C1s, er nå dokumentert i en fase 3-studie (23). Også peptidet pegcetacoplan, en C3-hemmer, ser i foreløpige studier ut til å ha effekt.

Vi anbefaler rituksimab pluss bendamustin i førstelinjesituasjonen til behandlingstrengende pasienter uten vesentlig komorbiditet, ellers

> Indikasjonene må være restriktive, men transfusjon må ikke unnlates ved livstruende anemi.

rituksimab monoterapi (22). Inklusjon i en prospektiv studie kan være et godt alternativ.

Andre typer

Sekundært kuldeagglutininsyndrom behandles ved å behandle grunnsykdommen om mulig (6, 7, 14). Ved paroksysmal kuldehemoglobinuri finnes ingen etablert medikamentell terapi, men det er nylig rapportert rask og dramatisk bedring av den postvirale formen hos et barn etter en enkelt dose av komplement-C5-hemmeren eculizumab (15). Medikamentassosiert hemolytisk anemi behandles med seponering av mistenkte medikamenter, men ved visse undertyper inntrer bedringen først lenge etter seponering. Initialbehandling med kortikosteroider kan forsøkes i mellomtiden, men dokumentasjonen er usikker (2, 7).

Transfusjon

Transfusjon ved varmeantistoffmediert immunhemolytisk anemi krever særskilte hensyn, da pasienten danner panreaktive antistoffer som binder seg til både autologe og allogene erytrocytter (24-26). Screening for irregulære antistoffer vil være positiv, og utvidet forlikelighetsprøve vil nesten alltid vise inkompatibilitet. Ofte vil det være umulig å identifisere eventuelt alloantistoff fordi autoantistoffet er svært sterkt. Det vil være risiko for akutte transfusjonsreaksjoner og dannelse av nye alloantistoffer, som kan maskeres av autoantistoffene og gi økende transfusjonsproblemer.

Indikasjonene må være restriktive, men transfusjon må ikke unnlates ved livstruende anemi. Transfusjon er først og fremst indisert ved svært raskt hemoglobinfall eller ved sirkulatoriske, kardiale eller cerebrale manifestasjoner av anemien, ikke ved et bestemt hemoglobinnivå (2, 3). Transfusjon bør utføres i nært samarbeid med blodbank og helst ved en spesialavdeling.

Man må akseptere at blodet ikke er kompatibelt ved testing. Om tiden tillater bør det brukes fenotypelike erytrocytter, som forebygger danning av alloantistoffer (24, 25). Typingen må inkludere Rh-, Kell-, MNS-, Kidd- og Duffy-antigener. Transfusjonen innledes med en biologisk forlikelighetstest, som innebærer at man først infunderer ca. 20 mL erytrocyttkonsentrat raskt, venter 20 minutter, og fortsetter om det ikke er tegn til transfusjonsreaksjon (2, 24).

Ved kuldeagglutininsykdom gjelder andre forholdsregler. Ofte finner man forlikelig blod, men avkjøling in vivo ved kald infusjon kan medføre agglutinering og økt hemolyse. Pasienten og ekstremiteten som velges for transfusjon må holdes varm, og bruk av blodvarmer anbefales (2, 3, 6).

Konklusjon

Autoimmun hemolytisk anemi er en heterogen gruppe sykdommer som behandles ulikt. Presis diagnose av undertype og eventuell assosiert eller tilgrunnliggende tilstand må tilstrebes. Kortikosteroider er førstelinjebehandling ved varmeantistofftypen, men er ikke indisert ved kuldeagglutininsykdom. Behandling ved kuldeagglutininsykdom rettes mot den patogene B-celleklonen. Når første- og eventuell annenlinjebehandling svikter, bør inklusjon i en prospektiv studie overveies framfor dårlig dokumentert tredjelinjebehandling. Transfusjon krever spesielle forholdsregler avhengig av sykdomstype.

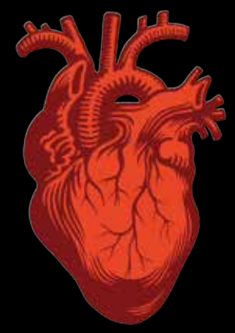
Referanser:

1. Berentsen S, Sundic T, Hervig T, et al. Autoimmun hemolytisk anemi. Tidsskr Nor Laegeforen 2009; 129: 2226-31.
2. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev 2020; 41: 100648. doi.: 10.1016/j.blre.2019.100648: 100648.
3. Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2017; 176: 395-411.
4. Berentsen S, Hill A, Hill QA, et al. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. Ther Adv Hematol 2019; 10: 2040620719873321.
5. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. Blood 2020; 136: 480-8.
6. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. Blood Rev 2012; 26: 107-15.
7. Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. Br J Haematol 2017; 177: 208-20.
8. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. Blood 2014; 124: 2930-6.
9. Randen U, Trøen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. Haematologica 2014; 99: 497-504.
10. Kvistad SAS, Gunnes MW, Hagen KG, et al. En tre år gammel gutt med feber, ryggsmerter og colafarget urin. Tidsskr Nor Laegeforen 2019; 139: 538-42.
11. Mayer B, Yurek S, Kiesewetter H, et al. Mixed-type autoimmune hemolytic anemia: differential diagnosis and a critical review of reported cases. Transfusion 2008; 48: 2229-34.
12. Khan U, Ali F, Khurram MS, et al. Immunotherapy-associated autoimmune hemolytic anemia. J Immunother Cancer 2017; 5: 15.
13. Audia S, Bach B, Samson M, et al. Venous thromboembolic events during warm autoimmune hemolytic anemia. PLoS One 2018; 13: e0207218.
14. Nordtveit S, Lerum TV, Ghanima W, et al. En mann i 50-årene med feber og anemi. Tidsskr Nor Laegeforen 2018; 138: 148-52.
15. Lau-Braunhut SA, Stone H, Collins G, et al. Paroxysmal cold hemoglobinuria successfully treated with complement inhibition. Blood Adv 2019; 3: 3575-8.
16. Meulenbroek EM, de Haas M, Brouwer C, et al. Complement deposition in autoimmune hemolytic anemia is a footprint for difficult-to-detect IgM autoantibodies. Haematologica 2015; 100: 1407-14.
17. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2013; 163: 393-9.
18. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). Am J Hematol 2017; 92: 23-7.
19. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood 2004; 103: 2925-8.
20. Berentsen S, Randen U, Vågan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. Blood 2010; 116: 3180-4.
21. Berentsen S, Randen U, Oksman M, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. Blood 2017; 130: 537-41.
22. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. Blood 2021; Feb.: in press.
23. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Inhibition of Complement C1s with Sutimlimab in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD): Results from the Phase 3 Cardinal Study. Blood 2019; 134 (Suppl 2): LBA-2. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2019-132490.
24. Melve GK, Hervig T, Øvrebo R, et al. Blodtransfusjon og pretransfusjonsutgreiing ved autoimmun hemolytisk anemi av varmetype. Tidsskr Nor Laegeforen 2004; 124: 2918-20.
25. Buetens OW, Ness PM. Red blood cell transfusion in autoimmune hemolytic anemia. Curr Opin Hematol 2003; 10: 429-33.
26. Chen C, Wang L, Han B, et al. Autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients: 450 patients and their red blood cell transfusions. Medicine (Baltimore) 2020; 99: e18739.

ATTR-CM
SUSPECT & DETECT
UNCOVER THE CLUES FOR DIAGNOSIS

MISTENK ATTR-CM
(TRANSTYRETIN AMYLOID KARDIOMYOPATI)

EN LIVSTRUENDE SYKDOM SOM KAN VÆRE LETT Å OVERSE



ATTR-CM er en sjelden sykdom som er livstruende og underdiagnostisert. ATTR-CM rammer oftest eldre pasienter. Feilfolding av transtyretin fører til dannelse av amyloide fibriller som deponeres i hjertet.[1-7] For å stille rett diagnose må du kjenne tegnene du skal se etter.

DET FINNES KLINISKE TEGN I ANAMNESEN SOM KAN GI MISTANKE OM KARDIAL AMYLOIDOSE OG BEHOV FOR YTTERLIGERE PRØVER

HJERTESVIKT med bevart ejeksjonsfraksjon hos pasienter over 60 år[5-7]

INTOLERANSE for vanlige hjertesviktmedisiner som betablokker, ACE-hemmer og ARB[8-10]

DISKREPANS mellom QRS-spenning og venstre ventrikkel veggtykkelse[11-13]

DIAGNOSTISERT karpaltunnelsyndrom eller spinal stenose i anamnesen[3,9,14-20]

EKKO viser økt venstre ventrikkel veggtykkelse[6,13,16,21,22]

NERVESYSTEM autonom dysfunksjon med gastrointestinale symptomer eller uforklart vekttap[6,16,23,24]

LES MER OM HVORDAN KJENNE IGJEN TEGN PÅ ATTR-CM PÅ:
WWW.KARDIALAMYLOIDOSE.NO

Referanser

1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-213. **2.** Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-1377. **3.** Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016;133(3):282-290. **4.** Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000098. **5.** Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-122. **6.** Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-172. **7.** González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-2594. **8.** Narotsky DL, Castano A, Weinsaft JW, Bokhari S, Maurer MS. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: novel insights from advanced imaging. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1166.e1-1166.e10. **9.** Brunjes DL, Castano A, Clemons A, Rubin J, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidosis in older Americans. *J Card Fail*. 2016;22(12):996-1003. **10.** Castaño A, Drach BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):163-178. **11.** Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*. 1982;49:9-13. **12.** Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1089-1093. **13.** Quarta CC, Solomon D, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-1849. **14.** Connors LH, Prokaeva T, Lim A, et al. Cardiac amyloidosis in African Americans: Comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J*. 2009;158(4):607-614. **15.** Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23(1):58-63. **16.** Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-1212. **17.** Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17): 2040-2050. **18.** Westermark P, Westermark GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Ups J Med Sci*. 2014;119(3):223-228. **19.** Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol*. 2015;28(2):201-207. **20.** Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol*. 2011;42(9):1259-1264. **21.** Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-1448. **22.** Ternacle J, Bodez D, Guellich A, et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):126-138. **23.** Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63-76. **24.** Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 2015;22(2):123-131.

The health information contained in this ad is provided for educational purposes only.
©2019 Pfizer Inc. All rights reserved. April 2020. PP-VYN-NOR-0037

Pfizer Rare Disease

Nye medikamenter ved hjertesvikt

Forekomsten av hjertesvikt er økende med en aldrende befolkning. Det følger stor morbiditet og mortalitet med sykdommen. Artikkelen gjennomgår nye gjennombrudd i medikamentell behandling.

Kaspar Broch, overlege PhD, og Lars Gullestad, overlege og professor, kardiologisk avdeling, OUS Rikshospitalet og Universitetet i Oslo.

Kaspar Broch

Lars Gullestad

Hjertesvikt med redusert vs. preservert ejeksjonsfraksjon

Hjertesvikt skyldes at hjertets evne til å pumpe blod er redusert under normale fylningsforhold. Hjertesvikt kan oppstå i et stort hjerte med *redusert ejeksjonsfraksjon* i venstre ventrikkel eller i et normalt stort hjerte med *bevart ejeksjonsfraksjon*. Måling av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon står sentralt i klassifisering og i valg av behandlingsstrategi.

Bedret behandling av underliggende sykdommer gjør at stadig flere lever lenger med sin sykdom. Samtidig øker antall eldre i befolkningen. Man regner derfor med at forekomsten av hjertesvikt vil øke betydelig i årene fremover. En korrekt diagnose er sentral og krever symptomer så vel som objektiv verifikasjon av underliggende reduksjon av myokardfunksjon.

Den «klassiske» pasienten med hjertesvikt er tung i pusten og har perifere ødemer og stort hjerte. Slike pasienter har oftest redusert ejeksjonsfraksjon i venstre ventrikkel, vanligvis under 40 % (i engelsk litteratur brukes betegnelsen HFrEF: «heart failure with reduced ejection fraction», det vil si redusert systolisk venstre ventrikkel-funksjon eller systolisk dysfunksjon). Pasienter i denne gruppen har ofte god effekt av behandling og har vært gjenstand for omfattende uttesting av medikamenter og implanterbare innretninger (se under). Imidlertid utgjør de ikke mer enn ca. halvparten av hjertesviktpopulasjonen.

De øvrige pasientene har hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon, også kalt HFpEF; «heart failure with preserved ejection fraction». Hos slike pasienter foreligger det forstyrrelser i relaksasjon eller elastisiteten av hjertet, gjerne omtalt som «diastolisk hjertesvikt». Dette resulterer i økte fyllingstrykk i hvile og redusert evne til å øke minuttvolum under anstrengelse. Slike pasienter har ofte «normalt» store hjerter, og røntgen toraks kan være normalt. Som oftest vil imidlertid plasmanivået av natriuretiske peptider som B-type natriuretisk peptid (BNP) eller N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) være forhøyet. Sammenligner man de to gruppene, finner man at pasienter med HFpEF typisk er eldre, ofte overvektige, og oftere kvinner. Mange av pasientene har hatt langvarig hypertensjon. I dag har man ingen effektive medikamenter å tilby disse pasientene ut over symptomatisk behandling (se senere).

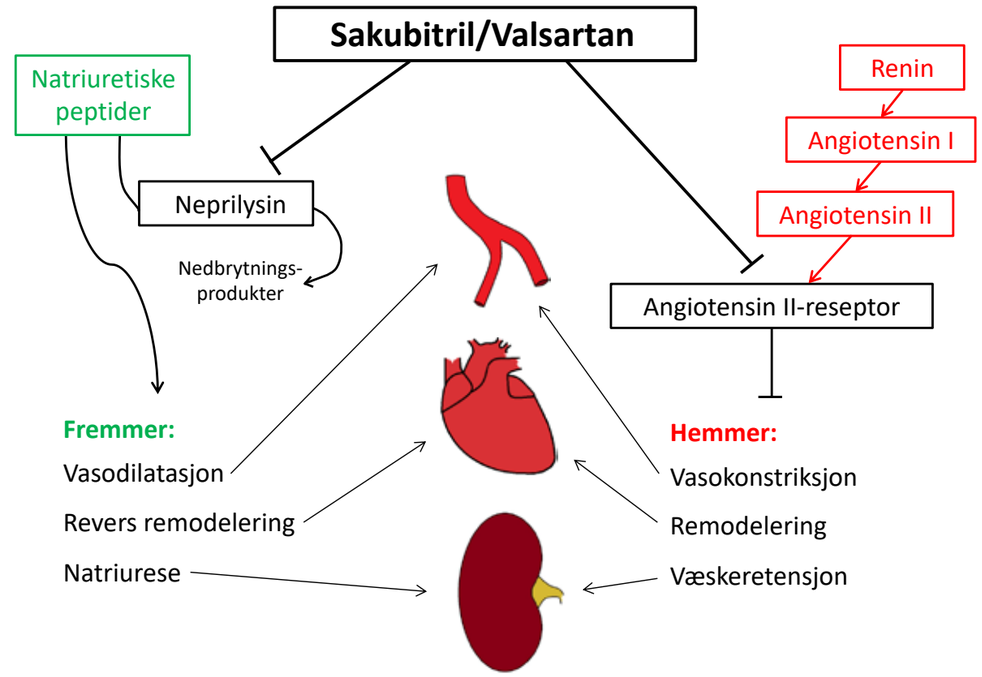
Medikamentell behandling

Hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon

Førstelinje-behandlingen av hjertesvikt med HFrEF er angiotensin konverterende enzym (ACE)-hemmer eller angiotensinreseptorblokker (ARB), samt betablokkere. Ved fortsatt symptomatisk hjertesvikt og EF < 35 % anbefaler European Society of Cardiology (ESC)[1] oppstart av mineralkorticoid reseptor-blokkere (MRA; spironolakton eller eplerenon) mens American Heart Association/American College of Cardiology anbefaler å skifte ut ACE-hemmer/ARB med angiotensinreseptor-/neprilysininhibitor (ARNI) før man går videre med MRA.[2] Effekten av MRA ved hjertesvikt har vært kjent siden tidlig på 2000-tallet. Fordi de er kjent for de fleste indremedisinere, omtaler vi ikke disse preparatene nærmere. I denne oversikten går vi nærmere inn på ARNI og en ny klasse medikamenter: natrium [sodium] glukose transporter 2 (SGLT2)–hemmere, som sannsynligvis vil få indikasjon i løpet av 2020-2021.

Angiotensinreseptor-/neprilysininhibitor

ARNI er en ny klasse medikamenter som både hemmer renin-angiotensinsystemet og som blokkerer nedbryting av natriuretiske peptider (Figur 1). I PARADIGM-HF-studien ble mer enn 8000 pasienter med HFrEF (NYHA-klasse II-III og EF < 35 %) randomisert til ARNI (valsartan/sakubitril) eller ACE-hemmeren enalapril.[3] Det aktive medikamentet hemmet renin-angiotensinsystemet og ga samtidig økning av natriuretiske peptider (Figur 1). Resultatene viste en relativ risikoreduksjon på 20 % av det primære endepunktet kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse for forverret hjertesvikt. Sakubitril/valsartan reduserte også totaldødelighet med 16 %, antall akuttbesøk på legevakt med 34 %, antall hospitaliseringer for forverret hjertesvikt med 21 %, antall innleggelser i overvåkingsavdelinger med 18 %, behov for inotrope medikamenter med 31 % og antall implantasjoner av hjertestarter og resynkroniseringspacemaker med 22 %. I tillegg fikk pasientene i gjennomsnitt høyere funksjonsnivå uttrykt som lavere NYHA-klasse. Senere analyser har vist at plutselig død, som utgjorde 45 % av de kardiovaskulære dødsfallene, ble redusert med 20 %, også hos de som hadde implantert ICD på forhånd. Medikamentet reverserer delvis den såkalte remodeleringen, den strukturelle endringen, som finner sted ved hjertesvikt.[4] Denne effekten (hjertet blir mindre dilatert og får bedret funksjon) kommer gradvis, opp til ett år etter oppstart av medikamentet.[5] Bivirkningsprofilen er også gunstig med mindre utvikling av nyresvikt og færre tilfeller av hyperkalemi og hypotensjon. PARADIGM-HF var første «gjennombrudd» hva gjelder medikamentell



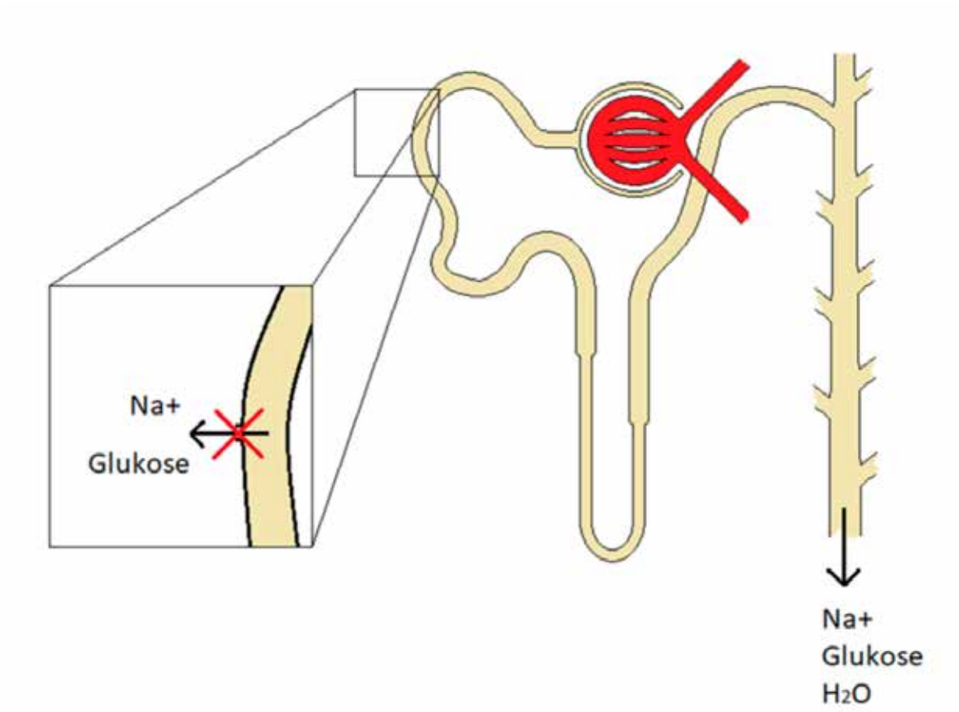
Figur 1. Figuren viser virkningsmekanismen for sakubitril/valsartan. Valsartan hemmer renin-angiotensinsystemet. Sakubitril hindrer nedbryting av små peptider og øker mengden natriuretiske peptider. Begge komponenter fremmer vasodilatasjon, natriurese og revers remodelering av myokard.

behandling av HFrEF på 15 år, og medikamentet vil sannsynligvis få en fremtredende plass i behandling av pasientgruppen. Hos mange pasienter vil det være naturlig å erstatte ACE-hemmer/ARB med ARNI.

Natrium glukose transporter 2-hemmere

Natrium (sodium) glukose transporter 2 (SGLT2)-hemmere, som primært har vært lansert som et middel ved diabetes mellitus, virker ved å øke glukoseutskillelse i urinen (figur 2) og er eneste gruppe antidiabetika som ikke virker inn på insulinomsetningen. En normal nyre filtrerer ca. 180 liter plasma og 180 g glukose daglig. 90 % av glukosen reabsorberes i proksimale tubuli gjennom SGLT 2, mens de resterende 10 % reabsorberes i distale tubuli av SGLT-1. SGLT-2 finnes også i pankreas, mens SGLT-1 også finnes i tarm og hjerte, der betydningen er ukjent. Den blodsukkersenkende effekten av SGLT-2 hemmere er moderat (HbA1c reduseres med ca. 0,4 - 0,5 prosentpoeng). I tillegg får pasientene en moderat reduksjon av vekt (2-3 kg) og blodtrykk (4-5/2 mmHg). På kardialt nivå fører SGLT-2-hemmere til økt forbrenning av ketonlegemer på bekostning av glukose og frie fettsyrer med en mer effektiv produksjon av adenosin trifosfat.[6,5] Virkningsmekanismen for effekten på hjerte- og karsykdommer er ikke fullstendig kjent, men inkluderer vann- og saltutskillelse, en nyrebeskyttende effekt, effekt på Na/H+ skifte, endotelfunksjon og modulering av adipokiner.

Det er nå gjennomført flere store studier med SGLT2-hemmere hos pasienter med type 2 diabetes; EMPA-REG OUTCOME med empagliflozin,[7] CANVAS med canagliflozin,[8] DECLARE med dapagliflozin,[9] og VERTIS med ertugliflozin.[10] Studiene som inkluderte type 2-diabetikere uten nyresvikt, er gjennomgående positive. Metaanalyser viser at det primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag) blir redusert med 14 % og antall dødsfall med 15 %.[11] VERTIS-studien skiller seg ut ved at det primære endepunkt (sammensatt av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og hjerneslag) ikke ble påvirket. Et gjennomgående funn er imidlertid en betydelig reduksjon i utvikling av hjertesvikt, og denne effekten synes å være uavhengig av om det tidligere er påvist kardiovaskulære komplikasjoner eller hjertesvikt. I den nevnte metaanalysen ble det vist en reduksjon av sykehusinnleggelse for hjertesvikt med 31 % og reduksjon av forverring av nyresvikt med 45 %.[12] CREDENCE-studien var den første studien av SGLT2 hemmere som spesifikt undersøkte effekten på nyrefunksjon. Denne studien viste av canagliflozin reduserte forekomsten av det primære endepunktet, endestadium nyresvikt, dobling av s-kreatinin, eller død av renal eller kardiovaskulær årsak, med 30 %. Tilsvarende funn ble gjort i DAPA-CKD-studien, som ble publisert i oktober 2020, og som viste at det kombinerte endepunktet vedvarende reduksjon i glomerulær filtrasjonsrate til ≤ 50 % av utgangs-



Figur 2. SGLT2-hemmere virker gjennom å hemme opptaket av natrium og glukose i proksimale del av nyretubuli. Dette medfører glykosuri, økt natriumutskillelse og økt diurese.

verdi, ende-stadium nyresvikt eller død på grunn av nyresykdom nesten ble halvert.[13] Studien viste også at disse funnene var uavhengige av om pasientene hadde diabetes eller ikke.

Effekten av SGLT2-hemmere ved hjertesvikt har nå også blitt testet hos pasienter med HFrEF uten diabetes i DAPA-HF-studien med dapagliflozin[14] og EMPEROR-reduced med empagliflozin,[15] og studiene er omtalt i en metaanalyse.[16] Totalt fant man en 13 % reduksjon av total død, 14 % reduksjon av kardiovaskulær død, 31 % reduksjon av første hospitalisering for hjertesvikt, og 32 % reduksjon i forverring av nyresvikt. Denne effekten var uavhengig av om pasienten hadde diabetes og uavhengig av bakgrunnsmedikasjon, inkludert sakubitril/valsartan.

SGLT2-hemmere tolereres vanligvis godt både hos diabetikere og hos pasienter uten diabetes. Den hyppigst forekommende bivirkningen er urinveisinfeksjoner, sannsynligvis sekundært til økt glukoseutskillelse i urin. I EMPA-REG-studien var det 4 prosentpoeng absolutt økning av urinveisinfeksjoner hos kvinner (40 % i empagliflozingruppen mot 36 % i placebogruppen).[7] Symptomgivende hypotensjon sekundært til hypovolemi forekommer, men relativt sjelden (7 ekstra hendelser per 1000 pasientår i CANVAS-studien).[8] Det er økt fare for utvikling av diabetisk ketoacidose ved behandling med SGLT2-hemmere, men den absolutte risikoen er mindre enn ett tilfelle per 1000 pasientår.[12] Selv om alle SGLT2-hemmerne har en nyrebeskyttende effekt og hindrer fall i glomerulær filtrasjonsrate på sikt, er den umiddelbare effekten at glomerulær filtrasjonsrate synker. Dette er analogt med effekten ACE-hemmere. Dersom ikke fallet er stort, er det, som ved behandling med ACE-hemmer, ikke grunn til å avslutte behandlingen.

På bakgrunn av disse nyere studiene anbefaler vi å starte behandling med en SGLT2-hemmer hos alle diabetikere med etablert hjertesvikt eller høy risiko for utvikling av dette. I tillegg vil sannsynligvis dapagliflozin og empagliflozin få indikasjon ved HFrEF i løpet av 2020-2021. De er enkle å bruke, krever ingen opptitrering, har få bivirkninger, er effektive og beskytter mot hjertesvikt og nyreskade.

Det er også gjort forsøk på å estimere gevinst i forhold til antall leveår ved bruk av nye medikamenter ved HFrEF. Med et regime bestående av ARNI, betablokker, MRA og SGLT2 hemmer vil en 55 år gammel pasient ha en gevinst på 8.3 ekstra år fri for kardiovaskulær død eller hospitalisering for hjertesvikt, en 65 år gammel pasient 6.3 år og en 80 åring 1.4 år, sammenlignet med et konvensjonelt regime bestående av ACE-I/ARB og betablokker.[17]

Hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon

Vi har utilstrekkelig kunnskap om patofysiologien ved HFpEF, som sannsynligvis betegner pasienter med ulike etiologier. Foreløpig har ingen medikamenter vist overbevisende effekt på kliniske endepunkter ved HFpEF. Behandlingen er således rent symptomatisk (diuretika ved behov) og profylaktisk (antihypertensiva, platehemmer og statin ved koronarsykdom, samt oral antikoagulasjon og evt frekvenskontroll ved atrieflimmer). I TOPCAT-studien ble pasienter med HFpEF randomisert til spironolakton eller placebo. Det primære endepunktet, kardiovaskulær død, hospitalisering for hjertesvikt eller gjenopplivning etter plutselig død, ble numerisk redusert med 11 %, men denne reduksjonen var ikke statistisk signifikant.[18] Det var imidlertid en signifikant effekt på antall hospitaliseringer for hjertesvikt. Ved senere subanalyse kunne man imidlertid vise at pasientene som hadde forhøyet nivå av BNP/NT-proBNP ved inklusjon, fikk en betydelig reduksjon av det primære endepunkt med 35 %. MRA kan derfor være et godt alternativ hos pasienter med HFpEF og forhøyet BNP/NT-proBNP.

I PARAGON-studien, som sammenlignet sakubitril/valsartan med angiotensinreseptorblokkeren valsartan ved HFpEF, fant man en numerisk reduksjon av relativ risiko for kardiovaskulær død eller hospitalisering for hjertesvikt på 13 %, men denne forskjellen var ikke nominelt statistisk signifikant (p = 0,051).[19] Studier med SGLT2 hemmere pågår.

Oppsummering

Hjertesvikt er et økende problem i befolkningen. Halvparten av de som har hjertesvikt, har redusert pumpefunksjon (HFrEF), mens pumpefunksjonen hos den andre halvparten er bevart (HFpEF). Komorbiditet er vanlig ved hjertesvikt, slik at en vellykket behandling er avhengig av en bred indremedisinsk tilnærming.

Mens behandlingen ved HFrEF er betydelig forbedret med medikamenter, resynkroniseringspacemakere og hjertestartere de siste årene, har behandlingen av pasienter med HFpEF ikke vist tilsvarende bedring. Med unntak av MRA, som kanskje kan bedre prognosen, er behandlingen rent symptomatisk.

Retningslinjer fra European Society of Cardiology og American Heart Association/American College of Cardiology danner grunnlaget for dagens behandlingsanbefalinger. Det foregår en kontinuerlig utvikling på alle felter fra epidemiologi, patofysiologi, diagnostikk og behandling slik at retningslinjer må omskrives med jevne mellomrom. ARNI er allerede blitt omtalt i nevnte guidelines, men det er grunn til å tro at deres plass blir mer fremtredende når de revideres. I tillegg er det grunn til å tro at SGLT2-hemmere vil få en fremtredende plass, og diskusjonen vil ikke bli *om* de skal brukes, men *når*.

Referanser:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Card Fail 2017;23:628-651.
3. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. NEnglJ Med 2014;371:993-1004.
4. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. Journal of the American Heart Association 2019;8:e012272.
5. Januzzi JL, Jr., Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, Camacho A, Piña IL, Rocha RA, Shah AM, Williamson KM, Solomon SD. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JAMA 2019;322:1-11.
6. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. Diabetes Care 2016;39:1108-14.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-657.
9. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Bonaca MP, Ruff CT, Desai AS, Goto S, Johansson PA, Gause-Nilsson I, Johanson P, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation 2019;139:2528-2536.
10. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020;383:1425-1435.
11. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation 2019;139:2022-2031.
12. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019;393:31-39.
13. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020;383:1436-1446.
14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlávek J, Böhm M, Chiang C-E, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde A-M, Committees D-HT, Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. The New England journal of medicine 2019;381:1995-2008.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020;383:1413-1424.
16. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet 2020;396:819-829.
17. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, Packer M, Fonarow GC, McMurray JJV, Solomon SD. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. Lancet 2020;396:121-128.
18. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014;370:1383-92.
19. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2019;381:1609-1620.

Medaljens bakside – immunbehandlingsutløst tyreoideasykdom

Medikamentet alemtuzumab, et monoklonalt antistoff spesifikt for cellemembranproteinet CD52, har vist seg å være en effektiv behandling ved multippel sklerose. Autoimmun tyroideasykdom, og da særlig Graves sykdom, er en vanlig bivirkning, og opptrer hos så mange som 40%. Disse pasientene skiller seg fra pasienter med "klassisk" Graves sykdom både når det gjelder klinisk forløp, symptombyrde og biokjemisk bilde. Dette gir behandlingsmessige utfordringer.

Anne Schønberg, overlege og Grethe Åstrøm Ueland, overlege PhD, medisinsk klinikk Haukeland Universitetssykehus

Anne Schønberg

Grethe Åstrøm Ueland

Innledning

Multippel sklerose (MS) er en alvorlig autoimmun sykdom der immunsystemet angriper myelinet rundt nervetråder i hjerne og ryggmarg og fører til en rekke symptomer og funn. Symptomene varierer fra pasient til pasient og avhenger av grad av myelinødeleggelse, samt hvor i sentralnervesystemet skadene er mest uttalte. Vanlige symptomer er synsforstyrrelser, kraftsvekkelse i armer eller ben, tap av muskulær kontroll, svekket gangfunksjon og balanseproblemer, tretthet og nedsatt arbeidsevne. Hos omkring 90% debuterer sykdommen i form av attakker.

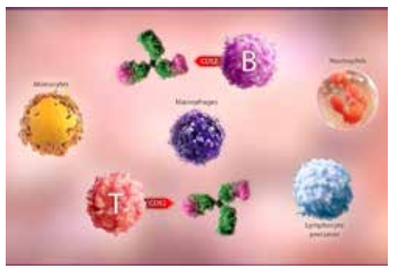
Forekomsten varierer med geografi og etnisitet. Alder ved debut er oftest mellom 20 og 45 år. Man regner med at omkring 12000 personer i Norge har MS, noe som gir en prevalens på over 200 per 100 000 innbyggere(1). Det finnes i dag mange ulike MS-medikamenter. Hvilken behandling som velges avhenger blant annet av undergruppen av MS og sykdommens alvorlighetsgrad. Et mye brukt medikament ved anfallsvis MS hos voksne er alemtuzumab.

Alemtuzumab er et humanisert monoklonalt antistoff spesifikt for cellemembranproteinet CD52, som uttrykkes på overflaten av både normale og maligne B og T-lymfocytter i perifert blod, men også på monocytter/makrofager og thymocytter. Binding av alemtuzumab medfører destruksjon av sirkulerende B- og T- lymfocytter, med påfølgende repopulasjon fra beinmargen.

Ved MS gis alemtuzumab intravenøst i to omganger med et års intervall mellom dosene. Noen kan også ha behov for en tredje dose. Autoimmun tyroideasykdom, og da særlig Graves sykdom er den vanligste bivirkningen, og opptrer hos omkring 30-40 % (5). Lemtrada-utløst Graves sykdom skiller seg imidlertid både når det gjelder klinisk forløp, symptombyrde og biokjemisk bilde, i forhold til pasienter med den «klassiske formen» (6).

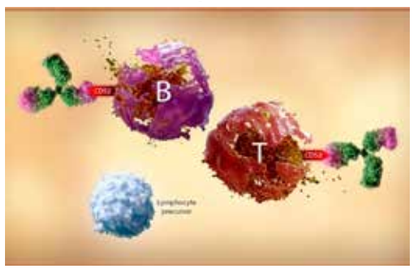
Alemtuzumab proposed mechanism of action: selectively targets T and B cells

1. Selection



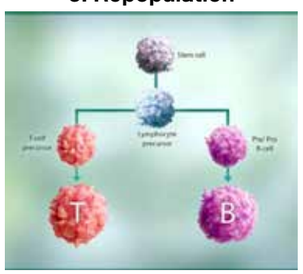
LEMTRADA binds to CD52, a cell-surface antigen present on T and B lymphocytes[1,2]

2. Depletion



Depletes circulating T and B lymphocytes[1,2]

3. Repopulation



Lymphocytes repopulate over time[1,2]

[1].LTD GT. Lemtrada (Summary of product characterstics). Sept. 2020 (2). [2].Sanofi Genzyme. Figure Art(3). [3] Turner MJ. et al. Immune status following alemtuzumab treatment in human CD52 transgenic mice. J Neuroimmunol.(4).

Figur 1. Alemtuzumab medierer lytisk destruksjon ute i blodbanen av lymfocytter med CD52 på overflaten, etter hvert med repopulasjon av nye friske celler i beinmargen (Gjengitt med tillatelse fra Sanofi Genzyme Norway)(2-4).

Graves sykdom

Graves sykdom er en tilstand som forårsakes av TSH-reseptor antistoffer (TRAS). Oftest virker disse antistoffene stimulerende, og fører til økt produksjon av stoffskiftehormonene tyroksin (T4) og trijodtyronin (T3). Dette er livsviktige tyrosinderivater som virker på nær alle celler i kroppen. Det er T3 som er det aktive hormonet som binder seg til reseptor og utfører hormonets funksjon, mens T4 fungerer som et lager som lett omdannes til T3 ved behov. Symptomene ved hypertyreose avhenger av hvor høye hormonnivåene er, sykdommens varighet, alder og kjønn. Klassiske symptomer er høy puls, andpustenhet, skjelvinger, indre uro/irritabilitet, vekttap, sultfølelse, løs mage og et blandet bilde av å være oppgiret men med økt trettbarhet. På sikt er det økt risiko for å utvikle osteoporose og komplikasjoner som atrieflimmer. En betydelig andel av pasientene utvikler endokrin oftalmopati som skyldes autoimmun betennelse i øyehulen med økt volum av øyemuskler og fettvev.

I noen tilfeller kan TRAS virke blokkerende og føre til hypotyreose. Dette kan være problematisk særlig i forbindelse med graviditet. TRAS krysser over placenta til fosteret, mens syntetisk fremstilt tyroksin (Levaxin) ikke gjør det. Fosteret kan således bli grovt hypotyreot dersom mor har blokkerende TRAS. Det er også beskrevet pasienter med Graves sykdom der TRAS veksler mellom å være stimulerende og blokkerende. Det er mulig å måle kun den stimulerende andelen TRAS, såkalt tyreoideastimulerende immunglobulin (TSI), men hvor god denne analysen er, er omdiskutert.

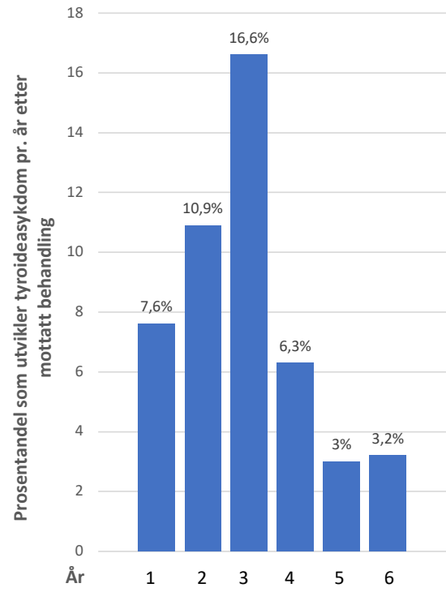
Autoimmun tyroideasykdom utløst av alemtuzumab

Autoimmun tyroideasykdom etter behandling med alemtuzumab opptrer ofte flere år etter at første dosen er gitt, med en topp 2-3 år etter behandlingen (figur 2).

Graves sykdom er den vanligste tyroideaforstyrrelsen (80%), mens tyreoiditter uten TRAS er beskrevet hos opptil 20 % (9). Man vet at pasienter med kjent autoimmunitet er mer utsatt for autoimmune stoffskifteforstyrrelser, og det virker også som røyking og genetisk sårbarhet øker risikoen slik som ved klassisk Graves sykdom. Mekanismen ved alemtuzumab-utløst tyreoideasykdom er kun delvis kjent. En hypotese er at at tymus hos voksne ikke klarer å rekonstituere samme toleranse for tyeoideavev, og man får opphopning av autoreaktive immunceller med reaktivitet mot TRAS.

TRAS-titeret er ofte svært høyt sammenlignet med «klassisk» Graves sykdom. Forløpet er også atypisk med hurtige svingninger mellom hyper- og hypotyreose med kun få ukers mellomrom. For noen pasienter er også symptombyrden overraskende mild i forhold til antistofftiter og avvik i tyroideahormonprøvene. Hos noen pasienter er det betydelig mismatch mellom målte nivåer av fritt T4 og fritt FT3, der man kan ha svært lave verdier for fritt T4 til tross for at det foreligger T3 tyrotoksikose. Dette gjør alemtuzumab-utløst Graves sykdom ekstra utfordrende å behandle, hvilket vi her vil belyse med et par typiske kasuistikker.

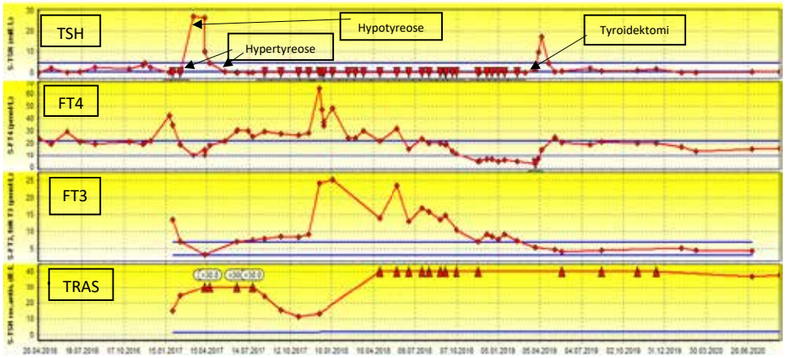
Kasus 1, en kvinne født i 1991, hadde behandlingskrevende hypotyreose fra 2011. Hun ble diagnostisert med aggressiv multippel sklerose i mars 2016 og mottok første kur med alemtuzumab 1 måned senere. Stoffskifteprøver ble fulgt månedlig. I januar 2017 utviklet hun hypertyreose med TSH <0.01 mIE/L, FT4 42.7 pmol/L, FT3 13.6 pmol/L, TRAS 15 IE/L. Det ble startet behandling med Neo-mercazol (karbimazol), og allerede etter 6 ukers behandling viste kontrollprøver en TSH-verdi på 28 mIE/L. Man var da av den oppfatning at pasienten var tilbake til sin behandlingskrevende hypotyreose. Alemtuzumab kur nummer to ble gitt i april 2017, og man fortsatte med Levaxin i noen måneder til før det igjen ble påvist hypertyreose (TSH <0.01 mIE/L, FT4 65 pmol/L) og Neo-mercazol ble restartet. TRAS var da 13.3 IE/L. Ytterligere 4 måneder senere var TRAS >40 IE/L,



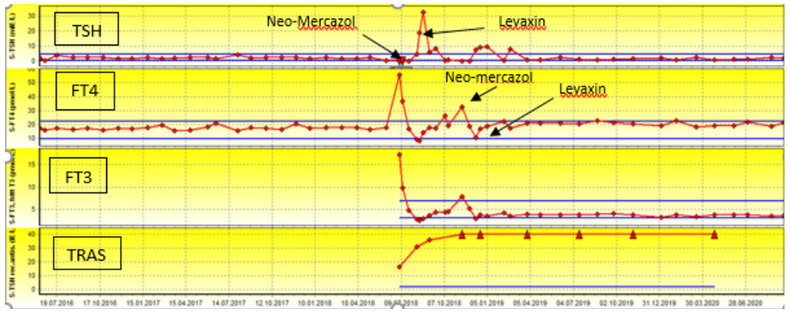
Figur 2- Debuttidspunkt for autoimmun tyroideasykdom i etterforløpet av behandling med alemtuzumab (n=811). Basert på data fra referanse (7, 8).

og mild endokrin oftalmopati ble påvist. Utredning med tyroideascintigrafi viste økt diffust opptak i et stort struma, typisk for Mb.Graves. Ved en anledning ble pasienten innlagt med økte symptomer på hypertyreose, men hun ble sendt raskt hjem på bakgrunn i lav FT4. Kontroll noen dager senere viste svært høy FT3 (10 pmol/L) og ren T3 toksikose (Januar 2019)(Fig. 3). På grunn av barneønske og vanskelig kontrollerbar sykdom ble det gjennomført en tyroidektomi mars 2019. I etterkant av operasjon har det vært vedvarende høy TRAS>40 IE/L, også nå, 1,5 år postoperativt.

Kasuistikken illustrerer raske skift fra hyper- til hypotyreose, sannsynligvis på grunn av endret dominans mellom stimulerende g blokkerende TRAS. Dette gjør titrering av behandlingen vanskelig. De biokjemiske prøvene viser også en tydelig mismatch mellom fritt T4 og fritt T3, der både TSH og FT3 indikerer pågående hypertyreose, mens fritt T4 er svært lav som ved alvorlig hypotyreose. Dette kan skape forvirring, som her når kun fritt T4 var målt under innleggelse, og pasienten ble vurdert



Figur 3. Figuren viser raske svingninger mellom hyper- og hypotyreot tilstand hos pasienten, med vedvarende høy TRAS. I januar 2019 vises også tydelig mismatch mellom fritt T4 som er lav, og fritt T3 som er over øvre referansegrense.



Figur 4. Viser hvordan pasienten raskt skifter mellom hyper- og hypotyreose, med stadig høye TRAS.

å være eutyreot til tross for svært høy fritt T3 og supprimert TSH. Videre vil mismatchen vanskeliggjøre valg av behandling, da man basert på fritt T3 ønsker å intensivere tyreostatisk behandling, samtidig som fritt T4 taler imot en slik intensivering.

Kasus 2 er en tidligere frisk kvinne født i 1977. Hun ble diagnostisert med multippel sklerose i mai 2015. Alemtuzumab kurer ble gitt i juni 2016 og juni 2017. I juli 2018 utviklet hun hypertyreose fra den ene måneden til den andre, med TSH <0.01 mIE/L, FT4 55.6 pmol/L, FT3 17.3 pmol/L og TRAS på 16 IE/L. Det ble startet opp med Neo-mercazol, med rask skifte til hypotyreose etter 2 måneder med behov for Levaxin. Etter 3 måneder utviklet hun igjen hypertyreose, med behov for Neo-mercazol. Den hypertyreote tilstanden varte denne gangen 2 mnd, før pasienten igjen ble hypotyreot med behov for Levaxin.

Siden dette har tilstanden stabilisert seg, og pasienten har nå en velbehandlet hypotyreose. Hun har dog fremdeles høye TRAS-verdier og supplerende måling av TSI (som bare skal måle den stimulerende andelen av TRAS) er overraskende nok også høy.

Kasuistikken viser også her raske skift mellom hyper- og hypotyreose, der pasienten nå har stabilisert seg i hypotyreot tilstand. Funn av positive TSI tyder på at det foreligger betydelig stimulerende TRAS, men at blokkerende TRAS likevel dominerer siden hun er hypotyreot. Dersom dette stemmer, er det trolig en betydelig sjanse for fremtidige svingninger i stoffskiftet.

Oppsummering

Alemtuzumabutløst tyreoideasykdom debuterer oftest etter avsluttet behandling og har et svingende forløp med hurtige vekslinger mellom hyper- og hypotyreose. Det er kjent at foruteksisterende autoimmun sykdom, og da særlig tyroideasykdom, øker risikoen. Dette må man ta med i betraktning når man selekterer pasienter som skal tilbys denne behandlingen. Blokkerende TRAS kan gi alvorlig hypotyreose hos fosteret, og kvinner i fertil alder må informeres om denne risikoen før eventuell oppstart alemtuzumab. At sykdomsforløpet i tillegg ofte er protrahert hos pasienter behandlet med alemtuzumab, og dermed ikke brenner ut i løpet av 12-18 mnd slik «klassisk Graves» ofte gjør, er også viktig i forhold til seleksjon av pasienter til denne behandlingen.

Omlag 760-770 pasienter med MS får eller har fått behandling med alemtuzumab i Norge. Haukeland Universitetssykehus er i gang med en stor multisenterstudie på denne pasientgruppen, der vi både vil kartlegge hvilke faktorer som skiller pasienter som utvikler autoimmun tyroideasykdom fra de som ikke gjør det, og det biokjemiske og kliniske forløpet hos pasientene med Graves sykdom. Målet er å forbedre diagnostiske og prognostiske verktøy for å kunne tilby skreddersydd og individualisert behandling til denne pasientgruppen.

Referanser:

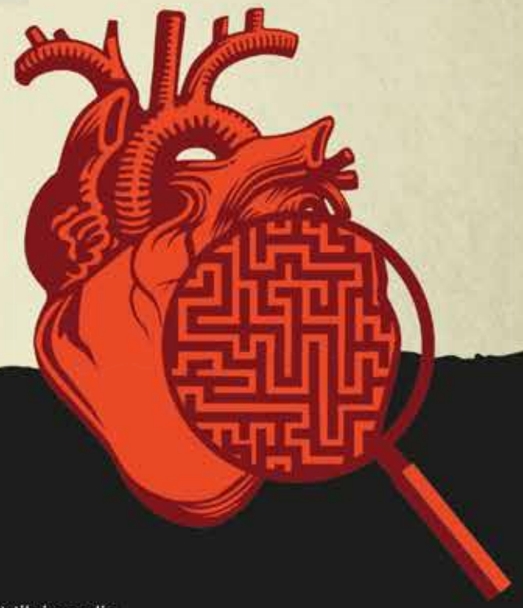
1. Berg-Hansen P. Statistikk om MS. MS-forbundet. 2018.
2. LTD GT. Lemtrada (Summary of product characterstics). Sept. 2020.
3. Sanofi G. Figure Art.
4. Turner MJ, Lamorte MJ, Chretien N, Havari E, Roberts BL, Kaplan JM, et al. Immune status following alemtuzumab treatment in human CD52 transgenic mice. J Neuroimmunol. 2013;261(1-2):29-36.
5. Scappaticcio L, Castellana M, Virili C, Bellastella G, Centanni M, Cannavo S, et al. Alemtuzumab-induced thyroid events in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Journal of endocrinological investigation. 2019.
6. Muller I, Moran C, Lecumberri B, Decallonne B, Robertson N, Jones J, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. Eur Thyroid J. 2019;8(4):173-85.
7. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung HP, Fox EJ, Giovannoni G, et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. Neurology. 2017;89(11):1107-16.
8. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. Neurology. 2017;89(11):1117-26.
9. Pariani N, Willis M, Muller I, Healy S, Nasser T, McGowan A, et al. Alemtuzumab-Induced Thyroid Dysfunction Exhibits Distinctive Clinical and Immunological Features. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2018;103(8):3010-8.

ATTR-CM
SUSPECT & DETECT
UNCOVER THE CLUES FOR DIAGNOSIS

EN LIVSTRUENDE SYKDOM SOM KAN VÆRE LETT Å OVERSE:
TRANSTYRETIN AMYLOID KARDIOMYOPATI (ATTR-CM)

ATTR-CM er en sjelden, livstruende og underdiagnostisert sykdom som oftest rammer eldre pasienter ved at feilfoldede amyloidfibriller deponeres i hjertet.[1-7]

MISTENK ATTR-CM
For å stille rett diagnose må du kjenne tegnene som kan lede deg til kardial amyloidose og ATTR-CM.



MISTENK ATTR-CM
Verktøy for å diagnostisere ATTR-CM:

- Hjertebiopsi[8]
- DPD scintigrafi er en ikke-invasiv metode som er lett tilgjengelig. Den har høy sensitivitet og spesifisitet for ATTR-CM når den kombineres med tester for å utelukke AL-amyloidose[8]

Gentesting og veiledning anbefales ved bekreftet diagnose på ATTR-CM.[2]

LES MER OM HVORDAN KJENNE IGJEN TEGN PÅ ATTR-CM:
WWW.KARDIALAMYLOIDOSE.NO

Referanser
1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-213. **2.** Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-1377. **3.** Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016;133(3):282-290. 4. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000098. **5.** Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-122. **6.** Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: *THAOS (*Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-172. **7.** González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-2594. **8.** Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-2412.

The health information contained in this ad is provided for educational purposes only.
PP-VYN-NOR-0069 © 2019 Pfizer Inc. All rights reserved. Juli 2020

Pfizer Rare Disease

Akutt slagbehandling under pandemien – hva er «godt nok»?

Stigende smittetall den siste tiden med ny nedstegning av store deler av samfunnet og et økende antall innleggelser bekymrer oss alle. Erfaringer fra mars 2020 tar vi nå med oss videre, slik at vi kan sikre god akutt slagbehandling i en ny bølge av corona pandemien.

Guri Hagberg, overlege ph.d, Else Charlotte Sandset overlege ph.d og generalsekretær ESO, Rajiv Advani, overlege ph.d, Hege Ihle-Hansen, seksjonsoverlege ph.d, alle Seksjon for hjerneslag, Nevrologisk avdeling, OUS Ullevål

Guri Hagberg

26. februar 2020 testet for første gang en pasient positivt på Covid-19 (coronavirus disease 2019) i Norge (1). Samtidig med en rask økning i antall smittede, ansatte i karantene og usikkerhet rundt utviklingen av pandemien, skulle god akuttbehandling av pasienter med hjerneslag ivaretas. Mars 2020 ble en måned for endringer, og noe vi sent vil glemme. Årlig legges om lag 9000 pasienter inn på sykehus med hjerneslag, der 22 % av hjerneinfarktpasientene behandles med trombolyse, som er blodproppløsende medisin. De første 8 ukene etter at det første tilfelle av Covid-19 ble diagnostisert i Norge, ble det observert en påfallende nedgang i antall innleggelser med akutt kardiovaskulære tilstander ved norske sykehus (2). Vi opplevde også en nedgang i antall akutte innleggelser på seksjon for hjerneslag på Ullevål, som vist i andre deler av Europa (3), men allikevel håndterte akuttmottaket og slagenheten i løpet av disse ukene daglig pasienter med hjerneslag og pasienter med hjerneslagsymptomer forårsaket av andre tilstander (stroke mimics).

Akuttvurdering, smittemottak og endret bemanning

Akuttmottaket ved OUS, Ullevål, innførte pre-triage 11.03.20 med kriterier for smittemottak. Hvis pasientene hadde akutt funksjonssvikt eller akutt forvirring skulle dråpesmitteisolasjon velges, noe som resulterte i at alle pasienter med mistenkt hjerneslag aktuelle for trombolyse ble tatt imot med fullt smitteregime (frakk, briller, hansker og munnbind).

For ikke å forsinke rask diagnostikk og behandling, samt unngå unødvendig bruk av rom, ble mottak av pasienter flyttet til direkte vurdering på CT-lab.

Smitteisolering innebar mer tidsbruk per pasient. For å unngå forsinkelser i akuttsløyfen ble det opprettet en mellom-vakt, og samarbeidet mellom vaktlagene på slag og generell nevrologi på natt ble styrket, slik at det alltid var to leger med i trombolyse-team mottak. Da kunne en lege stå i «ren» sone og konferere per telefon med bakvakt og se på røngenbilder sammen med nevro-radiolog der dette var nødvending, samtidig med at undersøkelse av pasient i smitteversnustyr pågikk. Vaktplanen ble endret slik at alle leger (LIS og overleger) ble delt inn i tre team som rullerte i arbeidsplan med dager «på» og dager «av», samt dager med beredskap. Det ga lite forutsigbarhet, men reduserte risiko for samtidig karantene, og gav mulighet for raske endringer og individuelle tilpasninger grunnet stengte skoler og barnehager.

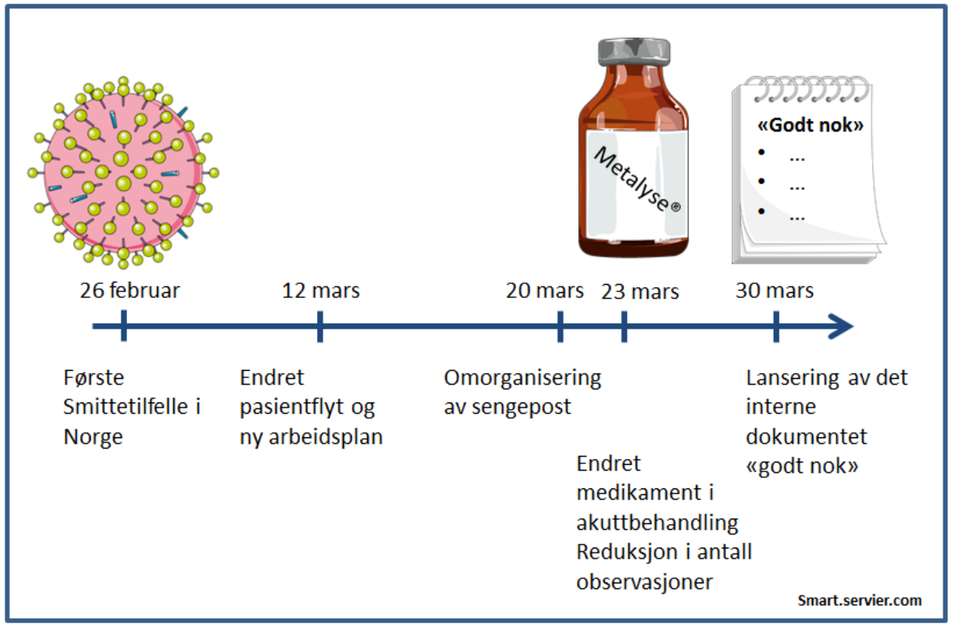
Overgang fra alteplase til tenecteplase og nedgang i antall observasjoner

Alteplase (Actilyse®) er det eneste godkjente trombolytiske medikamentet ved akuttbehandling av hjerneinfarkter i Norge. Alteplase gis som en bolus etterfulgt av en infusjon på pumpe over en time. Tenekteplase (Metalyse®) er et alternativt medikament, det gis kun enkel bolus, og ser i studier ut til å være like trygt og effektivt (4). Under pandemien ble det raskt en diskusjon i det nasjonale og internasjonale slagmiljøet om muligheten for overgang til tenekteplase. Raskere administrering ville redusere helsearbeideres eksponeringstid ved eventuell smitte, samt redusere bruk av medisinsk utstyr som infusjonspumpe. Grunnet mulig mangeltilstand, da tenekteplase også brukes prehospitalt ved hjerteinfarkt, ble alle norske slagenheter raskt bedt om å gå tilbake til alteplase.

Under og etter trombolyse utføres rutinemessig hyppige observasjoner og målinger. Dette medførte stor belastning på personalet som måtte inn og ut av smitteutstyr hos isolerte pasienter. Ved en gjennomgang viste det seg at norske avdelinger har svært varierende praksis og at kunnskapsgrunnlaget var sparsomt. I samråd med internasjonale kollegaer reduserte man observasjoner basert på protokollen fra den pågående studien Optimal Post Tpa-Iv Monitoring in Ischemic Stroke (OPTIMIST) (5).

Beredskap og «Godt nok»

Det var lenge usikkert hvordan pandemien ville utvikle seg, og hvilket behov vi hadde for covid-19 kohorter. Seksjon for hjerneslag, bestående av eget slagvaktlag med både nevrologisk og indremedisinsk bakgrunn, åpnet 8 av våre senger til generell indremedisin for pasienter uten covidsykdom. For slagpasienten avhenger utkomme av å møte tverrfaglig personell med spesialisert kunnskap, som blant annet inkluderer svelgtest for å unngå apirasjons-pneumion, tidlig mobilisering for å unngå komplikasjoner, samt starte tidlig rehabilitering. Ved omdisponering av personell tilknyttet slagbehandling må risiko for tidlige komplikasjoner nøye vurderes opp mot gevinst hvis dette er basert på arealhensyn.



Figur 1: Viktige endringer og tiltak for mer hensiktsmessig bruk av ressursene ved seksjon for hjerneslag OUS mars 2020

I tillegg til å avlaste medisin ble det i seksjonen gjort en gjennomgang og konsensus for «godt nok» i etiologisk utredning i en situasjon uten tilstrekkelige ressurser. Som eksempel kunne ultralyd av halskar begrenses til pasienter som skulle vurderes for karotiskirurgi. Redusert overvåkning med halvering av tidspunkter for målinger kunne gjøres videre etter avtale med vakthavende lege. Ved klinisk sikkert slag hos pasient med sannsynlig etiologi som kjent atrieflimmer og terapisvikt på antikuagulasjon, eller lakunært slagsyndrom med kjente kardiovaskulære risikofaktorer, kunne magnetisk resonans (MR) undersøkelse unnlates. Ultralyd av hjertet ble bare prioritert hos yngre pasienter der man ikke hadde funnet annen etiologi og symptomgivende persisterende foramen ovale kunne foreligge, eller ved komplikasjon til annen hjertesykdom som endokarditt eller hjerteinfarkt med mulig trombe. Undersøkelse av fysioterapeut og ergoterapeut ble i den akutte fasen begenset til de som hadde synlige utfall, men anmoding om rehenvisning ved behov. Den obligatoriske kontrollen ved 3 måneder ble som hovedregel utført per telefon. Det var utfordrende å gå fra å strekke seg etter gullstandard, til å tenke «godt nok», men konsensus rundt «godt nok» prosedyren ble en viktig del av forberedelsen til en potensiell krisesituasjon og føltes som en trygghet i gruppen. Av alle disse mulige endringene var det kun reduksjon i antall observasjoner etter trombolyse og 3 måneders kontroll per telefon som ble rutinemessig gjennomført. Mange pasienter har senere kommet tilbake til fysisk kontroll nå som pandemien har tillatt det.

Arbeidet og endringene som ble gjort i mars 2020 er nå for det meste reversert, og driften er tilnærmet tilbake til det normale. Store endringer og omlegging av arbeidsmetodene er mulig på kort tid. De siste ukene har vi dessverre sett et økende antall pasienter med Covid-19. Vi er mer forberedte denne gangen og klare for å legge om driften hvis nødvendig. Overgang til tenecteplase i akuttbehandlingen og reduksjon i antall obervasjoner har fått bred internasjonal støtte (6, 7), og er viktig både med tanke på smitteeksponering og flyt i akuttmottaket og på sengepost.

Referanser:

1 Ihle-Hansen H, Berge T, Tveita A, Rønning EJ, Ernø PE, Andersen EL, et al. COVID-19: Symptoms, course of illness and use of clinical scoring systems for the first 42 patients admitted to a Norwegian local hospital. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke. 2020;140(7).

2 Myhre et al. Cardiovascular Hospitalizations, Influenza Activity, and COVID-19 Measures. Circulation. 2020;142:1302–1304

3 Aguiar de Sousa D, Sandset EC, Elkind MSV. The Curious Case of the Missing Strokes During the COVID-19 Pandemic. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2020:Strokeaha120030792.

4 Coutts SB, Berge E, Campbell BC, Muir KW, Parsons MW. Tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke: A review of completed and ongoing randomized controlled trials. International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society. 2018;13(9):885-92.

5 Faigle R, Butler J, Carhuapoma JR, Johnson B, Zink EK, Shakes T, et al. Safety Trial of Low-Intensity Monitoring After Thrombolysis: Optimal Post Tpa-Iv Monitoring in Ischemic STroke (OPTIMIST). Neurohospitalist. 2020;10(1):11

6 Warach, Steven J ; Saver, Jeffrey L. Stroke Thrombolysis With Tenecteplase to Reduce Emergency Department Spread of Coronavirus Disease 2019 and Shortages of Alteplase. JAMA neurology, 2020-10-01, Vol.77 (10), p.1203-1204

7 Roland et al. Low-Intensity Monitoring After Stroke Thrombolysis During the COVID-19 Pandemic. Neurocritical Care volume 33, pages333–337(2020)

Førerkortforskriftene og obstruktivt søvnapnésyndrom: **Er Helsedirektoratets veileder en hjelp eller en hodepine for legene?**

Motorvognførere som faller i søvn bak rattet kan forårsake trafikkulykker. Den nye førerkortforskriften fastsetter helsekrav som er ment å fange opp denne risikoen. I praksis viser det seg krevende å formulere dette på en hensiktsmessig måte.

Trond Bjørge, overlege, seksjonsleder, Lungemedisinsk avdeling, OUS

Trond Bjørge

Bakgrunn

Gjennom historien har det blitt økende oppmerksomhet på den betydningen trafikantenes adferd og skikkethet har for trafikksikkerheten. Den første veiloven av 1851 la kun vekt på at kjørende måtte holde til høyre ved møte. Den gang var «kjørende» ensbetydende med hest og vogn. I den første motorvognloven av 1912 ble prinsippet om egnethet for sjåfører knesatt. Motorvognfører måtte ha «certifikat», og måtte som en del av søknadsprosessen godtgjøre pålitelighet og edruelighet (to kjente, troverdige menn måtte attestere dette), samt framlegge lege-attest som bekreftet godt syn og god helse. Under kjøring var man pliktig til å være edru og bruke all mulig oppmerksomhet og omhu. I motor-vognforskriften av 1926 ble helse-kravene utvidet til også spesifikt å gjelde hørsel og førlighet. Med tiden har helsekravene blitt mer og mer detaljerte. Man ble oppmerksom på hvordan ulike sykdommer kunne påvirke våkenhet og opp-merksomhet. I førerkortforskriften av 2004 (Helsekrav, vedlegg 1 (1) nevnes eksplisitt hjernefunksjons-forstyrrelser, herunder epilepsi og andre bevissthetsforstyrrelser av annen eller usikker årsak, men søvnsykdommer aktualiseres først eksplisitt i den nye forskriften som trådte i kraft i 2016. (1)

Arbeidet med nå gjeldende forskrift ble igangsatt i 2014, og Vegdirekto-ratet sendte et forslag til ny forskrift på høring 15.12.14. Forslaget var utarbeidet av Helsedirektoratet. Bakgrunnen til behovet for ny forskrift var todelt. For det første var de da gjeldende bestemmelsene til dels skjønnspregede, og dispensasjons-søknadene til Fylkesmannen var tallrike (15.000 de siste årene). Det var altså et behov for mer stringens i helsekravene. Videre er Norge bundet av EUs regelverk.

EUs Transport and Mobility Directorate nedsatte i 2012 en arbeidsgruppe som så på helsekrav til førerkort, spesifikt for obstruktivt søvnapnésyndrom. Dette resulterte i EU-direktiv 2014/85.

EU-direktiv er bindende for Norge. Dette er en type rettsakt som fast-setter mål som landene skal oppnå, men landet står fritt til å utforme egne rettsakter som skal sørge for at målene blir nådd (2). Det var altså tvingende nødvendig å fornye forskriften.

Søvn og helsekrav til førerkort:

Obstruktiv søvnapné er en heterogen lidelse, der sammenfall av øvre luftveier fører til gjentatte pustestopp under søvn. For pato-fysiologi og behandling henvises til litteratur (3). Tilstanden deles i lett, moderat og uttalt, basert på antall pustestopp per time angitt ved AHI (apné-hypopné indeks). AHI 5 – 15 klassifiseres som lett, 15 – 30 som moderat og > 30 som uttalt søvnapné. Behandlingen består i livsstilsendring (vektreduksjon, fysisk aktivitet), samt påvirkning av leie (unngå ryggleie). Videre benyttes spesialtilpasset søvnapnéskinne og CPAP-behandling, hvor CPAP er vanligst og også mest effektivt ved middels og uttalt obstruktivt søvnapnésyndrom.

Forskning i mange land pekte på økt risiko for trafikkulykker hos bilførere som sovnet ved rattet som resultat av søvnapnésyndrom. Det er store metodologiske problemer knyttet til vurderingen av problemets størrelse.

- Er trafikkulykken faktisk forårsaket av at føreren sovnet ved rattet?
- Er det at føreren sovnet, et resul-tat av OSAS, eller er det andre årsaker? (F. eks. søvndeprivasjon av andre årsaker, nattkjøring, lang kjørestrekning)
- Hvordan kan vi vurdere risikoen for å sovne ved rattet hos den enkelte OSAS-pasient? Og hvordan vurderer vi behandlings-effekt?

Som praktiserende leger vil vi bli eksponert for den tredje spørsmåls-stillingen.

Dilemmaer

Forskriften tar sikte på å bruke objek-tive funn og gi tallfestede grenser for når helsekravene er oppfylt. Problemet er at vi har mangelfulle metoder for å oppnå dette. Det faktum at den enkelte pasient forstår at førerkortet er i fare, kan påvirke pasientens rapportering av symptomer og dermed påvirke våre målemetoder ytterligere. Hvem vil innrømme søvnighet om dagen, hvis det innebærer tap av rett til å kjøre bil?

For å avgjøre om en pasient har patologisk søvnighet på dagtid, er vi avhengig av en god anamnese. Til vår hjelp har vi ulike scoringsskjemaer. Det mest brukte i Norge er Epworths søvnighetsskala. Denne ble utviklet i Melbourne, Australia, og lansert i 1991 (4). Validiteten og reliabiliteten for denne testen er senere blitt gjenstand for sterk tvil (5). Et resultat av denne testen bør derfor tolkes med en stor grad av forsiktighet. Likevel brukes testen ofte som en støtte i utredningen for søvnapné. Den er ikke ment å være en del av beslutningsgrunnlaget når det gjelder helsekrav til førerkortinnehav.

Mange pasienter med søvnapné er symptomfrie, og kommer til utredning fordi en partner har notert nattlig pus-testopp. Den vanligste undersøkelsen som utføres er en søvnregistrering av typen respiratorisk polygrafi (RPG), som ikke skal forveksles med den mer ressurskrevende polysomnografi (PSG). Når det gjelder alvorlighets-graden av obstruktiv søvnapné, beskrives denne blant annet med apné-hypopné-indeks (AHI) som angir antall pustestopp (apné og hypopné) pr time. AHI sier ingen ting om lengden på pustestopp, eller hvor mye surstoffsaturasjonen synker.

AHI vil også avhenge av hvilken metode og av hvilke skåringsregler som er brukt (6). Viktigere i denne sammenheng er at det dessverre er lite samsvar mellom AHI og graden av søvnighet på dagtid (7). Indeksen sier dessuten svært lite om risiko for å sovne ved rattet. Likevel er AHI sentral i førerkortforskriftens klassifisering av skikkethet til å inneha førerkort. Det er imidlertid stor enig-het blant forskere om at OSAS hos bilfører utgjør en risiko for trafikkulyk-ker, selv om tallene for risikoøkning spriker. Det er også påvist en sammenheng mellom risikoreduksjon og adekvat bruk av CPAP.

Karimi et al i Sverige rapporterte fra sitt arbeid I 2015: *"The MVA risk in this large cohort of unselected patients with OSA suggests a need for accurate tools to identify individu-als at risk. Sleep apnéa severity (e.g., apnéa-hypopnéa index) failed to identify patients at risk"* (8). (MVA: Motor vehicle accident.) Vi står altså overfor et ganske komplekst problem. Vi har ikke noe godt tilgjengelig redskap for å identifisere individer med OSAS som har økt risiko for å forårsake trafikkulykker (9). Vi kjenner likevel en sikker risikofaktor: Personer med OSAS som tidligere har forårsaket trafikk-uhell ved å sovne bak rattet.

Forskriften

Kapitel 10 omhandler søvn-sykdommer og gjengis i tekstboks 1.

Slik det fremgår av forskriften, er helsekravene knyttet til OSAS like i førerkortgruppe 1 og 2, Det er kun varighet av godkjenningen som er ulike.

Veilederen og praktisk tilnærming

1 Vurdering av pasienten

Som det framgår ovenfor, sier forskriftens § 24 at man er skikket til å inneha førekort ved lett OSAS (AHI < 15), mens man ved AHI > 15 bør være velbehandlet for å inneha førerkort. Forskriften synes dermed å forutsette at OSAS-pasienter har symptomer som er koblet til AHI. Veilederen (10) modererer dette

Kapittel 10. Søvnsykdommer

§ 23. *Generelle helsekrav ved søvnsykdommer*

Helsekrav er ikke oppfylt når bevisstheten kan svekkes av påtrengende søvnighet eller ukontrollerbar søvn.

0 Tilføyd ved forskrift 13 juni 2016 nr. 655 (i kraft 1 okt 2016).

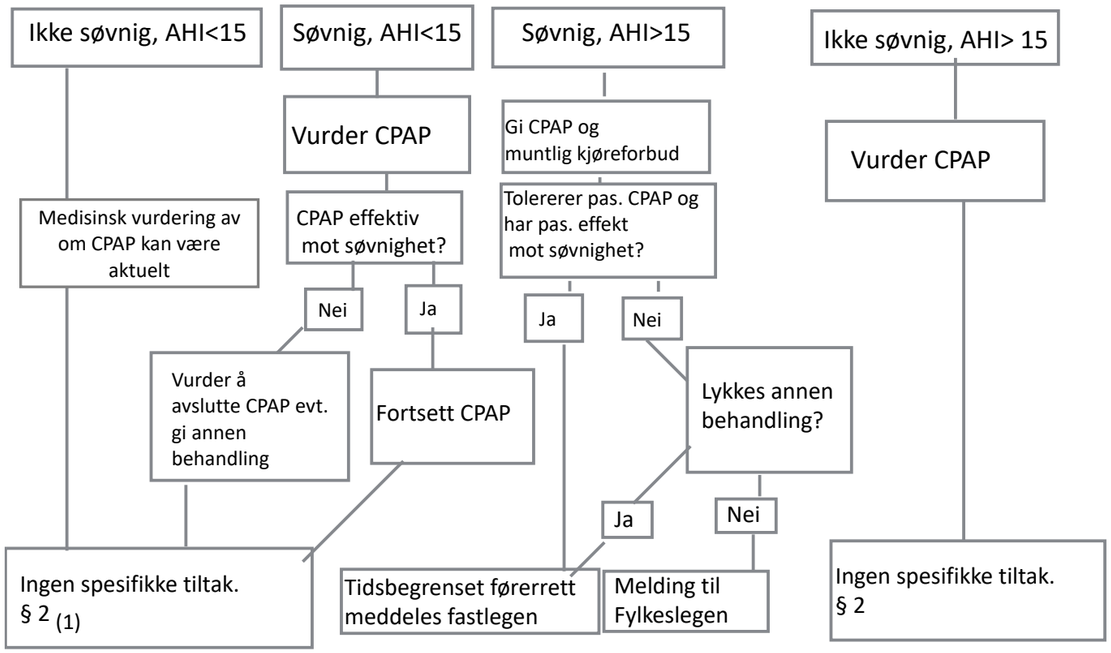
§ 24. *Helsekrav ved spesifikke søvnsykdommer*

For søvnsykdommer som inngår i tabellen i annet ledd, gjelder bestemmelsene i tabellen. Listen i tabellen over søvnsykdommer er ikke uttømmende. Ved alle former for søvnsykdommer gjelder helsekravet i § 23.

	A	*B*	*C*
	Sykdom	***Førerkortgruppe 1***	***Førerkortgruppe 2 og 3***
1.	Moderat og alvorlig obstruktivt søvnapne syndrom (OSAS) når apne-hypopneindeks er over 15	Helsekrav oppfylt dersom relevant spesialist attesterer at tilfredsstillende symptomkontroll er oppnådd og føreren følger legens råd og anbefalinger. Helseattest kan deretter gis med anbefaling om førerett for inntil tre år av gangen.	Helsekrav oppfylt dersom relevant spesialist attesterer at tilfredsstillende symptomkontroll er oppnådd og føreren følger legens råd og anbefalinger. Helseattest kan deretter gis med anbefaling om førerett for inntil ett år av gangen.
2.	Narkolepsi/katapleksi	Helsekrav oppfylt etter at behandlende spesialist har bekreftet at søkeren har oppnådd stabil fase med god funksjon. Helseattest kan deretter gis med anbefaling om førerett for inntil ett år av gangen.	Helsekrav ikke oppfylt

Tekstboks 1. Kapittel 10 fra førerkortforskriften av 2016.

Søvnregistrering og førerkort



Figur 1. Foreslått flytskjema for vurdering av førerkort ved OSAS.

ved at man fokuserer på begrepet «påtrengende søvnighet og ukontrollerbar søvn». Slik veilederen er utformet, vil dette begrepet være *inngangskriteriet* for videre utredning av OSAS. Der står det eksplisitt at disse symptomene skal *avklares* før pasienten henvises for utredning. (Her gjelder det vel å merke å skille mellom juridisk og medisinsk indikasjon for utredning.)
I anamnesen legges i følge veilederen bl. a. vekt på:

Epworths søvnighetsskala er altså ikke en del av denne vurderingen. AHI legges inn som et moment, slik det spesifiseres i forskriften. Det legges spesielt vekt på om føreren har vært involvert i trafikkuhell.

2 Vurdering av behandlingseffekten:
Fra veilederen:
Helsekrav oppfylt dersom relevant spesialist attesterer at tilfredsstillende symptomkontroll er oppnådd og føreren følger legens råd og anbefalinger.

Hvorvidt behandlingen gjennomføres som ordinert, adherence, kan måles direkte ved nedlastning av data fra CPAP-maskinen. Tilstrekkelig bruk er imidlertid ikke definert i veilederen. I litteraturen finner man bl.a et forslag: >4 timers bruk minst 5 dager pr uke.

Ytterligere en utfordring er at det ikke finnes klare kriterier på effekt av behandlingen. Man må altså spørre pasienten.

Slik det foreligger, innebærer dette at både utredning og vurdering vil være utpreget tillitsbasert: Gir pasienten korrekte opplysninger når det gjelder søvnighet? Svarer pasienten ærlig når det gjelder behandlingseffekten? Et klart ansvar hviler imidlertid på pasienten, ut fra § 2 i forskriften, som pålegger føreren et eget ansvar for å vurdere sin skikkethet.

Veilederen plasserer oppgaven å vurdere behandlingseffekten, og gi førerrett, hos fastlegen (med krav om spesialitet i allmennmedisin). Den vil nok likevel, av praktiske grunner, mange ganger havne i spesialisthelsetjenesten, hvilket kan innebære en ganske stor belastning.

3 Praktisk tilnærming
Jeg har foreslått følgende flytskjema i utredningen, der jeg forsøksvis også fanger opp medisinske indikasjonsstillinger, som jo ikke sammenfaller helt med de juridiske. Nedre del beskriver legale konsekvenser. (Figur 1)

Pasienten vil være henvist til søvnapné-utredning, enten pga symptomer, eller fordi noen har observert nattlige pustestopp. Vanligste henvisende instans er fastlege. Indikasjonsstillingen for behandling vil i utgangspunktet være enten symptomatisk eller profylaktisk, en sjelden gang legal. Det legale aspektet dukker ofte opp først i forbindelse med utredningen i spesialisthelsetjenesten.

> Det som betyr noe, vil uansett være om pasienten er våken nok til å kjøre bil.

Det tilstrebes at Fylkesmannen skal involveres først når pasienten vurderes til ikke å fylle helsekravene, på permanent basis. Muntlig, midlertidig kjøreforbud kan pålegges pasienten i inntil et halvt år. Pasienten bør få en utskrift av journalen, ev. et utfylt skjema, der dette er dokumentert. Dette er ikke å betrakte som et enkeltvedtak etter loven, og kan derfor ikke påklages etter forvaltningsloven. Pasienten kan derimot klage til tilsynsmyndigheten, som ved all annen pasientbehandling. Dersom behandlingen lykkes, gis pasienten tidsbegrenset førerrett, hvilket dokumenteres i journalen, men Fylkesmannen involveres ikke. Førerretten må fornyes i dialog mellom lege og pasient. Dersom behandlingen ikke har lykkes innen seks måneder, informeres Fylkesmannen skriftlig. Førerkortet vil da bli inndratt.

§2 i førerkortforskriften fastlegger førerens eget ansvar for å vurdere sin skikkethet til å kjøre.

Oppsummering, konklusjon og min kommentar:
Obstruktivt søvnapnésyndrom (OSAS) kan føre til at bilførere faller i søvn bak rattet, med påfølgende ulykkesrisiko. Problemets størrelse i det totale trafikksikkerhetsbildet er vanskelig å kvantifisere. Ved utredning av den enkelte pasient er det vanskelig for legen å avgjøre risiko for å sovne bak rattet. En god søvnanamnese er en essensiell del av utredningen. Ved mistanke om at en pasient er i risikosonen for å sovne bak rattet på grunn av OSAS, må pasienten henvises til søvnutredning i spesialisthelsetjenesten. Utredningen vil bl. a. innebære en søvnregistrering av typen respiratorisk polygrafi (RPG).

Norge er forpliktet via EØS-avtalen til å implementere EU-direktiver. EU-direktiv 2014/85 pålegger oss å innarbeide helsekrav knyttet til OSAS i vår førerkortforskrift. Utformingen av forskriften er krevende, da det finnes få gyldige, objektive kriterier for risiko for å sovne bak rattet. Man har landet på å knytte bestemmelsene opp mot AHI, i mangel av noe bedre. Veilederen forklarer nærmere hvordan dette skal forstås, ved at inngangskriteriet «påtrengende søvnighet og ukontrollerbar søvn» er knesatt. Dette harmonerer med forskriftens generelle krav ved søvnsykdom, at disse symptomene ikke må foreligge.

I neste fase, hvis pasienten har de relevante symptomene og gis behandling, er det heller ingen objektive kriterier for effekt av behandlingen. AHI kan synke uten at pasienten føler seg mer våken, og motsatt kan pasienten ha god effekt uten at man måler en tydelig reduksjon i AHI. Det er heller ingen krav til hvor mye AHI må synke for at man kan betegne behandlingseffekten som tilstrekkelig. Det som betyr noe, vil uansett være om pasienten er våken nok til å kjøre bil. Kun anamnese kan avgjøre dette. Derfor bør pasientens fastlege kunne håndtere dette spørsmålet, uavhengig om fastlegen er spesialist i allmennmedisin eller ikke. Dessuten pålegger § 2 i førerkortforskriften den enkelte fører et eget ansvar for til enhver tid å vurdere egen skikkethet som sjåfør.

Man kan diskutere noen av formuleringeene i forskrift og veileder. Noen spørsmål er dessuten ubesvart, f. eks.: Skal fastlegen ilegge pasienten kjøreforbud i påvente av utredning? Hvordan håndheves kjøreforbudet? Beskrivelsen av indikasjonsstillingen for utredning synes god. Men AHI tillegges for stor betydning. Forskriften låser veilederen til noen formuleringer som virker uheldige: «Dersom pasienten har symptomer på moderat eller alvorlig søvnapné og opplever påtrengende søvnighet på dagtid, må dette utredes i spesialisthelsetjenesten for å fastslå om AHI er over 15». Det er vanskelig å skille mellom ulike grader av søvnapné kun anamnestisk, da dette defineres ut fra AHI, som korrelerer dårlig med symptomer. Det virker som det kun er behov for tiltak dersom AHI er over 15, mens det bør være symptomenes alvorlighetsgrad som er styrende. Man kan være mer tydelig på at vurderingen av behandlingseffekt er vesentlig anamnesebasert, og bør kunne foretas av fastlegen uavhengig av spesialitet i allmennmedisin, og uten å belaste spesialisthelsetjenesten.

Fylkesmannen i Oslo og Viken skapte dessuten ekstra forvirring omkring tolkningen av førerkortforskriften da de 14/5-20, i et brev til AHUS, helt frikoblet symptomene fra vurderingen av førerrett. Ved AHI>15 må det, i følge Fylkesmannen (sitert fra en presisering fra Helsedirektoratet) iverksettes tiltak for å redusere AHI, uavhengig av symptomer. Dette har medført kritiske tilbakemeldinger fra fagmiljøet i landet, og saken er derfor satt på vent, og gjeldende praksis forutsettes videreført. Vi venter på en avklaring.

Takk til Sigurd Steinshamn og Sigurd Aarrestad for gjennomlesning av og innspill til artikkelen.

Referanser:
1 Forskrift om førerkort m.m (Førerkortforskriften) FOR-2004-01-19-298 https://lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2016-06-13-655
2 Europalov (Lovdatas nettsted for informasjon om beslutningsprosessen for EØS- og Schengen- saker fra EU til Norge
3 Engstrøm, Beiske, Hrubos-Strøm, Aarrestad, Sand: Obstruktiv søvnapné: Tidsskr Nor Legeforen 2015;135:1954-6
4 Johns MW: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991 Dec;14(6): 540-5 doi: 10.1093/sleep/14.6.540.
5 5 Taylor, Zeng, O'Dochartaigh: The reliability of the Epworth Sleepiness Score in a sleep clinic population: J Sleep Res . 2019 Apr;28(2):e12687 doi: 10.1111/jsr.12687
6 Anbefalinger for utførelse av søvnundersøkelser utgitt av Norsk forening for søvnmedisin NOSM: *http://online.fliphtml5.com/xmiv/rwez/#p=1*
7 Kainulainen, Töyräs, Oksenberg, Korkalainen, Sefa, Kulkas, Leppänen: Severity of Desaturations Reflects OSA- Related Daytime Sleepiness Better Than AHI: J Clin Sleep Med. 2019 Aug 15;15(8):1135-1142. Doi: 10.5664/jcsm.7806
8 Karimi, Hedner, Håbel, Nerman, Grote: Sleep-apnea- rlated risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive airway pressure: Swedish Traffic Accident Registry data: Sleep2015 Mar 1;38(3):341-9. doi: 10.5665/sleep.4486
9 Dwarakanath, Elliot: Assessment of Sleepiness in Drivers: Current Methodology and Future Possibilities: Sleep Med Clin . 2019 Dec;14(4):441-451. doi: 10.1016/j.jsmc.2019.08.003.
10 Veilederen: *https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/forerkortveileder/sovnsykdommer-23-24#moderat-og-alvorlig-obstruktivt-sovnapne-syndrom-osas-nar-apne-hypopneindeks-er-over-15-praktisk*

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

Rapport fra indremedisinsk Høstwebinar 2020

Den 16. oktober holdt Norsk indremedisinsk forening sitt årlige høstmøte. Denne gangen ikke på tradisjonsrike Hotell Bristol, men et digitalt møte med 6 fagpresentasjoner av et høyaktuelt tema: Covid-19-pandemien. Til tross for denne for oss uvanlige formen, ble møtet godt besøkt, med mer enn 100 detagere som fulgte det online. Her kommer en kort presentasjon av innholdet. Man kan fortsatt se innleggene online via lenker som man finner på Indremedisinsk forening sine nettsider.

Maya Bass, redaksjonen og overlege Bærum sykehus

Maya Bass

Refererte foredrag er basert på egne notater, og det tas forbehold om evt. feil

Økt kardiomyopati ved Covid-19?
Darjan Ribic og Øyvind H. Lie fra OUS, Rikshospitalet diskuterte en "banebrytende og kontroversiell" artikkel publisert sommeren-20 i JAMA Cardiology med tittelen: "Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus disease (Covid-19)", ved Puntman VO, Carerj ML, Wieters I, et al.

Den ble omtalt som trolig den mest leste kardiologiske artikkelen på mange år. Bakgrunnen for studien var observasjoner om kardiovaskulær affeksjon ved covid-19 sykdom. Først og fremst ble det observert forverrelse av underliggende kardiovasculær sykdom samt troponin utslipp hos de kritisk syke pasientene, og små studier hadde vist fulminant myocarditt hos 7% av pasienter med dødelig utgang og kardiell affeksjon hos 58% av pasientene med påvist infeksjon og kardielle symptomer.

Studien ble designet som en prospektiv observasjonsstudie av uselekterte pasienter med diagnostisert SARS-CoV-2 som oppfylte gitte inklusjonskriterier. Disse ble sammenlignet med alders- og kjønn korrelert kontroll gruppe samt risikofaktor korrelert gruppe. Gruppene ble sammenlignet v.h.a. MR-cor, biokjemi (bl.a troponin, NT-proBNP) samt symptom anamnese.

Funnene viste bl.a. en marginal, men signifikant reduksjon av venstre og høyre ventrikkels ejeksjonsfraksjon. 78% av deltakerne hadde patologiske funn på MR (T1-, T2- og LGE-vekting), 3% hadde signifikant forhøyet troponin T, patologisk T1 og T2, patologisk LGE mønster og EF<50%. Det hyppigste abnormale funnet var myokardiell inflammasjon, uten at pasientene i kohorten hadde predisponerende underliggende tilstander. Inflammasjonen i myokard syntes ikke å korrelere med graden av erfart symptomatologi.

Som konsekvens av disse funnene kom bl.a. idrettsorganisasjoner i USA med strenge restriksjoner angående fysisk aktivitet blant idrettsutøvere og man utarbeidet et flytskjema med anbefalinger vedr. fysisk aktivitet hos pasientene som hadde gjennomgått infeksjonen eller var blitt eksponert for viruset.

Foredragsholderne diskuterte så kritisk flere momenter forbundet med denne publikasjonen, bl.a. vedrørende metodologien, mangelen på klinisk verdifulle funn og risikoen som ligger i publisering av selekterte hypotesegenererende studier, uten å balansere ny kunnskap mot allerede eksisterende kunnskap.

Konklusjonen fra denne studien, fra lignende publiserte studier og fra klinisk praksis er at det per idag ikke finnes dokumentasjon på overhyppighet av hjerteaffeksjon ved covid-19 sykdom.

Komplikasjoner og dødelighet ved Covid-19 hos de eldste ved et lokalsykehus.
Marius Myrstad og *Håkon Ihle-Hansen, begge spesialister i geriatri tilknyttet Forsknings-avdelingen ved Bærum sykehus,* delte sine erfaringer fra den første bølgen med Covid-19 hos de eldste pasientene, sett fra lokalsykehusets perspektiv.

I begynnelsen av utbruddet registrerte man store regionale forskjeller i forekomst av smittede pasienter og flere av tilfellene ble diagnostisert i Asker- og Bærum kommune. Forskergruppen på Bærum sykehus tok tidlig initiativ til en kvalitetsstudie med mål om å kartlegge symptomer/funn, forløp og behandling samt skaffe ny kunnskap som kunne omsettes i god pasientbehandling (prosedyrer) og håndtering av pasientflyten (ressurser). De første resultatene ble publisert i Tidsskriftet allerede i begynnelsen av april.

Screen shots fra presentasjonene

På bakgrunn av tilgjengelig datamateriale på det tidspunktet (73 pasienter) fant man at Covid-19 er en ressurskrevende tilstand, med gjennomsnittlig liggetid på 10-14 dager på sykehuset for de med oksygenkrevende sykdom og 21-30 dager for de med respiratorkrevende tilstand. 1 av 4 som ble innlagt på sykehuset utviklet alvorlig sykdom. Gjennomsnittsalderen hos de med alvorlig sykdom var 68 år, med median alder 72. Det ble registrert få kliniske komplikasjoner utover hypoksemi, med tromboembolisme og delirium som de vanligste. Det ble registrert høy dødelighet blant pasientene som utviklet alvorlig forløp, og alder så ut til å være en uavhengig risikofaktor for død. NEWS-2 score >5-6 ved innkomst, ble funnet å være et nyttig verktøy for å predikere risiko for alvorlig forløp.

IBD-behandling og oppfølging under Covid-19-pandemien
Pandemiens påvirkning av pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBD) ble omtalt av *Bjørn Moum, professor og seksjonsoverlege ved gastroenterologisk avdeling OUS, Ullevål.*

Ulcerøs kolitt og Crohns sykdom er inflammatoriske tilstander som oftest behandles med steroider, biologiske legemidler og kombinasjoner av disse. Allerede i begynnelsen av pandemien ble det stilt spørsmål om denne pasientgruppen var spesielt utsatt for smitte og alvorlig sykdomsforløp, ettersom den generelle risikoen for infeksjoner er litt økt hos pasienter som får immunsupprimerende og/eller biologisk behandling. Fagmiljøene diskuterte også strategier for behandling av grunnsykdommen hos pasienter med påvist smitte.

Eksisterende data har vist at pasienter med inflammatorisk tarmsykdom i remisjon ikke har økt risiko for å bli smittet med SARS-CoV-2. Man mangler imidlertid data for hvordan den immunmodulerende og immunsuppressive behandlingen påvirker risikoen for alvorlig forløp dersom man blir smittet. Man har foreløpig heller ikke grunnlag for å si at Covid-19 infeksjon medfører økt risiko for residiv av inflammatorisk tarmsykdom.

Til tross for usikkerhet rundt disse spørsmålene, kom fagmiljøet med noen anbefalinger om behandling av pasienter med IBD og påvist Covid-19, bl.a. følgende:

- 5-aminosalisylsyre preparater ansees som trygge i behandlingen
- steroider anbefales redusert eller hvis mulig seponert
- tiopurin-behandlingen blir anbefalt stoppet
- biologiske legemidler (TNF-alfa hemmere, ustekinumab og vedolizumab) ansees som generelt trygge og behandlingen anbefales kontinuert.

Screen shots fra presentasjonene

Covid-19, diabetes og nyresykdom - hva vet vi idag?

Professor Trond Jensen fra OUS, Rikshospitalet snakket om diabetes og nyresykdom ved Covid-19.

Allerede i begynnelsen av pandemien ble det formidlet at visse pasient-grupper med kroniske sykdommer syns å være mer utsatt for alvorlig forløp og død av Covid-19, blant disse også pasienter med diabetes. Mulige forklaringer ble antatt å være assosierte faktorer som ketoacidose, suboptimalt immunforsvar ved hyperglykemi, overvekt/fedme, ledsagende tilstander som hjerte-karsykdom, hjertesvikt, nyresykdom samt høyere alder (27% av eldre >65 år har diabetes i USA, 17% i Italia).

Senere studier har vist at risikoen for alvorlig forløp er økt hos *eldre* med diabetes, den relative risikoen syns høyere ved *diabetes type1*, og at *dårlig metabolsk kontroll og overvekt* er viktige bidragende faktorer for alvorlig forløp ved diabetes.

Man registrerte en meget høy mortalitet i populasjonen av nyre-transplanterte pasienter og pasienter i dialyse, så høy som ca. 20%. Også for denne gruppen var mortaliteten høyere i den eldre populasjonen.

Når det gjelder akutt nyreskade ved Covid-19 sykdom, oppstår denne hos 15-20% av alle hospitaliserte, og årsakene antas å være både renale og ekstrarenale. Det er vist at RAAS-blokade beskytter mot alvorlig forløp, og det er fortsatt usikker evidens for at viruset entrer nyreparenkymet.

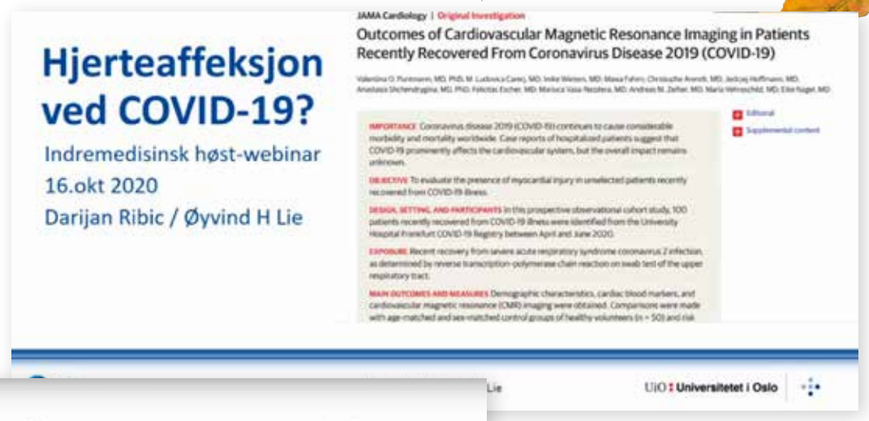
Covid 19 og venøs tromboembolisme

Håkon Reikvam, professor ved UiB snakket om Covid-19 og venøs tromboembolisk sykdom.

Rapporter om økt forekomst av koagulopati ved Covid-19 sykdom kom tidlig i pandemiens forløp. De reele tallene for insidens varierer mellom studiene, med det syns klart at insidensen av venøs tromboembolisme er svært høy, og høyere enn det man kan se ved andre infeksjonssykdommer eller andre pasientgrupper behandlet på intensivavdelinger.

Patofysiologien assosiert med covid-19 koagulopati syns å være assosiert med hyperinflammasjon og cytokin storm, i tillegg til spesifikke virus mekanismer.

Anbefalingene om profylakse og behandling av venøs trombo-embolisme baserer seg på "ekspert vurderinger", all den tid randomiserte studier foreløpig mangler. Konsensus er liberal bruk av profylaktisk antikoagulasjon, dersom ingen kontraindikasjoner.



Screen shots fra presentasjonene

Erfaringer med Covid 19 - sett fra en infeksjonsmedisiners ståsted

Erfaringer med Covid-19 fra Ahus ble formidlet av *overlege Bianca Stammler Jaliff, spesialist i infeksjonssykdommer.*

Ahus har et opptaksområde på ca. 560.000. Den første pasienten smittet med SARS-CoV-2 ble innlagt på sykehuset allerede 11. mars. Under den "første bølgen", dvs. i perioden 11. mars til 4. mai ble det tilsammen innlagt 201 pasienter. Dette representerte ca. 20% av alle Covid-19 pasientene i Norge.

Totalt fikk 38 pasientene intensiv-behandling (19%) og av disse døde 5 pasienter (30 dagers mortalitet på 13%). Blant pasientene som ikke fikk intensivbehandling var 30 dagers-mortaliteten på 5%.

De vanligste komorbide sykdom-mene var fedme, diabetes og hjerte-karsykdommer. Median tiden fra symptomdebut til innleggelse var ca. 9 dager. Typiske symptomer var feber, hoste og dyspne.

I starten ble mange av pasientene behandlet med kombinasjoner av antibiotika for å dekke for eventuell bakteriell superinfeksjon. Etter hvert kom det studier som viste at bakterielle superinfeksjoner ikke er så vanlig ved Covid-19 sykdom, og antibiotika brukes nå kun ved indikasjon. Behandling med hydroxy-klorokin ble også forsøkt en kort periode. Remdesivir og konvalesent plasma ble ikke brukt.

Behandling med steroider ble ikke anbefalt i den første perioden av pandemien, men "Recovery"-studien som ble publisert i juli-20, har vist effekt ved bruk av steroider hos pasienter med alvorlig sykdom, og brukes i behandlingen i dag.

Tromboseprofylakse ble brukt som enkeltdose på sengepost, dobbel dose på intensivavdelingen og i terapeutiske doser og høyere ved forhøyet D-dimer. Av andre tiltak ble det nevnt konservativ væske-behandling, bruk av mageleie og forsiktighet med nefrotoksiske legemidler.

Etter den "første bølgen" har antallet innlagte pasienter med covid-19 stabilisert seg på et lavt nivå, og ved tidspunktet for Høstwebinaret hadde man 3 innlagte pasienter.

NY INDIKASJON

FORXIGA® (dapaglifozin) –
den **eneste** SGLT2-hemmeren godkjent for behandling av symptomatisk kronisk **hjertesvikt** med nedsatt ejeksjonsfraksjon[1]

FORXIGA - et nytt behandlingsalternativ for hjertesviktpasienter, med eller uten type 2-diabetes

DAPA HF: FORXIGA viste på toppen av standard behandling vs. placebo[2]

Signifikant reduksjon av kardiovaskulær død og hjertesviktforverring*
(**Primært endepunkt** 26 % RRR, 4.9 % ARR, NNT 21 p < 0,0001*)

Reduksjon av kardiovaskulær død
(18% RRR, 1.9% ARR p = 0,029**)

Reduksjon av totalmortalitet
(17% RRR, 2.3% ARR p = 0.022**)

Initieres på toppen av standard HF behandling som eks. betablokker og RAASi

DAPA-HF studien inluderte 4 744 pasienter med symptomatisk kronisk hjertesvikt (NYHA klasse II-IV) med og uten type 2-diabetes og pasienter med eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m. Pasientene stod på standard behandling for hjertesvikt og ble randomisert til Forxiga 10 mg eller placebo.[2]

* Sykehusinnleggelse eller hasteundersøkelse for hjertesvikt. Hasteundersøkelse ble definert som en akutt, ikke-planlagt vurdering av en lege, som krever behandling for forverring av hjertesvikt (annet enn en økning av orale diuretika).

** Sekundært endepunkt, nominell signifikans.

HFrEF = hjertesvikt med redusert EF, h EF = ejeksjonsfraksjon.
NNT = antall man må behandle i 18 mnd. for å unngå en hendelse, SGLT2i = natrium-glukose kotransportør 2 hemmer; T2D = type 2 diabetes; HF = hjertesvikt, ARNI =angiontensireseptor-neprilyshemmer, RAASi = ACE-h/ARB.

forxiga (dapagliflozin)

Indikasjon[1]: Forxiga er indisert til voksne for behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon

- Den samlede sikkerhetsprofilen for Forxiga hos pasienter med hjertesvikt tilsvarte den kjente sikkerhetsprofilen for Forxiga[3]

1 — 10 mg, 1 tablett daglig - ingen titrering, kan initeres ved eGFR ≥ 30 ml/min

°Standard hjertesviktbehandling inkluderte[2]:

- ACE-h/ARB (94%, inkl. 11% ARNI)
- Betablokker (96%)
- MRA, aldosteronanatgonist (71%)
- Implanterbar defibrillator (26%)

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[3]:
De hyppigst rapporterte bivirkningene for Forxiga på tvers av kliniske studier er genitale infeksjoner eller hypoglykemi (kun sett i kombinasjon med SU eller insulin). En lavere dose insulin eller SU kan i kombinasjon med Forxiga vurderes for å redusere risiko for hypoglykemi. Forxiga er ikke anbefalt for pasienter med nyresvikt (GFR <30 ml/min), leversvikt, gravide, ammende eller til pasienter med økt risiko for diabetisk ketoacidose. Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon er anbefalt startdose 5 mg. Volumdeplesjon/hypotensjon: forsiktighet utvises der Forxiga-indusert blodtrykksfall kan utgjøre risiko. Erfaring med Forxiga i NYHA-klasse IV er begrenset.

Sjeldne bivirkninger: Diabetisk ketoacidose **Svært sjeldne:** Fourniers gangren

Nedsatt nyrefunksjon - verdt å vite[3]:
- Ingen dosejustering er nødvendig basert på nyrefunksjon.
- Begrenset erfaring til behandling av hjertesvikt hos pasienter med GFR < 30 ml/min., men ingen kontraindikasjon.
- Ved behandling for både hjertesvikt og T2D bør ytterligere glukosesenkende behandling vurderes hvis GFR faller vedvarende <45 ml/min., da glykemisk effekt avhenger av nyrefunksjon.

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

Refusjon[4]
Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale.

Refusjonskode: *Reseptgruppe C*

ICPC		Vikår nr	ICD		Vikår 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.*

Forxiga er ikke refundert ved behandling av hjertesvikt til pasienter uten type 2 diabetes.

Pakninger og priser: *10 mg: 28 stk.1 (blister) kr 425,00. 98 stk.1 (blister) kr 1348,50.*

Referanser:
1. FORXIGA, godkjent preparatomtale 03.11.2020 pkt. 4.1
2. FORXIGA, godkjent preparatomtale 03.11.2020 5.1
3. FORXIGA, godkjent preparatomtale 03.11.2020 4.2, 4.4, 4.8
4. FORXIGA, Felleskatalogtekst, senest endret 12.11.2020

AstraZeneca
AstraZeneca AS Norge Fredrik Selmers vei 6 Box 6050 Etterstad 0601 Oslo www.astrazeneca.no

NO-7189-11-20-DIA

Førde sentralsjukehus

Medisinsk avdeling ved Førde sentralsjukehus

Sunnfjord er den mest folkerike kommunen i tidligare Sogn og Fjordane fylke. Samanslåing med Jølster, Gaular og Naustdal gjer dette til ein storkommune i Vestland. Innbyggartalet var 21 959 ved inngangen av 2020 og i tettstaden Førde bur der 10 339. Førde har som fylgje av å bli utpeikt som vekstsenter i Sogn og Fjordane, hatt kraftig befolkningsvekst dei siste 40 år.

Ragnhild Frøyen, LIS, Førde sentralsjukehus og hematologisk seksjon, Haukeland universitetssykehus

Ragnhild Frøyen

Sjukehuset i Førde stod ferdig i 1979 og er den største arbeidsplassen i tidligare Sogn og Fjordane. Bygget er teikna av arkitekt Arne Pettersen frå Oslo i samarbeid med Atelier 4 AS på Lillehammer. Anlegget er eit av dei mest typiske eksempla på eit sjukehus bygd som fylgje av den nye sjukehuslova frå 1969, og den opphavlege hovudbygningen – med deler av interiøret – er i dag freda av Riksantikvaren. Dei omliggande lokale sjukehusa i Høyanger, Florø, Lærdal og Nordfjordeid vart anten lagt ned eller gjennomgjekk nedskjeringar, og Førde sjukehus vart utnemnt som sentralsjukehus i Sogn og Fjordane. Høyanger vart først lagt ned og seinare Florø, medan Lærdal og Nordfjordeid framleis er i drift, men med tilpassa funksjonar. Førde sentralsjukehus er eit somatisk og psykiatrisk sjukehus for Sunnfjord, Nordfjord og Sogn, med eit nedslagsfelt på ca 110 000. I tillegg er det lokalsjukehus for fylkesregionen Sunnfjord og Ytre Sogn. Helse Førde er underordna Helse Vest og omfattar Førde sentralsjukehus, Nordfjord sjukehus, Lærdal sjukehus, i tillegg til psykiatriteneste i dei tre regionane og nokre somatiske tenester ved Sunnfjord medisinske senter i Florø.

Sentralsjukehuset i Førde har 2500 tilsette og er per i dag organisert i

Inngangspartiet ved sentralen. Del av freda område.

Spilling av julesanger for dei innlagte av dei ansatte i medisinsk avdeling.

> Samla sett har medisinsk avdeling kring 7000 innleggingar årleg, i tillegg til kring 20 000 polikliniske undersøkingar.

Undervisning i ultralyd abdomen av overlege Torgeir Finjord

to somatiske klinikkar – medisinsk klinikk og kirurgisk klinikk. Vi har behandlingstilbod med tilhøyrande vaktfunksjon for gynekologi, kirurgi, indremedisin, kreft, nevrologi, barn, fødeavdeling, ØNH, auge og radiologi. I tillegg er der revmatologisk poliklinikk, avdeling for patologi og hud poliklinikk. AMK ligg direkte tilknytta sjukehuset med helikopterbase. Sidan 1979 har sjukehuset vorte påbygga fleire gonger, men hovedbygget har stort sett stått urørt. Nye Førde sjukehus er eit ut- og ombyggingsprosjekt for Førde sentralsjukehus som skal gje pasientar og medarbeidarar betre tilhøve og ruste sjukehuset for framtida. Innan 2025 er det planlagd påbygg og delvis modernisering av dei originale bygga, på ein måte som tek omsyn til vernestatusen til sjukehuset.

Medisinsk avdeling består av spesialitetane hjarte (inkludert kardiologisk geriatri), lunge, mage-tarm, nefrologi, endokrinologi og infeksjonsmedisin. Hematologi er organisert under kreftavdelinga. Avdelinga har felles morgonmøte for pasientgjennomgang samt undervisning mandag til torsdag. I tillegg har kvar spesialitet eiga undervisning saman med regionalsjukehusa. Annankvar fredag har vi fellesundervisning for alle avdelingar på sjukehuset. Dei resterande fredagane nyttast til HLR-trening eller anna teamfasilitering, samt vegleiing.

Avdelinga har til saman 45 senger, inklusiv intensivavdelinga. Vi har 14 overlegar fast og 10 LIS 2, 4 LIS 3 som er konstituerte overlegar og har 7 LIS 1. LIS 2 roterer på seksjonane halvårleg og LIS 1 får tildelt seksjon i si postveke eller tar imot elektive innleggingar. Vaktteamet tar seg av øyeblikkelig hjelp innleggingar, polikliniske øhjelp-timer og det meste av interne tilsyn. I tillegg er vi med på å vurdere indikasjon for innlegging ved dei to andre lokalsjukehusa på Nordfjordeid og i Lærdal, og vurderar prehospitale EKG.

Samla sett har medisinsk avdeling kring 7000 innleggingar årleg, i tillegg til kring 20 000 polikliniske undersøkingar. Av dagbehandling har vi mellom anna 5000 dialyse-

Team frå medisinsk avdeling i Helse Førde stafetten.

Fellesundervisning for legane i på og avkledning av personleg smittevernsutstyr.

Bilde frå 5. etasje (barneavdelinga). Dekorert av lokal kunstner, Oddvar Torsheim.

Café i 1. etasje. Del av freda område.

> Kvardagen har vorte annleis på godt og vondt. Ein ser viktigheita av godt samarbeid, fleksibilitet og stå-på-vilje.

behandlingar og om lag 1000 infusjonar. Alle pasientar med anten peritoneal- eller hemodialyse vert følgd opp av nefrologar ved medisinsk avdeling ved Førde sentralsjukehus. Ein er i oppstartsfasen av ein geriatrisk sengepost og vi driftar eldremedisinsk poliklinikk.

Som førebuing for coronapandemien vart avdelinga lagt om og ein har no ei avdeling som fungerer som kohort og akuttmottak 2, kor alle med påvist - eller mistanke om - korona vert tekne imot og behandla. Frå midten av september -20 vart beredskapen teken noko ned, til eit reint mottak med raskare overflytting av pasientar til andre postar. Ein har fokusert på trening av akutte situasjonar med smitte, og lagt til rette for meir overvaking på sengepost i tilfelle intensivavdelinga skulle verte overbelasta. Ein har fått opplæring i respirasjonsstøtte og sjukepleiarane i vanleg sengepost har fått opplæring i blodgasstaking og handtering av arteriekran. Ein har fått satt opp direkte videooverføring til vaktrommet frå alle smitterom. Heldigvis har smittetrykket i vårt område vore lågt og alle har hatt tid til god opplæring og innkøyring av rutinar. Morgenmøtet har vi delt i to grupper og ein har moglegheit til å delta frå sitt eige kontor. Kvardagen har vorte annleis på godt og vondt. Ein ser viktigheita av godt samarbeid, fleksibilitet og stå-på-vilje, noko alle har vist er utan samanlikning.

Kloke valg innen indremedisinen

Knut E. A. Lundin, nestleder NIF. Overlege, Oslo Universitetssykehus og professor, Universitetet i Oslo

Knut E. A. Lundin

Bakgrunn

«Choosing wisely» kampanjen ble inspirert av en artikkel fra American Board of Internal Medicine i 2002 «Medical professionalism in the new milennium: a Physician charter» (1). Den tar utgangspunkt i legers plikt til å promotere lik rett til helsetjenester i en situasjon hvor tjenestene er mangelvare. Behovet for dette er bare blitt mer og mer tydelig, veksten i kostnadene til helsetjenester er langt større enn i økonomien generelt. Denne utviklingen er selvsagt ikke bærekraftig. I 2010 formulerte Brody behovet for at hver medisinsk spesialitet utvikler en liste på fem tema som burde endres, og formidle dette til sine medlemmer og selve kampanjen startet like etterpå (2). Kampanjen har fått stor utbredelse og driftes på en meget bra måte i Canada *https://choosingwisely-canada.org/* .

Status i Europa

European Federation of Internal Medicine startet sin Choosing Wisely kampanje for noen få år siden og har allerede fått stor utbredelse. Stephen Hewitt og undertegnede har begge engasjert oss og deltok på møte under EFIM konferanse i fjor i Lisboa. Men det er allerede sett flere elementer som hindrer utbredelse i klinisk praksis (3). Overbehandling og overdiagnostikk er regelen mer enn unntaket, og sikker diagnose (eller kanskje bedre fravær av diagnose) forlanges uansett kostnad. Mange som kjenner seg igjen? Dette er prosesser der både pasientenes og klinikernes forventninger ofte trekker i samme retning. Kampanjen har virkelig slått an i Portugal og mange husker sikkert det meget inspirerende foredraget til professor António Vaz-Carneiro på Høstmøtet i fjor.

Kloke valg kampanjen i Norge

«Gjør kloke valg» - kampanjen er en norsk versjon i regi av Legeforeningen i samarbeid med Norsk Pasientforening. Flere andre foreninger, inkludert Tannlegeforeningen, har sluttet seg til kampanjen. Nasjonal talsperson er barnelege og professor på UiO Ketil Størdal som poengterer at overdiagnostikk og overbehandling ikke bare er unødvendig, men det også være skadelig for pasientene *https://tidsskriftet.no/2020/11/aktuelt-i-foreningen/bred-stotte-til-gjor-kloke-valg-kampanjen* .

Plass i medisinstudiet

Som ansvarlig for den kliniske undervisningen av medisinerstudentene i Oslo er det lett å observere at det ofte er tydelig fokus på alt som kan være feil - og at vi ofte formidler til studentene alt man bør gjøre for «ikke gå i baret». Det er naturlig at det ofte gjør uutslettelig inntrykk når man overser en sykdom. Allikevel er det opplagt at det å IKKE utrede og IKKE henvise er en ferdighet vi er helt nødt til å oppmuntre og foredle. Vi har nylig fått et såkalt Senter for fremragende undervisning i Oslo, Sustainability in Health Education, der utvikling av bærekraftig undervisning og helsevesen er i fokus. Og dette skal absolutt ikke bare fokusere på global helse, vi har store utfordringer i vårt eget helsevesen også.

Arbeidsgruppe i Norsk indremedisinsk forening

Det er på høy tid å starte arbeidet. Fagbladet Indremedisineren er en opplagt kanal. Norsk geriatrisk forening er allerede i full sving – all ære til dem. Vi inviterte til arbeidsgruppe på Høstmøtet i fjor, vi har allerede flere interesserte. Noen flere som vil være med? Send mail til *knut.lundin@medisin.uio.no.*

Referanser:

1. Medicine AFABoI, Medicine A-AFACoP-ASoI, European Federation of Internal M. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. Annals of internal medicine. 2002;136(3):243-6.
2. Brody H. Medicine's ethical responsibility for health care reform--the Top Five list. The New England journal of medicine. 2010;362(4):283-5.
3. Kherad O, Peiffer-Smadja N, Karlafti L, Lember M, Aerde NV, Gunnarsson O, et al. The challenge of implementing Less is More medicine: A European perspective. Eur J Intern Med. 2020;76:1-7.

Nytt fra endokrinologisk forening

Eystein Sverre Husebye

Vintermøtet i Trondheim i mars 2020 blir dessverre avlyst. Årsmøtet i foreningen med blant annet valg av nytt styre blir holdt som digitalt møte. Møteinnkalling og lenke til møtet blir sendt til medlemmene i god tid. Avlysning gjelder også Scandinavian Society for the Study of Diabetes sitt møte som etter planen skulle arrangeres i Trondheim direkte etter vintermøtet. Dette møtet blir erstattet av et digitalt møte på et senere tidspunkt.

Digitalt kurs i spesialist-utdanningen for endokrinologer (Consulkurs) er gjennomført i samarbeid med den Svenske endokrinologiforeningen. Kurset ble fra Norge ledet av overlege Anders Palmstrøm Jørgensen i samarbeid med RegUT. Kurset var vellykket, men vi ønsker fysiske kurs i fremtiden. Vi er i diskusjon med svenskene om fortsatt samarbeid om kursene der vi satser på å tilby de 3 kursene som dekker de endokrinologiske sykdommene og i tillegg laboratoriekurset i løpet av en 2-årsperiode.

Månedlige nasjonale kasuistikk-møter om hypofyse og binyre-sykdommer fortsetter i 2021 med digitalt møte siste torsdag i hver måned. Ansvarlige er overlege Ansgar Heck ved Rikshospitalet *(ansgar.heck@ous-hf.no)* og Eystein Husebye *(eystein.husebye@helse-bergen.no)*. Interesserte kan ta kontakt for å bli inkludert på innkallingslisten og alle er velkomne til å presentere kasuistikker.

Årets Astra Zeneca forsknings-stipend for diabetes på kr 50 000 tildeles Kristin Namtvedt Tuv og Torild Skrivarhaug for prosjektet «Does normal blood glucose (TIR) preserve insulin production in children with newly diagnosed Type1 Diabetes?» Bedømmelseskomiteen skriver blant annet: Midlene skal benyttes til å utvikle det digitale opplæringsprogrammet «tid i måleområdet». Prosjektet er konkret, avgrenset, virker gjennomførbar og kan benyttes både i den planlagte kliniske studien og i klinikken forøvrig.

Kristin Namtvet Tuv (til venste) og Torild Skrivarhaug

NYTT FRA STYRET I NORSK FORENING FOR GERIATRI

Geriatrisk høst med fortsatt pandemi

Siden siste nyhetsbrev i Indremedisineren har vi gjennomført årsmøte på Zoom, det første, og forhåpentlig det siste årsmøtet på nett. Vårt Høstmøte samme dag ble avlyst pga pandemien, og årsmøtet måtte avholdes digitalt på nett. For å sikre mest mulig deltagere, ble møtet i stedet avholdt som et Gerit-møte, vår nettbaserte plattform for nasjonal geriatriundervisning.

Paal Naalsund

Møtet ble gjennomført tilfreds-stillende, med et akseptabelt antall deltagere. I tillegg til faste punkter og valg, ble to sentrale tema presentert: «Endring av kursstruktur og innhold i de nasjonale geriatrikursene», og «Etterutdanning for spesialister i geriatri.»

Begge tema ble presentert i forrige nyhetsbrev. Kort oppsummert om det første temaet, vil man nå søke om å utvide antall nasjonale kurs i geriatri fra 4 til 5. Det søkes om et tilleggskurs i slagbehandling. Kursene skal bli mer temabaserte, og≈i større grad dekke de viktigste av de nye læringsmålene i geriatri. Pr dato er det ikke kommet endelig svar fra Helsedirektoratet.

Vedrørende etterutdanningen, ble temaet presentert uten at det kom fram noen uenighet om innholdet i dette, kun at man kan starte å «samle» poeng etter vi får endelig klarsignal fra Legeforeningen og vår Spesialistkomite, sannsynlig fra nyåret.

Pandemien påvirker fortsatt helsevesenet i stor grad.
Som leder av NFG er jeg med i Legeforeningens medisinskfaglige rådgivningsgruppe SARS-CoV-2. Mine bidrag er da i samarbeid med styret i NFG, og i en del tilfeller, i samarbeid med andre sentrale personer i det geriatriske fagmiljøet. Senest har vi sendt inn et hørings-svar til dokumentet «Prioritering av intensivbehandling ved kapasitets-brist under pandemien». Vårt fokus der har vært at alder ikke skal brukes som et prioriteringskriterium alene. Funksjonsnivå, grad av aldring og sykdomsbelastning, samt estimert livslengde, er viktige tilleggsfaktorer, når intensivbehandling skal vurderes hos den eldre pasienten.

GeroCovid er et forskningssamarbeid mellom det italienske geriatriske fag-miljø og geriatriske fagmiljø ved flere norske sykehus, og er i gang med inkludering. Forskningssamarbeidet mellom Italia og Norge er forankret i Norsk Forening for Geriatri, og vi har derfor besluttet å bidra noe økono-misk. Midler er spart med redusert reisevirksomhet i Covid-året, så noe godt har kommet ut av pandemien!

Som leder av NFG representerer jeg foreningen i Legeforeningens Faglandsråd, som er Lege-foreningens fagakse. Årets møte ble et dagsmøte med noen utvalgte representanter som møtte i det flotte, nye Legenes hus, og de øvrige deltok digitalt. Siste del av møtet ble viet temaet «medisinsk overaktivitet i livets siste fase». Forslaget om tema ble fremmet av undertegnede, med geriatrisk fokus, på forrige Faglandsråd i 2019. Bakgrunnen var en mangeårig erfaring med at mange eldre pasienter med svært begrenset livsprognose blir overdiagnostisert og overbehandlet i sin aller siste livsfase.

Det ble holdt 5 korte innlegg, som innledet en påfølgende paneldebatt mellom innleggsholderne, med innspill fra andre deltagere på møtet. Innlegg og debatt ble representert ved representanter fra hhv onkologi (onkolog, og representant fra Kreftforeningen), fra intensiv-medisinen, primærhelsetjenesten, og fra geriatrien. Til slutt ble det fremmet et resolusjonsforslag, som er utsendt i «Nyhetsbrev - november 2020» fra Medisinsk fagavdeling i Legeforeningen. Der oppfordres alle fagmedisinske foreninger til:

- å fremme anbefalinger for å sikre gode beslutningsprosesser i livets sluttfase
- å foreslå tiltak innen eget fagfelt for å redusere medisinsk overaktivitet som kan medføre overbehandling i sluttfasen
- å formulere kriterier for å målrette tiltakene nevnt ovenfor.

Jeg håper dette er et tema som kan engasjere, ikke minst innenfor de indremedisinske fagene, og at Faglandsrådet mottar mange gode bidrag.

For øvrig ønsker vi dere alle en god vinter, og etter hvert julefeiring, med fallende smittetall, og en kommende vaksinasjon av verdens befolkning!

Med geriatrisk hilsen:
Paal Naalsund
Leder NFG.

NSKE
Norsk Selskap for Klinisk Ernæring

Norsk Selskap for Klinisk Ernæring

ønsker velkommen til

Ernæringskonferanse og årsmøte

Ernæring ved kritisk sykdom

Torsdag 21. januar 2021

Digital konferanse

Påmelding innen 11. januar via www.nske.no

Earlybird før 13. desember

Studenter/senior (>65 år):	Kr 450
Medlemmer	Kr 550
Ikke-medlemmer:	Kr 700
*Gruppepåmelding:	Kr 2000
Etter 13. desember:	+kr 250

*Ved gruppepåmelding får du én tilgang der flere kan følgje konferansen i samme rom, f.eks i fellesrom på jobb.

Deltakerbevis: Alle deltakere får deltakerbevis, også ved gruppepåmelding

Ernæring ved kritisk sykdom
- digital ernæringskonferanse og årsmøte

09:00-09:10	Velkommen, Svein Oskar Frigstad, leder NSKE
	Del 1 Intensivernæring del I
09:10-09:35	Ernæringsbehov for intensivpasienter - indirekte kalorimetri *Anne Berit Guttormsen, intensivlege, Haukeland Universitetssykehus*
09:35-10:00	Ernæringsprosjekt på intensiv avdeling *Elin Anita Jensen, fagsykepleier intensiv, Nordlandssykehuset*
10:00-10:15	Pause med digital utstilling
	Del 2 Intensivernæring del ll
10:15–10:35	Tverrfaglig ernæring på intensiv – hvordan løse det praktisk *Maren Chutko Bakke, klinisk ernæringsfysiolog, Nordlandssykehuset*
10:35–11:00	Ernæringsrelaterte komplikasjoner ved covid-19 *Sedegheh Gharagozlian, klinisk ernæringsfysiolog, OUS- Rikshospitalet*
11:00-12:00	**Pause med digital utstilling**
	Del 3 Fysiologi ved reernæring
12:00-12:25	TEN – Termisk effekt av ernæring *Øivind Irtun, gastroenterolog, Universitessykshuset i Nord-Norge*
12:25–12:50	Reernæringssyndrom *Jan Gunnar Hatlebakk, gastroenterolog, Haukeland Universitetssykehus*
12:50-13:00	Avslutning, *Svein Oskar Frigstad*
13:00-13:15	Pause med digital utstilling
13:15-14:00	Årsmøte NSKE

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