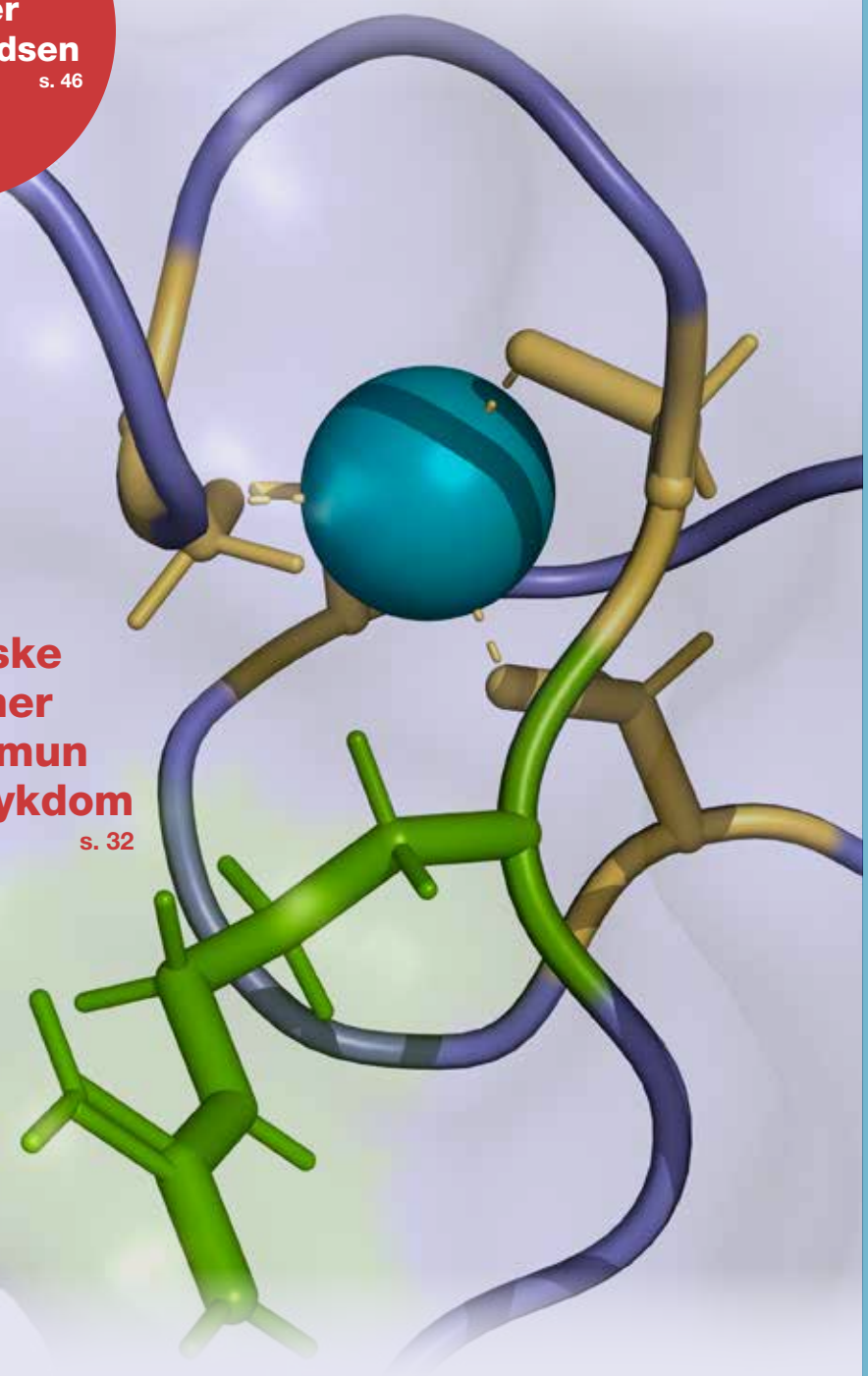
Indremedisineren

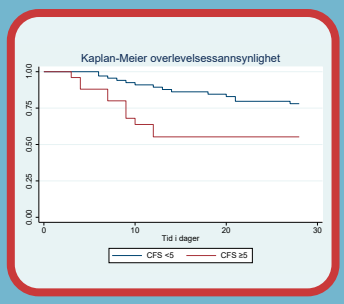
Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 2 • 2021

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

Vi intervjuer Steinar Madsen
s. 46



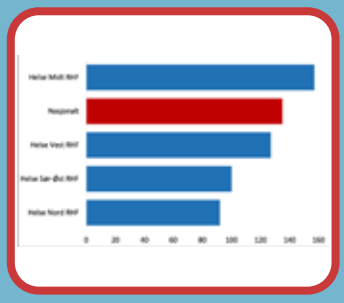
Nye genetiske assosiasjoner ved autoimmun Addisons sykdom
s. 32



Clinical Frailty Scale og dødelighet hos eldre pasienter
s. 15

Sarkoidose
s. 20

GI-bivirkninger av immunterapi
s. 26



Norsk hjertestansregister
Hvem er vi og hvilke data har vi?
s. 36

ISSN 1891-1617

ANBUDSVIN NER 2. linje

KRONISK LYMFATISK LEUKEMI (KLL)

VENCLYXTO®
venetoklaks tabletter

VENCLYXTO skal brukes etter kjemoterapi hos pasienter hvor behandlingen har sviktet, eller ved tilbakefall

VENCLYXTO i kombinasjon med rituksimab er anbudsvinner i 2. linjebehandling av KLL hos pasienter som ikke har brukt signalveis-hemmer. VENCLYXTO skal brukes hos alle pasienter som har fått kjemoterapi i 1. linje, men som er refraktære eller opplever tilbakefall. Unntak av medisinske årsaker skal dokumenteres i journal.[1]

1 ANBUDSVINNER* Fra 1. april 2020

Utvalgt produkt- og sikkerhetsinformasjon for VENCLYXTO[2]

Sikkerhetsinformasjon

Kontraindikasjoner: Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere ved oppstart og under dosetitreringsfasen. Samtidig bruk av preparater som inneholder johannesurt.
Tumorlysesyndrom: Det er risiko for tumorlysesyndrom (TLS) de første 5 ukene (dosetitreringsfasen). For informasjon om profylakse og monitorering, se preparatomtalen.
Nøytropeni: Nøytropeni grad 3 eller 4 er rapportert. Fullstendig blodtelling skal utføres gjennom hele behandlingsperioden.
Infeksjoner: Alvorlige infeksjoner, inkl. sepsis med dødelig utfall, er rapportert. Nøye overvåking kreves.
Vanligste bivirkninger (≥ 20 %): Nøytropeni, diaré og øvre luftveisinfeksjoner.

Indikasjon

- I kombinasjon med obinutuzumab, til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
- I kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling.

Dosering

Startdosen er 20 mg én gang daglig i 7 dager. Dosen skal økes gradvis i 5 uker opp til daglig dose på 400 mg (uke 2: 50 mg/dag, uke 3: 100 mg/dag, uke 4: 200 mg/dag, fra og med uke 5: 400 mg/dag). For mer informasjon om dosering og kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab, se pkt. 4.2 i preparatomtalen.

Pris og refusjon

Venclyxto forskrives på H-resept og er besluttet innført i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer. Det er inngått en prisavtale med Sykehusinnkjøp HF (LIS anbud 2007 Onkologi). Pakninger 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

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

Referanser: 1. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler HF, 01.04.2020-31.03.2021.
2. VENCLYXTO SPC datert 08.04.2020, avsnitt 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 og 4.8.
NO-VNCCLL-200117 V1.0 des/2020.

©2021 AbbVie AS • Postboks 1 • 1330 Fornebu Tlf: 67 81 80 00 • Januar 2021

abbvie

NO-VNCCLL-210003 V1.0 jan/2021. THAU

ATTR-CM
SUSPECT & DETECT
UNCOVER THE CLUES FOR DIAGNOSIS

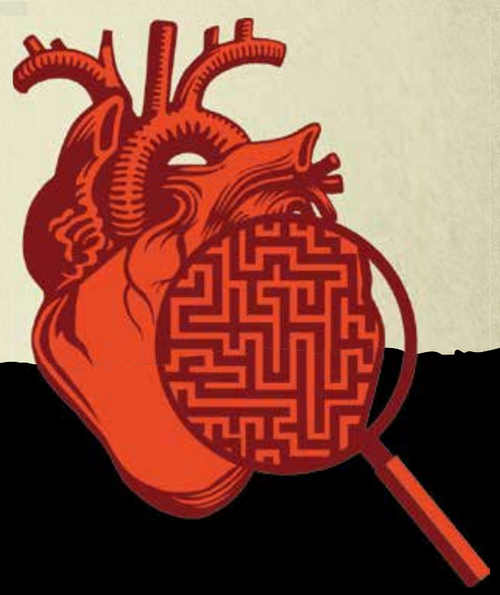
EN LIVSTRUENDE SYKDOM SOM KAN VÆRE LETT Å OVERSE:

TRANSTYRETIN AMYLOID KARDIOMYOPATI (ATTR-CM)

ATTR-CM er en sjelden, livstruende og underdignostisert 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 © 2021 Pfizer Inc. All rights reserved. April 2021

Pfizer Rare Disease

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.

Forsidebilde
Kodingsendringer i genomet. Gjengitt med tillatelse fra Nat Commun. 2021.

Opplag
4 100 eks

Utgivelsesplan

	Forfatterfrister	Bestillingsfrist/ Materiellfrist annonsører	Levering Posten
Nr. 3	1/9	6/9	12/10
Nr. 4	1/11	8/11	14/12

Annonsepriser 2021

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

Annonsemateriell
Høyoppløste PDF-filer, der fonter og høyoppløste bilder er inkludert.

Layout, produksjon og annonsesalg
Cox Oslo AS
Tlf. 92 84 84 02
E-post: ragnar.madsen@cox.no
www.cox.no

NORDIC SWAN ECOLABEL 3041 0973

Faste spalter

Leder 6
Redaksjonen 7

Fagartikler:

Vurdering av skrøpelighet – og hva vi kan bruke det til 11
Clinical Frailty Scale – en standardisert vurdering av skrøpelighet 12
Gode råd til deg som bruker Clinical Frailty Scale 16
Clinical Frailty Scale og dødelighet hos eldre pasienter innlagt på sykehus med covid-19 15
Sarkoidose 20
GI-bivirkninger av immunterapi 26
Nye genetiske assosiasjoner ved autoimmun Addisons sykdom 32
Norsk hjertestansregister 36

Foreningsnytt

Indremedisin på Haraldsplass 42
Steinar Madsen – Indremedisiner med medietekke 46
Nytt fra endokrinologisk forening 50
Norsk forening for geriatri 52

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.

Legeforeningens landsstyremøte: Sterk støtte til den brede indremedisineren

Legeforeningens landsstyremøte som ble avholdt digitalt 1.-3.juni vedtok en lovendring med stor betydning for Norsk indremedisinsk forening og for videreføringen av de brede indremedisinske og kirurgiske fagfelt i Norge. Lovendringen innebærer at leger med spesialistgodkjenning i indremedisin eller kirurgi etter gammel ordning kan opprettholde sitt medlemskap i to fagmedisinske foreninger.

Lovendringen innebærer en delvis reversering av endringer vedtatt i forbindelse med innføringen av ny spesialitetsstruktur. Bakgrunnen var misnøye både i vår forening og kirurgisk forening med at endringene som ble vedtatt av landsstyremøtet i 2018, fikk konsekvenser man ikke var forberedt på.

Den nye paragrafen lyder slik:
«Medlemmer med godkjenning i tidligere spesialitet(er) som er utdannet i ordningen gjeldende frem til 1.3.2019 og har dobbelt spesialitet innen kirurgi eller medisin, kan tilmeldes både den fagmedisinske forening for tidligere grenspesialitet og Norsk kirurgisk forening eller Norsk indremedisinsk forening. Lovendringen får ikke tilbakevirkende kraft. De som har dobbelt medlemskap ved tidspunkt for lovendringen beholder dette.»

I realiteten er situasjonen uendret fra det som er praktisert frem til nå, bestemmelsen fra 2019 om at man bare kunne være medlem i én fagmedisinsk forening ble aldri gjennomført. Norsk indremedisinsk forening har mer enn 3500 medlemmer og de fleste av disse er også medlem i en tidligere grenforening. Både vi og kirurgene talte sterkt for at slik bør det fortsatt være: Den brede indremedisinen (og kirurgien) trenger sterke stemmer i Legeforeningen og utad, når utviklingen generelt går mot stadig mer spesialisering.

Den nye bestemmelsen skal ikke ha økonomiske konsekvenser. Ingen medlemmer skal telle dobbelt ved fordelingen av kontingent, og man legger til grunn at sekretariatet kan plassere medlemmet i en fagmedisinsk forening utfra de opplysningene man har om arbeidssted, men at medlemmet også selv kan velge. Altså slik at hvilken forening som er å anse som den mest relevante foreningen er opp til medlemmet selv å vurdere, men at sekretariatet kan innplassere i forening inntil medlemmet selv eventuelt tar stilling til dette.

Noen dager tidligere var det helsepolitisk debatt på Landsstyremøtet, og noen foreninger fikk anledning til å stille spørsmål. Med støtte fra kirurgene stilte jeg følgende spørsmål til Helseministeren:

«Etter at ny ordning for spesialistutdanning i indremedisin og kirurgi trådte i kraft 1. mars 2019 har det vist seg at svært få stillinger utlyses for Leger i spesialisering i generell indremedisin og generell kirurgi. Uten at vi har fullstendig oversikt, ser det ut til at svært få kandidater i dag er i utdanning i generell indremedisin og generell kirurgi. For eksempel er det for tiden ingen kandidater som er i utdanning i den nye spesialiteten i generell indremedisin ved Oslo universitetssykehus, som er den største utdanningsinstitusjonen i landet. Fagfeltene dekkes i det 2-årige fellesløpet i utdanningene i indremedisin og kirurgi, men det er trolig for lite til å gi tilstrekkelig vaktkompetanse ved små og mellomstore sykehus. Med økende grad av spesialisering vil behovet for generalister øke.

- Hvordan tenker Helseministeren å sikre kompetanse i generell indremedisin og generell kirurgi når det nå viser seg at svært få velger spesialisering i generell indremedisin og kirurgi i den nye spesialistutdanningen»

Ministeren kunne selvsagt ikke svare konkret på denne utfordringen der og da, men vår hensikt var å sette dette viktige temaet på dagsordenen. Vi opplevde at både Bent Høie og flere av de andre toppolitikerne som var tilstede støttet vårt syn og uttrykte bekymring for situasjonen. Og flere delegater til Landsstyremøtet uttrykte også samme bekymring senere i møtet. Styret følger utviklingen i feltet nøye og vil sammen med Spesialitetskomiteen være en pådriver og støttespiller for RegUt og andre instanser med ansvar for spesialistutdanningen.

Vi oppfordrer alle våre medlemmer til å beholde sitt medlemskap i Norsk indremedisinsk forening, og når det er mest naturlig ut fra arbeidets karakter, velge Norsk indremedisinsk forening som den primære fagmedisinske tilhørighet og kontingentmottaker.

Foto: Sven Grotdal, Diabetesforbundet

Kjære kolleger

Sommeren står for døren, og Koronatrusselen kan synes avtakende. Norske indremedisinere har tatt store tak i denne pandemien, som har preget vår hverdag mer enn det meste dette året. Vi er også svært takknemelige for alle forfatternes innsats, hvilket muliggjør et nytt nummer av Indremedisineren.

Innleggelser av eldre har økt de siste årene, samtidig som diagnostiske og behandlingsmessige muligheter er bedret. Tora T. Engstad og Siri Rostoft gjennomgår skjemaet *Clinical Frailty Scale (CFS)*, som standardiserer ulike aspekter av skrøpelighet. Det har nå kommet i norsk versjon. Skrøpelighet inndeles her i 9 kategorier, fra veldig sprek (CFS 1), via svært mild (CFS 4) til svært alvorlig skrøpelighet (CFS 8), og terminalt syk (CFS 9). Forfatterne gir råd og tips i bruken av skåringsverktøyet, som tar utgangspunkt i status 2 uker før innleggelse.

Gradert skrøpelighet er vurdert i en fersk studie av Marius Myrstad og medarbeidere i dette nummer. De studerte pasientforløpet hos 93 pasienter innlagt med Covid-19 og alder på minst 65 år. Studien fant betydelige forskjeller i overlevelse avhengig av alder og CFS. Skrøpelighet med CFS 5 eller høyere var assosiert med økt dødelighet de første 4 ukene (HR 2,7). Forfatterne konkluderer at CFS gir en bedre vurdering av pasientens utgangspunkt og er et bedre grunnlag for beslutninger og optimal behandling, men varsomhet bør utvises når det gjelder å avstå fra behandling.

Sarkoidose oppgis ofte på lister over differensialdiagnoser ved utfordrende lungemedisinske utredninger. Thor Naustdal gir en omfattende oversikt over kjente aspekter rundt sykdommen, samtidig som han påpeker vår manglende kunnskap om årsak og muligheter til årsaksrettet behandling. Varierende klinisk presentasjon gjør diagnostikken utfordrende. Naustdal skriver at en tankegang basert på kliniske karakteristika, støttet av typisk radiologi og histologi, samt eksklusjon av andre diagnoser, er sentrale elementer som leder frem til diagnosen.

Immunterapi er etablert som en fjerde bærebjelke i kreftbehandling, sammen med kirurgi, cellegift og strålebehandling, og brukes nå ved flere forskjellige kreftformer. Behandlingen hemmer kontrollpunkter i reguleringen av immunforsvaret, slik at immuncellene kan utøve sterkere effekt mot kreftceller. Bivirkninger er også hyppig forekommende. Kristin K. Jørgensen og Jørgen Jahnsen skriver om gastrointestinale bivirkninger av slik immunterapi. Vi får innblikk i system for gradering av behandling av immunmedierte kolitt og hepatitt.

Autoimmun Addisons sykdom kjennetegnes av at immunsystemet angriper og skader binyrebarken, og gir mangel på kortisol og aldosteron. Ellen Røyrvik og Eystein Husebye rapporterer fra sin genomvide assosiasjonsstudie, med funn som kan forklare ca. 40% av arveligheten ved autoimmun Addisons sykdom. De fant bl.a. sterke assosiasjoner hva angår endringer i AIRE-genet. Det var sterk assosiasjon knyttet til HLA-systemet, samt andre assosiasjoner av betydning for T-celleaktivering.

Ingvild Tjelmeland redegjør for *Norsk hjertestansregister.* Det ble godkjent som et nasjonalt kvalitetsregister i 2013 og er underlagt Nasjonalt register for hjerte- og karsykdom. Hjertestans er en fryktet og relativt hyppig komplikasjon på sykehus. Registret bør derfor være et viktig redskap i kvalitetsarbeidet og pasientsikkerheten på ethvert sykehus. Vi vil oppfordre til at registret tas i bruk ved alle medisinske avdelinger. Det trengs pålitelige data og nærmere analyser av et så viktig tema.

Ellers har vi i løpet av Koronaepidemien hyppig sett og blitt imponert av to dyktige indremedisinere i media – nemlig Espen Nakstad og *Steinar Madsen*. De har forklart sentrale forhold på en eksemplarisk måte, og håndtert media på en veldig fin måte. Man blir stolt som indremedisiner av å ha så dyktige kollegaer i front. I dette nummeret, kan du lese et portrettintervju med medisinsk fagdirektør Steinar Madsen.

Videre presenteres Medisinsk avdeling på *Haraldsplass sykehus* i Bergen. Norsk endokrinologisk forening og Norsk forening for geriatri formidler noe av sitt nytt til felles informasjon. Rapport følger også etter NYI sitt nylig avholdte vårmøtewebinar.

Vi ønsker våre lesere en riktig god sommer!

Vennlig hilsen
Redaksjonen

Stephen Hewitt

Ole Kristian H. Furulund

Vikas Sarna

Maya Bass

Jardiance®
(empagliflozin)

Jardiance (SGLT2-hemmer, Empagliflozin). **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:** Anbefalt startdose er 10 mg 1 gang daglig. Kan økes til 25 mg 1 gang daglig hvis 10 mg 1 gang daglig tolereres godt. Ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. **Kontraindikasjoner:** Bør ikke gis ved: Diabetes type 1, ketoacidose, alvorlig nedsatt leverfunksjon, terminal nyresvikt, til eldre >85 år, barn, gravide og ammende. **Utvalgte bivirkninger:** genital infeksjon, urinveisinfeksjon, volumdeplesjon, hypoglykemi (ved kombinasjon med insulin eller sulfonylurea). Sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA) og Fourniers gangren. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke initieres ved moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert GFR<60 ml/min/1.73 m2). Skal seponeres dersom eGFR er vedvarende redusert til <45 ml/min/1.73 m2. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose ved symptomer på DKA, uavhengig av blodglukosenivå. Ved DKA skal empagliflozin seponeres. Behandling skal avbrytes ved større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer og kan gjenopptas når tilstanden er stabilisert. Forsiktighet bør utvises ved pasienter hvor blodtrykksfall kan utgjøre en risiko. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes ved komplisert urinveisinfeksjon. **Pris:** Jardiance 10 mg, 30 stk., 465,7 kr., 90 stk.: 1280,2 kr. Jardiance 25 mg, 30 stk. 465,7 kr. 90 stk. 1280,2 kr. **Refusjon:** Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale. **Refusjonskoder:** ICPC T90; Diabetes type 2, ICD-10 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. **Reseptgruppe:** C. **Kontaktoplysninger:** Boehringer Ingelheim Norge KS, Hagaløkkveien 26,Postboks 405,1383 Asker. Telefon: 66 76 13 00. E-post: medinfo.no@boehringer-ingelheim.com, www.boehringer-ingelheim.no.

Dato for utforming av reklamen: 20.04.2021

Se felleskatalogen for full preparatomtale:https://www.felleskatalogen.no/medisin/spcjardiance-boehringer-ingelheim-590471

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*]

39% **RRR i forekomst eller forverring av nefropati var sett som et sekundært (eksplorativt) endepunkt**
(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® Utvalgte 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 ved ketoacidose.

Referanser:
1. JARDIANCE® (empagliflozin) SPC, 03.09.2020, 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.

JAR210420-101047

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

Boehringer Ingelheim

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. Nerotsky 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

Vurdering av skrøpelighet – og hva vi kan bruke det til

Skrøpelighet (frailty) er definert som reduserte fysiologiske reserver, som gir økt risiko for sykdom, funksjonstap og død (1). Grad av skrøpelighet er også blitt omtalt som et mål på biologisk alder, i motsetning til kronologisk alder, men er relatert til både usunn livsstil og helseproblemer, ikke bare aldring per se.

Vurdering av skrøpelighet har alltid vært en sentral del av geriaterens virksomhet, men nå har vurdering av skrøpelighet blitt vanlig innenfor en mye større del av helsetjenestene som behandler eldre pasienter. Med det kommer også et behov for enkle, robuste og praktisk nyttige vurderingsmetoder. Det er ikke i alle situasjoner det er hensiktsmessig eller kostnadseffektivt å gjøre en bred tverrfaglig geriatrisk vurdering (2).

Clinical Frailty Scale (CFS), som er tema for to artikler i dette nummer av Indremedisineren, er en vurderingsskala som er enkel i bruk og har hovedvekt på funksjon og generell helsetilstand. Engstad og medarbeidere presenterer her CFS i en ny norsk validert oversettelse med viktige tips for riktig bruk. Disse tipsene er særdeles viktige og bør følge all bruk av CFS. I artikkelen til Myrstad og medarbeidere studerte man CFS som prognostisk faktor ved Covid-19 hos eldre. Artikkelen beskriver. et godt eksempel på en setting hvor tiden er knapp og prioriteringer er viktige, og hvor CFS kan være nyttig å bruke.

I en større sammenheng, er det betimelig å spørre hva vi kan bruke en slik kortfattet skrøpelighets-vurdering til, og når vi trenger en bred geriatrisk vurdering.

CFS gir en grov beskrivelse av funksjon og generell helsetilstand i pasientens vanlige tilstand, altså før en eventuell akutt hendelse, men er helt avhengig av kvaliteten på opplysningene som innhentes om pasienten. I tillegg sier CFS ikke noe om pasienten er i en nedadgående trend, for eksempel når det gjelder ernæringsstatus, noe som definitivt vil påvirke prognosen når det gjelder funksjonstap og levetid. Tidsaspektet og tilgjengelighet av faglig kompetanse i form av et geriatrisk team er viktig. Kartlegging med CFS tar kort tid og krever lite personalressurser, noe som gjør den egnet for eksempel i akuttmottak eller ved legevakt. Der kan den brukes sammen med vurdering av komorbiditet og den akutte medisinske tilstanden, som støtte ved prognostikk og beslutninger om behandling og behandlingsnivå.

I en slik setting er andre metoder som måling av ganghastighet og gripestyrke helt uegnet, og verktøy basert på Frieds fenotype måler bare fysisk skrøpelighet og kan være vanskelig å gjennomføre (3). Slike metoder kan imidlertid være nyttige for å finne eldre personer som kan profitere på tiltak for å hindre utvikling av funksjonssvikt (4) eller for å monitorere skrøpelighet i en befolkning (5).

Anette Hylen Ranhoff,
Seksjonsoverlege ved Diakonhjemmet sykehus og
Professor i geriatri ved Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen

Anette Hylen Ranhoff

Referanser:

1 Rodriguez-Mañas L, Fried LP. Frailty in the clinical scenario. Lancet. 2015 Feb 14;385(9968):e7-e9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61595-6. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25468154.

2 Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 12;9(9):CD006211.

3 Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Mar;56(3):M146-56.

4 Kyrdalen IL, Laukli I, Dunseth G et al. Fastlegens rolle ved skrøpelighet hos hjemmeboende eldre personer [The general practitioner's role with regard to fragile older patients living at home]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2021 Mar 8;141(4). Norwegian.

5 Langholz PL, Strand BH, Cook S, Hopstock LA. Frailty phenotype and its association with all-cause mortality in community-dwelling Norwegian women and men aged 70years and older: The Tromsø Study 2001-2016. Geriatr Gerontol Int. 2018 Aug;18(8):1200-1205.

Clinical Frailty Scale – en standardisert vurdering av skrøpelighet

Clinical Frailty Scale er en 9-punkts skala for gradering av skrøpelighet hos personer over 65 år. Denne har fått ny relevans med utstrakt bruk under Covid-19-pandemien, og kom derfor i ny oppdatert versjon sammen med kortfattede «brukertips» fra forfatterne Rockwood og medarbeidere i 2020 (1). Det kommer nå en ny norsk oversettelse av både skalaen og rådene til dem som skal bruke den. Denne artikkelen gir et lite innblikk i begrepet skrøpelighet, og en oppsummering av tankene bak Clinical Frailty Scale slik de er beskrevet av forfatterne.

Tora T. Engstad, klinisk stipendiat i geriatri, Universitetet i Oslo
Siri Rostoft, overlege og professor, geriatrisk avdeling, Oslo Universitetssykehus Ullevål og Universitetet i Oslo

Tora T. Engstad

Siri Rostoft

Nedsatt toleranse for stress

Begrepet *skrøpelighet* brukes ofte om eldre individer som har økt risiko for negative hendelser, og beskriver en nedsatt evne til å tåle ulike former for stress. Det er ikke enighet om en enkelt definisjon av skrøpelighet, men sarkopeni (redusert muskelmengde og funksjon), langsom ganghastighet og vekttap er sentrale elementer. Personer som lever med skrøpelighet har økt risiko for negative utfall av både sykdom og behandling.

I det geriatriske miljøet har skrøpelighet vært et velkjent og nyttig begrep lenge, mens det for andre spesialiteter har fått økende oppmerksomhet ettersom de behandler stadig flere eldre pasienter med sammensatte sykdomsbilder. Noen kirurgiske fag har i økende grad tatt i bruk preoperative skrøpelighetsvurderinger, da dette har vist seg å gi tilleggsinformasjon om prognose og risiko utover de tradisjonelle kirurgiske risikoskårene. Årsaken er at etablerte kirurgiske skåringsverktøy ofte er basert på studier gjort i relativt unge og spreke populasjoner. Prosedyrer som anses å være av bagatellmessig art for yngre friskere pasienter kan være forbundet med høy risiko for pasienter som lever med alvorlig grad av skrøpelighet; kanskje finnes det ikke lav-risiko prosedyrer i det hele tatt for slike pasienter (2)?

Økt risiko sammenlignet med andre på samme alder

En måte å beskrive skrøpelighet på er at det utgjør summen av svekkelser. Med økende alder øker sannsynligheten for å ha mange sykdommer, dårligere funksjonsnivå og kognitiv svikt. Summen av disse «tingene som feiler en» gir nedsatt evne til å håndtere dagliglivets aktiviteter, forflytte seg, og leve selvstendig.

Personer som lever med skrøpelighet har *økt risiko for negative utfall sammenlignet med andre mennesker på samme alder.* Ikke alle gamle er skrøpelige, men slik som risikoen for å dø øker med økende alder, øker også risikoen for å leve med skrøpelighet (1).

Clinical Frailty Scale

Clinical Frailty Scale (CFS) ble utviklet av Rockwood og medarbeidere i Canada og publisert i 2005 (3). Dette er en skala med 9 kategorier for gradering av skrøpelighet basert på innhentet informasjon og klinisk skjønn, med høyere skår ved høyere grad av skrøpelighet. Denne skalaen dekker hele spekteret: fra de robuste og spreke i kategori 1, til de fullstendig pleietrengende i kategori 8, og døende i kategori 9. Skalaen har i studier vist seg å samsvare godt med mer omfattende geriatriske skrøpelighetsvurderinger, slik som Skrøpelighetsindeks (3).

Graderingen i CFS er basert på informasjon man ikke trenger å ha spesialistkompetanse for å innhente: forflytning, behov for hjelp i stell eller instrumentelle aktiviteter i dagliglivet som håndtering av personlig økonomi. De 9 kategoriene er ledsaget av pedagogiske illustrasjoner av pasientens nivå, og enkelte kirurger har uttalt at «selv en kirurg kan fylle ut skåringen». Personene på nivå 1-3 er spreke og/ eller selvhjulpne, de på nivå 4 har problemer med tyngre aktiviteter og lever med svært mild skrøpelighet. På nivå 5 lever personen med mild skrøpelighet og er avhengig av hjelp til instrumentelle aktiviteter i dagliglivet, mens de på nivå 6 lever med moderat skrøpelighet og trenger hjelp til for eksempel å dusje. Kategoriene fra 7 og oppover representerer alvorlig til svært alvorlig skrøpelighet. Kategori 9 er for pasienter med kort forventet levetid, slik som ved alvorlig kreftsykdom. Pasienter i denne kategorien er ikke nødvendigvis sengeliggende eller pleietrengende. I den oppdaterte versjonen er kategori 4 gjort om fra «sårbare» til «lever med mild skrøpelighet», for å understreke det brede spekteret av skrøpelighet i populasjonen. I følge Rockwood vil 80% passe inn i én kategori, og hvis man står mellom to nivåer anbefales det å skåre pasienten i det høyeste nivået.

CLINICAL FRAILTY SCALE - NORWEGIAN

1	2	3	4	5	6	7	8	9
VELDIG SPREK	**SPREK**	**KLARER SEG BRA**	**LEVER MED SVÆRT MILD SKRØPELIGHET**	**LEVER MED MILD SKRØPELIGHET**	**LEVER MED MODERAT SKRØPELIGHET**	**LEVER MED ALVORLIG SKRØPELIGHET**	**LEVER MED SVÆRT ALVORLIG SKRØPELIGHET**	**TERMINALT SYK**
Personer som er robuste, aktive, energiske og motiverte. De trener gjerne regelmessig, og er blant de sprekeste i sin aldersgruppe.	Personer som **ikke har aktive sykdomssymptomer**, men er mindre spreke enn kategori 1. De kan ofte trene eller være veldig **aktive av og til**, f.eks. sesongbasert.	Personer med **velkontrollerte medisinske problemer**, selv om de kan ha symptomer av og til. De er **ikke regelmessig aktive** utover vanlig gange.	Tidligere «sårbar». Denne kategorien markerer en overgang fra å være helt selvhjulpen. Selv om de **ikke er avhengig av** daglig hjelp fra andre, vil **symptomer begrense aktivitet**. De klager ofte over at de er «langsomme» og/ eller blir slitne/trøtte ila dagen.	Disse er **mer tydelig langsomme**, og trenger hjelp til **komplekse aktiviteter** i dagliglivet (personlig økonomi, transport, tungt husarbeid). Vanligvis vil mild skrøpelighet i økende grad føre til problemer med å handle eller gå utenfor hjemmet alene, lage mat, håndtere medisiner, og begynner å begrense lett husarbeid.	Personer som må ha hjelp til **alle aktiviteter utendørs** og med å **stelle hjemmet**. Innendørs har de ofte problemer med trapper, trenger **hjelp til bading/ dusj** og kan trenge litt hjelp til å kle på seg (veiledning, tilsyn).	**Helt avhengige av hjelp til personlig stell** uansett årsak (fysisk eller kognitiv). Likevel fremstår de som stabile og uten høy risiko for å dø (innen ~6 måneder).	Helt avhengige av hjelp til personlig stell og nærmer seg livets slutt. Vanligvis vil de ikke komme seg igjen selv etter mild sykdom.	Nærmer seg livets slutt. I denne kategorien inngår personer med en **forventet levetid <6 måneder uten at de lever med alvorlig skrøpelighet**. (Mange terminalt syke pasienter kan være fysisk aktive inntil de er svært nær døden).

SKÅRING AV SKRØPELIGHET HOS PERSONER MED DEMENS

Graden av skrøpelighet tilsvarer vanligvis graden av demens (CFS 5,6,7 eller 8). Vanlige symptomer ved **mild demens** inkluderer det å glemme detaljer rundt en nylig hendelse, selv om man husker selve hendelsen, å gjenta de samme spørsmålene/historiene og sosial tilbaketrekking.

Ved **moderat demens** er korttidsminnet svært svekket, selv om de virker å huske hendelser fra tidligere i livet. De kan ivareta egenomsorg under veiledning.

Ved **alvorlig demens** må de ha hjelp til all egenomsorg.

Ved **svært alvorlig demens** er de ofte sengeliggende. Mange har mistet alt språk.

Clinical Frailty Scale © 2005-2020 Rockwood, Version 2.0 (NO). All rights reserved. For permission: www.geriatricmedicineresearch.ca

Translated with permission by Rostoft S, Engstad TT, Sjøbø B, Flaatten H.

Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005:173;489-495.

DALHOUSIE UNIVERSITY

Gode råd for bruk av Clinical Frailty Scale

De 9 «brukertipsene» Rockwood og medarbeidere publiserte med den oppdaterte versjonen av CFS er særlig nyttige for de som ikke er godt kjent med skrøpelighetsvurderinger fra før.

Det kanskje viktigste rådet er at en skrøpelighetsvurdering baseres på pasientens utgangspunkt, altså hvordan pasienten var et par uker før den akutte sykdommen eller funksjonssvikten. Eldre pasienter som er akutt syke kan fremstå veldig skrøpelige, og en kan derfor ikke ut fra et blikk i akuttmottaket vurdere om en pasient er skrøpelig eller ikke til vanlig.

Det understrekes videre at CFS kun er validert for personer over 65, og ikke bør brukes hos yngre med kanskje livslang funksjonsnedsettelse. Videre anbefales det ikke å bruke CFS hos eldre med stabil sykdom i ett enkelt organsystem.

Den som skal skåre må selvsagt lytte til pasienten, men bør ofte få bekreftet informasjon av komparenter. Skalaen forutsetter bruk av klinisk skjønn, og innhentet informasjon må sammenholdes med hva en selv observerer og vurderer.

Når man vurderer pasienten som skrøpelig er det på bakgrunn av et beskrevet funksjonstap fra hvordan vedkommende fungerte tidligere i livet; man skal ikke kategorisere noen som hjelpetrengende i aktiviteter som personen aldri har utført.

Spesielt om skrøpelighet hos pasienter med demens

Gradering av demens er nært knyttet til pasientens funksjonssvekkelse som følge av demenssykdommen, og følger derfor skrøpelighetsvurderingen. En mild demens hvor pasienten bare trenger hjelp til mer avanserte aktiviteter som håndtering av personlig økonomi og medisiner svarer derfor til CFS 5, moderat demens som gjør pasienter avhengig av hjelp til stell av hus og tilrettelegging i stell svarer til CFS 6, og en alvorlig demens hvor pasienten er avhengig av hjelp i alt personlig stell svarer til CFS 7.

Covid-19 og Clinical Frailty Scale

CFS var opprinnelig utarbeidet som et verktøy for å understøtte en helhetlig pleie- og omsorgsplan for den enkelte gamle pasient. Under Covid-19-pandemien har CFS blitt brukt for å håndtere noe ganske annet: triagering og fordeling av begrensede ressurser i helsetjenesten. Kliniske utfall av Covid-19 predikeres bedre av skrøpelighet enn alder og komorbiditet (4). I NICE-guidelines fra 2020 ble det foreslått en grense på CFS 5 for å vurdere om pasienten var aktuell for umiddelbar intensivbehandling, mens oppdatert versjon anbefaler å bruke CFS for å vurdere pasientens utgangspunkt, diskutere videre valg av behandling, og som del av en individualisert skrøpelighetsvurdering (5). Geriatere advarer mot at en

skrøpelighetsvurdering skal bli en merkelapp som hindrer folk fra å få nødvendig helsehjelp (6), men en skrøpelighetsvurdering gir bedre grunnlag for valg av behandlingsnivå enn å bruke kronologisk alder alene. Ved å innhente nøyaktig informasjon om pasientens utgangspunkt, kan en lettere vurdere hvor langt og hvor fort pasienten har falt fra sitt vanlige funksjonsnivå, og dermed også si noe om hvor mye som skal til for å reversere dette fallet.

Skrøpelighetsvurdering har også blitt aktuelt i vaksineringsarbeidet. Folkehelseinstituttet anbefaler en individuell vurdering av nytte versus risiko hos pasienter med CFS 8, det vil si de som lever med alvorlig skrøpelighet (7). Årsaken til dette er todelt – for det første har pasienter med såpass alvorlig grad av skrøpelighet kort forventet levetid og vil sannsynligvis ikke kunne nyttiggjøre seg en vaksine. For det andre har de svært lite reserver, og selv milde bivirkninger av vaksinen kan være dødelige.

Klinisk vurdering av gamle, skrøpelige pasienter er en kompleks oppgave. Vi mener CFS kan være til hjelp for å gjøre denne vurderingen mer standardisert, og dessuten fremme en felles forståelse av hva det vil si at personen lever med skrøpelighet. Et felles verktøy for vurdering av skrøpelighet vil sikre en likere forståelse av hva som menes med begrepet, og vi kan dermed unngå uklare formuleringer som «rimelig sprek og oppegående» i beskrivelsen av eldre pasienters funksjonsnivå (8).

Gode råd til deg som bruker Clinical Frailty Scale

Clinical Frailty Scale (CFS) ble opprinnelig laget for å oppsummere resultatet av en bred geriatrisk vurdering. Den brukes nå ofte som et prioriteringsverktøy for å kunne ta viktige kliniske avgjørelser. Det er derfor helt nødvendig at skalaen brukes korrekt.

#1 Det handler om utgangspunktet
Hvis personen du vurderer er akutt syk, skal du skåre hvordan vedkommende fungerte for 2 uker siden, ikke hvordan personen fungerer nå.

#2 Ta en grundig sykehistorie
CFS er et objektivt klinisk vurderingsverktøy. Skrøpelighet må observeres, beskrives og måles – det er ikke en gjettelek.

#3 Stol på pasienten, men få informasjonen bekreftet
Det personen du vurderer forteller er viktig, men bør sammenholdes med informasjon fra familie/omsorgspersoner. **CFS er et vurderingsbasert verktøy,** slik at du må kombinere det du blir fortalt med observasjoner og din kliniske erfaring fra arbeid med eldre.

#4 Kun 65+
CFS er ikke validert for personer under 65 år eller for de med stabil sykdom i ett organsystem. Det er likevel viktig å dokumentere hvordan en person beveger seg, fungerer i dagliglivet samt opplever egen helse. Dette kan bidra til en individualisert skrøpelighetsvurdering.

#5 Terminalt syke (CFS 9)
For personer som virker å være nær døden vil nåværende status (det at de er døende) trumfe vurderingen av hvordan de fungerte i utgangspunktet.

#6 Medisinske problemer øker ikke automatisk skåren til CFS 3
Personer som ikke plages av symptomer og der sykdom(mene) ikke påvirker dem i hverdagen, kan være CFS 1 eller 2 om de er aktive og selvhjulpne.

#7 Ikke glem «sårbare» (CFS 4)
Personer i denne kategorien er selvhjulpne (selv om de kan trenge hjelp til tungt husarbeid), men klager ofte over at de er blitt langsomme. De blir stillesittende og har dårlig symptomkontroll.

#8 CFS fungerer også ved demens
Funksjonstapet ved demens følger et lignende mønster som ved skrøpelighet; mild, moderat og alvorlig demens tilsvarer ofte CFS 5, 6 eller 7. Dersom du ikke vet hvor alvorlig demenssykdommen er, skåres CFS som vanlig.

#9 Fokusér på endring i funksjon
Når du vurderer mer komplekse aktiviteter i dagliglivet (som matlaging, håndtering av økonomi og hushold) bør du fokusere på om det er *endringer* i funksjon. En person som aldri har utført en spesifikk oppgave, men basert seg på at noen andre gjør det, kan ikke beskrives som hjelpetrengende siden vedkommende ikke vet hvordan oppgaven utføres.

Oversatt av Rostoft S, Engstad TT, Ahmed M, Sjøbø B, Flaatten H.

Referanser:

1. Rockwood K, Theou O. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. Can Geriatr J. 2020;23(3):210-5.
2. George EL, Hall DE, Youk A, Chen R, Kashikar A, Trickey AW, et al. Association Between Patient Frailty and Postoperative Mortality Across Multiple Noncardiac Surgical Specialties. JAMA Surg. 2021;156(1):e205152.
3. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. Cmaj. 2005;173(5):489-95.
4. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, Quinn TJ, Braude P, Verduri A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. Lancet Public Health. 2020;5(8):e444-e51.
5. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19: National Institute for Health and Care Excellence,; [cited 2021 26. april. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-6614207710918 9.
6. Chong E, Chan M, Tan HN, Lim WS. COVID-19: Use of the Clinical Frailty Scale for Critical Care Decisions. J Am Geriatr Soc. 2020;68(6):E30-e2.
7. Vaksinasjonsveilederen Koronavaksine Folkehelseinstituttet [cited 2021 26.04]. Available from: https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/koronavaksine/#kontraindikasjoner-og-forsiktighets-hensyn-koronavaksiner-generelt.
8. Lane HP, McLachlan S, Philip JAM. 'Pretty fit and healthy': The discussion of older people in cancer multidisciplinary meetings. J Geriatr Oncol. 2019;10(1):84-8.

Clinical Frailty Scale og dødelighet hos eldre pasienter innlagt på sykehus med covid-19

Marius Myrstad

Ida Kalstad Landgraff

Marte Meyer Walle-Hansen

Elizabeth Lyster Andersen

Anders Aune Tveita

Håkon Ihle-Hansen

Eldre pasienter har sammenliknet med yngre økt risiko for sykehusinnleggelse og alvorlig sykdomsforløp ved covid-19. Ved å identifisere skrøpelighet, vil man i større grad kunne ta høyde for individuelle variasjoner i fysiologisk reservekapasitet og sykelighet, enn dersom alder alene blir brukt som vurderingsgrunnlag ved behandlingsbeslutninger. Clinical Frailty Scale kan være et nyttig hjelpemiddel i slike beslutninger. Formålet med vår studie var å undersøke sammenhengen mellom Clinical Frailty Scale skår og dødelighet hos eldre pasienter innlagt på sykehus på grunn av covid-19.

Marius Myrstad, overlege PhD ved Medisinsk avdeling, Bærum sykehus
Ida Kalstad Landgraff, lege i spesialisering og PhD-stipendiat ved Medisinsk avdeling, Bærum sykehus
Marte Meyer Walle-Hansen, lege i spesialisering og PhD-stipendiat ved Medisinsk avdeling, Bærum sykehus
Elizabeth Lyster Andersen, lege og PhD-stipendiat ved Forskningsavdelingen, Bærum Sykehus
Anders Aune Tveita, lege i spesialisering og PhD ved Medisinsk avdeling, Bærum sykehus
Haakon Ihle-Hansen, lege i spesialisering og PhD ved Medisinsk avdeling, Bærum sykehus

Innledning

Eldre pasienter er spesielt utsatt for alvorlig sykdomsforløp ved SARS-CoV-2-smitte, og har høyere risiko for sykehusinnleggelse på grunn av covid-19 enn yngre.[1] Dødeligheten blant covid-19-pasienter innlagt på sykehus er høyest i de eldste aldersgruppene,[2] og blant eldre som overlever sykdommen opplever mange redusert livskvalitet og funksjonsnivå i etterkant.[3] Variasjon i funksjon, fysiologisk reservekapasitet og sykelighet øker med økende alder. Ved å identifisere skrøpelighet (frailty), vil man i større grad kunne ta høyde for disse variasjonene enn dersom man bruker alder som eneste vurderingskriterium i behandlingsbeslutninger.[4] Skrøpelighet undersøkes best ved en bred geriatrisk vurdering, men screeningverktøy kan gi viktig tilleggsinformasjon om prognose og risiko for død.
I mars 2020 foreslo det geriatriske fagmiljøet i Norge å bruke Clinical Frailty Scale (CFS) som hjelpemiddel i risikovurderinger og behandlingsbeslutninger hos eldre pasienter med covid-19.[5,6] Vi har undersøkt sammenhengen mellom skrøpelighet, vurdert med CFS, og dødelighet hos pasienter 65 år og eldre innlagt på et norsk lokalsykehus grunnet covid-19.

Materiale og metode

Alle pasienter med påvist SARS-CoV-2 innlagt ved Bærum sykehus ble inkludert i en prospektiv observasjonell kvalitetsstudie.[2] I denne analysen inkluderte vi alle pasienter i alderen 65 år og eldre innlagt på grunn av covid-19 fra 9. mars 2020 til og med 16. mars 2021.

Vi brukte CFS til å beskrive pasientenes funksjonsnivå og grad av skrøpelighet. Skalaen graderer skrøpelighet fra 1 (veldig sprek) til 9 (terminalt syk), og hvert nivå er forklart med en kort tekst og en ledsagende illustrasjon.[7] Kategori 5 beskriver lett skrøpelige personer, som har behov for hjelp til mer komplekse daglige aktiviteter som vask og rengjøring og håndtering av medikamenter. Kategori 6 beskriver moderat skrøpelige, som trenger hjelp til alle aktiviteter utenfor hjemmet og til å stelle hjemme, og har problemer med å gå trapper. Personer i kategori 7 er alvorlig skrøpelige og er helt avhengig av hjelp til personlig pleie, enten av fysiske eller kognitive årsaker. Kategori 8 tilsvarer alvorlig skrøpelighet, og beskriver personer som helt avhengig av hjelp til alle gjøremål, mens kategori 9 brukes om terminalt syke. Det er personens funksjonsnivå to uker før det akutte sykdomsforløpet som skal legges til grunn for vurderingen. CFS korrelerer godt med mer omfattende skrøpelighetsvurderinger, er relativt rask og enkel å bruke og dermed godt egnet i for eksempel akuttmottak. I tilfeller hvor CFS-skår ikke var dokumentert i pasientjournal, ble vurderingen gjort av en lege med erfaring innen skrøpelighetsvurderinger hos akutt syke eldre (MM, HIH) og basert på journalopplysninger om funksjonsnivå. Basert på tidligere studier, definerte vi pasienter med CFS-skår 5 eller høyere som skrøpelige. Dødelighet ble definert som død av alle årsaker i løpet av oppfølgingstiden på inntil 28 dager fra innleggelsesdato.

Personer som er eldre enn 75-80 år har spesielt høy risiko for alvorlig utfall ved covid-19, selv i fravær av komorbide tilstander.[8] Vi ønsket derfor å sammenligne 28-dagers dødelighet for ikke-skrøpelige pasienter yngre enn 75 år, med henholdsvis skrøpelige og ikke-skrøpelige pasienter i alderen 75 år og eldre.

Etikk

Studien ble godkjent av personvernombudet i Vestre Viken helseforetak (20/02772–1). Et brev med informasjon om studien og den enkeltes rett til å reservere seg ble sendt per post til alle inkluderte pasienter.

Tabell 1: Bakgrunnsinformasjon om 93 kvinner og menn i alderen 65 år og eldre innlagt på Bærum sykehus fra 9. mars 2020 til 16. mars 2021 på grunn av covid-19

	Ikke-skrøpelig (CFS <5) n = 68	Skrøpelig (CFS ≥5) n = 25
	Mean (SD)	**Mean (SD)**
Alder (år)	77.2 (7.8)	84.4 (6.1)
CCI-skår (1-37)	4.4 (1.8)	6.0 (2.6)
Alderskategorier	n (%)	n (%)
< 75 år	29 (43)	0 (0)
75-84 år	28 (41)	13 (52)
> 84 år	11 (16)	12 (48)
Menn	46 (67)	11 (44)
Behandlet med oksygen	55 (81)	17 (68)
Behandlet i intensivavdeling	15 (22)	2 (8)
Mortalitet		
Død innen 28 dager	14 (21)	11 (44)

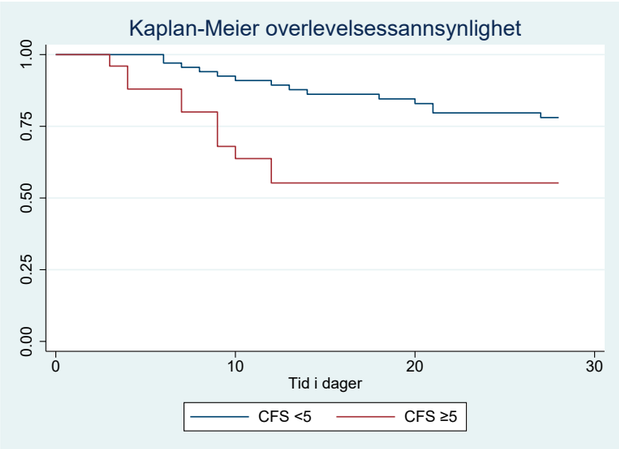
CCI: Charlson Comorbidity Index, CFS: Clinical Frailty Scale, SD: Standard Deviation

Statistiske metoder
Vi beregnet hasard ratio (HR) for død med 95% konfidensintervall ved hjelp av Cox-regresjon, basert på CFS-skår og aldersgrupper, med og uten justering for kjønn og Charlson komorbiditetsindeks (som inkluderer aldersgruppe).[9] Justering for alder i tillegg til komorbiditetsindeks ble forsøkt, men endret ikke estimatene vesentlig. Vi utførte sensitivitetsanalyser etter eksklusjon av pasienter uten behov for ventilasjonsstøtte. Alle pasientene ble fulgt opp i minst syv dager, og 86 av 93 pasienter ble fulgt opp i 28 dager eller til død. Databearbeiding og statistiske analyser ble utført med SPSS versjon 26 og Stata versjon 16.

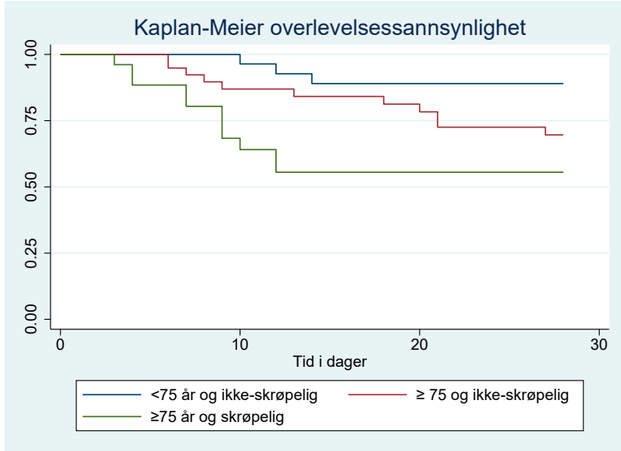
Resultater
Fra 9. mars 2020 fram til 16. mars 2021 ble 221 pasienter innlagt med påvist SARS-CoV-2, hvorav 101 (46%) var 65 år og eldre. Etter eksklusjon av åtte pasienter innlagt av andre årsaker enn covid-19, ble 93 pasienter inkludert i studien. Gjennomsnittsalderen var 79,3 år, og 57 (61%) var menn. I alt 72 pasienter (77%) fikk oksygenbehandling, hvorav 15 (16%) fikk invasiv eller non-invasiv ventilasjonsstøtte. Tabell 1 viser demografiske data for pasienter inkludert i studien.

Vi fant at 25 pasienter (27%) var skrøpelige (CFS-skår 5 eller høyere), alle 75 år og eldre. Andelen skrøpelige økte med økende alder, fra 32% i aldersgruppen 75-84 år, til 52% i aldersgruppen 85 år og eldre. I alt 25 pasienter (27%) døde i løpet av 28 dager fra innleggelsesdato. Dødeligheten var 21% for ikke-skrøpelige, og 44% for skrøpelige pasienter.

Figur 1 viser overlevelse de første 28 dagene etter innleggelsesdato. HR for død var 2.67 (95% konfidensintervall 1.21-5.89, p<0.05) for skrøpelige versus ikke-skrøpelige pasienter. Etter justering for kjønn og komorbiditetsindeks (inkludert alder), var HR 2.09 (95% KI 0.87-5.03, p=0.10). I analysen som kun inkluderte pasienter behandlet med ventilasjonsstøtte, var justert HR 2.59 (95% KI 1.01-6.65, p<0.05).



Figur 1. Overlevelse 28 dager etter innleggelse på sykehus på grunn av covid-19 basert på Clinical Frailty Scale skår.



Figur 2. Overlevelse 28 dager etter innleggelse på sykehus på grunn av covid-19 basert på Clinical Frailty Scale skår og aldersgruppe.

Figur 2 viser 28-dagers overlevelse for pasienter yngre enn 75 år, og pasienter 75 år og eldre med og uten skrøpelighet. HR for død var 2.91 (95% konfidensintervall 0.81-10,47, p=0,10) for pasienter 75 år eldre, sammenlignet med pasienter i alderen 65-74 år.

Diskusjon
Skrøpelighet, vurdert med CFS, var forbundet med økt dødelighet de første 28 dagene etter innleggelse med covid-19. Pasienter i aldersgruppen 75 år og eldre så ut til å ha høyere dødelighet enn de yngre pasientene, selv om de ikke var skrøpelige, men forskjellen var ikke statistisk signifikant.

En nylig publisert internasjonal multisenterstudie som inkluderte mer enn 5700 pasienter behandlet på sykehus med covid-19, viste en lineær positiv sammenheng mellom CFS-skår og død i løpet av sykehusoppholdet.[10] Mer enn halvparten av pasientene var eldre enn 65 år, og forfatterne konkluderte med at både høy alder og skrøpelighet var uavhengige risikofaktorer for død. I en annen studie utført blant 1564 pasienter innlagt på sykehus med covid-19 i Italia og Storbritannia, var grad av skrøpelighet målt med CFS en sterkere prediktor for død enn både alder og komorbiditet.[11] Også blant covid-19-pasienter behandlet i intensivavdelinger er det vist at høyere CFS-skår er forbundet med økt dødelighet.[12]

Ved stor pasienttilstrømning, som under en pandemi, kan det være behov for å gjøre raske vurderinger og prioriteringer. Relativt enkle hjelpemidler kan bidra til at covid-19-pasienter raskere får riktig behandling basert på sykdommens alvorlighetsgrad.[13] Dette er særlig aktuelt ved behov for ventilasjonsstøtte. En skrøpelighetsvurdering basert på pasientens utgangspunkt før den akutte sykdommen tilfører en ekstra dimensjon i slike beslutningsprosesser. Å identifisere skrøpelighet er også et godt utgangspunkt for mer optimal behandling av sårbarhetsfaktorer, som for eksempel underernæring og sarkopeni. Ved knapphet på tid og ressurser kan CFS brukes som alternativ til en mer tidkrevende fullstendig geriatrisk vurdering. Kliniske skåringsverktøy representerer en forenkling av virkeligheten, må brukes med varsomhet, og gir ikke nødvendigvis grunnlag for beslutninger som å avstå fra respirasjonsstøtte. Over halvparten av pasientene som ble klassifisert som skrøpelige i vår studie overlevde de første 28 dagene. Dette understreker at CFS kun bør brukes som del av en helhetsvurdering.

Studiens viktigste styrke var at den inkluderte alle pasienter ≥65 år innlagt ved et norsk lokalsykehus siden starten av pandemien. Det relativt lave antallet pasienter i studien gjør at resultatene må fortolkes med forsiktighet. Studiens størrelse ga ikke mulighet til å analysere undergrupper, som for eksempel intensivpasienter, nærmere. En annen mulig begrensning er at skrøpelighet ble vurdert av mange ulike leger, til dels uten spesiell erfaring med skrøpelighetsvurderinger. En del pasienter ble skåret med CFS i etterkant av leger med erfaring med skrøpelighetsvurdering, basert på journalopplysninger. Dette kan ha bidratt til skjevhet i materialet.

Konklusjon
Både høy alder og skrøpelighet var forbundet med høy 28-dagers dødelighet hos eldre innlagt på sykehus på grunn av covid-19.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Referanser:
1 Reilev M, Kristensen KB, Pottegård A, et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. Int J Epidemiol 2020;49:1468-81.
2 Ihle-Hansen H, Berge T, Erno PE, et al. Komplikasjoner og dødelighet blant pasienter innlagt med covid-19. Tidsskr Nor Legeforen 2020;140.
3 Walle-Hansen MM, Ranhoff AH, Mellingsæter M, Wang-Hansen MS, Myrstad M. Health-related quality of life, functional decline, and long-term mortality in older patients following hospitalisation due to COVID-19. BMC Geriatr 2021;21:199.
4 Dejgaard MS, Rostoft S. Systematisk vurdering av skrøpelighet. Tidsskr Nor Laegeforen 2021;141.
5 Råd og prioriteringer fra Norsk forening for geriatri og det geriatrisk fagmiljøet i forbindelse med covid-19 pandemien. Den norske legeforening, 2020.
6 Myrstad M, Ranhoff AH. Akutt syke eldre i koronaens tid. Tidsskr Nor Laegeforen 2020;140.
7 Rockwood K, Song X, MacKnight C et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005; 173: 489–95.
8 Navaratnam AV, Gray WK, Day J, Wendon J, Briggs TW. Patient factors and temporal trends associated with COVID-19 in-hospital mortality in England: an observational study using administrative data. Lancet Respir Med 2021; 9: 397–406.
9 Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40: 373–83.
10 Age and frailty are independently associated with increased COVID-19 mortality and increased care needs in survivors: results of an international multicentre study. Age Ageing 2021 (online ahead of print).
11 Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. Lancet Public Health 2020;5:e444-e51.
12 Jung C, Flaatten H, Fjølner J, et al. The impact of frailty on survival in elderly intensive care patients with COVID-19: the COVIP study. Crit Care 2021;25:149.
13 Myrstad M, Ihle-Hansen H, Tveita AA, et al. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 – a prospective cohort study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2020; 28:66.

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

Indikasjon[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.

Reseptgruppe, refusjonsvilkår og pris[2,6]

C **Antidiabetikum, GLP1-reseptoragonist.** ATC-nr.: A10B J06

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.

Pakninger og priser:
0,25 mg: 1,5 ml ferdigfylt penn kr 1161,40
0,5 mg: 1,5 ml ferdigfylt penn kr 1161,40
1 mg : 3 ml ferdigfylt penn kr 1161,40
(Pris per oktober 2020)

Dosering – én gang per uke[1]

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

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[7]

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

For ytterligere informasjon se fullstendig preparatomtale eller www.felleskatalogen.no

Referanser: 1. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 30.09.2020) **2.** https://www.felleskatalogen.no/t/medisin/blaarev-register/a10bj06-1 (22.10.2020) **3.** Ozempic® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 30.09.2020) **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 30.09.2020) **6.** https://www.felleskatalogen.no/medisin/ozempic-novo-nordisk-653285 (22.10.2020) **7**. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 30.09.2020)

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

Ozempic® er et registrert varemerke tilhørerende Novo Nordisk A/S. NO20OZM00039 17-nov-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

▼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[##]

\# **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]
** **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® 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]

Ozempic® er et registrert varemerke tilhørerende Novo Nordisk A/S. NO20OZM00039 17-nov-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

Sarkoidose

Sarkoidose er en «gammel» sykdom, med ukjent årsak og svært variabel klinikk. Mange pasienter blir friske uten behandling, men sarkoidose kan også føre med seg organskader og invaliditet. Fordi årsak til sarkoidose er ukjent, retter behandlingen seg mot demping av inflammasjonsreaksjon og konsekvensene av denne.

Thor Naustdal. Overlege, medisinsk avdeling, Sykehuset Levanger

Thor Naustdal

Sarkoidose er en systemsykdom, en inflammatorisk tilstand som karakteriseres ved granulomatøs betennelse uten nekrose, gjerne i flere organer. Det kliniske bildet varierer sterkt mellom individer, i den grad at man mener det kan dreie seg om flere tilstander. Til tross for at sarkoidose har vært kjent i svært mange år, er årsak fortsatt ukjent. Det er et genetisk element der hyppighet og klinikk varierer mellom populasjoner. Det er også påvist at forskjellige varianter av HLA-gener kan signalisere forskjellig prognose. I 1999 ble det publisert en oversikt over hva som er kjent ved sarkoidose, og «hva vi ønsker å få vite» (1). Denne listen er aktuell fortsatt: Vi kjenner til klinikk og diagnostikk, vi vet at kortikosteroider demper inflammasjonsreaksjonen og lindrer symptomer, vi kjenner forekomst, og vi vet en del om genetikk og immunologi. Men vi vet lite om hvilke tester som kan gi sikrere prognostikk, om medikamenter forandrer tilstandens naturlige forløp, hva som er optimal lengde på behandling, hvilke medikamenter som er best ved forskjellige sykdomsbilder, mekanismer bak vevsskadene – og aller viktigst: hva som er årsak(ene?) til sarkoidose. Vi mangler gode kliniske studier omkring mange aspekter ved sarkoidose, og en del anbefalinger er basert på ekspertuttalelser.

Forekomst

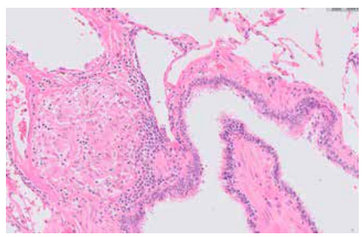
Forekomsten av sarkoidose varierer betydelig mellom geografiske regioner, og påvirkes av kjønn, alder og etnisitet. Insidensen i skandinaviske land er høy, rapportert til 11 – 24/100.000 (2). Den er og høy hos afroamerikanere, som ofte har mer alvorlig sykdom og ekstrapulmonale manifestasjoner. Det er grunn til å tro at reell forekomst er enda høyere, fordi en del pasienter med sarkoidose har svært beskjedne plager, og neppe fanges opp av helsevesen. Forekomsten hos asiater er betydelig lavere (2). Fordeling mellom kjønnene er omtrent lik. Noen arbeider rapporterer en liten overvekt hos kvinner, men dette er ikke entydig (3). Alder ved sykdomsdebut er lavere hos menn (30 – 50 år) enn hos kvinner (50 – 60 år) (2).Det ser ut til at sarkoidose er mest utbredt i regioner med spredt befolkning (3,2).

Patologi/patofysiologi

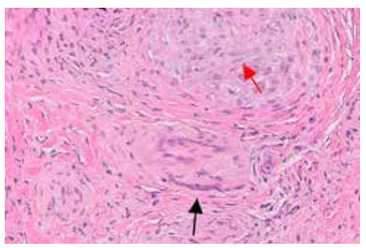
Typisk for sarkoidose er veldefinerte, ikke-nekrotiserende granulomer. I lungene ses distribusjon i peribronkiolært interstitium, interlobulærseptae og pleura. Granulomene er bygget opp av tettpakkede epiteloide histiocytter (makrofager) og multinukleære kjempeceller. En tynn brem av fibroblaster og noen få lymfocytter omgir ofte granulomene.

Figur 1a,b,c illustrerer patologiske forandringer i lungevev.

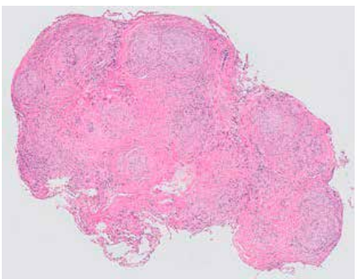
Dannelsen av et granulom antas å skje ved at eksternt antigen presenteres for CD4 T-celler av makrofager og dendritiske celler. CD4-cellene produserer interleukiner med proinflammatorisk «Th1-profil», som gamma-interferon, IL-2 og TNF-alfa. Disse stimulerer makrofager til å utvikle seg til epiteloidceller, som igjen kan fusjonere til multinukleære kjempeceller. Under innflytelse av IL-2 og IL-15 (fra makrofager) rekrutteres og aktiveres CD4-celler i lungevevet. Lymfocytær alveolitt med høyt antall aktiverte CD4-celler er karakteristisk for bronkial skyllevæske ved sarkoidose. Disse dominerer i antall over CD8-cellene, og dette kan brukes som diagnostisk markør. Flere andre intercellulære signalsubstanser (IL-12, IL-18, IL-27, IL-6, IL-8) spiller roller i rekruttering og aktivering av komponentene i inflammasjonsprosessen. Hos noen pasienter skjer utvikling av fibrose i lungen ved at signalsubstanser, bl.a. TNF-alfa virker kjemoattraktivt for fibroblaster. En kan i denne forbindelse se et skifte i cytokinprofilen, fra «Th-1» til «Th-2», med produksjon av blant annet IL-4 (4).



Figur 1a: Interstitielt lungevev med typiske sarkoide granulom, uten nekrose, langs bronkiole.



Figur 1b: Nærbilde av sarkoide granulom. De er ypisk relativt veldefinerte, knuteformede, bygget opp av epiteloide makrofager (rød pil) og multinukleære kjempeceller (sort pil). Kan være omgitt av en brem konsentrisk fibrose, som her. Det er sparsom lymfocyttinfiltrasjon, granulomene er «nakne».



Figur 1c: Transbronkialbiopsi med fibrøst vev med multiple sarkoide granulomer uten nekrose

Etiologi

Årsak(ene) til sarkoidose er fortsatt ukjent. Det holdes for mest sannsynlig at eksponering for eksogene agens, i samvirke med genetisk predisponering, utløser sarkoidose. Det er påvist degraderingsprodukter av mykobakterier og cutibakterier (tidligere kalt propionibakterier) i sarkoid vev (5). Sarkoidose er vist å ha overhyppighet i forbindelse med enkelte yrker som arbeid ii smelteverk, hos brannmannskap og eksposisjoner for organisk og uorganisk materiale, som muggsopp og insekticider (6). I etterkant av terroranslaget mot World Trade Center i 2001 ble det påvist øket forekomst av sarkoidose hos redningspersonell (7).

Genetikk

Det er kjent at genetiske faktorer kan disponere for utvikling av sarkoidose. Første grads slektninger har øket risiko (8). En dansk/finsk tvillingstudie viser overhyppighet av sarkoidose hos enegget tvilling til kjent sarkoidose-pasient (9).Den genetiske risikoprofilen består av flere genvarianter (5). Løfgrens syndrom er assosiert med HLA-DRB1*03, som signaliserer god prognose. HLA-DRB1*14 og *15 er assosiert med langvarig og kronisk forløp, med risiko for fibrose. Genet for HLA-DRB1*04 har spesiell assosiasjon til øyemanifestasjoner (3,2).Det er grunn til å anta at også varianter av andre gensystemer, som BTNL2- og ANXA11, og nettverk av gensystemer spiller rolle for utvikling av sarkoidose (3).

Organmanifestasjoner og klinikk

Klinikken ved sarkoidose er svært variert. En del individer er symptomfrie, og blir identifisert tilfeldig, som ved et rutine røntgen thorax. Noen av disse kan likevel ved nærmere undersøkelse opplyse om litt diffuse plager gjennom tid, som dårlig kondisjon og utmattelse («fatigue»). Akutt start med feber, erythema nodosum, ankelleddsartritt og bilateral hilusglandelforstørrelse (Løfgrens syndrom) har vært kjent i mange år. Subakutt debut med snikende symptomer forekommer hos mange. Noen manifestasjoner skyldes ikke direkte infiltrasjon av granulomer i det aktuelle organ, men er resultat av virkning av mediatorsubstanser (2). Eksempel på dette er hyperkalsemi, som skyldes makrofagers produksjon av calcitriol, den metabolsk aktive formen av vitamin D. Calcitriol øker kalsiumabsorbsjon i GI-traktus, og stimulerer osteoklaster til benresorbsjon. Se tabell 1 for ytterligere detaljer.

Tabell 1 Hyppighet av organmanifestasjoner og utvalg av symptomer

Organ (5,10,2)	Hyppighet	Symptom
Lunger og/eller glandler i hilus/mediastinum	90%	Fra symptomfrihet ved isolert glandelforstørrelse til dyspnoe og hoste av varierende grad
Hud	15 – 32%	Papler, noduli, plakk, lupus pernio, affeksjon i arr og tatoveringer. Erythema nodosum er en uspesifikk reaksjon
Perifer lymfadenopati	10 – 20%	
Øyne	10 – 30%	Uveitt, retinavaskulitt, conjunctivale noduli, affeksjon av tårekjertler
Lever	12 – 30%	Hepatomegali, cholestase, portal hypertensjon Ofte asymptomatisk, men alkalisk fosfatase og gamma-GT angis patologisk hos 20 – 30%.).
Milt	5 – 25%	Splenomegali, hypersplenisme
Hjerte	2 – 5%	AV – blokk, grenblokk, ventrikulære arytmier, hjertesvikt, pericarditt. Sannsynlig at flere har granulomer i hjertet
Nervesystem	3 – 15%	Hydrocephalus, facialisparese, opticusneuritt, leptomeningitt, kramper, kognitiv dysfunksjon, psykiatriske manifestasjoner, polyneuropati, spinale symptomer «Small fibre neuropathy» - affeksjon av intradermale nervefibre kan gi hyperestesi, hypoestesi, og autonom dysfunksjon
Hyperkalsemi	5 – 11%	Hyperkalsuri ca. 30%
Nyre	0,5 – 2%	interstitiell nefritt, granulomatøs nefritt nyresvikt, nefrokalsinose, nyresten
Skjelett og ledd	13 – 25%	Smerter, hevelse Destruksjoner er sjeldne
Gastrointestinal – tractus	1%	Kvalme, brekninger, blødning
Muskulatur	1%	Muskelsvakhet, noduli, myalgi
Larynx	0,5 – 1%	Heshet, stridor
Nese	0,5 – 6%	Nesetetthet, blødninger
Parotis	4%	Forstørret parotis, Heerfordts syndrom: sjeldent forekommende, parotisforstørrelse med feber, uveitt, facialisparese
Genitalia og urinsystem	Ukjent	Alle organer kan affiseres
Utmattelse («Fatigue»)	Opptil 70% (11)	«Para-sarkoidose»: Utmattelse, depresjon, kognitiv svekkelse og «small fibre neuropathy» (2). Utmattelse kan vedvare selv om øvrige manifestasjoner av sarkoidose er bedret eller forsvunnet

Diagnostikk

Diagnosen sarkoidose kan oppsummeres i tre punkter: (12,13)

- Klinikk og radiologi forenlig med sarkoidose
- Påvisning av granulomer uten nekrose
- Ingen holdepunkter for alternative diagnoser

Utredning skjer oftest i regi av lungelege, men flere andre spesialister

Tabell 2 Potensielle undersøkelser og funn i utredning av sarkoidose

Radiologi	Røntgen thorax	Bilateral hilus lymfadenopati hos mange (10). Parenkyminfiltrater er typisk mikronodulære eller retikulo-mikronodulære, ofte i øvre lungefelt, kan være symmetriske. Fibrose viser volumtap i øvre lungefelt, opptrekking av hilus, grove lineære fortetninger, og bullae/cyster kan forekomme (15,16) En tradisjonell stadieinndeling (Wurm-Scadding) (17) beskriver forandringene på røntgen thorax: Stadium 0: ingen forandringer Stadium 1: Bilateral hilusglandel forstørrelse (Fig.2a) Stadium 2: Bilateral hilusglandel forstørrelse og parenkym-infiltrasjon (Fig.2b) Stadium 3: Parenkym-infiltrasjon uten hilusglandel forstørrelse Stadium 4: Fibrose, kan være fulgt av skrumpning, traksjonsbronkiektasier, bullae og cyster. (Fig. 2c) Denne inndelingen bør betraktes som rent deskriptiv, selv om den har en viss prognoseverdi. Den korrelerer imidlertid dårlig med pasientens symptomer og livskvalitet, med funksjonstester, og med behov for behandling (18). Det er heller ikke slik at en pasient nødvendigvis vil progrediere fra et stadium til neste.
	CT thorax	CT angis mer sensitiv for oppdagelse av forstørrede lymfeknuter enn vanlig røntgen thorax (16)(Fig.3a). I parenkymet kan ses mikronoduli med perilymfatisk distribusjon, mest i øvre og midtre felt (Fig.3b). Slike noduli har tendens til å samle seg rundt bronkovaskulære strukturer og subpleuralt. Større noduli og fortetninger forekommer (Fig.3c). CT ved fibrotisk sarkoidose kan vise traksjons-bronkiektasier, honeycombing, cyster og bullae (Fig.3d)
	MR ved kardial sarkoidose og nevros-arkoidose	Kan vise fibrotiske og aktive inflammatoriske forandringer i hjertet. Høy sensitivi-tet, men lav spesifisitet for meningeale og parenkymatøse lesjoner i hjernen (3)
	Positron emisjons tomografi (PET)	Kan bedømme organaffeksjon og inflammatorisk aktivitet, lokalisere egnet sted for biopsi, og PET i kombinasjon med forskjellige radiofarmaka kan tenkes å komme til hjelp i å skille sarkoidose fra malignitet (13)
Funksjon	Spirometri, Transfer factor (diffusjons-kapasitet). Kan være normalt, men alle typer patologi kan ses	
	Andre funksjonstester ved behov	Blodgass, kroppspletysmografi, gangtest, kardiopulmonal belastningstest
	EKG	Normalt EKG hos pasient uten symptomer som palpitasjoner, svimmelhet og synkope utelukker nærmest klinisk relevant hjerteaffeksjon (3)
Biokjemi	HB, Leukocytter, Trombocytter, CRP, kreatinin, fritt (ionisert) kalsium, transaminaser, alkalisk fosfatase, u-stix, kalsium i døgnurin, evt. HLA-typing	
	Angiotensin konvertase (ACE)	Uspesifikk parameter, kan indikere den inflammatoriske aktiviteten i granulomene
	Spinalvæskeundersøkelse ved nevrosarkoidose	Leukocytose, økt spinalprotein, økt ACE
Biopsi	Bronkoskopi	Blind biopsi av bronkial slimhinne angis å kunne påvise granulomer opptil 20% av tilfeller (2).
	Endoskopisk ultralyd-veiledet trans-bronkial nåle-aspirasjon (EBUS-TBNA	Kombinasjon med transbronkial biopsi kan gi sensitivitet nær 100%(3,21,22)
	Bronko-alveolær skylling (BAL)	Flowcytometri, cytologi, dyrkninger. Lymfocytose >25%, aktivering av T-lymfo-cyttene, og forholdet T4/T8 - celler > 3,5 angis å ha en spesifisitet for sarkoidose >90% (3,13)
	Biopsi i andre organer	Lymfeknuter, hud, conjunctiva, spyttkjertler

kan være aktuelt å samarbeide med: Øyelege, revmatolog, kardiolog, nevrolog, gastroenterolog, endokrinolog, nefrolog. Se tabell 2 for detaljer.

Hvor langt en skal gå i kartlegging av alle manifestasjoner kan diskuteres. De fleste asymptomatiske manifestasjoner trenger ikke behandling, og det er derfor neppe nødvendig å gå gjennom alle organsystemer som kan være involvert (15). Der kliniske symptomer eller laboratoriefunn gir mistanke om affeksjon av et eller flere organer, kan beslutningsverktøy som «The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument» (15) brukes som hjelpemiddel for å bedømme sannsynlighet for at det aktuelle funn skyldes sarkoidose. Differensialdiagnose ved granulomatøs betennelse er mange (2,12,13). Infeksjoner, malignitet, flere medikamenter, autoimmune sykdommer og inhalasjon av organiske og inorganiske antigener kan gi opphav til granulomer. Som et minimum bør man utelukke infeksjoner og malign sykdom. Selv etter nøye utredning hender det at en må nøye seg med en sannsynlighetsdiagnose, og forløpet vil kunne bekrefte diagnosen. (5).

Behandling

Ettersom det ikke finnes behandling mot årsakene til sarkoidose, brukes medikamenter som tar sikte på å dempe inflammasjonsprosessen og kliniske konsekvenser av denne (5). Noen sterke behandlingsindikasjoner finnes: Kardial sarkoidose, nevrologiske manifestasjoner, hyperkalsemi, nyresvikt og øyemanifestasjoner som ikke kontrolleres med lokal behandling. Ved øvrige manifestasjoner kan man ofte avvente noe, mens behandling av truet organfunksjon og/eller plagsomme symptomer bør startes. Bedømmelse av dette kan være vanskelig. Flere enn 50% av pasientene trenger ikke initial behandling (19). Pasienter uten symptomer, med normal organfunksjon, og røntgen thorax normalt eller stadium 1 behandles ikke (3). Første behandlingsmodalitet er oftest perorale kortikosteroider. Vanligst brukt er Prednisolon (3,14). En starter gjerne med 20 – 40mg hver dag, deretter nedtrapning til laveste dose som gir kontroll over sykdommen. Ved hjerteaffeksjon og nevrosarkoidose er det aktuelt med høyere doser, som 1mg/kg (5). Varighet av steroidbehandling ved lungesarkoidose er omdiskutert. Behandlingstid så kort som 6 måneder er anbefalt av noen, men det synes som 18 måneder gir et bedre langtidsresultat enn kortere tid (3). Nevrosarkoidose og kardial sarkoidose kan behøve vesentlig lengre behandlingstid. For kardial sarkoidose med livstruende arytmi er ICD-implantasjon aktuelt. Sekundære medikamenter er aktuelt ved dårlig effekt, intolerable bivirkninger av prednisolon eller til pasient der steroidbehandling ikke er ønskelig (19,14). Metotrexat er det vanligst brukte, i doser mellom 5 og 15 mg gitt en dag per uke sammen med folsyre tilskudd (25). Azathioprin, leflunomid, og mycofenolat er rapportert som alternativer (19). Disse medikamentene bør brukes tilstrekkelig lenge (opptil 6 måneder) før full effekt kan påregnes (19). Tredje linjes medikamenter er aktuelle hvis det forekommer ytterligere progresjon eller toksisitet. Infliximab er mest brukt, men har også potensiale for alvorlige bivirkninger, som allergisk reaksjon, infeksjoner/reaktivering av latente infeksjoner som tuberkulose, og autoimmune effekter (19,20).

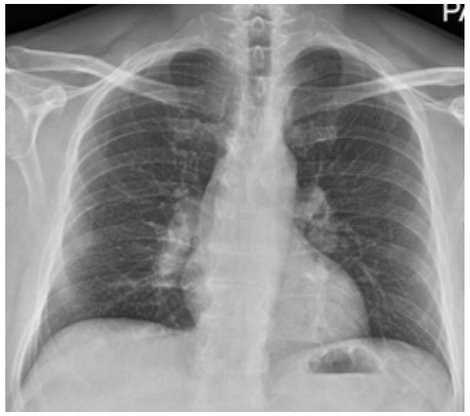
For å unngå dannelse av antistoffer mot infliksimab, anbefales det å fortsette med en samtidig liten dose immundempende medikasjon, som prednisolon eller metotrexat (3,20). Hoste/hyperreaktivitet kan behandles med inhalasjonssteroider (3). «Parasarkoidose» med kognitive symptomer, «small fibre neuropathy», "fatigue" og depresjon er terapeutisk utfordrende. Steroidbehandling har her liten virkning. Behovet for forskning på dette er påtrengende. Behandlere må være forberedt på å håndtere senkomplikasjoner som fibrose med oksygenbehov og pulmonal hypertensjon. I slike tilfeller kan det være effekt av endotelinreseptor-antagonisten Bosentan (23). Transplantasjon av lunger kan bli aktuelt. Rehabilitering for lungesykdommer er etablert ved flere institusjoner. Noen av disse tar også imot pasienter med lungesarkoidose. Noen institusjoner som driver revmatologisk rehabilitering tar imot pasienter med sarkoidose i muskulatur og ledd.

Prognose

Forløpet inkluderer spontan bedring uten behandling i løpet av 2 år hos ca. 50% (10), og disse får sjelden tilbakefall. Andre har et kronisk forløp, og hos noen utvikles alvorlig organskade. Gode prognostiske markører har vi foreløpig ikke, selv om Scaddings røntgenologiske stadium har en viss verdi, idet pasienter med bilateral hilusglandelforstørrelse har best prognose (3). Genetiske markører har som nevnt før en verdi, og klinikk kan også gi en pekepinn: subakutt debut, høy debutalder, hyperkalsemi, affeksjon av hjerte og nervesystem indikerer kronisk forløp. En studie fra Sverige viser økt dødsrisiko sammenlignet med normal populasjon, spesielt hos pasienter i behov av behandling (24). Respirasjonssvikt synes å være hyppig dødsårsak, selv om presis årsak kan være multifaktoriell. Høyest risiko ses ved høy alder, utbredt fibrose, og pulmonal hypertensjon (26).

Litteratur

Faglige retningslinjer for sarkoidose er utgitt av Norsk Sarkoidose Forening i samarbeid med Norsk forening for lungemedisin (3). Disse retningslinjene er opprinnelig svenske,



Figur 2a: Røntgen thorax med bilateral forstørrelse av hilusglandler

Figur 2b: Røntgen thorax med forstørrelse av hilusglandler og parenkyminfiltrasjon

Figur 2c: Røntgen thorax med fibrose og skrumpning bilateralt i øvre lungefelt

oversatt ganske uendret til norsk. Gode oversiktsartikler er skrevet av Grunewald et al. (2) og Valeyre et al. (5).

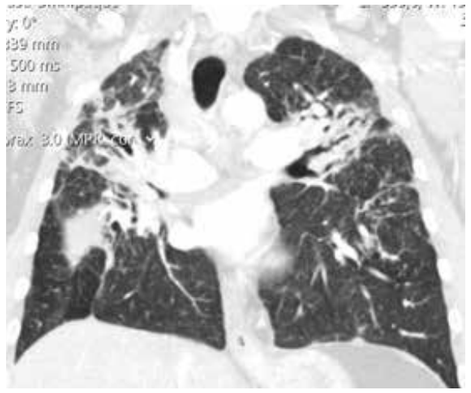
Kreditering
Takk til overlege Vibeke Grotnes Dale, Avdeling for patologi, St. Olavs Hospital, for utlån av biopsier og kommentar til avsnitt om patologi.

Takk til overlege Øystein Olsen, Avdeling for bildediagnostikk, Sykehuset Levanger, for tillatelse til å bruke røntgenbilder.

Figur 3a: CT thorax med forstørrelse av subcarinal glandelstasjon

Figur 3b: CT thorax med parenkyminfiltrasjon perilymfatisk og bronkovaskulært

Figur 3c: CT thorax med større konsolidering



Figur 3d: CT thorax med fibrose, traksjonsbronkiektasier og skrumpning i øvre lungefelt

Referanser:

1 Statement on Sarcoidosis. ATS/ERS/WASOG Am J Resp Crit Care Med 1999;160:736-755
2 Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV et al. Sarcoidosis. Nat Rev Dis Primers 2019;5:45
3 Faglige retningslinjer for sarkoidose (Norsk sarkoidoseforening 2019), også i elektronisk versjon i Helsebiblioteket.no
4 Fontenot A, King TE. Pathology and pathogenesis of sarcoidosis UpToDate 2020, March 4
5 Valeyre D, Prasse H, Nunes H et al. Sarcoidosis Seminar Lancet 2014; 383:1155-67
6 Iannuzzi MC, Rybicki BA,Teirstein AS. Sarcoidosis N Engl J Med 2007;357:2153-65
7 Izbicki G, Chavko R, Banauch GI et.al. World Trade Center "sarcoid-like" granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. Chest 2007;131:1414-23)
8 Rybicki BA, Ianuzzi MC, Frederick MM et al. Familial aggregation of sarcoidosis A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). Am J Respir Crit Care Med 2001;164(11):2085
9 Sverrild A, Backer V, Kyvik KO et al. Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. Thorax 2008;63:894-896
10 Jeny F, Bouvry D, Freynet O et al. Management of sarcoidosis in clinical practice. Eur Respir Rev 2016;25:141-150
11 Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. Eur Respir J 2012;40:255-263
12 Crouser ED, Maier LA, Wilson KC et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2020;201(8):e26-e51
13 Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls. Eur Respir Rev 2017; 26:170012
14 Rahagni FF, Baughmann RP, Saketkoo LA et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. Eur Respir Rev 2020;29:190146
15 Judson MA, Costabel U, Drent M et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2014;31:19-27
16 Nunes H, Uzunhan Y, Gille T et al. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. Eur Respir J 2012;40:750-765
17 Scadding J.G. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. Br Med J 1961;5261:1165-72
18 Culver DA, Baughmann RP. It's time to evolve from Scadding: phenotyping sarcoidosis. Eur Respir J 2018;51:1800050
19 Baughmann R.P., Grutters J.C. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. Lancet Respir Med 2015;3:813-22
20 Drent M, Cremers JP, Jansen TL et al. Practical eminence and experience -based recommendations for use of TNF-α inhibitors in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2014;31:91-107
21 Dziedzic DA, Peryt A, Orlowski T. The role of EBUS-TBNA and standard bronchoscopic modalities in the diagnosis of sarcoidosis. Clin Respir J 2017 Jan;11(1):58-63
22 Plit M, Pearson R, Havryk A et al. Diagnostic utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with transbronchial and endobronchial biopsy for suspected sarcoidosis. Intern Med J. 2012 Apr;42(4):434-8.)
23 Baughmann RP, Culver DA, Cordova FC et.al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a doble-blind placebo controlled randomized trial. Chest 2014;145(4):810-817
24 Rossides M, Kullberg S, Askling J, et al. Sarcoidosis mortality in Sweden: a population-based cohort study. Eur Respir J 2018;51:1701815
25 Cremers JP, Drent M, Bast A et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med 2013;19:545-561
26 Kirkil G, Lower EE, Baughmann RP Predictors of mortality in Pulmonary Sarcoidosis. Chest 2018;153(1):105-113

OLYMPUS

OLYMPUS ESG-300

Real Power - Just got smart.

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

Argon Plasma Probe

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

Argon Plasma probe

Olympus sin lange erfaring som leverandør av endoterapautisk utstyr, gir oss en unik mulighet til å være en rådgiver for brukerne med tanke på riktig innstillinger på apparatet til ønsket prosedyre. Dette for å ivareta pasientens sikkerhet på en god måte og lette hverdagen for brukerne.

www.olympus.eu/ESG300

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

GI-bivirkninger av immunterapi

Immunterapi med innføring av immunologiske kontrollpunkt-hemmere representerer et paradigmeskifte i kreftbehandlingen og har medført en vesentlig bedret prognose for en rekke kreftformer. Imidlertid har påvirkningen av immunsystemet også ført til utvikling av immunrelaterte bivirkninger, som potensielt kan ramme nesten alle organsystemer. Fordøyelsessystemet er ofte involvert, der immunmediert kolitt og hepatitt er hyppigst forekommende. Vanligvis lar disse tilstandene seg greit behandle, men behandlingsrefraktære tilfeller kan være svært utfordrende. En multidisiplinær tilnærming til pasienten av ulike spesialiteter vil som regel være påkrevet. Vi beskriver her forekomst, klinisk forløp, utredning og behandling av immunmediert kolitt og hepatitt.

Kristin Kaasen Jørgensen, overlege PhD, Gastromedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus
Jørgen Jahnsen, overlege og professor, Gastromedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus

Kristin Kaasen Jørgensen

Jørgen Jahnsen

Innledning

Innføring av behandling med immunologiske kontrollpunkt-hemmere har medført et paradigme-skifte innenfor onkologien de senere år og har vist seg svært effektiv i behandlingen av en rekke kreftformer, deriblant malignt melanom, ikke-småcellet lungekreft, nyrekreft, hode-halskreft og Hodgkin's lymfom. Kontrollpunkt-hemmere blokkerer interaksjoner mellom T-celler, antigenpresenterende celler og tumorceller som har en bremsende virkning på T-celle responsen. Dette fører til en aktivering av T-celler som dernest vil angripe tumorceller. Med monoklonale antistoffer rettet mot kontrollpunktene cytotoksisk T-lymfocytt antigen-4 (CTLA-4) (ipilimumab), programmed cell death-protein 1 (PD-1) (nivolumab, pembrolizumab) eller dennes ligand (PD-L1) (atezolizumab, avelumab, durvalumab), blir kroppens eget immunforsvar mobilisert til en slik reaksjon.

Ved aktivering av T-celler foreligger det også en økt risiko for at det oppstår en immunindusert inflammasjon i normalt vev som en konsekvens av nedsatt selv-toleranse. Disse bivirkningene kan potensielt ramme alle organsystemer, men GI-traktus, lever og endokrine organer er oftest involvert.

I kliniske studier utvikler 70-90% av pasientene immunmedierte bivirkninger i løpet av de første tre månedene på immunterapi med kontrollpunkt-hemmere. Disse kan imidlertid forekomme når som helst, selv etter avsluttet behandling. Bivirkninger knyttet til immunterapi graderes som milde (grad 1), moderate (grad 2), alvorlige (grad 3) eller livstruende (grad 4) og defineres ut fra spesifikke parametere i henhold til organsystemet som er involvert (tabell 1). Et flertall av bivirkningene er milde og lar seg greit behandle, men de kan i noen tilfeller være dødelige. Alvorlige bivirkninger (grad 3-4) krever vanligvis innleggelse i sykehus og at immunterapien avbrytes. En forventer at forekomsten av immunmedierte bivirkninger kommer til å øke i takt med økende bruk av ulike typer kontrollpunkt-hemmere og kombinasjoner av disse. Enkelte spår at immunrelaterte bivirkninger etter hvert kommer til å bli vanligere å forholde seg til enn de korresponderende klassiske autoimmune sykdommene.

Immunmediert kolitt

Immunmediert kolitt som følge av behandling med immunologiske kontrollpunkt-hemmere kan være en alvorlig komplikasjon og er den hyppigste årsaken til sykehus-innleggelser, seponering av den immunologiske kreftbehandlingen og dødsfall blant alle pasienter som utvikler immunrelaterte bivirkninger (1). Forekomsten varierer mellom de ulike kontrollpunkt-hemmerne og ses oftest ved kombinasjonsbehandling. Patogenesen til immunmediert kolitt er ikke helt forstått, men nyere studier har fokusert på samspillet mellom regulatoriske T-celler og tarmfloraen. I likhet med inflammatorisk tarmsykdom hvor en dysbiose kan utløse tarmbetennelsen, ser det ut til at tarmfloraen også har en viktig og sentral rolle ved en kolitt som oppstår som følge av immunterapi (2). Mye tyder på at mangfoldet og sammensetningen av tarmfloraen har betydning for både behandlings-respons av kreftbehandlingen og risiko for utvikling av immunrelaterte bivirkninger. Imidlertid er en mer detaljert kunnskap om hvordan de ulike bakteriestammene kan påvirke disse forholdene ukjent og ytterligere forskning er nødvendig for å kartlegge interaksjonen mellom tarmfloraen og immunsystemet. Selv om det foreligger klare likheter med inflammatorisk tarmsykdom så betraktes immunmediert kolitt som en egen sykdomsentitet. Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) er beskrevet som en risikofaktor for immunmediert kolitt og i og enkelte studier har man sett en økt risiko for få denne bivirkningen hos pasienter med allerede eksisterende autoimmune lidelser som inflammatorisk tarm-sykdom (tabell 2).

Utredning

Fekal kalprotektin er en meget sensitiv markør for aktiv inflammasjon i fordøyelseskanalen og bør måles umiddelbart hos pasienter som får symptomer som gir mistanke om immunindusert kolitt. Videre er det veldig viktig å utelukke en infeksjon som kan gi et lignende

Tabell 1. Definisjon av bivirkningsgrad i henhold til NCI CTCAE, versjon 4 og EASL Guidelines*

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
	Mild	Moderat	Alvorlig	Livstruende	Død
Diaré Hyppige og løse, ofte vandige, tømninger	En økning med < 4 tømninger om dagen, lett økt mengde på stomiposen	En økning på 4 - 6 tømninger om dagen, moderat økt mengde på stomiposen	En økning på 7 tømninger om dagen, betydelig økt mengde på stomiposen Inkontinens	Livstruende situasjon	Død
Kolitt Inflammasjon i slimhinnen	Ingen symptomer, bare funn ved diagnostikk	Abdominalsmerter Slim eller blod i avføringen	Uttalte abdominalsmerter Endret avføringsmønster Tegn på peritoneal affeksjon	Livstruende situasjon	Død
Hepatitt	ALAT ≤3 x ØNO ASAT ≤3 x ØNO Bilirubin ≤1.5 x ØNO ALP ≤2.5 x ØNO	ALAT 3–5 x ØNO ASAT 3–5 x ØNO Bilirubin 1.5-3 x ØNO ALP 2.5-5 x ØNO	ALAT 5-20 x ØNO ASAT 5-20 x ØNO Bilirubin 3-10 x ØNO ALP 5-20 x ØNO	ALAT >20 x ØNO ASAT >20 x ØNO Bilirubin >10 x ØNO ALP >20 x ØNO	Død

*NCI = National Cancer Institute. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events. *Ref.5*
ØNO = øvre normalområde

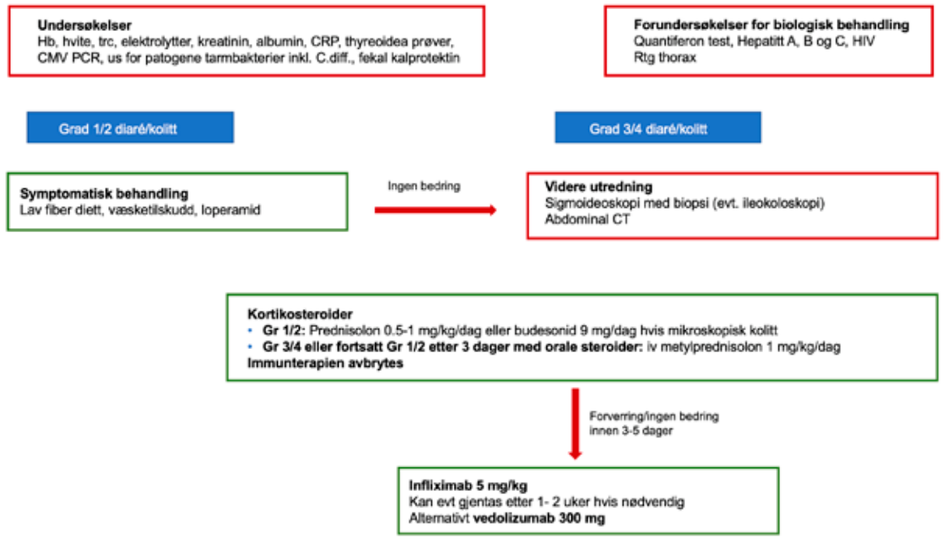
Tabell 2. Risikofaktorer for utvikling av immunmediert kolitt og hepatitt under behandling med immunologiske kontrollpunkt-hemmere

Risikofaktor	Kolitt	Hepatitt
Legemiddel	Kombinasjonsbehandling > anti-CTLA-4 > anti-PD-1	Kombinasjonsbehandling > anti-CTLA-4 > anti-PD-1
Dosering	Doseavhengig toksisitet av anti-CTLA-4	Doseavhengig toksisitet av anti-CTLA-4
NSAID bruk	Mulig sammen med anti-CTLA-4	-
Komorbiditet	Ved underliggende inflammatorisk tarmsykdom foreligger det stor risiko for oppbluss av tarmsykdommen spesielt ved behandling med anti-CTLA-4	Underliggende autoimmun sykdom. Underliggende leversykdom assosiert med økt ekspresjon av PD-L1 og PD-L2 Subkliniske levermetastaser
Mikrobiota	Ulike bakteriestammer i tarmfloraen fremmer/hemmer risiko	-
Tumor histologi	Økt risiko ved malignt melanom (sammenlignet med ikke-småcellet lungekreft og nyrekreft)	-

symptombilde. Dette omfatter de vanlige patogene tarmbakteriene inklusive Clostridium difficile og ulike virus (figur 1). Det er også viktig å ta nødvendige forundersøkelser for biologisk behandling. Ofte tar det noen dager før resultatene foreligger, og de bør være på plass før en eventuell biologisk behandling blir gitt. Endoskopisk undersøkelse med biopsier regnes som gullstandard for å diagnostisere og vurdere sykdoms-aktivitet ved immunmediert kolitt. Fleksibel sigmoidoskopi vil vanligvis være tilstrekkelig etter som venstre side av kolon er affisert i nesten alle tilfeller (3). Det endoskopiske utseendet har mange fellestrekk med inflammatorisk tarmsykdom og vil i stor grad variere avhengig av alvorlighetsgraden av inflammasjonen (figur 2). Hele spekteret kan ses fra kun lett rødme og ødem i slimhinnen til utbredte og dype ulcerasjoner som indikerer en mer alvorlig sykdom. De vanligste histologiske funnene er akutte inflammatoriske, diffust utbredte forandringer med infiltrasjon av nøytrofile og eosinofile granolucytter i lamina propria og dannelse av kryptabcesser (4). Mer kroniske forandringer med infiltrasjon av mononukleære celler, granulomer og destruksjon av kryptene kan også ses. Bildediagnostikk med en CT-undersøkelse av abdomen bør gjøres på alle som legges inn i sykehus med mistanke om immunmediert kolitt. Undersøkelsen kan gi informasjon om utbredelse av kolitten og om det foreligger en dilatasjon av tarmen som kan være et faresignal med henblikk på komplikasjoner.

Behandling

Immunmediert kolitt debuterer ofte akutt og rask progresjon av tilstanden kan føre til livstruende komplikasjoner som tarmperforasjon. Det er derfor veldig viktig å komme raskt i gang med behandling. Figur 1 viser



Figur 1. Forslag til en algoritme for utredning og behandling av diaré/kolitt som følge av immunologiske kontrollpunkt-hemmere.

et forslag til en behandlingsalgoritme. I de letteste tilfellene kan symptomatisk behandling med loperamid og kostanbefalinger kanskje være tilstrekkelig. Det er også beskrevet effekt av budesonid og 5-ASA preparater hos denne pasientgruppen. Ved mer uttalte symptomer bør det startes behandling med kortikosteroider eksempelvis Prednisolon 40-60 mg dgl. Hvis ikke rask bedring bør det skiftes til iv metylprednisolon 1 mg/kg/dag. Blant onkologer har det vært anbefalt å gi høyere doser med kortikosteroider, men det foreligger ingen tydelig dokumentasjon på at dette har noe bedre effekt. Hvis ingen klar bedring eller forverrelse av tilstanden etter 3-5 dager bør det startes behandling med infliksimab etter retningslinjer som ved alvorlig ulcerøs kolitt. Et alternativ kan være vedolizumab som også kan benyttes hvis behandlingen med infliksimab ikke fører fram. Kolektomi kan bli nødvendig hos en del pasienter. Det er viktig å understreke at disse pasientene ofte trenger en tverrfaglig oppfølging av onkolog, gastroenterolog og eventuelt gastrokirurg.

Immunmediert hepatitt

Immunmediert hepatitt rapporteres i studier å oppstå hos inntil 11% av pasientene på monobehandling og hos opptil 30% på kombinasjonsbehandling med kontrollpunkt-hemmere. Prevalensen er høyest dersom behandlingen involverer CTLA-4 blokker (5). Selv om forekomsten av hepatotoksisitet ved immunterapi er noe lavere enn kolitt, kan immunmediert hepatitt ha et alvorlig og fatalt sykdomsforløp. Tilstanden bør derfor identifiseres tidlig, følges tett og behandles aggressivt (1).

Immunmediert hepatitt kan oppstå relativt raskt etter oppstart av immunterapi (innen 1-6 måneder), men kan også debutere først etter avsluttet behandling. Biokjemisk ser en oftest et hepatocellulært bilde der elevasjon av transaminaser dominerer, et cholestatisk bilde der økning av ALP, GT og bilirubin er det mest fremtredende kan også ses, likeens et blandingsbilde.

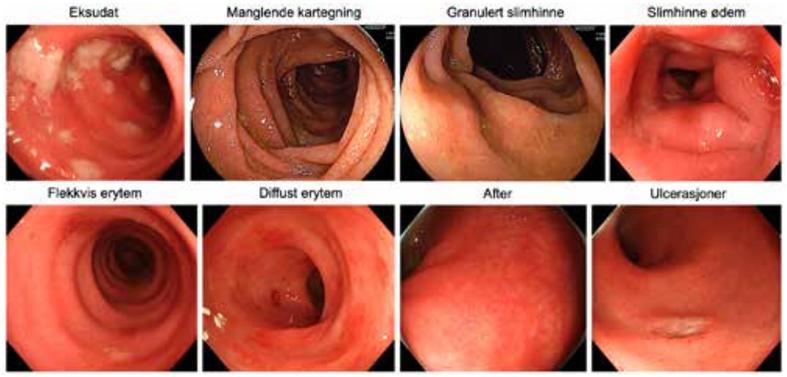
Initialt er kliniske symptomer ofte fraværende, men allmennsymptomer samt leverrelaterte symptomer som magesmerter og ikterus kan være til stede. Akutt leversvikt oppstår svært sjeldent i denne settingen.

Det kliniske, biokjemiske og histologiske bildet har mange likhetstrekk med autoimmun hepatitt. Det foreligger imidlertid ikke utslag på autoantistoffer og immunoglobuliner. Leverhistologisk foreligger det ofte portal inflammasjon og lobulær hepatitt, funn av sentrilobulære nekroser, eosinofil infiltrasjon og plasmaceller er dog sjeldnere. Nye studier viser nå at det foreligger spesifikke histologiske forandringer i lever ut fra type immunterapi gitt.

Utredning

Både diagnostisering og behandling av immunmediert hepatitt kan være utfordrende pga. en heterogen presentasjonsform og ulik alvorlighetsgrad. Vi vet nokså lite om prediktive og prognostiske faktorer for utvikling av denne bivirkningen, og vi er ikke i stand til å predikere hvilke pasienter som kan risikere tilbakefall etter avsluttet behandling. Da vi mangler spesifikke biomarkører for å skille immunmediert hepatitt fra andre leversykdommer må denne betraktes som en eksklusjonsdiagnose. Det er derfor helt essensielt å ekskludere alle de klassiske årsaker som kan ligge bak patologisk leverbiokjemi før diagnosen stilles.

En anbefaler således en omfattende leverutredning med både biokjemiske og røntgenologiske undersøkelser for å utelukke andre årsaker til leverpatologi før tung immunosuppressiv behandling innsettes. Det bør tas en full leverstatus av disse pasientene, dette inkluderer INR og albumin som er viktige parametre for leverens synteseevne. Viral hepatitt må



Figur 2. Ulike endoskopiske forandringer ved immunmediert kolitt som følge av immunterapi med kontrollpunkt-hemmere. Figuren er hentet fra World J Gastrointest Pathophysiol Sep 2019.

utelukkes. I tillegg bør immunoglobuliner samt autoantistoffer tas for å utelukke en underliggende autoimmun leversykdom. Alkoholinntak samt aktuell medikasjon inkludert naturmedisiner må kartlegges. Billeddiagnostikk hører også med til utredningen. Det er viktig å ekskludere underliggende kronisk leversykdom. Kartromboser i spesielt vena portae og arteria hepatica må utelukkes. Likeens obstruksjon i det intra- og/eller ekstrahepatiske galleteet. Tilstedeværelse av, og eventuelt vekst av leveremetastaser må kartlegges. En må være oppmerksom på at det ved immunmediert hepatitt kan foreligge leversteatose, hepatomegali, ødem i galleblære samt i portalområdet samt lymfadenopati. Leverbiopsi bør alltid vurderes utført, dette for å sikre diagnosen, utelukke annen signifikant leversykdom og for å vurdere alvorlighetsgraden av leveraffeksjon (6).

Behandling

Immunmediert hepatitt kan ta opptil 3 måneder å behandle, men den kan også utvikle seg til en kronisk tilstand. Tilbakefall etter behandling kan ses, som oftest oppstår dette raskt etter avsluttet behandling. Hjørnesteinen i behandlingen er kortikosteroider som gis peroralt eller intravenøst avhengig av alvorlighetsgrad. Ved en alvorlig immunmediert hepatitt (grad 3-4) bør pasienten innlegges i sykehus. Pågående behandling med kontrollpunkt-hemmere skal da seponeres og det bør raskt innsettes kortikosteroider i dosen 1-2 mg/kg/dag. Dersom ikke biokjemisk respons tilkommer, bør additiv immunosuppressiv behandling påbegynnes. Aktuelle medikamenter er mykofenolat mofetil, kalsineurinhemmere (takrolimus, ciclosporin), og eventuelt anti-thymocytt-globulin (ATG) (5). I motsetning til ved immunmedierte kolitter, har behandling med infliksimab her ingen plass. Pasienten bør overvåkes tett med daglige leverprøver. Ved biokjemisk respons anbefales langsom nedtrapping av kortikosteroider over 4-6 uker.

EASL har i guidelines fra 2019 utarbeidet forslag til utredning og behandling av immunmediert hepatitt basert på foreliggende hepatologisk forskning samt guidelines utgående fra European Society for Medical Oncology (ESMO) (5-7), et utdrag av disse presenteres i tabell 3.

Det foreligger pr. nå store hull i kunnskapen om mekanismene bak utvikling av immunmediert hepatitt, selve sykdomsforløpet samt optimale behandlingsregimer. En vet også lite om hvordan potensielt langvarig, massiv immunosuppressiv behandling av denne tilstanden virker inn på pasientens morbiditet og mortalitet. Pasienter med immunmediert hepatitt bør følges opp tverrfaglig der gastroenterologer med leverkompetanse bør involveres både i utredningen og behandlingen.

Andre GI-bivirkninger

Bivirkninger fra øvre GI-traktus er relative sjeldne. Symptomer som dysfagi, kvalme og epigastriesmerter kan representere en kronisk duodenitt eller gastritt som kan oppstå alene eller i kombinasjon med affeksjon også i nedre GI traktus. Behandlingen er lik som for immunmediert kolitt.

Akutt pankreatitt er også rapportert i litteraturen, men er svært sjeldent. Rutinemessig monitorering av pancreasenzymer er ikke anbefalt og bør kun analyseres ved klinisk mistanke. Hos pasienter med lettere affeksjon og sparsomme kliniske symptomer vil det vanligvis ikke være indikasjon for steroidbehandling.

Sammenfatning

Immunrelaterte bivirkninger som følge av immunterapi for ulike kreftsykdommer er noe vi må forholde oss til. I de kommende årene vil det trolig være en eksponentiell vekst i bruken av immunterapi grunnet stadig utvidede indikasjoner, utvikling av nye medikamenter og kombinasjonsbehandlinger med disse. En forventer derfor at forekomsten av immunrelaterte bivirkninger vil øke i samme omfang. De fleste immun-induserte bivirkninger responderer godt på kortikosteroider forutsatt at behandlingen starter tidlig i forløpet og med en tilstrekkelig dosering. Imidlertid vil trolig mange pasienter ha behov annen immunhemmende behandling. Foreløpig er det lite som tyder på at slik behandling påvirker forløpet av den underliggende kreftsykdommen. En multidisiplinær tilnærming til disse pasientene med involvering av flere spesialiteter vil ofte være nødvendig.

Tabell 3. Utredning og behandling av immunmediert hepatitt (EASL guidelines)*

	Anbefalinger
Før oppstart av behandling	Ta leverparametre samt lipid-profil ved baseline. Utred for eventuelle bakenforliggende faktorer som ikke erkjent leversykdom, levermetastaser og virale infeksjoner (HIV, HBV, HCV, HEV). Utelukk autoimmun hepatitt og andre underliggende autoimmune tilstander.
Under behandling	Monitorer leverbiokjemi hver 2. uke gjennom de første 8-12 ukene av behandlingen, deretter hver 4. uke. Dersom patologiske leverprøver tilkommer, følg anbefalingene under.
Grad 1:	**Utredning:** Definer type leverskade ut fra de biokjemiske parameterne. Utelukk NASH og annen leversykdom (inkludert radiologiske undersøkelser). Kartlegg alkoholinntak samt pågående medikasjon inkludert naturmedisin. Evaluer status for cancersykdom. Kartlegg andre eventuelle immunmedierte bivirkninger. **Behandling:** Kontinuer immunterapi under tett oppfølging. Start symptomatisk behandling ved behov.
Grad 2:	**Utredning:** Som ved grad I. **Behandling:** Avvent videre immunterapi. Monitorer leverparametere, albumin og INR x 2 ukentlig. Dersom vedvarende patologisk leverbiokjemi etter 2 ukers observasjonstid bør immunosuppressiv behandling innsettes. Dersom biokjemisk effekt kan immunterapi videreføres etter nedtrapping av steroidbehandling.
Grad 3 og 4:	**Utredning:** Som ved grad I. Leverbiopsi anbefales for å kartlegge grad av leverskade samt utelukke progresjon av levermetastaser. **Behandling:** Seponer immunterapi. Pasienten bør innlegges i sykehus. Monitorer leverparametre og INR daglig. Seponer hepatotoksiske medikamenter. Start kortikosteroider i dosen 1-2 mg/kg/dag avhengig av alvorlighetsgrad. Dersom manglende respons etter 2-3 dager bør additiv immunosuppressiv behandling i form av mykofenolat mofetil (1g x 2 daglig), eller kalsineurinhemmer (takrolimus, ciclosporin) innsettes. Behandling med infliksimab anbefales ikke.

**Ref. 5*

Artikkelen er tidligere publisert i NGF-nytt nr 4 2020. Trykkes med tillatelse og med mindre justeringer.

Vanlige bivirkninger:[7] *Generelle:* Reaksjoner på injeksjonsstedet inkl. erytem/rødhet, pruritus, hevelse, smerter/ømhet Hud: Kløe. *Luftveier:* Øvre luftveisplager inkl. smerter i munnhule og svelg, rhinoré, nysing.
Sikkerhetsinformasjon: Ved symptomer på alvorlig allergisk reaksjon, skal behandlingen stanses og relevant symptomatisk behandling gis[8]. Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon[8]. *Gravide:* Det finnes ingen data hos gravide. Bør bare gis til gravide dersom absolutt påkrevd[9]. *Ammende:* Ingen data. Pga. ukjent effekt på det diende spedbarnet, skal det vurderes om man skal avstå fra amming eller avslutte behandling i denne perioden[9]. *Interaksjoner:* Fordi alirokumab er et biologisk legemiddel, forventes ingen farmakokinetisk påvirkning på andre legemidler og heller ingen påvirkning på cytokrom P450-enzymer[10].

C Praluent «sanofi-aventis»
Lipidmodifiserende middel, humant monoklonalt antistoff (IgG1). ATC-nr.: C10A X14

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn *75 mg/ml og 150 mg/ml:*
Hver ferdigfylt penn (1 ml) inneh.: Alirokumab 75 mg, resp. 150 mg, histidin, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.[1]

Indikasjon: Primær hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi: Til voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett: I kombinasjon med et statin eller statin med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-kolesterol (LDL-C)-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller alene eller i kombinasjon med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. Påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom: Til voksne med påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom for å redusere kardiovaskulær risiko ved å senke LDL-C-nivåene, som tillegg til korreksjon av andre risikofaktorer: I kombinasjon med den maks. tolererte dosen av et statin med eller uten andre lipidsenkende behandlinger, eller, alene eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. For informasjon om studieresultater i forhold til effekt på LDL-C, kardiovaskulære hendelser og studerte pasientgrupper, se SPC.

Dosering: *Voksne, inkl. eldre:* Vanlig oppstartsdose er 75 mg 1 gang hver 2. uke. Hvis ønsket LDL-C-reduksjon er >60%, gis 150 mg 1 gang hver 2. uke, eller 300 mg 1 gang hver 4. uke (månedlig). *Glemt dose:* Tas så raskt som mulig, og deretter gjenoppta behandlingen til vanlig tid. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Kan oppbevares utenfor kjøleskap (høyst 25°C) i inntil 30 dager. Etter at det har blitt tatt ut av kjøleskapet, må preparatet brukes innen 30 dager eller kasseres. **Pakninger og priser:** 75 mg/ml: 2 stk. (ferdigfylt penn) kr 4638,90. 6 stk. (ferdigfylt penn) kr 13855,50. 150 mg/ml: 2 stk. (ferdigfylt penn) kr 4638,90. 6 stk. (ferdigfylt penn) kr 13855,50.

Vennligst se SPC eller felleskatalogen.no for utfyllende informasjon.

Sist endret: 04.02.2020
Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 05.12.2019

7. PRALUENT SPC 05.12.2019 Pkt. 4.8 8. PRALUENT SPC 05.12.2019 Pkt. 4.4 9. PRALUENT SPC 05.12.2019 Pkt. 4.6 10. PRALUENT SPC 05.12.201 Pkt. 4.5

MAT-NO-2100190 v1.0, 02.2021 | sanofi-aventis Norge AS
Professor Kohts vei 5-17, 1366 Lysaker, Norge | +47 67 10 71 00 | www.sanofi.no
www.praluent.no | Grafisk fremstilt av Sanofi

SANOFI

GODKJENT FOR Å REDUSERE KARDIOVASKULÆR RISIKO[1]

Praluent®
alirokumab

Praluent reduserer risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser* og er
DEN ENESTE PCSK9-HEMMEREN SOM ER ASSOSIERT MED EN REDUKSJON I DØD UANSETT ÅRSAK† [2,3,4,5]

[6] REFUSJONS-INDIKASJON (§ 3A)	Hyperkolesterolemi ved etablert aterosklerotisk sykdom** (sekundærprevensjon)	Familiær hyperkolesterolemi***	Hyperkolesterolemi hos pasienter som får eller er aktuelle for LDL-aferesebehandling
Diagnosekode	ICD-10: - 26	ICD-10: E78.0 / ICPC-2: T93	ICD-10: E78.0 / ICPC-2: T93
Vilkår	LDL-kolesterol ≥ 4 mmol/L under pågående behandling med maksimalt tolererbare doser av statin og/eller ezetimib	Gentest skal være utført. LDL-kolesterol ≥ 5 mmol/L under pågående behandling med maksimalt tolererbare doser av statin og/eller ezetimib	
Krav til tidligere behandling	***For brukere som ikke tåler statiner (statinintoleranse):*** Minst 3 forhåndsgodkjente statiner (ATC-kode C10AA) og ezetimib. Rosuvavastin eller atorvastatin i laveste dose skal være forsøkt. ***For brukere som tåler statiner:*** Rosuvastatin (ATC-kode C10AA07) eller atorvastatin (ATC-kode C10AA05) i høyeste tolererbare dose i kombinasjon med ezetimib (ATC-kode C10AX09). *Ved kontraindikasjoner, jf. punkt 4.3 i SPC, mot statiner skal ezetimib være forsøkt.*		
SPESIALISTKRAV	Søknad fra spesialist i indremedisin, spesialist i nevrologi, spesialist i barnesykdommer eller fra lege ved tilsvarende sykehusavdeling.		

Grafisk fremstilt av Sanofi

*Definert som død av koronar hjertesykdom, Ikke-dødelig hjerteinfarkt, dødelig eller ikke-dødelig iskemisk hjerneslag, ustabil angina som krever sykehusinnleggelse. Dataene er vist i Odyssey Outcomes studien gjort på pasienter med ACS på maksimalt tolerert dose statin og /eller annen lipidsenkende behandling (inkludert 2,6 mnd etter ACS) † Nominell statistisk signifikant etter hierarkisk testing (HR= 0,85, 95% CI:0,73-0,98) **Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon): Akutt koronarsykdom (hjerteinfarkt, ustabil angina med sykehusinnleggelse), Koronar- eller annen arteriell revaskularisering, angina pectoris, iskemisk hjerneslag, symptomatisk perifer arteriell sykdom ***Praluent(alirocumab) er ikke markedsført ved indikasjonen homozygot familiær hyperkolesterolemi. Helfo kan derfor ikke innvilge stønad til Praluent Ref: 1. Praluent SPC 05.12.2019 pkt 4.1 2. Praluent SPC 05.12.2019 pkt 5.1 3. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107 4. Steg PG; Szarek M, Bhatt DL et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes: An Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. Circulation. 2019 Jul 9;140(2):103-112. 5. Repatha SPC 29.10.2020 pkt 5.1 6. Helfo. Individuell stønad til kolesterol-senkendelegemidler(PCSK9-hemmere) https://www.helfo.no/regelverk-og-takster/blaresept-ordningen-forhandsgodkjent-og-individuell-stonad/blaresept-og-individuell-stonad/individuell-stonad-til-kolesterol-senkende-legemidler-pcsk9-hemmere/individuell-stonad-til-kolesterol-senkende-legemidler-pcsk9-hemmere (19.02.2021)

SANOFI

Nye genetiske assosiasjoner ved autoimmun Addisons sykdom

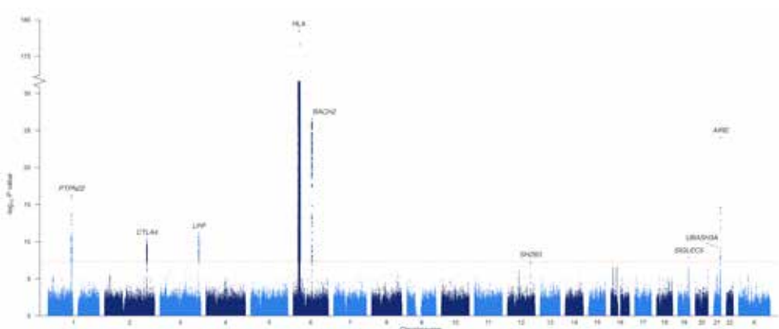
Forskere fra Universitetet i Bergen og Karolinska Institutet har identifisert nye genetiske assosiasjoner ved autoimmun Addisons sykdom (AAD), en tilstand der kroppens immunsystem ødelegger binyrebarken, noe som fører til en livstruende hormonell mangel på kortisol og aldosteron. Resultatene peker på endringer i sentral immunologisk toleranse som årsak til autoimmunitet mot binyrebarken.

Ellen Christine Røyrvik[1,2] og Eystein S. Husebye[1,2,3]
[1]Klinisk institutt 2 og [2]K.G. Jebsen-senter for autoimmune sykdommer, Universitetet i Bergen; [3]Medisinsk klinikk, Haukeland Universitetssykehus.

Ellen Christine Røyrvik

Eystein S. Husebye

Selv om forekomsten av autoimmun Addisons sykdom i Norge er blant de høyest rapporterte i verden, er den sjelden. Data fra Register for organ-spesifikke autoimmune sykdommer (ROAS, *www.haukeland.no/roas*) gir en prevalens på om lag 20 per 100 000 og en insidens på 5 per million år (*www.kvalitetsregistre.no*). Før nå har man ikke lykkes i å samle et tilstrekkelig antall pasienter til å gjøre genetiske undersøkelser i stor skala. Ved å benytte nasjonale registre i Norge og Sverige har vi aggregert en såpass stor pasientgruppe at det har vært mulig å gjennomføre en genom-vid assosiasjonsstudie, en såkalt GWAS. Ved en slik undersøkelse ser en etter om genvarianter (enkeltbasevariasjoner) har signifikant forskjellig frekvens mellom pasienter og kontroller og prøver å identifisere hvilke gener som er involvert. I en artikkel som nylig ble publisert i Nature Communications (1) rapporterte forskerteamene fra Universitetet i Bergen og Karolinska Institutet ti uavhengige risikoalleler for AAD ved ni forskjellige genlokalisasjoner (loci), basert på 1223 21-hydroksylase autoantistoff-positive AAD-pasienter og 4097 kontroller. Noen av assosiasjonene var kjent fra før og ligner assosiasjonene en har funnet i andre autoimmune hormonsykdommer blant annet *HLA, BACH2, PTPN22 og CTLA4*. Andre loci var nye, blant annet *AIRE, LPP, SH2B3, SIGLEC5 og UBASH3A* (Figur 1). Til sammen kan funnene i GWAS-studien forklare om lag 40 prosent av arveligheten ved autoimmun Addisons sykdom, en oppsiktsvekkende høy prosentandel i GWAS-sammenheng.



Figur 1. Manhattan-plott av resultatene av den genomvide assosiasjonsstudien med 1223 pasienter med autoimmun Addisons sykdom og 4097 kontroller. $-\log_{10}$ P-verdiene fra logistisk regresjon på y-aksen er plottet mot den fysiske kromosomposisjonen på x-aksen for alle enkeltnukleotidpolymorfismene. Navnene angir de prioriterte eller nærmeste genene til assosiasjonene. Den prikkete røde linjen markerer det genom-omfattende signifikansnivået ($P \leq 5\ 10^{-8}$). Y-aksen er avbrudt for å inkludere den øverste SNP'en i HLA-regionen. Gjengitt med tillatelse fra Nat Commun. 2021 Feb 11;12(1):959. doi: 10.1038/s41467-021-21015-8.

Av spesiell interesse var en sterk tilknytning til to protein-kodende endringer i autoimmun regulator-genet *(AIRE)*. Den sterkeste assosiasjonen var til en kodende variant som endrer aminosyren i posisjon 471 fra en arginin til en cystein (p.R471C). Dette introduserer en ekstra cystein i sink-finger-motivet til det andre PHD-domenet i proteinet (Figur 2), noe som tenkelig kan endre funksjonen til *AIRE*. Mutasjoner i AIRE er ellers kjent for å forårsake autoimmun polyendokrint syndrom type-1 (APS-1), en sykdom der organ-spesifikk autoimmunitet typisk debuterer i barnealder og rammer mange organer. Binyrebarksvikt er sammen med hypoparathyreoidisme og kronisk mukokutan kandidose en av tre hovedkomponenter ved denne sykdommen (2).

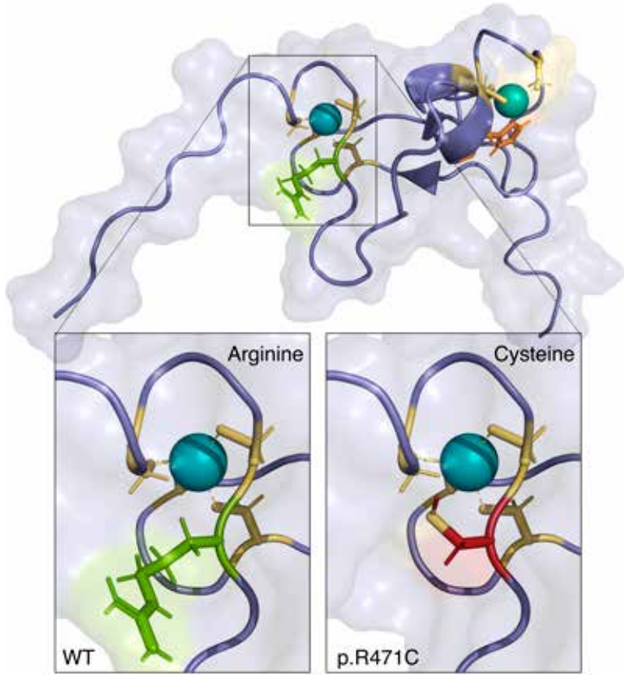
AIRE er en transkripsjonsregulator uttrykt i de medullære epitelcellene i tymus. Der spiller AIRE en nøkkelrolle i utformingen av T-celle-repertoaret ved fasilitere ekspresjon av organ-spesifikke proteiner, som vanligvis ikke finnes i tymus. T-celler under utvikling som gjenkjenner egne proteiner går enten i apoptose eller omdannes til regulatoriske T celler. Om AIRE ikke uttrykkes eller fungerer optimalt unnslipper autoreaktive T-celler til periferien der de senere kan forårsake organ-spesifikk autoimmun sykdom.

Hvordan den Addison-assosierte varianten R471C påvirker funksjonen til AIRE er foreløpig ikke kjent, men det er rimelig å anta at AIREs funksjonelle kapasitet er redusert til en viss grad. Siden allelfrekvensen* til R471C er 1,5-2,0% i befolkningen generelt (kontra 6.5% i AAD-pasienter), må effekten være liten sammenlignet med mutasjonene som forårsaker klassisk APS-1.

Den klart kraftigste genetiske assosiasjonen ved Addisons sykdom er knyttet til HLA, dominert av HLA klasse II, men også med klare assosiasjoner til HLA klasse I. HLA klasse II presenterer antigener på for eksempel antigen-presenterende celler, og kombinasjonen av DR3-DQ2 og DR4-DQ8 gir omtrent 30 ganger økt risiko for autoimmun Addisons sykdom.

Andre assosiasjoner som ble funnet i GWAS inkluderer immunkontroll-proteinet CTLA4, som modulerer ko-stimuleringen som kreves for T-celleaktivering. Omsetningen av T-celle-antigenreseptorkomplekset er regulert av UBASH3A, et annet risikolokus identifisert i studien. SH2B3 som man antar forklarer ATXN2/SH2B3-assosiasjonen ved autoimmun sykdom, er en hemmer av signalkaskader i lymfocytter. Risikolokuset LPP inneholder mikroRNAet miR-28, som ser ut til å være involvert i posttranskripsjonsregulering av PD1, en annen modulerer av ko-stimulering ved T celleaktivering. Interessant nok er det rapportert flere tilfeller av autoimmun Addisons sykdom med 21-hydroksylase autoantistoffer utløst av PD1-hemmere.

Hva er implikasjonene for pasienter og leger som behandler AAD-pasienter? Funnene i GWAS peker på avvik i sentral immunologisk toleranseutvikling og T cellefunksjon. Dette er viktig for å kunne utvikle behandling som kan stoppe den autoimmune destruksjonen av binyrebarken. Flere nylig publiserte studier viser at opptil 30% av pasientene med autoimmun Addisons sykdom beholder en viss evne til kortisol og aldosteronproduksjon (3). Rituximab-behandling som retter seg mot B-celler har hatt begrenset effekt gitt ved diagnosetidspunktet (4). GWAS-resultatene indikerer at et medikament som modulerer T-celler kan være mer effektivt. Videre bør den nye kunnskapen om genetiske assosiasjoner gjøre det mulig for oss å utvikle bedre diagnostiske verktøy for å forutsi utvikling av autoimmun Addisons sykdom.



Figur 2. Plasseringen og konsekvensene av kodingsendringen p.R471C i PHD2-domenet til AIRE. Tilleggsladningen fra cysteinresten (rød) er i nærheten av sinkionene (blågrønn). Arginin er markert i grønt, histidin i oransje og wildtype (WT) cysteiner i gult. Gjengitt med tillatelse fra Nat Commun. 2021 Feb 11;12(1):959. doi: 10.1038/s41467-021-21015-8.

Til slutt må det nevnes at studien ikke hadde vært mulig uten en utrettelig innsatts fra kollegaer i hele Norge og Sverige. De nasjonale nettverkene har vært avgjørende for rekruttering og klinisk karakterisering av pasientene. Fordelen med å være små land er store – vi kan samle nasjonale representative kohorter og velkarakteriserte pasienter, noe som er avgjørende for resultatene i slike studier.

**allelfrekvens er den relative frekvensen av et allel (eller genvariant) i et spesifikt lokus i en populasjon (uttrykt som prosentverdi eller fraksjon).*

Referanser:

1. Eriksson D, Royrvik EC, Aranda-Guillen M, Berger AH, Landegren N, Artaza H, Hallgren A, Grytaas MA, Strom S, Bratland E, Botusan IR, Oftedal BE, Breivik L, Vaudel M, Helgeland O, Falorni A, Jorgensen AP, Hulting AL, Svartberg J, Ekwall O, Fougner KJ, Wahlberg J, Nedrebo BG, Dahlqvist P, Norwegian Addison Registry Study G, Swedish Addison Registry Study G, Knappskog PM, Wolff ASB, Bensing S, Johansson S, Kampe O, Husebye ES. GWAS for autoimmune Addison's disease identifies multiple risk loci and highlights AIRE in disease susceptibility. Nature communications. 2021;12(1):959.
2. Husebye ES, Anderson MS, Kampe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. N Engl J Med. 2018;378(12):1132-1141.
3. Saevik AB, Akerman AK, Methlie P, Quinkler M, Jorgensen AP, Hoybye C, Debowska AJ, Nedrebo BG, Dahle AL, Carlsen S, Tomkowicz A, Sollid ST, Nermoen I, Gronning K, Dahlqvist P, Grimnes G, Skov J, Finnes T, Valland SF, Wahlberg J, Holte SE, Simunkova K, Kampe O, Husebye ES, Bensing S, Oksnes M. Residual Corticosteroid Production in Autoimmune Addison Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(7).
4. Napier C, Gan EH, Mitchell AL, Gilligan LC, Rees DA, Moran C, Chatterjee K, Vaidya B, James RA, Mamoojee Y, Ashwell S, Arlt W, Pearce SHS. Residual Adrenal Function in Autoimmune Addison's Disease-Effect of Dual Therapy With Rituximab and Depot Tetracosactide. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(4).

NYHET! REFUSJON FRA 15.05.21[#4]

forxiga (dapagliflozin)

FORXIGA® (dapagliflozin)

eneste SGLT2-hemmer med indikasjon og refusjon for behandling av

HJERTESVIKT[#¤1,4]

Reduserer
CV DØD + HF FORVERRING[^2]
26% RRR, 4,9% ARR, NNT = 21 p <0.001*

Reduserer
CV DØD[2]
18% RRR, 1.9% ARR, NNT = 53 p = 0.029**

Reduserer
TOTAL MORTALITET[2]
17% RRR, 2.3% ARR, NNT = 43 p = 0.022**

Resultater fra DAPA-HF, Forxiga på toppen av standardbehandling vs. placebo hos pasienter i NYHA II-IV med redusert EF.
* Primært endepunkt. ** Sekundært endepunkt, nominell signifikans.

Forxiga 10 mg refunderes uavhengig av bakgrunnsbehandling og diabetes type 2 status ved dokumentert EF ≤ 40%[#4]

Forxiga ble gitt sammen med standard hjertesviktbehandling i DAPA-HF-studien.

1 **10 mg x 1 daglig – ingen titrering – initieres ved GFR ≥ 30 ml/min[3]**

NO-7373-02-21-FO

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

#Refusjonsberettiget bruk[4]:
Behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med ejeksjonsfraksjon (EF) ≤ enn 40 % bestemt ved ekkokardiografi, angiografi, myokardscintigrafi, computertomografi (CT) eller magnettomografi (MR).

Refusjonskoder: Reseptgruppe C

ICPC		ICD	
K77	Hjertesvikt	I50	Hjertesvikt

Viktig sikkerhetsinformasjon (utvalg)[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 10mg er ikke anbefalt for pasienter med nyresvikt (GFR < 30 ml/min), leversvikt, gravide, ammende, T1D, eller til pasienter med økt risiko for diabetisk ketoacidose. Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon er anbefalt startdose 5 mg.

Volumdeplesjon/hypotensjon: forsiktighet bør utvises der Forxiga-indusert blodtrykksfall kan utgjøre risiko. Begrenset erfaring med Forxiga i NYHA-klasse IV. Hos pasienter behandlet med FORXIGA for både hjertesvikt og T2D bør ytterligere glukosesenkende behandling vurderes hvis GFR faller vedvarende under 45 ml/min.

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

Pakninger og priser 10 mg: **28 stk.** 1 (blister) kr 450. **98 stk.** 1 (blister) kr 1432,30.

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

^sykehusinnleggelse eller hasteundersøkelse for hjertesvikt. Hasteundersøkelse ble definert som en akutt, ikke-planlagt vurdering av en lege, f.eks. ved et akuttmottak, og som krever behandling for forverring av hjertesvikt (annet enn en økning av orale diuretika)
NNT = antall man må behandle i 18 mnd. for å unngå en hendelse. DAPA-HF studien inkluderte 4744 pasienter med symptomatisk kronisk hjertesvikt (NYHA klasse II-IV) med og uten type 2-diabetes, hvor pasientene stod på standard behandling for hjertesvikt og ble randomisert til Forxiga 10 mg eller placebo.[2]

Ref: 1. FORXIGA, godkjent preparatomtale 06.04.2021 pkt. 4.1 **2.** FORXIGA, godkjent preparatomtale 06.04.2021 pkt. 5.1
3. FORXIGA, godkjent preparatomtale 06.04.2021 pkt. 4.2, 4.4, 4.8 **4.** www.felleskatalogen.no (09.06.21)

AstraZeneca

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

Norsk hjertestansregister
Hvem er vi og hvilke data har vi?

Norsk hjertestansregister er et register over personer i Norge som har fått hjerte- og lungeredning (HLR). Registeret er et kvalitetsregister og skal brukes til å overvåke og forbedre behandlingen som gis til hjertestanspasienter.

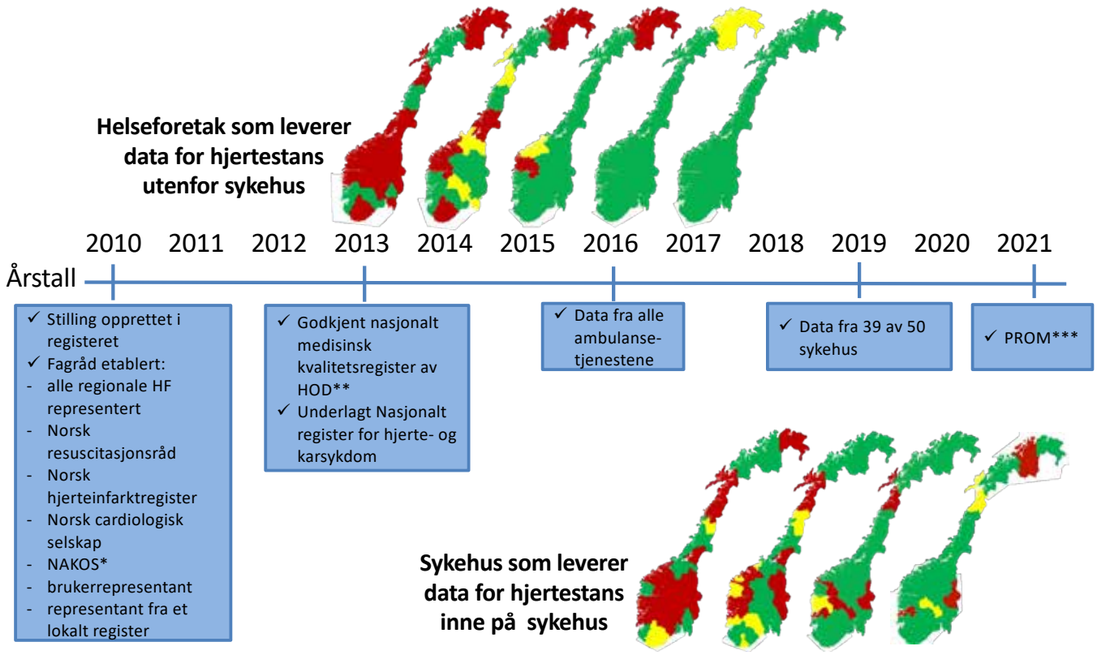
Ingvild B. M. Tjelmeland[1,2], registerleder, Gunhild M. Gjerset[1], spesialkonsulent, Jo Kramer-Johansen[1,2], fagansvarlig
[1]Norsk hjertestansregister, Nasjonal kompetansetjeneste for prehospital akuttmedisin (NAKOS), Oslo universitetssykehus (OUS)
[2]Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Ingvild B. M. Tjelmeland

Bakgrunn
Plutselig uventet hjertestans er en fryktet komplikasjon til akutt hjertesykdom, men kan også forårsakes av andre potensielt reversible tilstander. Det er fortsatt mye vi ikke forstår av årsakssammenhenger og hva som er den mest effektive behandlingen. Norsk hjertestansregister er et nasjonalt medisinsk kvalitetsregister over personer i Norge som er forsøkt gjenopplivet (tabell 1).

Formålet med registeret er å følge forekomst i befolkningen, monitorere kvaliteten på helsehjelpen til personer som rammes av hjertestans utenfor og inne på sykehus, samt å bidra til en forbedring i behandling for denne pasientgruppen. Dette kan oppnås ved at data i registeret benyttes til kvalitetsforbedring og forskning relatert til diagnostisering og behandling.

Et nasjonalt kvalitetsregister – historien bak
I 2010 ble et fagråd etablert, og registeret ble godkjent som nasjonalt medisinsk kvalitetsregister av Helse- og omsorgsdepartementet i 2013. Registeret ble samtidig underlagt Nasjonalt register for hjerte- og karsykdom, og har fritak fra samtykke (figur 1). Oslo universitetssykehus HF (OUF) drifter registeret, og Folkehelseinstituttet er databehandlingsansvarlig. Personvern og informasjonssikkerhet blir ivaretatt gjennom databehandleravtaler, og ved at registreringsløsninger tas hånd om av norsk helsenett og medisinsk registersystem (MRS) [1].



Figur 1. Etablering og utvikling av Norsk hjertestansregister Forklaring til kartene: Grønn indikerer at data leveres til Norsk hjertestansregister hele året, gul indikerer deler av året og rød indikerer at det ikke leveres data. *NAKOS: Nasjonalt kompetansetjeneste for prehospital akuttmedisin **HOD: Helse- og omsorgsdepartementet ***PROM: Pasientrapporterte utfallsmål.

Tabell 1: Inklusjonskriterier i Norsk hjertestansregister

Hvem skal registreres i Norsk hjertestansregister?	
Alle personer i Norge som er forsøkt gjenopplivet, uavhengig av sted for hjertestans eller antatt årsak til hjertestans.	**Unntak:** Nyfødte som gjenopplives i forbindelse med fødsel. Pasienter som påføres (planlagt) hjertestans som del av behandling. (For eksempel bruk av hjerte-lungemaskin ved åpen hjerte-kirurgi, eller påført VF ved testing av ICD) **Tillegg:** Utenfor sykehus skal også alle som ambulansen rykker ut til og som er livløse, inkluderes uavhengig om behandlingen startes eller ikke.
En person med hjertestans er • bevisstløs person og puster ikke normalt og • tilstedeværende eller helsepersonell vurderer at personen har behov for hjerte- og lungeredning (HLR)	
Norsk hjertestansregister er et gjenoppliv-ningsregister. Registrering skjer uten krav om samtykke.	

Innrapportering av data
Alle helseforetak er pliktige til å levere data i elektronisk format til Norsk hjertestansregister. Dette gjelder både for hjertestans utenfor sykehus og hjertestans inne på sykehus. Hvert foretak bør sette av tilstrekkelig med personellressurser. Det er viktig at de aktuelle personene er engasjerte og interesserte i fagområdet, og vi anbefaler at funksjonen legges til personer som allerede er involvert i foretakets HLR-arbeid, f.eks. HLR-koordinator eller instruktør/hovedinstruktør. Det er for tiden 94 aktive personer som registrerer data tilknyttet Norsk hjertestansregister. De som registrerer data, får en standard opplæring, oppfølging og årlig obligatorisk samling i regi av registeret for å sikre lik forståelse av datavariabler og datadefinisjoner. Datasett og definisjoner tar utgangspunkt i internasjonal konsensus; "Utsteinmalen". For hjertestans inne på sykehus ble denne siste gang oppdatert i 2019 [2].

Hjertestans i Norge - tall fra 2019
Norsk hjertestansregister leverer årlig rapport basert på data lagt inn i registeret. Årsrapporten legges ut på Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre (*www.kvalitetsregistre.no*) og gir innsikt i hva registeret samler inn av data, og hva de ulike sykehus har av resultater. Alle årsrapportene fra registeret kan finnes *på: www.kvalitetsregistre.no/register/hjerte-og-karsykdommer/norsk-hjertestansregister.*

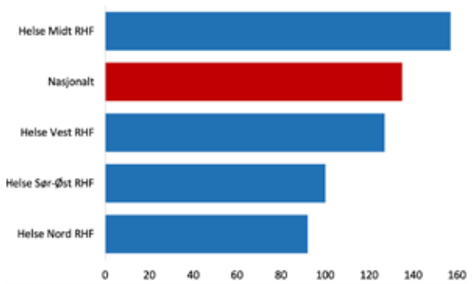
Hjertestans inne på sykehus
I 2019 ble det rapportert inn totalt 1002 hendelser hos 919 pasienter fra 39 sykehus. På landsbasis ble det registrert 135 hendelser per 1000 senger i gjennomsnitt. Det er stor variasjon mellom sykehus, fra 22 til 195. Se forekomst per 1000 sengeplasser fordelt på regionale helseforetak i figur 2.

Det er fortsatt noen sykehus som ikke rapporterer data, og flere sykehus arbeider med å etablere gode rutiner for å finne alle pasienter som er forsøkt gjenopplivet. I figur 1 er sykehus som leverer data for deler av året merket med gult og sykehus som ikke leverer data merket med rødt.

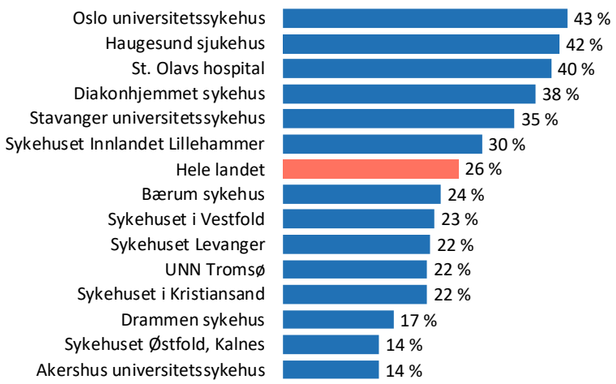
Blant de som fikk hjertestans inne på sykehus, var de fleste hendelsene på avdelinger i sykehuset hvor pasientene er under kontinuerlig overvåking og oppfølging (56 %). I de fleste tilfeller er det helsepersonell (84 %) som observerer hjertestanshendelsen inne på sykehus. Andel som overlever mer enn 20 minutter, er 53 % for hele landet. Overlevelse til 30 dager var i gjennomsnitt 26 %, varierende fra 14 % til 43 % (figur 3). Fra andres forskning vet vi at kvalitet på beredskap og behandling gir bedre overlevelse. Våre resultater vil på sikt gi nyttig innsikt om hva som påvirker overlevelse i norske sykehus.

Uthenting av data lokalt
Sykehus som registrerer hjertestans, kan ta ut egne rapporter og rådata for videre analyser lokalt. Slik kan de som registrerer data, få noe igjen for arbeidet ved å enkelt kunne hente data til bruk i lokalt kvalitetsforbedringsarbeid. Dette er noe Norsk hjertestansregister gjerne bistår med. Det er for tiden svært få prosjekter som bruker data for hjertestans inne på sykehus, men det pågår flere kvalitetsforbedringsprosjekter relatert til hjertestans utenfor sykehus.

Hjertestans utenfor sykehus
Hjertestans utenfor sykehus er mye brukt som indikatortilstand for kvalitet på akuttmedisinske tjenester utenfor sykehus. Overlevelse er avhengig av kunnskap, ferdigheter og beredskap hos publikum,



Figur 2. Pasienter som fikk hjertestans og ble forsøkt gjenopplivet på sykehus i 2019. Forekomst per 1000 sengeplasser fordelt på regionale helseforetak (RHF).



Figur 3. Andel pasienter som overlever 30 dager etter hjertestans inne på sykehus (n=919). Sykehus med mindre enn 4 overlevere vises ikke i figuren. I hele landet er det eksakte tallet for sykehus med under 5 pasienter medregnet.

Figur 4. Nøkkeltall fra Norsk hjertestansregister i 2019.

i medisinsk nødmeldetjeneste, ambulansetjeneste og i sykehus. Hovedresultater fra 2019 utenfor sykehus er presentert i figur 4. Andel som får HLR av tilstedeværende, og andel og forekomst som får tilbake egen hjerterytme, publiseres som nasjonale kvalitetsindikatorer på Helsedirektoratets nettsider hvert *tertial*. Forekomst av pasienter som får tilbake egen hjerterytme per 100.000 innbyggere kan variere fra tertial til tertial, men har i gjennomsnitt vært stabilt de siste årene (figur 5).

Vi publiserte nylig resultatene fra de 6 første årene med data for hjertestans utenfor sykehus. Artikkelen inneholder også informasjon om oppbygging og utvikling av Norsk hjertestansregister [3].

Et kvalitetsforbedringsprosjekt så på hjertestans utenfor sykehus og innføring av at selekterte pasienter transporteres inn til sykehus med pågående HLR med tanke på videre behandling med hjertelungemaskin (ECMO) [4]. I 2016 ble det organisert et tilbud for ECMO resuscitering for pasienter med refraktær hjertestans av antatt kardial årsak. Norsk hjertestansregister utleverte data for hjertestans utenfor sykehus i Oslo og Akershus for perioden 2014-2019 for å evaluere denne behandlingen. Man sammenlignet antall som overlevde mer enn 20 minutter, minst 30 dager og nevrologisk status hos overleverne i sammenliknbare grupper før (2014-2015) og etter (2016-2019) innføringen av ny ECMO protokoll. Konklusjonen var ingen forskjell i overlevelse hos pasienter med refraktær hjertestans utenfor sykehus før og etter innføring av ny protokoll.

Hvorfor er hjertestansdata viktig å samle inn?

Resultater fra helseregistre bør brukes mer for å styrke kvaliteten i helsetjenesten. Det jobbes stadig med å øke registrenes datakvalitet og styrke arbeidet med klinisk kvalitetsforbedring i sykehusene. Data som samles inn om hjertestans, er interessante fordi det er en indikator på hvordan det samlede tiltaks- og behandlingsapparatet for hjertestans fungerer, både utenfor og inne på

> Data om hjertestans er en indikator på hvordan det samlede apparatet for hjertestans fungerer

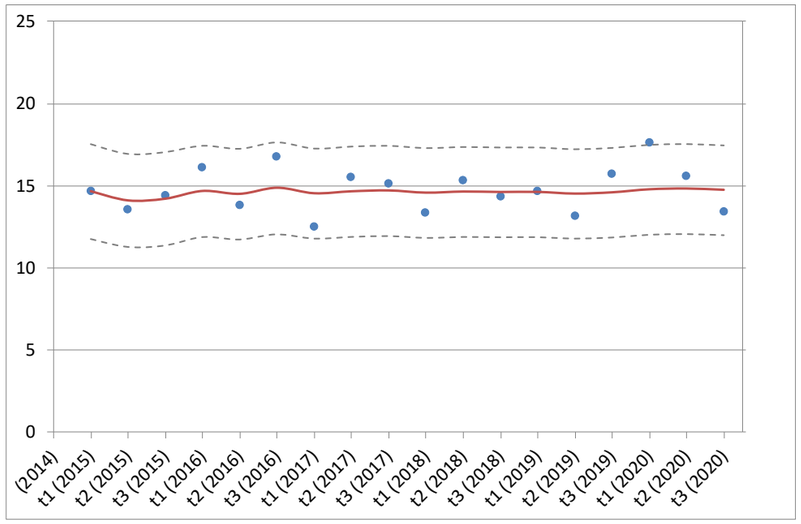
sykehus. Både insidensmål, prosessmål og resultatmål er interessante som kvalitetsindikatorer for foretakenes virksomhet. Sammenligning av resultater og prosesser mellom tjenester er med på å stimulere til forbedringsarbeid som kommer pasientene til gode.

Oppstart PROM

Alle nasjonale kvalitetsregistre skal samle inn data om pasientrapporterte utfallsmål (PROM). Registeret startet utsendingen i februar 2021, og pasienter mottar et spørreskjema om hvordan de har det nå i etterkant av sin hjertestans. Spørreskjema er de generiske skjemaene EQ-5D og RAND-36, med spørsmål om fysisk og psykisk helse, funksjonsevne og livskvalitet. PROM vil være nyttig for å få systematisk kunnskap om selvrapportert helse og livskvalitet i denne pasientgruppen. Videre vil det være mulig å se på sammenhengen mellom ulike behandlinger og selvrapportert helse, gjøre helseøkonomiske analyser og eventuelt vurdere tiltak til de undergrupper som scorer lavt på livskvalitet i etterkant av hjertestans.

Konklusjon

Norsk hjertestansregister er et gjenopplivningsregister som er unikt i verden som det første lovpålagte hjertestansregisteret. Både hjertestans inne på sykehus og utenfor skal registreres, og fra oppstarten i 2013 har nå de fleste sykehus kommet godt i gang med datainnsamling. Komplette og valide data som kan presenteres tilbake til sykehusene med høy aktualitet, er første steg for å øke bruken av registeret til kvalitetsforbedring og forskning.



Figur 5. Forekomst av pasienter som er ambulansebehandlede og som får tilbake egen hjerterytme per 100.000 innbyggere. Blå prikker er forekomst av ROSC, rød linje er forventet forekomst og grå stiplede linjer er ± 3 standardavvik. ROSC – return of spontanious circulation. t1 – januar til og med april, t2 – mai til og med august, t3 – september til og med desember.

Referanser:

[1] Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser (Personal Health Data Filing System Act). In: Helse- og omsorgsdepartementet, editor. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet,; 2014.

[2] Nolan JP, Berg RA, Andersen LW, Bhanji F, Chan PS, Donnino MW, et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Template for In-Hospital Cardiac Arrest: A Consensus Report From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia). Resuscitation. 2019;144:166-77.

[3] Tjelmeland IBM, Alm-Kruse K, Andersson LJ, Bratland S, Hafstad AK, Haug B, et al. Cardiac arrest as a reportable condition: a cohort study of the first 6 years of the Norwegian out-of-hospital cardiac arrest registry. BMJ Open. 2020;10:e038133.

[4] Alm-Kruse K, Sorensen G, Osbakk SA, Sunde K, Bendz B, Andersen GO, et al. Outcome in refractory out-of-hospital cardiac arrest before and after implementation of an ECPR protocol. Resuscitation. 2021.

HVA KAN DU FORVENTE?

Den første[1]
Første godkjente BCL-2-hemmeren til behandling av AML. Hemming av BCL-2 fører til apoptose.

Rask respons[2]
Median tid til første respons var 1,3 mnd. (95 % KI: 0,6-9,9) for VENCLYXTO+ azacitidin (aza) vs. 2,8 mnd. (95 % KI: 0,8-13,2) for placebo+aza.

Lengre levetid[2]
Median totaloverlevelse (OS) var 14,7 mnd. (95 % KI: 11,9-18,7) for VENCLYXTO+aza vs. 9,6 mnd. for placebo+aza (95 % KI: 7,4-12,7).

Utvalgt produkt- og sikkerhetsinformasjon for VENCLYXTO[3]

Sikkerhetsinformasjon

Kontraindikasjoner: Samtidig bruk av preparater som inneholder johannesurt. Overfølsomhet overfor virkestoffet eller hjelpestoffene. **Interaksjoner:** Samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere øker eksponeringen av VENCLYXTO og kan øke risikoen for tumorlysesyndrom og andre toksisiteter. For informasjon om dosejustering, se preparatomtalen. **Tumorlysesyndrom:** Det er risiko for tumorlysesyndrom ved oppstart og under dosetitreringsfasen. For informasjon om profylakse og monitorering, se preparatomtalen. **Nøytropeni:** Hos pasienter med AML er nøytropeni vanlig før oppstart av behandlingen. Nøytrofiltallet kan reduseres ytterligere ved bruk av VENCLYXTO i kombinasjon med hypometylerende legemiddel. Fullstendig blodtelling bør utføres gjennom hele behandlingsperioden. **Infeksjoner:** Alvorlige infeksjoner, inkl. sepsis med dødelig utfall, er rapportert. Nøye overvåking kreves. **Vanligste bivirkninger (≥ 20 %):** Trombocytopeni, nøytropeni, febril nøytropeni, kvalme, diaré, oppkast, anemi, fatigue, pneumoni, hypokalemi og nedsatt appetitt (VENCLYXTO i kombinasjon med azacitidin).

Dosering

- Dosen økes gradvis over 3 dager til en daglig dose på 400 mg (dag 1: 100 mg, dag 2: 200 mg, dag 3: 400 mg). Deretter 400 mg daglig i påfølgende sykluser à 28 dager.
- Dosering kan avbrytes ved behov for håndtering av hematologisk toksisitet. Anbefalt dosejustering grunnet cytopenier avhenger av remisjonsstatus. For informasjon om dosering og kombinasjon med azacitidin eller decitabin, se preparatomtalen.
- Behandling med VENCLYXTO i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet observeres.

Pris og refusjon

Beslutning for AML fra Beslutningsforum avventes. Det er inngått en prisavtale med Sykehusinnkjøp HF (LIS anbud 2007 Onkologi). Pakninger og listepriser: 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. VENCLYXTO forskrives på H-resept.

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

Referanser: 1. VENCLYXTO SPC datert 19.05.2021, avsnitt 4.1. **2.** DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):617-629. **3.** VENCLYXTO SPC datert 19.05.2021, avsnitt 4.2, 4.3, 4.4 og 4.8.

©2021 AbbVie AS • Postboks 1 • 1330 Fornebu Tlf: 67 81 80 00 • Juni 2021

abbvie

NO-VNCAML-210001 v1.0 mai/2021. THAU

NYHET!

VENCLYXTO▼ ved akutt myelogen leukemi (AML)

INDIKASJON

VENCLYXTO i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) er indisert til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi.[1]

VENCLYXTO® ▼
venetoklaks tabletter

Indremedisin på Haraldsplass

Haraldsplass Diakonale Sykehus er et lite, men likevel stort sykehus i den nest største byen i Norge, Bergen. Vi er lokalsykehus for de ca. 145 000 menneskene som bor i Bergen sentrum, i de nordre bydelene, samt i Samnanger og Nordhordaland. Vi er derfor definert som et stort akuttsykehus i nasjonal sammenheng. Vi ligger godt plassert mellom byfjellene og like under Ulriken, ca. 5-10 minutters gange fra Haukeland Universitetssjukehus.

Kristin Eidsheim Sønnesyn, LIS i geriatri og stipendiat

Kristin Eidsheim Sønnesyn

Vi flyttet inn i nytt og fint sykehusbygg i 2018. De fleste pasientene har nydelig utsikt og fine rom og vi har oppgradert kontorarealet for legene i en egen fløy. Snart står det klar et nytt skopisenter. I skrivende stund er det faktisk lyst ut stillinger som baristaer for den nye kaffebaren i den nye kantina. Sykehusbygget har vunnet pris for arkitektonisk utforming og god funksjonalitet.

Det er rundt 1200 ansatte på Haraldsplass. Vi tilbyr spesialisthelsetjenester innen indremedisin, kirurgi, ortopedi og radiologi. Vi har regionsfunksjon innen lindrende behandling (Sunniva senter). I medisinsk avdeling jobber 8 LIS 1, 30 LIS 2 og 3 og 20 overleger. Det jobber spesialister i endokrinologi, kardiologi, hematologi, gastroenterologi, geriatri, akutt- og mottaksmedisin, revmatologi, nefrologi, infeksjonssykdommer, allmennmedisin, lungesykdommer og nevrologi her.

I akuttmottaket jobber Vestlandets første spesialist i akutt- og mottaksmedisin, Christer Lie. “Overlegetelefonen” er et tilbud hvor fastlegene kan ringe inn til overlege i mottak og konferere. På den måten sparer vi mange unødvendige innleggelser og får et godt samarbeid med fastlegene.

Vi har spesialkompetanse innen geriatri og det er bare Haraldsplass som har en geriatrisk avdeling i Bergen og omegn. Vi driver akuttgeriatisk post, tverrfaglig slagutredning og -behandling og tar imot elektive pasienter. På geriatrisk poliklinikk utreder vi pasienter med kognitive symptomer. Vi tar imot slagpasienter som er over 60 år som hører til i vår sektor. Ved behov for trombektomi, er Haukeland bare noen minutter unna. Det akutte slagbehandlingen har svært gode resultater på nasjonale kvalitetsindikatorer.

Som nyansatt på HDS får du en fadder og blir tildelt veileder. Det er positivt for arbeidsmiljøet at det er korte linjer og at vi spiser lunsj sammen på tvers av spesialitet og erfaring. Før satt vi stablet i et lite møterom og satt i praksis oppå hverandre, men nå har vi morgenmøtene i kantina. Det gjør dessverre at vi har mindre sosial kontakt og ikke blir så godt kjent som vi ble før. Vi satser på å ta det igjen når korona-tøylene løsnes. Til vanlig pleier vi å ha korøvelser på høsten før en stor julekonsert med legekoret “Cor insuff”. I fjor måtte det dessverre utgå, men det var flere koronavennlige tiltak. De aller fleste legene som jobber med pasientrettet arbeid er nå vaksinerte.

I forbindelse med Covid-19-epidemien ble vaktordningen omlagt i forvaktssjiktet. Fra å være 1 LIS2/3 og 1 LIS1 på natt, er det nå 2 LIS2/3 og 1 LIS1. Antall innleggelser i året

> “Sykehusbygget har vunnet pris for arkitektonisk utforming og funksjonalitet.

Cor insuff på åpningen av nytt sykehusbygg 23.10.2018.

har økt og vaktene er blitt travlere, så endringen har vært både til pasientenes og legenes fordel. Vi har daglig internundervisning på morgenmøtet og det er satt av tid til veiledning ca. 1 gang i måneden. I tillegg har de ulike fagområdene egne undervisningsmøter. Det er ukentlig stanssimulering, månedlig slagsimulering og kirurgisk klinikk driver en egen simulering som ofte krever samarbeid mellom avdelingene.

Det er stort fokus på fagutvikling og ny teknologi. For arbeidet med å redusere legemiddelrelaterte uønskede hendinger, vant vi Kvalitetsprisen 2020. Alle legene har hver sin iPhone, nå det er kun vakthavende lege som går med calling. Sykepleierne bruker mobile legemiddeltraller. Vi har jobbet med “Pasientens legemiddelliste”, et prosjekt med mål om at pasientene har én legemiddelliste som følger dem overalt. En arbeidsgruppe har direkte dialog med programmerere for at vi klinikere skal få mer brukervennlige dataverktøy i hverdagen. Det er også økende forskningsaktivitet, med særlig fokus på forskning innen geriatriske problemstillinger, men også innen gastroenterologi, palliasjon og hjerte- og karsykdommer.

Bergen er ikke kjent for godt vær, men i år har vi hatt gode skiforhold og ekte vinter. Etter mange år i byen, mener jeg at det er ingen andre steder hvor folk blir så glade når sola titter frem mellom regnbygene. Byen byr til vanlig på bra kulturarrangement, gode restauranter, nydelige turmuligheter, fine fjell - rett og slett “verdens fineste by”.

Utsikt fra Ulriken.

Leger på medisinsk avdeling under markering av innføring av piloten i Pasientens Legemiddelliste.

Høstmøte for Norsk indremedisinsk forening 2021
Hotell Bristol
21.-22. oktober 2021

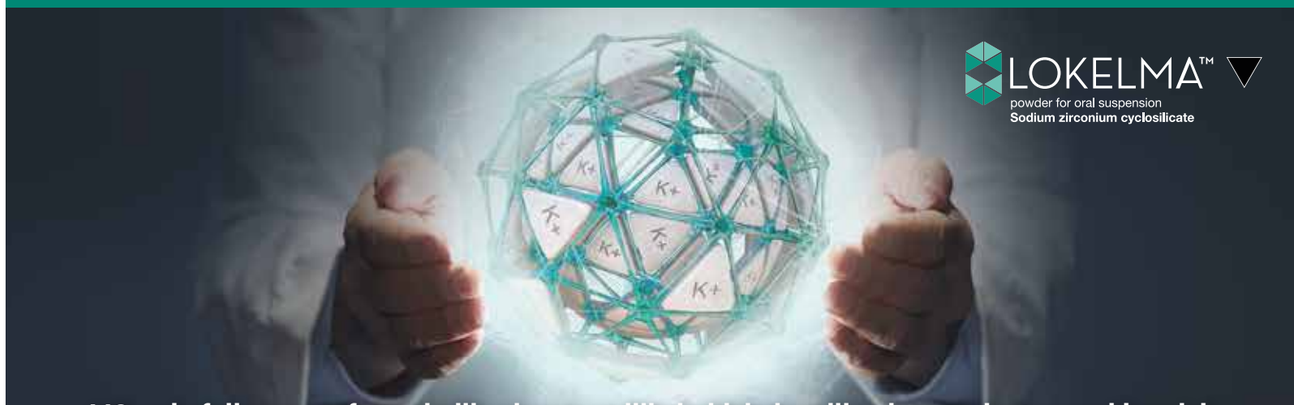
Begge dager kl 09:00 til 15:30, lunsj kl 11:30

Programinnhold:

- Den tverrfaglige pasient, med utgangspunkt i caser fra ulike spesialiteter
- Indremedisinens plass i det norske helsevesenet – «Noen som har bruk for en indremedisiner?»
- Utdeling av forskningspris, med prisforedrag
- Årsmøte, med valg

Detaljert program sendes ut i august. Ingen påmelding.

LOKELMA™ (Natriumzirkoniumsyklosilikat) FØRSTEVALG VED KRONISK NYRESYKDOM[1]



LIS-anbefalingen omfatter indikasjonen vedlikeholdsbehandling hos pasienter med kronisk nyresvikt som får hyperkalemi pga. behandling med hemmere av renin-angiotensinsystemet.

Avtalen gjelder for perioden 01.11.2020 til 31.05.2022.

For legemidlene under skal denne rangeringen legges til grunn for de ulike doseringene:

Rangering	Legemiddel	Dosering
1. valg	**Lokelma (AstraZeneca)** [Natriumzirkoniumsyklosilikat]	**5 g daglig**
2. valg	Veltassa (Vifor) / [Patiromersorbitekskalsium]	8,4 g daglig / 16,8 g daglig
3. valg	Lokelma (AstraZeneca) [Natriumzirkoniumsyklosilikat]	10 g daglig

Der det foreligger en rangering, skal førstevalg benyttes i oppstart og medisinsk begrunnet endring av behandling. Dersom førstevalg ikke kan brukes av medisinske årsaker, skal det begrunnes i pasientens journal. I korrigerigsfasen står man fritt til å anvende 10g 3 ganger daglig, for deretter å følge vedlikeholdsdoseringen ved normokalemi.

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON
INDIKASJON[2]: Lokelma er indisert til behandling av hyperkalemi hos voksne pasienter over 18 år. **DOSERING[3]: Korrigeringsfase** - for å senke høyt kaliumnivå til normalt nivå: Anbefalt dose er 10 g x 3 daglig. Når normokalemi er oppnådd bør vedlikeholdsdoseringen følges. Normokalemi kan typisk oppnås innen 24 til 48 timer. **Vedlikeholdsdose** - for å holde kaliumnivået innenfor normalt område etter det har blitt senket: Når normokalemi er oppnådd, skal laveste effektive dose Lokelma fastsettes for å forhindre tilbakevendende hyperkalemi. Anbefalt dose er 5 g én gang daglig. Vedlikeholdsdosen bør ikke overskride 10 g én gang daglig. **ADMINISTRERING[3]:** Til oral bruk. Tas med eller uten mat. Ved glemt dose, skal neste dose tas til planlagt tid. **BIVIRKNINGER[4]:** De vanligste bivirkningene er hypokalemi (4,1%) og ødemrelaterte hendelser (5,7%) **INTERAKSJONER[5]:** Lokelma bør administreres minst 2 timer før eller 2 timer etter orale legemidler med klinisk betydningsfull gastrisk pH-avhengig biotilgjengelighet. **FORSIKTIGHETSREGLER[6]:** Serum-kalium bør monitoreres ved klinisk indikasjon også etter at det gjøres endringer av legemidler som påvirker serum-kaliumkonsentrasjonen (f.eks. hemmere av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) eller diuretika) og etter at Lokelma-dosen er titrert. Hypokalemi kan observeres. Hos pasienter med alvorlig hypokalemi skal Lokelma seponeres og pasienten revurderes.

Refusjon[7]: Der det er utarbeidet nasjonale handlingsprogrammer/nasjonal faglig retningslinje og/eller anbefalinger fra RHF/LIS spesialistgruppe skal rekvirering gjøres i tråd med disse.

Vilkår:

216	Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist.
222	En blå resept kan ekspederes med H-resept som hjemmel hvis resepten er forskrevet før legemiddelet ble overført til H-reseptordningen

Pakninger og priser (per 12.05.20):

Navn	Form	Styrke	Pakning	Varenummer	Pris*	ATC kode
Lokelma	Pulver	5 g	30 stk. doseposer	503455	3264,20	V03AE10
Lokelma	Pulver	10 g	30 stk. doseposer	574511	6492,10	V03AE10

* Maks pris

For fullstendig informasjon om advarsler og forsiktighetsregler, les godkjent preparatomtale for Lokelma.

1. www.sykehusinnkjop.no **2.** LOKELMA, godkjent preparartomtale 28.04.2020 pkt. 4.1 **3.** LOKELMA, godkjent preparartomtale 28.04.2020 pkt. 4.2 **4.** LOKELMA, godkjent preparartomtale 28.04.2020 pkt 4.8. **5.** LOKELMA, godkjent preparartomtale 28.04.2020 pkt. 4.5 **6.** LOKELMA, godkjent preparartomtale 28.04.2020 pkt. 4.4 **7.** www.felleskatalogen.no

Sist endret: 12.05.2020, **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 28.04.2020**

NO-7372-02-2021-LO

LOKELMA™
powder for oral suspension
Sodium zirconium cyclosilicate

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

AstraZeneca

Indremedisiner med medietekke

Fra vårt ståsted er det interessant når indremedisinere er med å prege nyhetsbildet. I disse coronatider har vi vært godt representert. Av teamet som daglig holder det norske folk oppdatert på den siste utviklingen (Høie, Gulvaag, Stoltenberg, Nakstad og Madsen) er 2 av 5 indremedisinere. Espen Nakstad som både er jurist og indremedisiner forteller oss om hvordan vi skal forholde oss til pandemien på en enkel og forståelig måte. Steinar Madsen holder oss orientert om utviklingen når det gjelder vaksiner og all viktig informasjon rundt dette. Begge viser solide fagkunnskaper og har evne til å formidle dette på en god måte.

Av: Ole Kristian Furulund og Ragnar Madsen

Ole Kristian Furulund

Ragnar Madsen

Bakgrunn for intervju med Stein Madsen

På bakgrunn av Steinar Madsens bakgrunn som indremedisiner og mangeårige verv i Norsk indremedisinsk forening (NIF), tok vi kontakt med Steinar og takket han for hans innsats under Korona-epidemien. Han stilte seg positiv til å bli intervjuet av IM redaksjon og tok seg tid til å besvare våre mange spørsmål. Han har lenge vært Statens legemiddelverk sin mest frontede person, tilgjengelig for media døgnet rundt. Før pandemien hadde han gjerne seks-syv medie-henvendelser hver dag, og det siste året har det blitt langt flere. Vi starter med det første:

Hva var bakgrunnen for at du valgte å ta medisinstudiet?
- Det var vel først og fremst fordi det er et bredt fag med mange muligheter. Det passet også godt med min interesse for naturvitenskap og biologi. Jeg har aldri angret på valget!

Du er indremedisiner og kardiolog. Hvorfor valgte du å spesialisere deg i disse spesialitetene?
- Det var jo litt tilfeldighetenes spill. Det var flere medisinske spesialiteter som jeg var tiltalt av, blant annet indremedisin og kirurgi. Den første sykehusjobben jeg fikk var et vikariat på medisin på Bærum. Dermed var det gjort – jeg likte indremedisin. Fra Bærum gikk veien videre til Rikshospitalet for spesialisering i kardiologi.

Enorm utvikling

Du har i flere år engasjert deg for indremedisin i Norge, blant annet via styrearbeid i Norsk indremedisinsk forening. Hvilke tanker gjør du deg om indremedisinens utvikling i Norge hittil og hvilken rolle ser du for deg for faget i fremtiden?
- Indremedisinen har gjort enorme fremskritt de siste 30 årene, ledsaget av en kolossal økning av kunnskaps-mengden. Dette har medført stadig økende behov for subspesialisering. Det er vel riktig å si at ingen i dag kan ha oversikt over dette enorme fagfeltet. Vi ser hvordan utredningen av den enkelte pasient blir stadig mer avansert og omfattende. Epikrisene blir lengre og lengre. Noen ganger savner jeg mer poengterte vurderinger. Yngre indremedisinere trekker ofte frem den enorme mengden papirarbeid som det mest frustrerende i arbeidshverdagen.

Hvordan håper du indremedisin skal utvikle seg fremover?
- Jeg håper at indremedisinen og de nye spesialitetene vil tiltrekke seg mange interesserte og ivrige unge leger. Indremedisinen drives fremover av to forhold: Teknologi som omfatter nye diagnostiske og behandligsmessige metoder og nye legemidler. Vi trenger derfor leger som behersker teknologi og farmakologi. Det må være en viktig oppgave gjennom studiet og videre i spesialitetsutdanningen å gi yngre leger god utdanning på disse områdene. Samlet sett vil nok indremedisinen bestå som det største medisinske faget. På den annen side vil indremedisinen i stadig større grad bli preget av økende alder på pasientene og flere geriatriske problemstillinger.

Tilfreds med veivalget

Siden 2000 har du vært medisinsk fagdirektør i Statens legemiddelverk. Hva var avgjørende den gang for at du valgte å tre inn i denne stillingen?
- Det var det forhold at jeg i 1999 søkte Helse Sør-Øst om å få en deltidsstilling som avtalespesialist i indremedisin og hjertesykdommer. De lyste ut flere stillinger den gangen. Det var vanskelig å kombinere dette med full stilling med vakt på sykehuset. Så ble det ledig en stilling på Legemiddelverket som jeg søkte og fikk. Denne kombinasjonen mellom teori og praksis har vært vellykket for meg. Jeg var helt fra studiedagene vært interessert i farmakologi. På Legemiddelverket har jeg hatt et bredt arbeidsfelt som har vært inspirerende.

Hvilken betydning tenker du din indremedisinske erfaring har for ditt arbeid i
a) Statens legemiddelverk?
- Det har vært til stor nytte for meg, fordi det har gjort det lettere å sette arbeidet ved Legemiddelverket inn i en medisinsk og samfunnsmessig sammenheng. Som indremedisiner har man gjerne snappet opp litt, både her og der, fra alle de forskjellige spesialitetene, både innenfor, og utenfor indremedisin.

b) Som privatpraktiserende kardiolog?
- Erfaringen fra indremedisin er nyttig når det gjelder å vurdere pasientens totale tilstand. Selv om min praksis er konsentrert om kardiologiske metoder – først og fremst ekko-kardiografi.

Steinar Madsen

Respekten for myndighetene har forenklet vårt arbeid

Hvordan håndterer du mediapresset i en travel hverdag?
Jeg har 20 års erfaring med mediene – lang rutine gjør det lettere. Det mest krevende er faktisk å holde seg ajour med alt som skjer. Hvilke vaksiner som er godkjent, hvilke bivirikninger vi har sett. Har man faktaene i hodet går det greit.

Du har periodevis stått i et sterkt mediefokus, ikke minst nå under den pågående koronapandemien. Hvordan har du opplevd denne tiden med stor vaksinediskusjon, og usikkerhet?
- Først og fremst har vi en stor kapital i Norge - nemlig at befolkningen i stor grad stoler på myndighetene. I mange land er tilliten til myndighetene lav. Vårt ansvarsområde på Legemiddelverket er godkjenning av vaksiner og legemidler. Alle vaksiner har felles godkjennelse i Europa og alle avgjørelser tas i det europeiske nettverket for legemidler. Men det er viktig å vite at bruken av en vaksine avgjøres av hvert enkelt land. I Norge er arbeidsdelingen slik at Legemiddelverket godkjenner og Folkehelseinstituttet avgjør bruken.

Hvordan behandles usikkerhet rundt vaksiner i Statens legemiddelverk?
- Covid-19-vaksinene har vært utprøvet i store studier – 20 000 – 40 000 – deltagere. Så vi har godt overblikk over de vanligste bivirkningene. Men svært sjeldne bivirkinger blir ofte ikke oppdaget i studiene. Et eksempel på det er de alvorlige bivirknignene av Astra Zeneca-vaksinen. Vi har også ansvaret for bivirkningsovervåkning av vaksinene. Det er svært viktig at leger melder inn alle bivirkninger de ser. Dessverre kan legene foreløpig ikke melde direkte fra i journal-sytemene, men det arbeider vi med.

Vær ærlig, og snakk enkelt til media

Har du noen tips til mindre media-vante leger om hvordan man bør håndtere henvendelser?
- Først og fremst – si sannheten. Du behøver ikke alltid si hele sannheten, men ikke si noe som er usant. Journalistene vet ofte svaret på forhånd. Og husk at det finnes spor av alt! Snakk enkelt, bruk ord folk forstår. Vi har jo sett skrekkeksempler på personer som aldri burde få

Steinar Madsen vinner Jeopardy i 1996 og går videre til verdensfinalen i Los Angeles.

Private bilder fra brekurs på 70-tallet, der Steinar fikk en isøks i låret og imponerte sin tilkomne.

uttale seg til mediene – uforståelig, uten medfølelse osv. Det er også vesensforskjellig om det er en positiv eller negativ sak. I negative saker slik som feilbehandling osv. må en velge hvor flat en må legge seg.

Pandemien og fremtiden

Tror du pandemien er over om ett år fra nå?
- Jeg tror den i hovedsak er over – i hvert fall redusert til et mye lavere nivå. Men det er mange uavklarte spørsmål. Hvor lenge varer beskyttelsen av vaksinen? Hva med nye mutanter? Må vi ha årlig vaksinasjon?

Tror du vi får ny og mer effektiv antiviral behandling mot COVID-19 i nær framtid?
- Det er en lang rekke legemidler under utvikling og utprøving – og vi kan vel ha håp om at man kan finne frem til effektive antivirale legemidler. Vi har jo gode eksempler i HIV og Hepatitt C.

Hvilke egenskaper tror du neste generasjons koronavaksine vil ha?
- Foreløpig ser det ut som mRNA-vaksinene seiler opp som de beste vaksinene - med høy beskyttelsesgrad og lavt antall alvorlige bivirkinger. Det er også en stor fordel at mRNA-vaksiner svært raskt kan endres slik at de virker mot nye mutasjoner. Foreløpig ser ut som de fleste vaksinene i større eller mindre grad er effektive mot mutasjoner – inkludert den indiske mutasjonen.

Det har vært mye fokus på vaksineutvikling i det siste. Tror du dette kan få følger for utvikling av vaksiner for andre infeksjonssykdommer?
- Det har vært en fantastisk vitenskapelig og teknologisk bedrift å utvikle og produsere vaksiner på så kort tid. Jeg håper dette kan bety et løft for utviklingen av andre vaksiner mot for eksempel malaria og zika-virus.

Jeopardymester i Norge

Det er en kjent sak at Steinar kan mye utover vaksiner og indremedisinen. Han kan litt om alt sier legekolleger. Ikke så rart siden leksikon og Grimbergs 20-binds verdenshistorie ble noe av det første han leste på egenhånd. Han ble norsk stormester i spørrekonkurransen Jeopardy i 1996 og vant over 50 000 kroner og hvitevarer nok til å «fylle behovet til et lite boligfelt». I verdensfinalen i Los Angeles kom han til kvartfinalen.

Hans kone Siv har også bekreftet Steinars evne som levende oppslagsverk. Forøvrig var Siv jenta han traff på brekurs på slutten av 70-tallet etter å ha fått en isøks i låret. Han imponerte sin tilkomne og de har vært par siden da.

Hva gleder du deg over i fritiden?
- Være sammen med familien – min kone Siv, to sønner, to svigerdøtre og tre barnebarn.

Siv og jeg liker å lage en god middag sammen. Deretter setter Steinar seg foran piano, mens Siv synger. -Siv synger avgjort bedre enn jeg spiller, avslutter Steinar.

Steinar Madsen

- Legeeksamen Oslo 1981. Mao. 40 års jubileum i år!
- Etter turnus og miliærtjeneste arbeidet Steinar ved Universitetet i Oslo, Bærum sykehus og Rikshospitalet.
- Spesialist indremedisin 1992, kardiologi 1995.
- Fra 1999 avtalespesialist i indremedisin og hjertesykdommer, deltid, Helse Sør-Øst.
- Fra 2000 medisinsk fagdirektør, Statens legemiddelverk.
- Gift med Siv, to barn og tre barnebarn.

HOLD AV DATOEN

ENDOKRINOLOGI MØTET

ENDOKRINOLOGIMØTET

19.-20. NOVEMBER 2021 PÅ LOSBY I LØRENSKOG

Endokrinologimøtet på Losby, som arrangeres av Novo Nordisk, har i en årrekke vært møteplass for endokrinologer fra hele landet for faglig påfyll og erfaringsutveksling.

Programmet dekker, i tillegg til diabetes, en rekke områder innenfor endokrinologien vi håper vil være av interesse.

Nysgjerrig? Program og mulighet for påmelding finner du på Novo Nordisk nettside i løpet av juni 2021

Med vennlig hilsen Novo Nordisk

PROGRAMKOMITEEN BESTÅR AV:

- **Siri Carlsen** Stavanger Universitetssykehus
- **Kåre Birkeland** OUS Rikshospitalet
- **Anders Jørgensen** OUS Rikshospitalet
- **Ragnar Bekkhus Moe** Moss sykehus
- **Eirik Søfteland** Haukeland Universitetssykehus
- **Stine Fougner** St. Olavs hospital

NO21CD00123 Mai 2021

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

novo nordisk®

Rapport fra årsmøtet i Norsk endokrinologisk forening 2021

Trine Finnes

Norsk endokrinologisk forening var så heldige at vi fikk avviklet fysisk vintermøte og årsmøte i mars 2020, like før nedstengningen av landet. I år måtte vi imidlertid avlyse det faglige vintermøtet og årsmøtet ble avholdt på zoom 10. mars. Trettien medlemmer var pålogget, og så langt ut i pandemien opplevde vi at medlemmene var fortrolige med digitale møter. Det oppsto fruktbare diskusjoner samtidig som møteleder loset oss trygt gjennom etter oppsatt tidsskjema.

I tillegg til de faste postene var det valg av nytt styre fra 01.09.2021. Arild Evang ledet valgkomiteen og nominerte følgende kandidater til nytt styre for perioden 01.09.2021 – 31.08.2023: Trine E. Finnes (leder), Kari Lima, Eystein S. Husebye, Guri Grimnes og Åsne Bakke. Forslaget ble enstemmig vedtatt.

Videre fikk vi høre om aktiviteten i European Reference Networks (ERN), et virtuelt nettverk som involverer referansesentre over hele Europa. Universitetssykehusene i Oslo og Bergen er affilierte medlemmer og sammen arrangerer de månedlige nettmøter for diskusjon av hypofyse og binyrepasienter. Norge har inntil videre ikke mulighet til å logge seg på de Europeiske webinarene.

De siste årene har orientering fra Spesialitetskomiteen ved Ansgar Heck fått stor oppmerksomhet. Det er nå to år siden innføringen av ny ordning for spesialistutdannelse, og det er knyttet stor spenning til når sykehusene vil bli godkjente utdanningsinstitusjoner. Så snart smittesituasjonen tillater det, håper komiteen å kunne gjenoppta besøksrundene ved de endokrinologiske seksjonene igjen. De svensk-norske Consulkursene opprettholdes inntil videre med tre ulike kurs: hypofyse, binyre og gonadesykdommer, kalsium og beinsykdommer og diabetes og lipidsykdommer og laboratoriekurs. Det har dessverre vært forsinkelse i laboratoriekurset, men nå er det planlagt et nytt kurs i Oslo. Vi fikk også orientering fra gruppen som har kommet med innspill til obligatorisk etterutdanning for leger. Det ble understreket at dette er en kontinuerlig etterutdanning og ikke en resertifisering.

I tillegg til en rekke orienteringssaker om blant annet samarbeidet med barnelegene, den nasjonale veilederen, Gjør kloke valg kampanjene med mer, så la Eystein Huseby frem forslag fra styret om å opprette totalt 4 interessegrupper i endokrinologi. Tyreoideagruppen eksisterer allerede, og årsmøtet støttet opprettelsen av grupper for kalsium/ben, hypofyse/binyre, og diabetes. I tillegg støttet årsmøtet opprettelsen av en gruppe for gynekologisk endokrinologi inkludert svangerskapsdiabetes. Foreslått mandat for gruppene og gruppeleder ble gjennomgått og diskutert. Gruppene skal blant annet bistå styret med faglige råd og høringsinnspill, forslag til program på fagmøter og videre- og etterutdanningskurs og fasilitere samarbeid med andre spesialiteter og brukerorganisasjoner. Endelig mandat planlegges vedtatt på et ekstraordinært årsmøte slik at gruppene kan komme i funksjon allerede i år.

Møtet ble avsluttet punktlig, og vi benytter anledningen til å takke Eystein Husebye og Grethe Ueland for god møteledelse. Samtidig går det en stor takk til Grethe Ueland og Anders P. Jørgensen som nå går ut av styret etter hhv 4 og 10 år.

Selv som vi er fornøyd med gjennomføringen av det digitale møtet, ser vi frem til fysisk møte og faglige diskusjoner på Vintermøtet 2022.

Trine Finnes
Påtroppende styreleder

Nye kapitler i Nasjonal veileder i Endokrinologi

Veilederen oppdateres kontinuerlig og er tilgjengelig for alle på *www.endokrinologi.no* .Den kan også lastes ned gratis til smarttelefon eller nettbrett fra App Store eller tilsvarende for Android. Så langt i 2021 er det publisert fire nye kapitler i veilederen.

«Alemtuzumab (Lemtrada ©) og tyreoidea» beskriver hvordan pasienter med multippel sklerose (MS) bør vurderes, følges opp og behandles for tyreoideasykdom i forløpet av behandling med alemtuzumab. Medikamentet kan gi langvarig og svingende funksjonsforstyrrelse i tyreoidea, og behandlingen kan være utfordrende.

Iatrogen binyrebarksvikt er en svært vanlig og ofte ikke erkjent tilstand. «Glukokortikoid indusert (iatrogen) binyrebarksvikt» beskriver risikofaktorer for og utredning/behandling av denne vanlige tilstanden. Et fåtall av pasientene trenger å gjøre stimuleringstest med syntetisk ACTH for å få stillet diagnosen. Oppfølgingen og behandling kan skje hos den spesialisten som følger pasienten for grunnlidelsen, eller hos fastlege. Det er viktig å erkjenne tilstanden fordi pasienten må øke dosen glukokortikoid ved feber/ akutt sykdom.

Økt terminal hårvekst med mannlig mønster forekommer hos 5-15 % av voksne kvinner. Tilstanden inngår ofte som en av tre faktorer i polycystisk ovarialsyndrom (PCOS). Ved PCOS er endokrinologens rolle å utelukke mer sjeldne årsaker til syndromet. Genetiske faktorer sammen med overvekt og insulinresistens er vanlige årsaksfaktorer til tilstanden. Kapitlet om «Hirsuitisme» gir praktiske råd om diagnostikk og behandling av uønsket økt hårvekst hos kvinner.

Hos noen få pasienter med hypotyreose oppnår man ikke normalisering av TSH under behandling. Det kan da være aktuelt å gjøre en absorbsjonstest for levotyroksin for å utelukke malabsorpsjon som årsak til dette. «Levotyroksinabsorpsjonstest» beskriver hvordan man gjennomfører og tolker en slik test.

Veilederen er i stadig utvikling og er et felles prosjekt der alle norske endokrinologer kan delta. En stor takk går til alle bidragsytere til tekstene i veilederen.

Anders P Jørgensen, redaktør

Anders P Jørgensen

Endopodden – en ny undervisningspodkast i endokrinologi

Åse Bjorvatn Sævik, PhD-student, Universitetet i Bergen

Er det behov for en undervisningspodkast i endokrinologi? Spørsmålet er kanskje noe retorisk, men dersom vi spør medisinerstudenter i Norge er det i alle fall et soleklart behov for mer og betre digital undervisning. Hvert år kartlegger Studiebarometeret hvor fornøyde studenter over hele landet er med sine respektive studieprogram. I flere år på rad har det vært nedslående å registrere at medisinerstudenter er blant dem som gir lavest skår på spørsmål om digital undervisning (1).

Vi som underviser i endokrinologi ved Universitetet i Bergen har lenge hatt et ønske om å tilby et digitalt supplement til den tradisjonelle undervisningen. Pandemien gav oss motivasjon til å gå i gang, og i februar i år lanserte vi undervisningspodkasten *Endopodden*. Her serveres korte oppsummeringer av viktige tema i endokrinologi, faglige dypdykk og siste nytt fra forskingsfronten.

Hovedmålgruppen er medisinerstudenter, og tilbakemeldingene fra studentene pluss de høye nedlastingstallene (">5700 nedlastninger pr. primo juni) vitner om stor oppslutting omkring det nye undervisningstilbudet. Men vi erfarer at det ikke bare er medisinerstudenter som har glede av podkasten. De aller fleste leger med pasientkontakt, uavhengig av spesialitet, møter jevnlig på endokrinologiske problemstillinger – det være seg i form av komorbiditet hos pasienten eller som differensialdiagnose. I en travel hverdag kan det være vanskelig å holde seg oppdatert på alle tilgrensende fagområder. Her kan *Endopodden* være et nyttig verktøy.

Nye episoder blir lagt ut annenhver mandag i oddetalsuker) på Podbean (3) og Apple podcasts (4) og kan følges på Facebook (5).

Vi høres!

Åse Bjorvatn Sævik

Mot lysere tider og en normal hverdag

Håkon Ihle-Hansen
Nestleder

Bølge 3 av covid-19 pandemien ser ut til å avta. Det går mot sommer, andelen vaksinerte vokser dag for dag. Forhåpentligvis kan vi dermed se frem mot en mer normal hverdag, hvor vi igjen kan treffes fysisk og konsentrere oss om andre utfordringer og oppgaver. Norsk forening for geriatri og det norske geriatrimiljøet har hatt en tydelig og viktig stemme gjennom hele pandemien, og vi har opplevd at vår kunnskap om akutt syke eldre har vært etterspurt. Som en direkte konsekvens av dette har Clinical Frailty Scale blitt gjort kjent for mange av våre kollegaer og blitt implementert i mange norske akuttmottak. I dette nummeret av Indremedisineren publiseres to artikler om dette skåringsverktøyet, som nå foreligger i ny norsk oversettelse.

Vår forening har siden sist også forsøkt å bruke sin stemme på andre viktige områder. Nyheten om at Stortinget fjerner kravet om helseattest for førerkort har vekket sinne og engasjement. Gjennom dagspressen og tidsskrifter har foreningen og enkeltindivider kommet med gode faglige innspill om hvorfor vi bør beholde dagens ordning. En annen sak som har engasjert oss, er et representantforslag om forsterket innsats for å behandle benskjørhet og forebygge brudd hos eldre, som har vært på høring i Helse og omsorgsdepartementet. Under følger et utdrag av andre viktige saker som har opptatt styret i foreningen den siste tiden.

Fagprosedyrer

Foreningens kvalitetsutvalg har på oppdrag fra styret oppdatert våre fagspesifikke prosedyrer. Vi har som målsetning at prosedyrer som ligger ute på vår hjemmeside skal være av høy klinisk relevans, og til enhver tid være oppdatert. Foreningens faggrupper har et særskilt ansvar når det kommer til å følge opp sine respektive prosedyrer. Vi oppfordrer alle til å gå inn å gjøre seg kjent med prosedyrene og bruke dem aktivt i arbeidshverdagen.

Faggrupper

Norsk forening for geriatri har som følge av flere fagfelt i stadig utvikling dannet ulike faggrupper. Fra tidligere har vi faggrupper innen *demens* (leder Anne- Brita Knapskog, OUS), *delirium* (leder Bjørn Erik Neerland, OUS), *Skrøpelighets-vurderinger* (leder Siri Rostoft, OUS), *hjerneslag* (leder Hege Ihle-Hansen, OUS) og *ortogeriatri* (leder Marte Mellingsæter, Ahus). Det er nå etablert en ny faggruppe i *palliativ medisin*. Denne ledes av Marc Vali Ahmed som er ansatt ved Geriatrisk avdeling, Ullevål Sykehus. Faggruppene har som ansvar å utvikle, fremme, samordne og kvalitetssikre fagfeltet. Hvis du har spesielle faglige interesser eller ønsker å engasjere deg i en faggruppe, er du hjertelig velkommen til å ta kontakt med den respektive leder.

Fuxx

Vår forening har etablert et fagutvalg av leger i spesialisering (LIS), såkalt Fuxx. Fuxx innebærer ikke en etablering av et nytt foreningsledd, men Fuxx er et underutvalg i foreningen. Fuxx-utvalget består av Camilla Heem (Diakonhjemmet Sykehus), Kaja Elisabeth Seel (Lovisenberg Sykehus), og Marte Meyer Walle-Hansen (Bærum Sykehus).

Logo

Det jobbes med å lage en egen logo for Norsk forening for geriatri. Vi har fått inn flere gode forslag, og flere ideer er på tegnebrettet. Vi sitter igjen med noen gode kandidater og håper vi snart kan fremme et forslag foreningens medlemmer kan stemme over.

Arendalsuka

Vi ønsker å være synlig der det skjer. Vi vil derfor være representert og stå for et arrangement på Arendalsuka. Tema denne gangen vil være behandlingsbegrensning.

Faglig påfyll

Vi håper høsten kan by på faglig påfyll og forhåpentligvis fysiske møter.

20. oktober arrangeres Geriatrisk høstmøte. Se eget oppslag. Hvis vi ikke får anledning til å treffes fysisk, vil møtet avholdes på en digital plattform. Vi planlegger å avholde kasuistikk-konkurranse på årets møte og oppfordrer alle til å delta. Et utvalg av de innsendte bidragene vil bli presentert på møtet og beste kasuistikk premieres.

11-13. oktober arrangeres den 17 Europeiske Geriatri kongressen (EuGMS) i Athen, Hellas. Vi håper på en stor norsk delegasjon og oppfordrer flest mulig til å sende inn bidrag og melde seg på.

21-22. oktober vil den årlige Bergenskonferansen gå av stabelen. Alle som interesserer seg for eller jobber med hjerneslag ønskes velkommen.

Vi oppfordrer også alle til å følge oss på foreningen side og på sosiale medier (@forGeriatri på Twitter og @geriatri på Facebook).

Mvh
Håkon Ihle-Hansen
Nestleder, Norsk forening for geriatri.

GERIATRISK HØSTMØTE 2021
ONSDAG 20. OKTOBER

Årets høstmøte arrangeres ONSDAG 20. OKTOBER på Thon Conference i Universitetsgata i Oslo. Vi håper at vi i år kan få til et etterlengtet fysisk møte! Programmet vil bli publisert på hjemmesidene og Facebook-siden til Norsk forening for geriatri i nærmeste framtid!

Det er planlagt et spennende program med sentrale foredragsholdere fra geriatrimiljøet i Norge. Med en aldrende befolkning og flere pasienter med komplekse helseproblemer ser vi at mange pasienter har bruk for en geriatrisk vurdering. Det er stor variasjon i hvilke pasienter som blir innlagt på en geriatrisk avdeling. Hvordan velger vi ut de riktige pasientene? Prioriterer vi feil? Hvilken betydning kan screening av skrøpelighet ha for klinisk behandling? Her blir det foredrag, diskusjon og paneldebatt. Det siste året med pandemi har satt spor, og vi vil få foredrag om lindrende behandling i livets sluttfase med og uten covid. Det vil også bli oppdatering om aktiviteter og faglige nyheter fra faggruppene for delirium, demens, hjerneslag, ortogeriatri, skøpelighetsvurderinger og palliativ medisin.

Nytt av året er Geriatrisk kasuistikk-konkurranse! Send et Word-dokument på maksimalt 250 ord med ditt bidrag til programkomiteen, på e-post *haaihl@vestreviken.no* innen mandag 1. oktober. Beste kasuistikk-presentasjon vil bli premiert!

Hold av datoen og det åpnes snart opp for påmelding i kurskatalogen. Vel møtt!

Kvalitetsutvalget, Norsk forening for geriatri

Utlysning av forskningsmidler fra Norsk indremedisinsk forening

Det utlyses inntil kr 100.000,- i forskningsmidler for 2021.
Prosjekter med et indremedisinsk fokus og/eller som favner flere indremedisinske spesialiteter prioriteres.

Midlene kan brukes til frikjøp/lønn, driftsutgifter, utstyr eller reise. Summen kan deles ut til en, eller fordeles på flere søknader

Søknaden skal ikke overskride fem sider og inneholde
- Prosjektbeskrivelse
- Beskrivelse av forskningsgruppe/forskningsmiljø
- Evt veiledererklæring hvis relevant
- Kort CV med inntil 10 viktige publikasjoner fra de siste år
- Et forenklet budsjett

Søker må være medlem av NIF. Midlene utbetales til forskningskonto etter faktura til NIF. Mottaker forplikter seg til å skrive et innlegg som kan publiseres i Indremedisineren innen utgangen av året fra prosjektet som støttes.

Søknad sendes innen 31. august 2021 elektronisk til
k.i.birkeland@medisin.uio.no

Norsk cøliakiforenings store forskerkonferanse

Den 9. september arrangerer Norsk cøliakiforening en stor forskerkonferanse i Oslo. Her samles cøliakiforskere i verdensklasse og presenterer de siste resultatene innenfor forskning på sine områder.

Sted: Sentralen i Oslo sentrum, torsdag 9. september kl 09:00-15:30. **Bli med fysisk eller digitalt!**

Program

09.00 Åpning

09:30
Ludvig Sollid
professor, overlege. K.G. Jebsen-senter for cøliakiforskning, Avdeling for immunologi, Oslo Universitetssykehus og Universitetet i Oslo

Tema: *Cøliaki - en immunologisk sykdom*
De siste tiårene har gitt oss stor innsikt i hva cøliaki skyldes. Det er blitt klart at cøliaki er en immunologisk sykdom. Forskning i Norge har i stor grad bidratt til å gi oss denne bedre innsikten. Donasjon av biologisk materiale fra pasienter, og nitidig arbeid fra forskere har brakt oss framover. Flere angrepsmål for ny behandling er avdekket. I foredraget vil jeg berette om cøliaki som en immunologisk sykdom og fortelle om hvor forskningsfronten står i dag

10:00
Ketil Størdal
Professor ved Universitetet i Oslo, overlege ved Oslo Universitetssykehus.

***Tema:* Virus og andre infeksjoner: betydning for cøliaki?**
Gluten og genetisk disposisjon er nødvendig for å få cøliaki. Men flere faktorer spiller inn, og det forskes nå mye på infeksjoner tidlig i livet som en mulig medvirkende faktor. Kohortstudier - undersøkelser som følger en gruppe personer fra før de utvikler cøliaki - kan gi oss mer kunnskap om dette. Men puslespillet mangler viktige brikker for å forstå sammenhengene. Er det for enkelt å skylde på virus - igjen?

10.30 Pause

11:00
Knut E. A. Lundin
prosessor, institutt for klinisk medisin UIO, K.G. Jebsen-senter for cøliakiforskning

***Tema:* Cøliakipillen – kommer den nå endelig?**
Legevitenskapen har siden like etter 2. verdenskrig kjent til behandlingen av cøliaki med glutenfri kost, og det er fortsatt den eneste godkjente behandlingen. De siste 10-15 årene har det utviklet seg en forståelse av og ønske om andre metoder for behandling. Dette er strategier for å unngå at sykdommen oppstår, redusere glutenmengden i kosten, blokkere den skadelige immunresponsen eller endatil kurere sykdommen varig. Noen av disse utviklingene er kommet langt, men ingen er ennå formelt godkjent.

11:30
Jonas F. Ludvigsson
Professor og barnelege, Karolinska Institutet og Örebro.

***Tema:* Risiko for død og korona ved cøliaki**
1. Tidligere studier har vist en økt risiko for død ved cøliaki. Hva dør cøliakipasienter av, og har de virkelig en økt risiko for død?
2. Korona og Covid 19 har påvirket hele samfunnet. Mange mennesker har dødd. Vi vet at personer med diabetes har økt risiko for alvorlig sykdom ved korona, men hvordan er det med cøliakere?

12:00-13:00: Lunsj
Etter lunsj blir programmet todelt. Foredrag innen medisin og ernæring går parallelt.
For fult program og påmelding *www.ncf.no/aktuelt/forskningskonferansen-2021*

13:00 Medisin
Jan Magnus Kvamme
Seksjonsoverlege Medisinsk Klinikk, UNN, Tromsø; Førsteamanuensis IKM, UiT

***Tema:* Forekomst av udiagnostisert cøliaki i Tromsø- undersøkelsen: Hva er betydning av glutenfri diett i denne gruppen?**
Vi målte transglutaminase og deamidert gliadin i serum hos deltakerne i Tromsø undersøkelsen (12 190 personer). Alle med forhøyet verdi på en av disse prøvene, ble invitert til diagnostisk gastroskopi. Vi benyttet både histologi og immunhistokjemi for å avklare hvem som hadde cøliaki. De fleste med cøliaki var ikke klar over sin sykdom og ble diagnostisert via undersøkelsen. Foredraget vil handle om det vi fant både når det gjelder forekomst av udiagnostisert cøliaki, potensiell cøliaki og allerede kjent cøliaki. Hvilken betydning glutenfri diett har for mage/tarmplager og livskvalitet i gruppen med tidligere udiagnostisert cøliaki, vil også bli presentert.

13:30 - Medisin
Eivind Ness-Jensen
Førsteamanuensis HUNT forskningssenter, NTNU og overlege Sykehuset Levanger, Helse Nord-Trøndelag

***Tema:* Cøliaki i Helseundersøkelsen i Trøndelag (HUNT)**
Vi har analysert blodprøver på alle 56 000 voksne deltakere i HUNT4 (2017-2019) med tanke på cøliaki. Alle deltakerne med mulig cøliaki er kalt inn til videre undersøkelser ved Sykehuset Levanger, inkludert gastroskopi med vevsprøver, blodprøver, spyttprøver, avføringsprøver, beinmassemåling, tannrøntgen og omfattende spørreskjema. Basert på dette ønsker vi å finne forekomsten av cøliaki i befolkningen, konsekvensene av sykdommen og mulige årsaker til sykdommen.

14:00 - Medisin
Arne Røseth
Dr.med og overlege ved Lovisenberg diakonale sykehus

***Tema:* Cøliakidiagnostikk - Quo vadis?**
Cøliaki-diagnostikk har de siste ti årene vært basert først og fremst på positiv serologi, TTG og Deaminert gliadin antistoff og deretter biopsi, og da kun HE-farget formalinfiksert vev. Vi har gjort en undersøkelse av pasienter som har opplevd at hvete gjør dem syke, de har alle hatt negativ serologi, men vært HLA-DQ2/8 positive. Pasientene ble gastroskopert og biopsiene histopatologisk og immunhistokjemisk undersøkt. Resultatene taler for at serologi og normal patologisk undersøkelse av HE snitt overser en urovekkende andel av pasienter som kan ha en potensiell eller lavgradig form for cøliaki.

14:30 - Medisin
Trond S. Halstensen
professor dr.med. ved Institutt for oral biologi ved Universitetet i Oslo

***Tema:* Cøliakiassosiert emaljedefekter kan skyldes autoimmun reaksjon mot amelogenin.**
Barn med aktiv, udiagnostisert cøliaki under tanndannelsen kan få til dels store emaljeforandringer. Mulig skyldes dette en autoimmun reaksjon da udiagnostiserte barn har høyere serumnivåer av IgA og IgG anti-gliadin antistoffer som kryssreagerer mot tanndannelsesproteinet amelogenin. Lineær epitope mapping og inhibisjonsstudier viste at disse kryssreagerende antistoffene var rettet mot sentrale amelogeninområder som er viktig for normal emaljedannelse. Cøliaki-assosierte emaljedefekter kan derfor være en anti-gliadin drevet, autoimmun reaksjon mot amelogenin.

FOR **PROGRAM** OG **PÅMELDING**: *www.ncf.no/aktuelt/forskningskonferansen-2021*

Sponsor: ThermoFisher SCIENTIFIC

Arrangør: NORSK CØLIAKIFORENING

NYI vårmøte 2021

– et nytt format på faglig påfyll i pandemitider

Vi i styret til Norske yngre indremedisinere (NYI), har i likhet med mange andre kollegaer opplevd at aktiviteten og den faglige samtalen i det indremedisinske miljøet, har vært utfordrende å holde i gang det siste året.

Ishita Barua, Maren Glomsrød, Ieva Martinaityte og Hamza Nahoui, styret i NYI

Bakgrunnsinformasjon

Møter, kurs og andre aktiviteter som vår forening normalt arrangerer årlig, har måttet vike for de mange omveltningene som pandemien medførte. Fra tidligere år har vi hatt stor suksess med å arrangere «Vårmøtet». Derfor ønsket vi i styret å jobbe mot en digital løsning, der man samlet indremedisinske kollegaer fra hele landet til et webinar. Formatet var korte foredrag på inntil 30 minutter innen 5 ulike fagområder, hver dag i uken 12-16. april. Vi ønsket å tilby kortfattede og faglig stimulerende foredrag, og noen av våre fremste fageksperter stilte velvillig. Vi i styret var spente på om vi fikk rett i vår antakelse om at yngre indremedisinere savnet denne faglige møteplassen. Det digitale oppmøtet overgikk alle våre beskjedne forventninger, og på det meste tiltrakk arrangementet mer enn 130 leger. Vårmøtet 2021 var slik vellykket, og formatet kan gjerne gjentas også utenom pandemitider som et supplement til fysiske møter og kurs, som ikke alltid passer inn i en hektisk klinikerhverdag.

Faglig innhold

Første dag av vårmøtet tok overlege i kardiologi ved OUS, Torkel Steen for seg temaet **akuttbehandling av ICD-pasienter**, med drøye 130 digitale deltakere. Foredraget inneholdt flere viktige poenger og problemstillinger som legen kan møte på visitt, poliklinikk eller på vakt. Spesielt interessant var det å høre Steen snakke om lommeinfeksjon i en pacemaker- eller ICD-lomme. Det er en klinisk diagnose som normalt forårsakes av vanlig hudflora. Det vanligste symptomet er smerte og ubehag over lommen, men funnene kan være veldig sparsomme - som regel ingen feber og normal CRP. Overlege Steen understreket at man ikke skal punktere en slik lomme. Den beste diagnostiseringen får man ved operativ biopsi med dyrkning av kroppsvev. Behandlingen er å fjerne alt implantert materiale, altså pacemaker og ledninger, samt implantere et nytt anlegg på motsatt side, for eksempel to dager etter gammelt anlegg er fjernet. Antibiotika har tradisjonelt vært brukt 14 dager som forbehandling, så 14 dager iv-behandling fra operasjonstidspunktet og til slutt 14 dagers per oral etter behandling.

På tirsdagen holdt Hege Ihle-Hansen, seksjonsoverlege ved Seksjon for hjerneslag ved Nevrologisk avdeling, OUS, et spennende innlegg om **behandlingsbegrensninger.** Også denne dagen var oppmøtet meget godt, med godt over 100 deltakere. Temaet er aktuelt, men kan også være noe utfordrende å forholde seg til som kliniker, da dette som regel dreier seg om livskvalitet og lengde. Behandlingsansvarlig er nødt til å ta hensyn til det juridiske, etiske og medisinske, og behandlingsbegrensninger handler om mer enn bare det teknisk riktige. Dette dreier seg om menneskeverdet og hvorvidt livet er verdt å leve, et personavhengig og flytende begrep. Ihle-Hansen har eksemplifisert dette med kasuistikk om en pasient rammet av hjerneslag. Hjerneslag var en komplikasjon av en annen behandling og førte til store sekveler hos den rammede. Kasuistikken fikk godt frem viktigheten av å starte den gode samtalen mellom lege, pasient og pårørende, så tidlig som mulig – dersom man tenkte at det kunne bli aktuelt med behandlingsbegrensninger. Ihle-Hansen understreket at slik fortløpende kommunikasjon er viktig for å gjøre en forventningsavklaring rundt pasientens sykdom og prognose og sikre et bra behandlingsløp.

Onsdag presenterte lege og stipendiat ved OUS, Ishita Barua temaet **kunstig intelligens innen medisin og helsevesenet.** Hun holdt en kort innføring i grunnleggende forståelse av kunstig intelligens (KI), samtidig som hun ga en statusrapport for bruken av KI i helsevesenet. Det eksisterer kun på forskningsstadiet og er ikke i bruk på norske sykehus som en del av konvensjonell diagnostikk eller pasientbehandling per i dag. Barua ga en god oversikt over forskningslitteraturen på området, som viser at kunnskapsgrunnlaget for å implementere kunstig intelligens i klinisk praksis, per i dag er tynt og av begrenset betydning. Barua tegnet dermed et nøkternt bilde av situasjonen og fremholdt at det fremover vil være behov for flere prospektive studier, som ledd i den kliniske valideringen av KI-verktøy.

På torsdagen foreleste overlege i geriatri ved OUS, Torgeir B. Wyller, om **delirium**, en ren klinisk diagnose hvor pasienten over kort tid utvikler forstyrrelse i oppmerksomhet, bevissthet og kognisjon. Tilstanden er vanlig både på indremedisinske og kirurgiske sengeposter, og prognosen er alvorlig. Wyller presenterte forslag til en tankemodell hvor man initialt fokuserte på om det foreligger en endring i oppmerksomhet og våkenhet/klarhet. Utfall ved testing av oppmerksomheten og våkenheten, resulterte i at man kunne gå videre og vurdere om det forelå en kognitiv endring. Publikum ble oppfordret av Wyller til å bruke screeningverktøyet 4AT i slike kliniske situasjoner. Det ble understreket flere ganger at ikke alle pasienter med delirium er urolige, og at ikke alle pasienter med uro har delirium. Foreløpig har vi ingen medikamenter som kan forebygge utviklingen av delirium. Til høsten starter ALPHA2PREVENT-studien hvor 900 pasienter skal inkluderes, og man vil forhåpentligvis komme nærmere et svar om hvorvidt alfablokker (klonidin eller deksmetomidin) kan forebygge delirium og forverring i kognitiv funksjon etter åpen hjertekirurgi.

Fredagen avsluttet selveste Espen Nakstad fra Helsedirektoratet uken med et innlegg om **krisehåndtering i en pandemi**. Han snakket om utfordringene som helsevesenet har stått i det siste året, og hvordan vi kan ta lærdom av denne erfaringen til en evt. ny pandemi som kan oppstå i fremtiden. Han fremhevet bla. hvor nyttig denne erfaringen har vært for å bygge opp nødvendig klinisk kompetanse og infrastruktur.

Avslutningsvis vil styret i NYI gjerne komme med en klar oppfordring til våre medlemmer og digitale tilskuere; vi ønsker oss flere aktive medlemmer i foreningen! Ta gjerne kontakt om du vil engasjere deg i styrearbeid i foreningen eller på annen måte - vi er avhengige av ditt engasjement for en livskraftig foreningen for yngre indremedisinere! Det er store muligheter for å utvikle faget for deg selv og våre kolleger. Ta gjerne kontakt med oss via Facebook- siden Norske yngre indremedisinere, eller direkte med styreleder Ishita Barua (*itbarua@gmail.com*), hvis du er interessert!

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[4]

Hypogykemi er en svært vanlig bivirkning (≥ 1/10) og kan forekomme dersom insulindosen er for høy i forhold til insulinbehovet.

Hyperglykemi – Bruk av utilstrekkelige doser eller avbrytelse av behandlingen, særlig hos pasienter med behov for insulin, kan føre til hyperglykemi og diabetisk ketoacidose.

Lipodystrofi (inkludert lipohypertrofi, lipoatrofi) og kutan amyloidose kan forekomme på injeksjonsstedet og forsinke lokal insulinabsorpsjon. Kontinuerlig rotering av injeksjonssted innen et gitt injeksjonsområde kan bidra til å redusere eller forebygge disse bivirkningene.

Reaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme. Disse er vanligvis milde og forbigående, og forsvinner normalt ved fortsatt behandling.

Annen samtidig sykdom, især infeksjoner og febertilstander, øker vanligvis pasientens insulinbehov.

	Kan benyttes uten dosejustering	Anbefales ikke
Alder	**Voksne, ungdom og 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
Nyrefunksjon	**Kan brukes** Måling av glukose må intensiveres ved nedsatt nyrefunksjon, og insulindosen justeres individuelt	
Leverfunksjon	**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 07.01.2021)
2. Tresiba® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 06.11.2020)
3. Tresiba® SPC, avsnitt 4.1 (sist oppdatert 06.11.2020)
4. Tresiba® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 06.11.2020)

Tresiba «Novo Nordisk»
C ***Insulinanalog, langtidsvirkende.*** ATC-nr.: A10A E06
T **INJEKSJONSVÆSKE, opplØsning i sylinderampulle *100 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin degludec (rDNA) 100 enheter (E) tilsv. 3,66 mg, glyserol, metakresol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.
T **INJEKSJONSVÆSKE, opplØsning i ferdigfylt penn *100 enheter/ml og 200 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin degludec (rDNA) 100 enheter (E), resp. 200 enheter (E) tilsv. 3,66 mg, resp. 7,32 mg, glyserol, metakresol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.
Indikasjoner: Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn fra 1 år.
Dosering: Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen. Administreres 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag. Fleksibilitet i valg av administreringstidspunkt tillates når det ikke er mulig å administrere ved samme tidspunkt hver dag, men klinisk erfaring med dette mangler hos barn og ungdom. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. Doseres i overensstemmelse med pasientens individuelle behov. Optimalisering av glykemisk kontroll anbefales vha. dosejustering basert på fastende plasmaglukose. Dosejustering kan være nødvendig ved økt fysisk aktivitet, endret kosthold, eller annen samtidig sykdom. Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng blodglukosekontroll i overgangsperioden og de første påfølgende uker. Dose og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater, eller annen samtidig antidiabetisk behandling, må ev. justeres. Insulin degludec 1 enhet (E) tilsv. humaninsulin 1 internasjonal enhet (IE), insulin glargin (100 E/ml) 1 enhet (E) eller insulin detemir 1 enhet (E). ***Diabetes mellitus type 1:*** Skal kombineres med hurtigvirkende insulin for å dekke insulinbehovet ved måltider. Tas 1 gang daglig sammen med måltidsinsulin, etterfølgende individuelle dosejusteringer er påkrevd. Overgang fra andre insulinpreparater: En dosereduksjon på 20% av den tidligere dosen med basalinsulin eller den tidligere basalkomponenten i et kontinuerlig s.c. insulininfusjonsregime bør vurderes, etterfulgt av individuell dosejustering basert på glykemisk respons. ***Diabetes mellitus type 2:*** Kan administreres alene eller i enhver kombinasjon med orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister og bolusinsulin. Anbefalt daglig startdose er 10 enheter, etterfulgt av individuell dosejustering. Ved tillegg av insulin degludec til GLP-1-reseptoragonister er anbefalt startdose 10 enheter daglig etterfulgt av individuelle dosejusteringer. Ved tillegg av GLP-1-reseptoragonister til insulin degludec anbefales det å redusere dosen av insulin degludec med 20%, for å minimere risikoen for hypoglykemi. Dosen justeres deretter individuelt. Overgang fra andre insulinpreparater: For pasienter som behandles med basalinsulin 1 gang daglig, basalbolusbehandling, eller behandling med blandingsinsulin eller selvblandet insulin, kan overgangen fra basalinsulin til insulin degludec gjøres enhet for enhet basert på tidligere basalinsulindose, etterfulgt av individuelle dosejusteringer. En dosereduksjon på 20% av den tidligere dosen med basalinsulin bør vurderes ved overgang fra basalinsulin 2 ganger daglig og ved overgang fra insulin glargin (300 E/ml), etterfulgt av individuell dosejustering. ***Glemt dose:*** Glemt dose anbefales tatt så snart den oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseregime med 1 daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:* Måling av glukose må intensiveres, og insulindosen justeres individuelt. *Barn og ungdom <18 år:* Ingen klinisk erfaring med bruk av dette legemidlet til barn <1 år. Kan brukes av ungdom og barn fra 1 år. Ved endring av basalinsulin til Tresiba er det nødvendig å overveie individuell dosereduksjon av basal- og bolusinsulin for å minimere risikoen for hypoglykemi. *Eldre ≥65 år:* Måling av glukose må intensiveres, og insulindosen justeres individuelt. ***Tilberedning/Håndtering:*** OpplØsning som ikke fremstår som klar og fargelØs skal ikke brukes. Skal ikke etterfylles, deles med andre eller blandes med andre legemidler. Skal ikke tilsettes infusjonsvæsker. Det skal alltid settes på en ny nål før hver bruk. Nåler skal ikke brukes om igjen: Gjenbruk av nåler øker risikoen for tette nåler, noe som kan føre til under- eller overdosering. Pasienten skal kaste nålen etter hver injeksjon. *FlexTouch ferdigfylt penn:* Med ferdigfylt penn 100 enheter/ml kan det administreres en dose fra 1-80 enheter pr. injeksjon, i trinn på 1 enhet. Med ferdigfylt penn 200 enheter/ml kan det administreres en dose fra 2-160 enheter pr. injeksjon, i trinn på 2 enheter. Dosetelleren viser antallet enheter uansett styrke, og det skal ikke foretas noen doseomregning ved overgang til ny styrke. For å unngå feildosering og potensiell overdosering skal det aldri brukes en sprøyte til å trekke legemidlet opp fra sylinderampullen som er i den ferdigfylte pennen. FlexTouch brukes sammen med NovoFine nåler med lengde opptil 8 mm. Se pakningsvedlegg. *Penfill sylinderampuller:* Brukes sammen med NovoFine nåler og 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 og kutan amyloidose. Pasienten skal instrueres i riktig bruk. 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. *Hud og underhud:* Injeksjonssted må roteres kontinuerlig for å redusere risiko for lipodystrofi og kutan amyloidose, da injeksjon i områder med slike reaksjoner kan gi forsinket insulinabsorpsjon og forverret glykemisk kontroll. Hypoglykemi er sett etter plutselig endring i injeksjonssted til et område uten reaksjoner. Overvåkning av blodglukose anbefales etter endring av injeksjonssted, og dosejustering av antidiabetika kan vurderes. *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. *Ukjent frekvens:* Hud: Kutan amyloidose. *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]Lipodystrofi (inkl. lipohypertrofi, lipoatrofi) og kutan amyloidose kan forekomme og forsinke lokal insulinabsorpsjon. [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 bevisstheet, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insulin og analoger A10A på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Langtidsvirkende insulinanalog. *Virkningsmekanisme:* Bindes spesifikt til humaninsulinreseptoren. Blodglukosenedsettende effekt skyldes økt opptak av glukose i muskel- og fettceller, samt hemming av glukoseutskillelse fra lever *Absorpsjon:* Etter s.c. injeksjon dannes oppløselige og stabile multiheksamerer som danner et insulindepot i det subkutane vevet. Virkningstiden er >42 timer innenfor terapeutisk doseområde. Steady state-konsentrasjon i serum nås etter 2-3 dager ved daglig administrering. Kravene til bioekvivalens er oppfylt for styrkene 100 enheter/ml og 200 enheter/ml. *Proteinbinding:* >99%. *Halveringstid:* Ca. 25 timer, uavhengig av dose. *Metabolisme:* Metaboliseres på lignende måte som humant insulin. Alle metabolitter som dannes er inaktive. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Holdes borte fra kjøleelementet. Skal ikke fryses. Beskyttes mot lys. Frosset insulin skal ikke brukes. *Etter anbrudd eller medbrakt som reserve:* FlexTouch (ferdigfylt penn): Oppbevares ved høyst 30°C eller ved 2-8°C (i kjøleskap) i maks. 8 uker. La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys. Penfill (sylinderamp.): Legemidlet skal ikke oppbevares i kjøleskap. Oppbevares <30°C i maks. 8 uker beskyttet mot lys. **Pakninger og priser:** ***Injeksjonsvæske, opplØsning i sylinderampulle: 100 enheter/ml:*** 5 × 3 ml[1] (Penfill sylinderamp.) kr 577,10. ***Injeksjonsvæske, opplØsning i ferdigfylt penn: 100 enheter/ml:*** 5 × 3 ml[1] (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 699,70. ***200 enheter/ml:*** 3 × 3 ml[1] (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 683,50.
Refusjon:
[1]A10A E06_1 Insulin degludec
Refusjonsberettiget bruk: Behandling av diabetes mellitus
Refusjonskode:

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

Vilkår: (180) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av: - hyppige eller alvorlige nattlige følinger som skyldes insulinbruken - store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodsukkerkontroll
(181) Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, barnesykdommer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet
(244) Refusjon ytes kun til pasienter som til tross for optimal behandling med to daglige doser middels langtidsvirkende NPH-insulin har vedvarende utfordringer med hypoglykemier.
Sist endret: 17.12.2020
Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 06.11.2020
Priser per januar 2021

NO21TSM00001 06-jan-2021

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 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® eller 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:[1]

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

NO21TSM00001 06-jan-2021

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

Kronisk pankreatitt

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

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: [1]Se A09A A02_1 i Refusjonslisten.

Sist endret: 21.02.2020

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 02.07.2019

Viatris
Hagalokkveien 26
1371 Asker
infonorge@viatris.com

CRE-2019-0635

VIATRIS