Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 3 • 2021

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

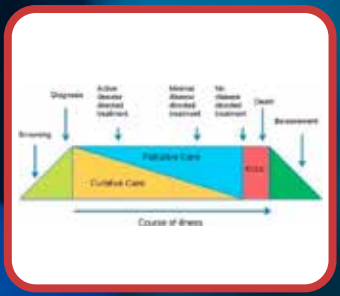
Tema: Hypertensjon

side 24-59

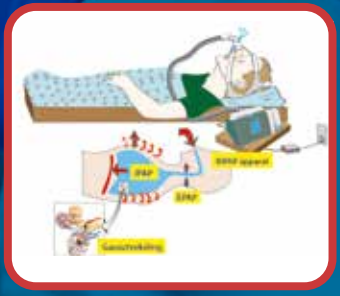
HØSTMØTET

21. og 22. oktober

ISSN 1891-1617



Palliativ behandling
i et geriatrisk perspektiv
s. 10



Non-invasiv ventilasjonsstøtte
ved nevromuskulær sykdom
s. 16

Fusk og feil i forskning
og forskningsformidling
– også i vårt fag?
s. 54

Indremedisinere med medietekke
s. 72

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. Sviecicki 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

Indremedisineren

Innhold

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
GettyImage

Opplag
4 400 eks

Utgivelsesplan

	Forfatterfrister	Bestillingsfrist/ Materiellfrist annonsører	Levering Posten
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 ECOLABELLED 3041 0073

Faste spalter

Redaksjonen 6
Leder 7

Fagartikler:

Palliativ behandling i et geriatrisk perspektiv 10
Non-invasiv ventilasjonsstøtte ved nevromuskulær sykdom 16
Munnstykkeventilasjon – et nyttig behandlingsalternativ i hjemmerespiratorbehandling? 22
Hypertensjon i vår tid 24
Hovedpunkter i retningslinjene fra 2018 for behandling av hypertensjon i regi av European Society of Cardiology (ESC) og European Society of Hypertension (ESH) 28
Hvordan tilnærme seg pasienter med antatt terapiresistent hypertensjon og nedsatt medikamentetterlevelse? 34
Medikamentell behandling av hjertesvikt hos pasienter med hypertensjon 40
Individualisert behandling av pasienter med hypertensjon (IDA-studien) 48
Fusk og feil i forskning og forskningsformidling – også i vårt fag? 54
Norsk Hypertensjonsforening 58
Kurs i hypertensjon 2.-3. Februar 2022 59

Foreningsnytt

Indremedisinsk høstmøte 2021 62
Indremedisinsk avdeling ved Arendal sykehus 64
Foreningsnytt fra Norsk endokrinologisk forening 68
Høstmøte for Norsk Forening for Geriatri 2021 70
Program Geriatrisk Høstmøte 70
European School of Internal Medicine: Winter School 71
Indremedisinere med medietekke: Espen Rostrup Nakstad 72

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.

VENCLYXTO ved KLL

innført i

1. LINJE[1]

anbudsvinner i

2. LINJE[2]

INDIKASJONER[3]

- I kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet KLL.
- I kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling.

VENCLYXTO®
venetoklaks tabletter

1. LINJE[1]

VENCLYXTO i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff innføres til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL, når det foreligger:

- 17p-delesjon/TP53-mutasjon, og/eller
- 11q-delesjon

2. LINJE[2]

VENCLYXTO i kombinasjon med rituksimab anbudsvinner i 2. linjebehandling av KLL hos pasienter som ikke har brukt signalveishemmer. 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.

Utvalgt produkt- og sikkerhetsinformasjon for VENCLYXTO[3]

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) hos alle pasienter med KLL, ved oppstart og under dosetitreringsfasen. For informasjon om profylakse og monitorering, se preparatomtalen.

Nøytropeni: Nøytropeni grad 3 eller 4 er rapportert. Fullstendig blodtelling bør 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.

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 obinutuzumab, se pkt. 4.2 i preparatomtalen.

Pris og refusjon

VENCLYXTO forskrives på H-resept. Det er inngått en prisavtale med Sykehusinnkjøp HF (LIS anbud 2007 Onkologi), hvor VENCLYXTO er rangert først.
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. https://nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclyxto-indikasjon-v metodevurdering. Lesedato 03.08.2021.
2. LIS anbefaling for onkologiske og kolonistimulerende legemidler, 01.04 2020-30.09.2021.
3. VENCLYXTO SPC avsnitt 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 og 4.8, sist oppdatert 21.06.2021.

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

abbvie

NO-VNCCLL-210083 V1.0 aug/2021. THAU

Fortsatt en stor indremedisinsk forening

Bladet du nå holder i hånden sendes til mer enn 3500 medlemmer i Norsk indremedisinsk forening. Det kan også leses på nett (*indremedisineren.no*), nå også i en «bla-vennlig» form.

For at du fortsatt skal få tidsskriftet tilsendt, er det viktig at du opprettholder medlemskapet i Norsk indremedisinsk forening, selv om kanskje ditt primærmedlemskap vil være i en av de andre indremedisinske spesialitetene. Mange av dere har nylig fått epost fra Legeforeningen om dette og vi har samarbeidet tett med hovedforeningen og Norsk kirurgisk forening for å «rydde opp» etter en uheldig epost i vinter som sa at mange medlemmer «automatisk ble utmeldt av Norsk indremedisinsk forening» fordi man bare kunne være medlem av én fagmedisinsk forening.

Legeforeningens landsstyre bestemte i vår at dobbeltspesialister innen indremedisin (og kirurgi) kan fortsette å være medlem av både Norsk indremedisinsk forening (evt. Norsk kirurgisk forening) og en annen indremedisinsk spesialistforening. Man skal likevel bare telles med i én av disse ved fordeling av kontingentmidler og det er opp til hvert enkelt medlem å velge hvilken forening han eller hun vil telles med i. Vi håper og tror at mange som har sitt viktigste arbeidsområde innen den brede og generelle indremedisin, særlig ved små og mellomstore sykehus, vil velge Norsk indremedisinsk forening som sin «primærforening». Men det viktigste for oss, er at også de fleste av dere andre, som velger at kontingenten skal gå til en spesialforening i endokrinologi, geriatri, lungemedisin, hjertemedisin, infeksjonsmedisin, akuttmedisin, nyremedisin, hematologi eller gastromedisin velger å opprettholde medlemskapet i Norsk indremedisinsk forening og engasjerer dere i den brede indremedisinen.

De fleste av de strenge begrensningene for å møtes som pandemien satte er nå opphevet i Norge. Det blir igjen mulig å reise på nasjonale og internasjonale møter og kurs. Så blir det spennende å se hvor mange slike som «gjenoppstår» som fysiske møter og i hvilken grad «hybride» eller rene digitale løsninger velges. Jeg vil benytte anledningen til å minne om mulighetene til å engasjere seg I internasjonale aktiviteter innen generell indremedisin, kanskje først og fremst The European Federation of Internal Medicine (EFIM) og foreningens European School of Internal Medicine, som er et flott tilbud til yngre indremedisinere og har vært denne foreningens flaggskip siden 1998. Foreningen kommer nå med et nytt og spennende initiativ innen utdanning, EFIM Academy. Sjekk ut disse og vær oppmerksom på at medlemmer av Norsk indremedisinsk forening kan søke støtte til deltakelse ved slike møter.

Etter «pandemi-nedstengningen» gleder vi oss også til å kunne møtes fysisk til Indremedisinsk høstmøte og årsmøte på Hotel Bristol, slik det har vært tradisjon i mange år i oktober. Der skal det også være valg til ny leder og nytt styre i foreningen. Jeg benytter derfor denne siste lederen til å takke for meg etter fire år som leder av foreningen, for godt samarbeid med styre og komiteer og mange hyggelige og nyttige innspill fra medlemmer. Det har vært spennende og engasjerende å løfte mitt faglige fokus fra endokrinologi og diabetes og jeg har fått styrket troen på viktigheten av den brede, generelle indremedisinen som fag. Jeg opplever at dette engasjementet deles av stadig flere, også sentrale myndigheter og politikere som gir uttrykk for at vaktkompetanse i generell indremedisin er svært viktig og trolig bør styrkes i spesialistutdanningen. Tiden vil vise hvordan det kan skje – ved endring av læringsutbyttebeskrivelser og læringspraksis innen de indremedisinske spesialiteter, ved opprettelse av (flere) stillinger i generell indremedisin eller ved andre tiltak.

Foto: Sven Grotdal, Diabetesforbundet

Kjære kolleger

Sommeren er unektelig over, og forberedelsene til dette nummer kan avsluttes. Vi kan med det presentere et rikholdig nummer, som er av de mest omfattende utgavene noensinne. Det er utrolig godt å kjenne hvordan så mange trekker i samme retning og bistår i dette prosjektet. Forfattere, foreninger, annonsører, Cox og redaksjonen står her engasjert med.

Når dette nummer fremstår såpass voluminøst, skyldes det ikke minst en omfattende temadel. Sverre Kjeldsen har som temaredaktør bidratt entusiastisk i å skrive og rekruttere innen sitt felt, hypertensjon, et svært sentralt og tradisjonelt indremedisinsk tema. Kjeldsen har stor nasjonal og internasjonal posisjon innen fagområdet, og han har deltatt i mange av de store hypertensjonsstudiene – og debattene - de siste tiårene. Hans bidrag her er en ære for oss. De ulike artiklene omtaler han litt senere i en egen innledning til tema.

Vi er videre svært takknemlige til våre samarbeidende spesialitetsforeninger, som står for de resterende fagartiklene og en betydelig andel av det mer foreningsrelaterte stoffet. Norsk forening for geriatri, Norsk forening for lungemedisin og Norsk endokrinologisk forening har sterkt sluttet opp om dette og utgjort en stamme i Indremedisineren de siste 2 år. Deres medvirkning har gått så knirkefritt at vi finner det naturlig å knytte deres representanter sterkere til redaksjonen fremover.

I dette nummeret bidrar f.eks. Norsk geriatrisk forening til Indremedisineren gjennom Marc Ahmed og Elisabeth Forfang sin oversiktsartikkel om palliativ behandling i et geriatrisk perspektiv. Her pekes det bl.a. på at behovet for palliativ behandling blant geriatriske pasienter vil øke i årene som kommer og at det er behov for økt kompetanse og samarbeid mellom fagfeltene geriatri og palliasjon for å sikre pasientenes behov.

Ove Arne Fondenes skriver på vegne av Norsk forening for lungemedisin om behandling med non-invasiv ventilasjonsstøtte (NIV) ved nevromuskulær respirasjonssvikt. Pasientene kan ha ulike behov for midlertidig respirasjonsstøtte, og forfatteren redegjør for ulike løsninger. Ulike innstillingsmodus omtales, med effekter på symptomer og mer objektive parametere. Med mer avanserte programmeringsmuligheter bør klinikere ha kunnskap og erfaring i de grunnleggende prinsippene.

Anne-Marie Gabrielsen omtaler videre munnstykkeventilasjon som et alternativ innen NIV-behandling. Tilbudet ble relansert i Norge for ca. 10 år siden og er i bruk hos noen pasienter, og kan være aktuelt spesielt på dagtid. Det er mindre sjenerende enn maskebehandling, men fordrer munnstyrke. Tilbudet kan gi større frihet sosialt og et mer normalt dagligliv.

Under foreningsnytt presenteres indremedisinsk avdeling ved Arendal sykehus. Nyheter presenteres fra spesialitetsforeningene innen endokrinologi og geriatri. Det er ellers en glede å få intervjue vår nye *indremedisinske stjerne* på stjernehimmelen, Espen Rostrup Nakstad. Hvilken tid vi har vært igjennom det siste halvannet år nå, og intervjuet vitner hvordan verden endrer seg på noen få uker.

Sist og ikke minst, håper vi dere merker dere Indremedisinsk høstmøte 2021. Det holdes også i år på Bristol Hotell, 21-22. oktober. Det dekkes til på åpent bord med faglig program, debatt og deilig lunsj. Se eget oppslag.

Riktig god lesning!
Vennlig hilsen redaksjonen

Stephen Hewitt

Ole Kristian H. Furulund

Vikas Sarna

Maya Bass

Tresiba®

Langtidsvirkende insulinanalog

Indikasjon[5]

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

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[6]

Skal ikke brukes ved graviditet og amming

Hypoglykemi 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	

Dosering[1]

Tresiba® administreres subkutant én gang daglig i låret, overarmen eller abdominalveggen når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag.

Reseptgruppe, refusjonsvilkår og pris[3,7,8]

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

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av diabetes mellitus

Refusjonskode:

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

Vilkår:

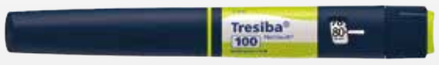
180	Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av: - hyppige eller alvorlige nattlige følinger som skyldes insulinbruken - store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodsukkerkontroll
181	Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, barnesykdommer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet
244	Refusjon ytes kun til pasienter som til tross for optimal behandling med to daglige doser middels langtidsvirkende NPH-insulin har vedvarende utfordringer med hypoglykemier

Pakninger og priser:

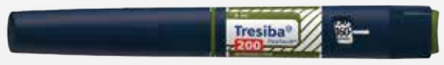
Injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle: 100 enheter/ml: 5 × 3 ml (Penfill sylinderamp.) kr 618,00.
Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn: 100 enheter/ml: 5 × 3 ml (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 750,70. **200 enheter/ml:** 3 × 3 ml (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 732,50.
(Pris per mai 2021)

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

Referanser: 1. Tresiba® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 06.11.2020) **2.** Tresiba® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 06.11.2020) **3.** https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10ae06-1 (lest 10.05.2021) **4.** Tresiba® SPC, avsnitt 4.4 (sist oppdatert 06.11.2020) **5.** Tresiba® SPC, avsnitt 4.1 (sist oppdatert 06.11.2020) **6.** Tresiba® SPC, avsnitt 4.2, 4.4. og 4.8 (sist oppdatert 06.11.2020) **7.** Tresiba® SPC, avsnitt 3 (sist oppdatert 06.11.2020) **8.** https://www.felleskatalogen.no/medisin/tresiba-novo-nordisk-589607 (lest 10.05.2021)



100 enheter/ml:
Kan gi opptil 80 enheter per injeksjon (1-80 enheter)



200 enheter/ml:
kan gi opptil 160 enheter per injeksjon (2-160 enheter)

Skann QR-koden for å komme direkte til instruksjonsfilmer

NO21TSM00006 04-mai-2021

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

TRESIBA®
insulin degludec

Tresiba®

Langtidsvirkende insulinanalog

Doseres 1 gang daglig[1]

Fleksibelt injeksjonstidspunkt[1,*,]**

Gir en flat og stabil glukosenedsettende effekt[2]

Tresiba® kan forskrives på blå resept ved diabetes type 1 og diabetes type 2[3#]
Behandling kan initieres av allmennpraktiserende lege.

* Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene.
** Det er ingen klinisk erfaring med fleksibilitet i doseringstidspunktet hos barn og ungdom.
\# Vilkår 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.

- **Hypoglykemi** er en svært vanlig bivirkning (≥ 1/10) og kan forekomme dersom insulindosen er for høy i forhold til insulinbehovet.[4]
- **Hyperglykemi** Bruk av utilstrekkelige doser eller avbrytelse av behandlingen, særlig hos pasienter med behov for insulin, kan føre til hyperglykemi og diabetisk ketoacidose.[4]

NO21TSM00006 04-mai-2021

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

TRESIBA®
insulin degludec

Palliativ behandling i et geriatrisk perspektiv

Overlevelse til høy alder kan være ledsaget av alvorlige, progredierende sykdommer med betydelige negative effekter på livskvalitet, funksjon og symptombyrde. Geriatriske pasienter med alvorlige, kroniske sykdommer plages ofte av sammensatte fysiske, psykiske, kognitive, funksjonelle og sosiale utfordringer over tid. Pasientbehandling, inkl. palliativ behandling, vil kunne profitere på målrettet samarbeid mellom fagfeltene geriatri og palliasjon.

Marc Vali Ahmed, seksjonsleder og overlege, Geriatrisk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevål
Eilsabeth Forfang, overlege palliativt team Bærum Sykehus, Medisinsk avdeling, Vestre Viken

Marc Vali Ahmed

Eilsabeth Forfang

Bakgrunn

Med dette innlegget ønsker vi å belyse behovet for palliasjon til geriatriske pasienter, fellestrekk mellom geriatri og palliasjon, og tematisere hvordan pasientbehandling kan profitere på samarbeid mellom fagfeltene geriatri og palliasjon.

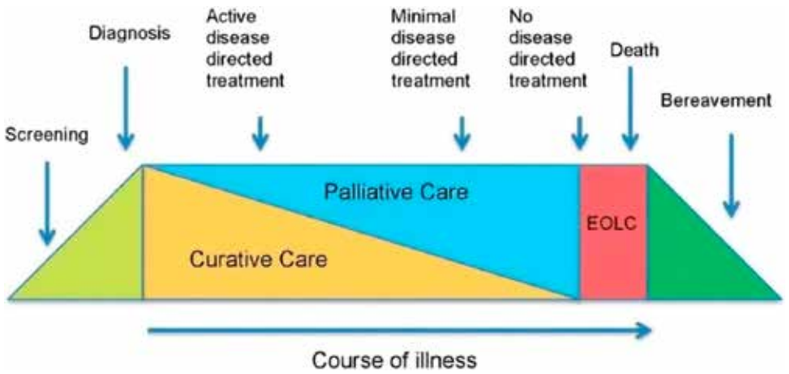
Verdens helseorganisasjons definisjon av palliasjon er aktiv behandling, pleie og omsorg for pasienter med uhelbredelig sykdom og begrenset levetid. Hensikten er å forbedre livskvaliteten til pasienter og deres pårørende i møte med livstruende sykdom ved forebygging og lindring av lidelse, tidlig identifisering, grundig kartlegging, vurdering og behandling av smerte og andre problemer av fysisk, psykososial og åndelig art (1).

Grunnleggende palliasjon inkluderer kartlegging av symptomer og plager, symptomlindring, informasjon, pårørendearbeid, terminal pleie samt kommunikasjon og dokumentasjon. Dette bør kunne tilbys uansett fagområde, behandlings- og omsorgsnivå (2).

Palliasjon har den senere tiden utviklet seg til et eget fagområde med egne behandlings- og pleietilbud og spesialutdannet personell, ofte omtalt som det spesialiserte palliative tilbudet. Dette spesialiserte behandlingstilbudet bør tilbys pasienter med palliative behov hvor man ikke kommer i mål med grunnleggende palliasjon.

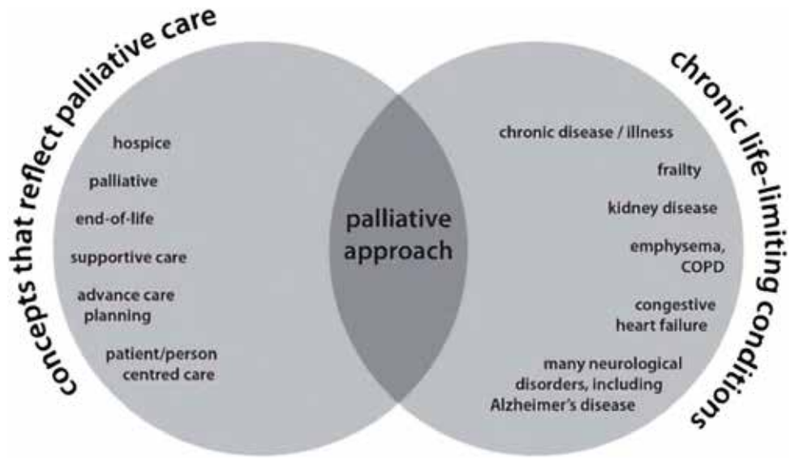
Den indremedisinske spesialiteten *geriatri* inkluderer utredning og behandling av eldre pasienter (vanligvis over 65 år) ved akutte og kroniske sykdommer, forebyggende arbeid, rehabilitering og omsorg ved livets slutt inkludert palliativ behandling (3). Geriatri er et sykehusfag som samarbeider med primærhelsetjenesten (kommunehelsetjenesten, fastleger, sykehjem) og pårørende. Faget er ikke et organ-spesifikt fag og mye av behandlingen baserer seg på tverrfaglige vurderinger. Behandlingen har som hovedmål å optimalisere den eldre pasientens funksjonsevne og øke livskvalitet og autonomi. Geriatriske pasienter kjennetegnes av sammensatte helseproblemer og det behandles sjelden en isolert problemstilling. Geriateren skal balansere målrettede, kurative intervensjoner og behandling for å gjenopprette tapt funksjon, men også sikre god livskvalitet, helhet og tilstrekkelig lindring av plagsomme symptomer, ikke minst i livets sluttfase (4).

Tradisjonelt har den palliative pasientpopulasjonen vært kreftpasienter med antatt forventet levetid mindre enn ett år. De senere årene er det imidlertid blitt mer fokus på at palliasjon bør inkluderes i omsorgen for pasienter med alle typer livstruende sykdommer og at palliasjon ikke kun dreier seg om behandling og lindring ved livets slutt, men bør introduseres tidlig i forløpet (figur 1, figur 2) (5). Videre vektlegges det i palliasjon at god symptomlindring ved medikamentell behandling alene er utilstrekkelig, men avhengig av et samspill av ikke medikamentell og medikamentell behandling i et tverrfaglig behandlingsopplegg.



Figur 1. The Palliative Care is a continuum as one-dimensional journey from screening and diagnosis to end-of-life care. Evidence is required to inform practice in all segments (coloured). Fra: Better palliative care for people with a dementia: summary of interdisciplinary workshop highlighting current gaps and recommendations for future research. Fox, S., FitzGerald, C., Harrison Dening, K. et al. BMC Palliat Care 17, 9 (2018). *https://doi.org/10.1186/s12904-017-0221-0*

Norske helsemyndigheter har publisert flere rapporter hvor man oppfordrer til å etablere et tilbud om palliativ behandling uavhengig av diagnose eller prognose, men ut ifra behov for palliativ behandling (2, 6). Uhelbredelig sykdom oppstår ofte i høy alder, den geriatriske og palliative pasientpopulasjonen vil ofte være overlappende og den geriatriske pasientpopulasjonen fremheves som en pasientgruppe som bør ha tilgang til palliativ behandling (2, 6).



Figur 2. Identifying a palliative approach in the litterature. Fra: Conseptual foundations of a palliative approach: a knowledge synthesis. Sawatzky, R., Porterfield, P., Lee, J. et al. BMC Palliat Care 15, 5 (2016). *https://doi.org/10.1186/s12904-016-0076-9*

Kompetansebygging og spesialisering for leger i geriatri og palliativ medisin i Norge

Tidligere ble man spesialist i geriatri ved å oppnå spesialiteten i indremedisin, gjennomføre 2 års tjeneste ved geriatrisk avdeling (hvorav ett år i gruppe-I institusjon), tilegne seg ferdigheter og kunnskap om relevante aspekter og tilstander (avspeilet ved et attestasjonsskjema) samt deltakelse ved nødvendige kurs (7). Utdanningsløpet er nå redigert i henhold til ny spesialistforskrift (8).

Palliativ medisin er foreløpig ikke en egen spesialitet i Norge, slik det er i andre land, f.eks. Storbritannia. Det er etablert en forsøksordning med et kompetanseområde palliativ medisin. Kompetanseområdet er en toårig påbygning til en klinisk spesialitet for leger. For å oppnå kompetanseområdet må man dokumentere minst to års tjeneste innen palliativ virksomhet, hvorav ett år ved palliativt senter på sykehus, gjennomføre spesifisert kursutdanning og inneha praktiske ferdigheter i henhold til en sjekkliste (9). Norsk forening for palliativ medisin arbeider for å etablere palliativ medisin som egen medisinsk spesialitet og i 2020 vedtok Stortinget å be regjeringen etablere palliativ medisin som en medisinsk spesialitet eller påbyggningsspesialitet (10).

Behov for palliasjon blant geriatriske pasienter

Overlevelse til høy alder kan være ledsaget av alvorlige, progredierende sykdommer med betydelige negative effekter på livskvalitet og funksjon.

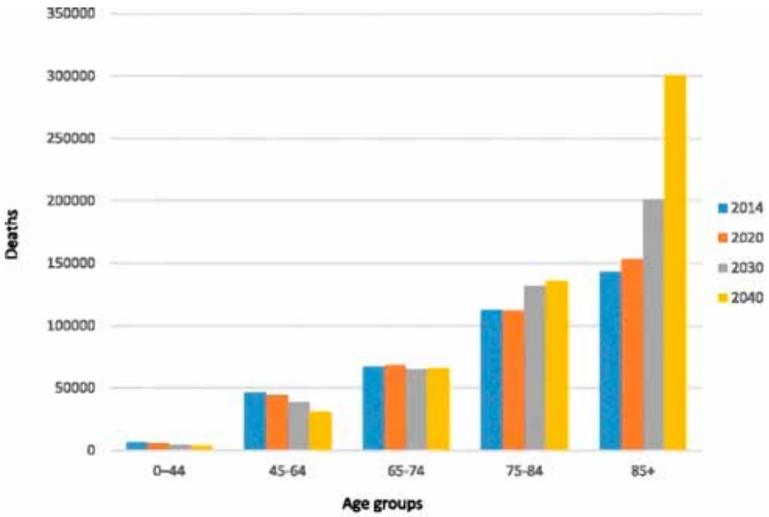
Kroniske sykdommer med redusert forventet levetid (hjertesvikt, KOLS, nyresvikt, nevrodegenerative og andre nevrologiske lidelser) gir ofte plagsomme symptomer som smerter, kvalme, dyspne, angst, depresjon og tretthet, tross sykdomsrettet behandling.

Det er viktig å være klar over barrierer som kan påvirke tilbudet om palliativ tilnærming til alvorlig syke, geriatriske pasienter. Fokus på akutt og kurativ behandling, pasientens egne og behandlernes holdninger overfor sykdom i høy alder, tradisjonspreget organisering og ressursfordeling i palliativ omsorg med fokus på kreftpasienter er nevnt tidligere, særlig gjeldende for eldre pasienter innlagt på sykehus (11). Behandlere i spesialist- og primærhelsetjenesten kan mangle kompetanse i å identifisere behovet eller initiere palliative tiltak. Atypiske og sammensatte symptomer og pasientenes nedsatte funksjonsevne kan maskere behov. Suboptimal samhandling på tvers av nivåene i helsevesenet, ressursmangel, krevende logistikk og organisering kan også gi opphav til et dårligere tilbud.

Forekomsten av demens er økende. Symptomer som smerter, nevropsykiatriske symptomer, svelge- og spisevansker eller interkurrent sykdom hos pasienter med økende kognitiv svikt som ikke kan uttrykke seg på vanlig måte byr på ekstra utfordringer for behandlere og omsorgspersoner.

Symptomene hos eldre er ofte sammensatte og begrunnet i fysiske, psykiske, kognitive, funksjonelle og sosiale utfordringer. Sykdomsforløpet hos alvorlig syke geriatriske pasienter kan strekke seg over uker, måneder eller i noen tilfeller år (12). Ofte kan et slikt sykdomsforløp være preget av krevende beslutninger i forhold til behandlingsvalg, symptomlindring og psykososiale problemer.

Selv om de fleste eldre i Norge i dag er vitale, bør man regne med at omtrent 20-25 prosent av alle personer over 85 år lever med skrøpelighet (13). Skrøpelige personer preges av langtkommne aldersforandringer, multisykelighet, polyfarmasi, dårlig ernæringsstatus og behov for hjelp i det daglige. En skrøpelig person har redusert motstandskraft mot ytre påvirkninger på grunn av redusert fysiologisk reservekapasitet (14). Tilstanden er knyttet til økt risiko for



Figur 3. Antall som forventes å trenge palliativ behandling etter alder, 2014–2040. Fra: How many people will need palliative care in 2040? Past trends, future projections and implications for services. Etkind, S.N., Bone, A.E., Gomes, B. et al. BMC Med 15, 102 (2017). *https://doi.org/10.1186/s12916-017-0860-2*

sykdom, økt risiko for komplikasjoner til medisinsk behandling, funksjonstap med nedsatt livskvalitet og høyere dødelighet. Mange skrøpelige geriatriske pasienter har av den grunn behov for hyppig helsehjelp. Behovet genereres av tilbakevendende akutte tilstander med endringer i symptombildet og økende hjelpe- og omsorgsbehov på bakgrunn av fallerende funksjon, bivirkninger av sykdomsrettet behandling og økende multiorgansvikt. Denne voksende gruppen pasienter har behov for palliativ behandling (figur 3), (15).

Palliasjon til geriatriske pasienter – når?

Uansett diagnose og alder kan det være krevende å identifisere pasienter med palliative behov. For geriatriske pasienter kan verktøy som «Bred geriatrisk vurdering», «Identifisere palliativ pasient» eller «forhåndssamtaler» egne seg til å avdekke palliative behov.

Kjernen i den geriatriske arbeidsmetoden kalles bred geriatrisk vurdering. Ved en bred geriatrisk vurdering identifiseres medisinske, psykososiale og funksjonsmessige utfordringer, men også ressurser hos geriatriske pasienter for å lage en behandlingsplan og optimalisere helsesituasjonen. Arbeidsmetoden kan avdekke udekkede behov, identifisere områder egnet for intervensjoner med lindring som formål eller henvisning til spesialisert palliativ oppfølging (16).

Skjemaet «Identifisering av den palliative pasienten», oversatt og utarbeidet av Kompetansesenter i lindrende behandling Helseregion Vest, baserer seg på engelskspråklige verktøy «Surprise question, «Gold Standards Framework-Proactive Identification Guidance» og «Supportive and Palliative Care Indicators Tool» (17). Ved å kombinere det såkalte overraskelsesspørsmål: «Ville du blitt overrasket dersom pasienten døde i løpet av de neste 12 månedene?» med både funksjons- og sykdomsspesifikke indikatorer som er rutinemessig brukt ved geriatriske vurderinger, identifiseres pasienter som kan ha behov for palliasjon. Verktøyet har blitt validert i en geriatrisk populasjon (18, 19).

Helsedirektoratets veileder *Beslutningsprosesser ved begrensning av livsforlengende behandling* anbefaler forberedende samtaler, også kjent som «forhåndssamtaler», i situasjoner der det er fare for alvorlige komplikasjoner eller når livet nærmer seg slutten. Forhåndssamtaler er verktøy som kan brukes for å ivareta etiske, moralske og juridiske krav om å involvere pasient og pårørende i planleggingen av nåtidig og fremtidig behandling og omsorg. På denne måten kan man belyse og diskutere pasientenes ønsker og preferanser for videre medisinsk behandling, omsorg og pleie. Forhåndssamtaler bør foretas tidlig nok i sykdomsforløpet og pasienter bør være samtykkekompetente under samtalen. Dette for eksempel på bakgrunn av alvorlig sykdom med fare for forverring der pasientens evne til medvirkning svekkes. Det er utarbeidet veiledere for slike samtaler med geriatriske pasienter (20).

Palliasjon, geriatri og helhetlig pasientbehandling

Norske retningslinjer og veiledere skisserer generell og spesialisert palliativ omsorg og behandling for pasienter med palliative behov (21, 22). Nedenfor nevner vi hvordan geriatrisk kompetanse kan være et vesentlig bidrag ved behandling av eldre pasienter med palliative behov.

Kommunikasjon og samvalg

Kommunikasjon og samvalg med pasienter er grunnleggende både i geriatrien og ved palliasjon. Mens kommunikasjon i en onkologisk-palliativ kontekst ofte kan dreie seg om særlig åpen dialog om videre onkologisk behandling, bekymringer og prioriteringer knyttet til en enkelt diagnose og døden, er den geriatriske tilnærmingen i seg selv bredere, men trolig underbrukt i kontekst av å kartlegge behov for lindrende behandling (16). Av en spesialist i geriatri forventes reflekterte holdninger til eksistensielle kriser og dødsangst samt kunnskap om juridiske forhold med hensyn til eldre personer med skrøpelighet og demens når det gjelder rettsikkerhet og verdighet (4).

Over- og underbehandling

Geriatrisk kompetanse i funksjonsvurdering av eldre og erfaring med å vurdere når aktiv undersøkelse og behandling ikke lenger er formålstjenlig, kan hjelpe til å redusere eventuell behandlingsbyrde knyttet til overbehandling. På en annen side kan geriatrisk kompetanse bidra til å identifisere og igangsette målrettete intervensjoner som vedlikeholder fysiske og sosiale funksjoner som gir alvorlig syke eldre livskvalitet og reduserer risiko for underbehandling.

Polyfarmasi

Mange geriatriske pasienter kan profitere fra geriaterens kompetanse i håndtering av polyfarmasi, også i en palliativ kontekst. Plagsomme direkte og indirekte bivirkninger eller interaksjoner fra både konvensjonelle og palliative medikamenter påvirker livskvalitet og kan profitere på tilpasning (23, 24).

Samhandling

Geriatrisk og palliativ kompetanse i samhandling, altså tett samarbeid med sykehuslege, fastlege, pårørende og hjemmesykepleien kan komme til nytte. Vi har erfaring med at pasienter med alvorlig organsvikt etter eget ønske har tilbrakt sin siste tid hjemme med god symptomlindring. Noe av forutsetningen for at dette kan lykkes har vært at lege fra sykehuset kjenner pasienten, mulighet for hjemmebesøk, god dialog med fastlege og tett samarbeid med hjemmesykepleien og pårørende i forløpet. Vår opplevelse er at mange fastleger har et ønske om å delta i denne fasen for pasienter de har kjent over lang tid, men fordi de sjeldent står i den situasjonen er det behov for støtte fra miljø med høyere kompetanse.

En andel alvorlig syke eldre med palliative behov bor sine siste leveår og dør etter hvert på sykehjem. På tross av utviklingen av eldreomsorg i institusjoner med en differensiering (for eksempel lindrende enheter eller øremerkede palliative senger), og en tilfredsstillende standard i palliativ behandling i mange tilfeller, kan geriatrisk kompetanse utgjøre en vesentlig støtte for behandlere og pasienter.

Avsluttende kommentarer

Mens mange andre medisinske fag blir mer prosedyrestyrt er både geriatri og palliasjon i stor grad basert på individualisert medisinsk behandling.

Alvorlig syke geriatriske pasienter med palliative behov presenterer ofte med sammensatte symptomer og lidelse. Og selv om alle behandlere bør kunne tilby og utføre grunnleggende palliasjon kan det forekomme at man ikke kommer til målet. Terskelen til å innhente råd eller veiledning fra kolleger med kompetanse i palliativ behandling eller geriatri bør være lav, særlig når pasienter ikke behandles primært av geriater eller kollega med kompetanse i palliativ medisin.

I tråd med internasjonal erfaring mener vi også at geriatriske pasienter med palliative behov har nytte av godt og målrettet samarbeid mellom de to fagfelter geriatri og palliasjon (16, 25, 26).

Det gjøres mye godt arbeid både i primær- og spesialisthelsetjenesten innen palliasjon for geriatriske pasienter, men tilbudet kan styrkes og har potensial for videre utvikling. Det oppfordres til mer forskning på samarbeid rettet mot helhet og livskvalitet for geriatriske pasienter. Geriatri og palliativ medisin deler vesentlig kompetanse og vi mener fagfeltene supplerer hverandre til nytte for denne pasientgruppen, men det er fremdeles lite kunnskap om hvordan et etablert samarbeid i praksis kan fungere (27).

Norsk forening for geriatri har etablert en faggruppe for palliasjon som ønsker å være et forum for deling av kunnskap om palliasjon for geriatriske pasienter. Det vil bli lagt ut nyttige lenker på hjemmesiden til norsk forening for geriatri.

https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-forening-for-geriatri/fag/veiledere-og-fagprosedyrer/palliasjon/

REFERANSER:

1 WHO Definition of palliative care. *https://www.who.int/health-topics/palliative-care*
2 Rapport om tilbudet til personer med behov for lindrende behandling og omsorg ved livets slutt – å skape liv til dagene 2015. *https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/rapport-om-tilbudet-til-personer-med-behov-for-lindrende-behandling-og-omsorg-ved-livets-slutt/.pdf*
3 Definisjon av faget geriatri vedtatt av EUMS-GS (Den europeiske union av medisinske spesialitetergeriatrisk seksjon) 2008. *https://uemsgeriatricmedicine.org/www/land/definition/norwegian.asp*
4 Læringsmål for geriatri. *https://www.helsedirektoratet.no/tema/autorisasjon-og-spesialistutdanning/spesialistutdanning-for-leger/geriatri/laeringsmal-for-geriatri*
5 NOU 2017: 16; På liv og død — Palliasjon til alvorlig syke og døende. *https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nou-2017-16/id2582548/?ch=9*
6 Meld. St. 24 (2019–2020) Lindrende behandling og omsorg — Vi skal alle dø en dag. Men alle andre dager skal vi leve. *https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-24-20192020/id2700942/*
7 Målbeskrivelse for geriatri. *https://www.legeforeningen.no/fag/spesialiteter/Geriatri/Gammel-ordning/malbeskrivelse-geriatri/*
8 Spesialistutdanning for leger. *https://www.helsedirektoratet.no/tema/autorisasjon-og-spesialistutdanning/spesialistutdanning-for-leger*
9 Palliativ medisin som kompetanseområde. *https://www.helsedirektoratet.no/tema/autorisasjon-og-spesialistutdanning/palliativ-medisin-som-kompetanseomrade*
10 Lindrende behandling og omsorg - Vi skal alle dø en dag. Men alle andre dager skal vi leve (Meld. St. 24 (2019-2020), Innst. 73 S (2020-2021)). *https://www.stortinget.no/no/Saker-og-publikasjoner/Vedtak/Vedtak/Sak/?p=79681*
11 Gardiner C, Cobb M, Gott M, Ingleton C. Barriers to providing palliative care for older people in acute hospitals. Age Ageing. 2011 Mar;40(2):233-8. doi: 10.1093/ageing/afq172. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21257618.
12 Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. BMJ. 2005 Apr 30;330(7498):1007-11.
13 Rochat S, Cumming RG, Blyth F, Creasey H, Handelsman D, Le Couteur DG, Naganathan V, Sambrook PN, Seibel MJ, Waite L. Frailty and use of health and community services by community-dwelling older men: the Concord Health and Ageing in Men Project. Age Ageing. 2010 Mar; 39(2):228-33.
14 Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet. 2013 Mar 2; 381(9868):752-62.
15 Etkind SN, Bone AE, Gomes B, Lovell N, Evans CJ, Higginson IJ, Murtagh FEM. How many people will need palliative care in 2040? Past trends, future projections and implications for services. BMC Med. 2017 May 18;15(1):102. *https://doi.org/10.1186/s12916-017-0860-2*
16 Harwood RH, Enguell H. End-of-life care for frail older people. BMJ Support Palliat Care. 2019 Nov 15:bmjspcare-2019-001953. doi: 10.1136/bmjspcare-2019-001953. Epub ahead of print. PMID: 31732659
17 Identifisering av den palliative pasienten. *https://helse-bergen.no/seksjon/KLB/Documents/Praktisk%20info/Identifisere%20palliativ%20pasient.pdf*
18 De Bock R, Van Den Noortgate N, Piers R. Validation of the Supportive and Palliative Care Indicators Tool in a Geriatric Population. J Palliat Med. 2018 Feb;21(2):220-224.
19 Piers R., De Bruwer I., Baeyens H., Velghe A., Hens L., Deschepper E., Henrad S., De Pauw M., Van Den Noorgate N., Saint-Hubert M. Supportive and Palliative Care Indicators Tool prognostic value in older hospitalized patients.: a prospective multicenter study. BMJ Supportive & Palliative Care Published Online First: 31 May 2021. doi: 10.1136/bmjspcare-2021-003042.
20 Forhåndssamtale med alvorlig syke geriatriske pasienter og deres pårørende på sykehus. *https://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/forhandssamtale-med-alvorlig-syke-geriatriske-pasienter-og-deres-parorende-pa-sykehus*
21 Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen. *https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/palliasjon-i-kreftomsorgen-handlingsprogram*
22 Lindrende behandling i livets sluttfase. *https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/lindrende-behandling-i-livets-sluttfase*
23 McNeil MJ, Kamal AH, Kutner JS, Ritchie CS, Abernethy AP. The Burden of Polypharmacy in Patients Near the End of Life. J Pain Symptom Manage. 2016 Feb; 51(2):178-183.
24 Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. Age Ageing. 2017 Jul 1;46(4):600-607.
25 van der Steen JT, Radbruch L, Hertogh CM, de Boer ME, Hughes JC, Larkin P, Francke AL, Jünger S, Gove D, Firth P, Koopmans RT, Volicer L; White paper defining optimal palliative care in older people with dementia: A Delphi study and recommendations from the European Association for Palliative Care. Palliat Med. 2014 Mar; 28(3):197-209.
26 Pautex S, Curiale V, Pfisterer M, Rexach L, Ribbe M, Van Den Noortgate N. A common definition of geriatric palliative medicine. J Am Geriatr Soc. 2010 Apr;58(4):790-1.
27 Visser R, Borgstrom E, Holti R. The Overlap Between Geriatric Medicine and Palliative Care: A Scoping Literature Review. J Appl Gerontol. 2021 Apr;40(4):355-364

European School of Internal Medicine:

Winter School in Björkliden, Lappland, Sweden 2022

Venue: Hotel Fjället, Lappland, Sweden
Course dates: 14-18th February 2022 (Monday to Friday)
Arrival: Sunday, 13th February
Departure: Saturday, 19th February

13-19 February 2022

Venue:
Hotel Fjället,
Björkliden, Lappland
Sweden

ESIM Director:
Dr. Jan Bergman
E-mail: jbe004@hotmail.com

Co-Directors and Organizing Committee:
Dr Kim Petterson-Fernholm
Dr. Fredrik von Wowern

Administrators
Dr. Christine Sävervall
Dr. Sara Lindberg
Dr. Daniel Towie
Dr. Malin Hanehöj

E-mail:
ESIM.winter.sweden@gmail.com

Website:
https://efim.org/esim2022/

Dear Friends,
It is our great honour to host the Winter School of the European School of Internal Medicine 2022 in Björkliden, Lappland, in northen Sweden.

As with previous ESIM courses, we need help from all of the EFIM National Societies in proposing speakers, and in advertising the School to potential residents. The principle of applying through your Society is that it enables you to select young internists who will most benefit from this educational experience. In order to plan effectively we would like to know your intentions at this stage:

1. Potential Speakers:
Complete Form A
We would like to hear from speakers who are interested in participating at ESIM. As you are aware, the travel expenses of speakers will be the responsibility of their National Society, but ESIM will pay for up to 2-3 nights' accommodation and all meals during their stay. Kindly consult the preliminary programme (via website) to aid guide your suggestions.

2. Sending Residents:
Complete Form B
We also need to know how many residents your National Society is hoping to send to ESIM. At the Winter School we aim to accept up to 45 residents from EFIM member countries, with a maximum of 3-4 per country. Ideally, ESIM participants should be under the age of 36 and in the second half of their training in Internal Medicine. They must be fluent in English.

The registrati… e following: accommodation for 6 nights, a… aterials and various social activities. The… paying the travel costs of each resident. The … detailed instruction will be given to partic… ceive your completed Form B (Intention to S… s be submitted by 31th October 2021 to: *esim.w*…

The provisiona… available at the website: *https://efim.org*…

On behalf of the … ard to hearing from you soon.

With best regar…
Dr. Jan Bergma…
Director of ESIM Winter School in Björkliden (Sweden)

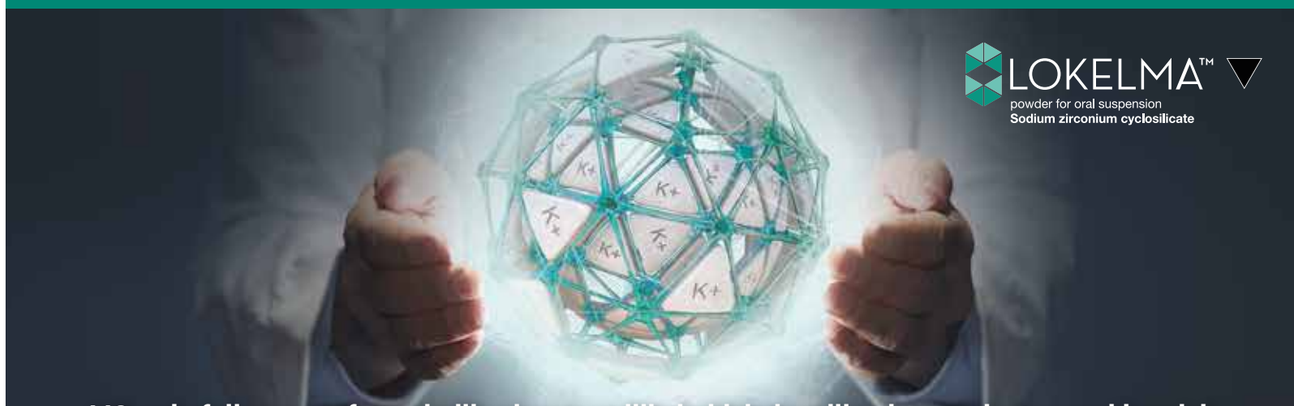
Engasjert i faget?

ESIM arrangerer spennende og inspirerende uke for LIS med fokus på ulike aspekter innen indremedisinen.

Norsk indremedisinsk forening dekker kost, reise og opphold etter søknad.

Forespørsel/søknad sendes til:
Kåre Birkeland, *k.i.birkeland@medisin.uio.no*
Trond Vartdal, *vartdaltrond@gmail.com*
Ishita Barua, *itbarua@gmail.com*
Stephen Hewitt, *stehewi@online.no*

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

Non-invasiv ventilasjonsstøtte ved nevromuskulær sykdom

Kronisk hypoventilasjon kan ramme pasienter med nevromuskulær sykdom som har svekket kraft i respirasjonsmuskulaturen. Både livskvalitet, generell helse og leveutsikter reduseres, men mekanisk pustehjelp kan reversere de negative konsekvenser av tilstanden. I artikkelen beskrives grunnleggende prinsipper for gjennomføring av non-invasiv ventilasjonsstøtte (NIV).

Ove Arne Fondenes, senterleder, nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespirator (NKH), og overlege, Lungeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus

Ove Arne Fondenes

Nevromuskulære sykdommer (NMS) og pustesvikt

Muskelsykdommer eller nevrologiske sykdommer som rammer puste-muskulatur kan medføre kronisk respirasjonssvikt av en spesiell type. Hypoventilasjon kjennetegnes ved hyperkapni (pCO_2 > 6,0 kPa) og varierende grad av hypoksi, hvor årsaken er muskelsvakhet, ikke lungesykdom. Gruppen av nevromuskulær sykdom (NMS) er heterogen med hensyn til grad av respirasjonssvikt, sykdomsforløp og typisk alder ved symptomdebut, men deles grovt i arvelige og ervervede tilstander. Pasienter med NMS har, i større grad enn andre pasienter med kronisk respirasjonssvikt, sammensatte funksjonsutfall og behov for personlig assistanse i dagliglivet. Grunnsykdom er ofte progressiv, men hypoventilasjon kan utvikles med varierende hastighet, fra svært langsom (år- tiår, f.eks. muskelsykdommer), til rask utvikling (måneder –år, f.eks. ALS). Lungefunksjoner som rammes kan omfatte både «pustepumpen», hosteevnen og svelgfunksjonen (tabell 1). Konsekvensen av funksjonstapet er redusert helse og livskvalitet. Arteriell blodgass, vitalkapasitet, hoste-PEF og ulike former for respiratorisk søvnutredning inngår i utredning hos spesialist [1]. Nasjonale retningslinjer for fagfeltet omtaler både utredning, indikasjon og tilrettelegging av behandlingen [2]. NMS diagnoser som nevnes er f.eks. Duchenne muskeldystrofi, dystrofia myotonika, spinal muskelatrofi og amyotrofisk lateral sklerose (ALS). Det finnes en rekke internasjonale, multidisiplinære guidelines for de spesifikke sykdomsgruppene [3-5]. Grovt sett kan vi anslå at om lag 1600 pasienter med NMS i Norge har etablert behandling siden 2002 og omkring halvparten får fortsatt ventilasjonsstøtte. De siste 5 årene ble behandling påbegynt hos 244 pasienter, ifølge data fra nasjonalt register for langtids mekanisk ventilasjon (LTMV)[6]. Gruppen utgjør en vesentlig andel, omkring 30%, av alle pasienter med LTMV.

LTMV og NIV

Samlebetegnelsen LTMV brukes som definisjon på alle typer maskiner og maskin-pasient tilkoblinger som er i bruk til behandling av hypoventilasjon utenfor sykehus. Det omfatter både invasive (trakeostomi) og non-invasive metoder som brukergrensesnitt (fig.1). Behandlingen kan være nødvendig deler av døgnet (>4t) eller være livsopprettholdende (16-24t), men typisk ved NMS er behovet først og fremst om natten og i hvile. NIV gjennomføres oftest med relativt enkle, stasjonære apparater (BiPAP, Bi-level positivt luftveistrykk) (fig.2) og nesemaske er den foretrukne tilkoblingsmetoden. BiPAP apparater har færre funksjoner, programmeringsmuligheter og alarmer enn en hjemmerespirator. Sistnevnte har alltid internbatteri, mange programmeringsmuligheter og er godkjent som livsopprettholdende utstyr utenfor sykehus. De tåler større fysiske påkjenninger og kan brukes under transport, mens BiPAP apparatet er koblet til nettstrøm. Alt utstyr må

Tabell 1. Symptomer på nevromuskulære respirasjonsproblemer

Respirasjonssvikt	Søvn hypoventilasjon	Svelg/hoste svikt
Tungpust ved hvile eller anstrengelse	Hyppige nattlige oppvåkninger	Svelgvansker, «svelge vrangt» og hoste ved inntak av mat
Ortopne	Dagtidssøvnig	Nasale oppstøt, spyttopphopning
Hyppige luftveisinfeksjoner	Tretthet	Svak hoste
Appetitløshet	Ikke uthvilt etter søvn	Hyppige luftveisinfeksjoner
Apati	Redusert konsentrasjon	
Vekttap	Morgenhodepine	

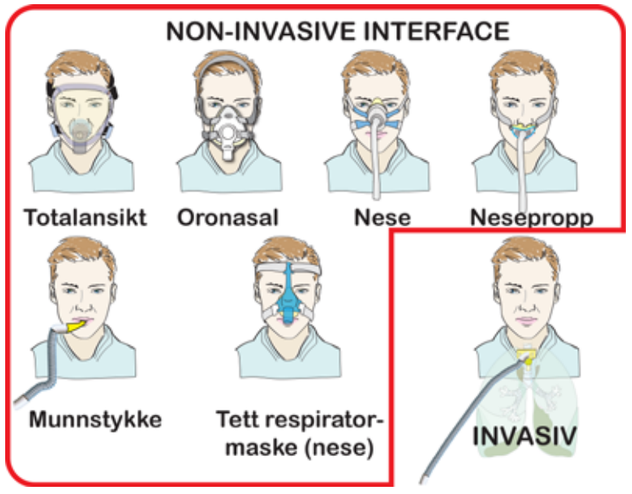
være både trygt og enkelt å betjene av ikke-medisinsk personell, selv om opplæring alltid er påkrevd [1, 2]

BiPAP apparatets funksjon

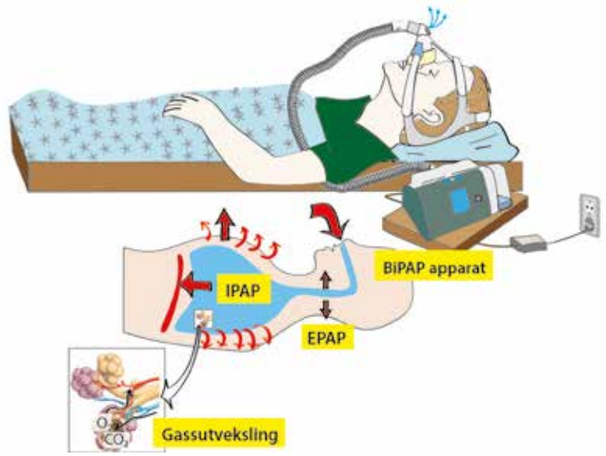
Fysiologisk sett er målet med LTMV å normalisere gassutvekslingen, gi hvile for pustemuskulatur og gjenopprette et normalt søvnmønster. Siden de fleste pasienter har spontan pusteevne, er det et poeng at pusteapparatet må kunne samspille med pasienten. Evnen til å synkronisere, støtte og kontrollere pusten er det klinikeren som tar stilling til når apparatet innstilles. For å normalisere gassutvekslingen trenger vi å øke pasientens minuttvolum (tidevolum x respirasjonsfrekvens). Ofte har pasienter med NMS dessuten problemer med kollaps av øvre luftveier under søvn (søvnapné). Grunnleggende sett bruker vi inspirasjonstrykket (IPAP) til å øke tidevolumet og ekspirasjonstrykket (EPAP) til å holde luftveiene åpne og «vaske» ekspirasjonsluften ut av masken som pasienten puster i (fig.2).

Innstillinger

Vi kan øke inspirasjonsdybden enten ved å bruke høyere trykk eller ved å holde inspirasjonstrykket lengre. I tillegg kan vi øke minuttvolumet ved å øke pustefrekvensen (fig.3). Apparatets følsomhet for å oppdage at pasienten prøver å trekke pusten kalles (inspirajons) trigger. Det er en fordel at denne er følsom, men ikke så følsom at apparatet reagerer på tilfeldige variasjoner, f.eks svelgebevegelser. Varigheten av ett innpust settes noen ganger konstant, f.eks. når pasienten er svært svak i pustemuskler, men oftest med en mulighet for pasienten til å påvirke når inspirasjonen skal brytes og ekspirasjonen skal starte. Denne variabelen kalles da syklusfølsomhet eller ekspirasjonstrigger. Selv når pasienten er i stand til å trigge maskinen vil vi vanligvis stille inn en minste pustefrekvens (backupfrekvens) slik at en ikke får lange pustepauser under søvn og ventilasjonen går ned. Den siste hovedparameteren som kliniker stiller inn, bortsett fra alarmer, er stigehastigheten.



Figur 1. Interfaces ved langtids mekanisk ventilasjon. Former for tilkobling mellom maskin og pasient. Nasale alternativer foretrekkes av praktiske grunner. (ill.O.Fondenes)

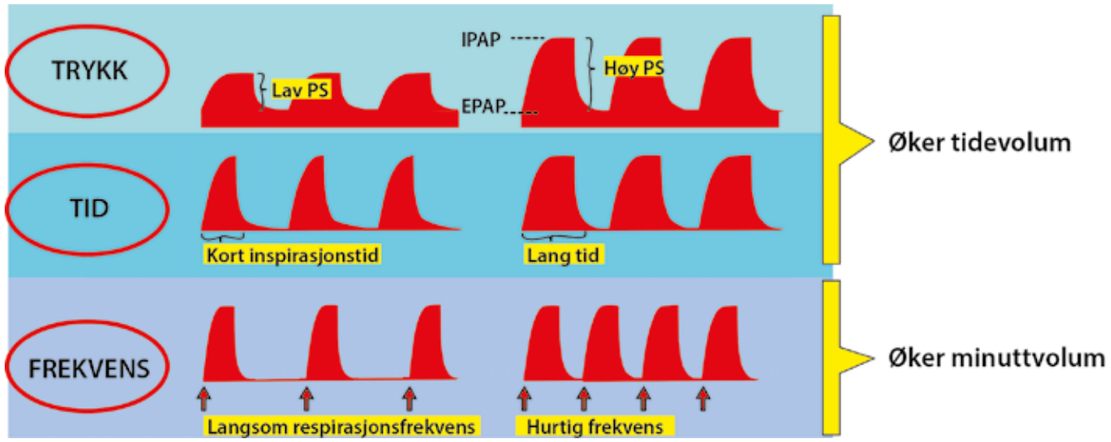


Figur 2. NIV med BiPAP. Ekspirasjonstrykk (EPAP) åpner luftveiene og «vasker» ekspirasjonsluft ut av nesemasken. Inspirasjonstrykket (IPAP) øker inspirasjonsdybden og bedrer gassutvekslingen. (Ill. O.Fondenes)

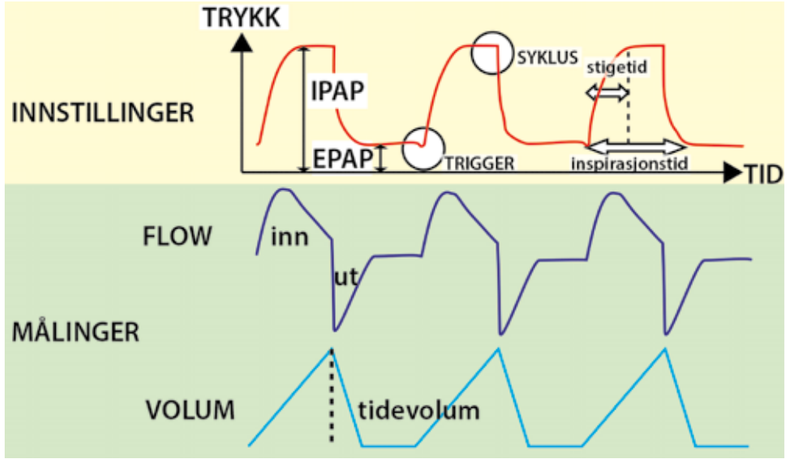
Den påvirker hvor raskt trykket stiger under innpust. Oppskriften som maskinen følger når vi stiller inn alle disse parametrene kalles apparatets modus. Trykkstøttet modus med backupfrekvens er det mest brukte, det forkortes gjerne ST-modus (spontaneous-timed). Her stiller vi inn optimale verdier for trykk (IPAP og EPAP), trigger, syklus og frekvens i henhold til noen generelle prinsipper som er listet opp i tabell 2. Trykkstøtten gir målbare endringer i luftstrøm og volum som ofte kan leses av på apparatet (fig.4).

Oppfølging

I tillegg til symptom- og funksjonsforbedring inngår i LTMV oppfølgingen også objektive,



Figur 3. BiPAP apparater kan øke ventilasjon ved å enten 1) å øke trykkstøtte, PS (Pressure support) som er differansen mellom IPAP og EPAP trykk eller2) øke tiden inspirasjonstrykket holdes, eventuelt ved 3) å øke respirasjonsfrekvensen. (Ill. O.Fondenes)



Figur 4. Hvilke innstillinger som må gjøres i et trykkstøttet program ved NIV og de endringer i luftstrøm og volum som en kan måle. Inspirasjonsonstrykk (IPAP), Ekspirasjonstrykk (EPAP), triggerfølsomhet, syklusfølsomhet og stigetid. Inspirasjonstiden er en konsekvens av syklusfølsomhet. (Ill. O.Fondenes)

fysiologiske parametre som blodgass og respiratoriske søvnundersøkelser. Siden mange pasienter med NMS har sykdomsprogresjon, vil det ofte være nødvendig å gjøre justering av apparatinnstillinger eller skifte til mer avanserte metoder for NIV underveis i et sykdomsforløp. Behovet for justeringer er imidlertid forskjellig og intervallet mellom kontrollene kan variere mellom 3 måneder til et år. Alle LTMV apparater registrerer behandlingsdata og lagrer dette, oftest på interne SD kort, med varierende grad av detaljer og statistikk. Aktuelle data kan være timer, dato, klokkeslett, behandlingstrykk, frekvens, volum, I/E forhold, lekkasje og sykluskarakteristika for å nevne noen. De fleste apparater rapporterer også ulike indekser for pustestopp, men det er ofte nødvendig med tilleggsundersøkelser for å klarlegge årsaken til disse hendelsene og optimalisere behandlingen [7].

Automatiserte programmer

De siste 10 årene har teknologisk utvikling medført to potensielle fremskritt. For det første er det utviklet nye programmer som kan justere trykkstøtte dynamisk under pågående behandling ut fra måling av volumer (såkalt trykkstøtte med sikkerhetsvolum) og/ eller justere ekspirasjonstrykket ut fra parametre som indikerer øvre luftveiskollaps (såkalt autoEPAP). Dernest er programvare og data for analyse av respirasjonsparametre blitt mer omfattende og detaljert. Det siste er helt avgjørende for optimal tilpassing av hjelpemiddel. Det siste fremskrittet, som vi enda er i startgropen av å utnytte, er telemonitorering/-justering av apparater. Det BiPAP apparatet som brukes mest i Norge nå har innebygget modem med slike muligheter. Det har vist seg svært nyttig, ikke minst under pandemien. Selv om det er studier som indikerer fordeler med nye automatiske programmer på kort sikt, er det enda ikke en etablert standard fremfor manuell titrering og fallgruvene er mange. Det er viktig at kliniker har god erfaring med grunnleggende prinsipper for ventilasjonsstøtte og respiratorisk polygrafi før en benytter seg av disse programmeringsmulighetene.

Tabell 2. Hovedparametre som innstilles på et BiPAP apparat i ST-modus.

Parameter		Prinsipp	Kommentar
TRYKK	IPAP	Så høyt at vi oppnår godt tidevolum	Trykkstøtte = IPAP-EPAP Typisk 4 – 20 cm H2O Ønskelig TV: 6-8 ml/kg IBW
	EPAP	Så høyt at vi unngår søvnapné	minst 4 cm H2O
TRIGGER		Så «lett» at pasienten kan samarbeide	..men unngå autotrigging
SYKLUS		Så «treg» at pasienten får utnyttet trykket	Resultat: I/E forhold 1:2 - 1:1,5
FREKVENS		Så rask at pasienten ikke får lange pustestopp og at minuttvolum blir tilstrekkelig	Typisk 1- 2 under spontan pustefrekvens i hvile
STIGETID		Så hurtig at pasienten ikke føler lufthunger, men ikke for raskt	250 msek. og oppover

(I/E = inspirasjons-ekspirasjonsforhold, dvs. hvor lang inspirasjonstid er i forhold til ekspirasjonstid). TV= tidalvolum. IBW =Ideal body weight, ideell kroppsvekt (beregnes vanligvis ut fra kroppshøyde og vekt med BMI 24)).

Avansert NIV

NMS pasienter med behov for pustehjelp på dagtid kan også i mange tilfeller behandles non-invasivt dersom det ikke er uttalt parese av svelgmuskulatur, men en bruker da mer avanserte maskiner som har batteri og flere programmeringsmuligheter. Generelt sett er det fortsatt bruk av trykkbegrensede programmer som dominerer. De mest muskelsvake pasientene trenger imidlertid oftere at en bruker tidsinnstillinger som garanterer at inspirasjonstiden ikke blir for kort. Det kalles da trykkontrollert modus, i stedet for trykkstøtte. Hos pasienter med NMS vil en stort sett alltid tilstrebe at forholdet (I/E ratio) mellom inspirasjonstid (I) og ekspirasjonstid (E) ikke er vesentlig lavere enn 1:2 og gjerne ned mot 1:1,5 (fig.3). Volumkontrollerte innstillinger er også anvendt i større utstrekning når pasienten har økt ventilasjonsbehov. Det er særlig en nyttig innstilling ved munnstykkeventilasjon (fig.1). Munnstykkeventilasjon gir pasienten avlastning fra å bruke maske kontinuerlig og volumkontrollert innstilling har fordel i forhold til slimmobilisering. Forutsetningen er at styrke i munnpartiet er tilstrekkelig. Det vil alltid være individuelle hensyn og ikke minst pasientens preferanser som påvirker valg av behandlingsmetoder. Ved progressive sykdommer er det også større etiske utfordringer, særlig når behandlingen blir livsopprettholdende, selv om en ikke har invasiv respiratorbehandling. Det er stort fokus på dette i fagmiljøet og ved nasjonale konferanser.

LTMV forskning i Norge og det nasjonale nettverk

Det er gledelig å konstatere at LTMV fagmiljøet, som opprinnelig var svært lite, har utviklet seg bredt og multidisiplinært etter etableringen av NKH. Det er også gode tilknytninger til det internasjonale register- og forskningsmiljøet. På forskningsfronten er det produsert flere phD grader, så vel på livskvalitet (H.Markussen [8]), strupens funksjon ved bruk av mekaniske hostehjelpemidler (T.Andersen [9]) og respiratorisk monitorering av LTMV (S.Aarrestad [7]). En egen forskergruppe, Nor-Vent, har som ambisjon å forsterke denne innsatsen fremover. Alt dette bidrar utvilsomt til at gruppen av pasienter med NMS kan forvente et stadig bedre behandlingstilbud, slik vi hittil har kunnet dokumentere i det nasjonale LTMV registeret. Likevel er det utfordringer med hensyn til geografiske ulikheter og kompetansen på mer avanserte metoder/ sjeldne tilstander er sårbar. NKH skal etter hvert erstattes av et nasjonalt kvalitets- og kompetansenettverk og det er viktig at den nye modellen, som de regionale helseforetakene får ansvaret for, vil kontinuere forbedringsarbeidet.

Referanser:

1. Helsedirektoratet, Nasjonal faglig retningslinje for langtids mekanisk ventilasjon (LTMV). 2012. IS-2004: p. 1-52.
2. Helsedirektoratet, Nasjonal veileder for langtids mekanisk ventilasjon (LTMV) (IS-1964), Helsedirektoratet, Editor. 2012.
3. Finkel, R.S., et al., Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord, 2018. 28(3): p. 197-207.
4. Birnkrant, D.J., et al., Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol, 2018. 17(4): p. 347-361.
5. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol, 2012. 19(3): p. 360-75.
6. Nasjonalt register for langtids mekanisk ventilasjon. Årsrapport 2020.
7. Aarrestad, S., Monitoring long-term nocturnal non-invasive ventilation for chronic hypercapnic respiratory failure: What are the basic tools? 2020, The University of Oslo.
8. Markussen, H.Ø., Health-related quality of life and its association with mortality in patients receiving long-term mechanical ventilation. 2019, The University of Bergen.
9. Andersen, T.M., Laryngeal response patterns during mechanically assisted cough in Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2018, The University of Bergen.

DARZALEX® SC▼
daratumumab subcutaneous

DVCd nå godkjent og anbefalt 1.linjebehandling ved systemisk AL amyloidose[1,2]

DARZALEX® SC +Velcade, syklofosfamid og deksametason viste 42% reduksjon av hendelser vs. kontrollarmen (VCd) definert som alvorlig organforverring, hematologisk progresjon eller død, i fase 3 studien ANDROMEDA[3]

Pasienter som nådde primært endepunkt; komplett hematologisk respons[3]

53 %* DVCd

vs.

18 %* VCd

*53.3% (DVCd) vs. 18.1% (VCd): OR=5.1; 95% CI, 3.2 to 8.2; $p<0.001$[3]

SIKKERHET[3]

- ✓ Forekomst av alvorlige bivirkninger: 43,0% for DVCd og 36,2% for VCd[3]
- ✓ Avslutning av behandling pga bivirkninger: 4,1% for DVCd vs 4,3% for VCd[3]
- ✓ Sikkerhetsprofilen til DVCd var konsistent med de ulike medikamentenes kjente og dokumenterte profil og underliggende sykdom[3]

UTVALGT PRODUKT OG SIKKERHETSINFORMASJON FOR DARZALEX INTRAVENØS (IV) OG SUBKUTAN (SC)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

INDIKASJONER

Myelomatose (Darzalex IV og SC)

- I kombinasjon med lenalidomid og deksametason eller med bortezomib, melfalan og prednison til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.
- I kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt.
- I kombinasjon med lenalidomid og deksametason, eller bortezomib og deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst 1 tidligere behandling.
- Som monoterapi til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomato¬se, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling.

Myelomatose (Darzalex SC)

- I kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått én tidligere behandling inneholdende en proteasomhemmer og lenalidomid, og var lenalidomidrefraktære, eller som har fått minst to tidligere behandlinger som inkluderte lenalidomid og en proteasomhemmer, og har hatt sykdomsprogresjon ved eller etter siste behandling.

AL-amyloidose (Darzalex SC)

- DARZALEX er indisert i kombinasjon med cyklofosfamid, bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert systemisk lettkjede (AL)-amyloidose.

DOSERING OG ADMINISTRASJONSMÅTE

Gis som intravenøs infusjon eller subkutan injeksjon og skal administreres av helsepersonell med tilgjengelige ressurser for resuscitering. Subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administrering, og skal kun gis ved subkutan injeksjon med angitt dosering.Det skal gis pre og post infusjonsbehandling/ injeksjonsbehandling for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR).
Myelomatose: Anbefalt dose er 16 mg/kg kroppsvekt gitt som IV. infusjon eller 1800 mg oppløsning til s.c. injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter.
AL-amyloidose: Anbefalt dose er 1800 mg oppløsning til SC injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter.

For doseringsplan for daratumumab per indikasjon se SPC.
For dose og doseringsplan for legemidler som gis sammen med daratumumab gitt som en i.v. infu¬sjon eller s.c. injeksjon, se SPC og tilhørende preparatomtaler.

KONTRAINDIKASJONER

Overfølsomhet for innholdsstoffene eller noen av hjelpestoffene.

ADVARSLER OG FORSIKTIGHETSREGLER

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)
Darzalex kan forårsake kraftige og/eller alvorlige IRR. Det skal gis pre- og post-infusjonsmedisinering for å redusere risikoen for IRR, som ble rapportert i kliniske studier hos henholdsvis ca. 50 % av pasientene ved IV og 11 % ved SC. Ved enhver IRR, skal behandlingen avbrytes umiddelbart og symptomer håndteres.

Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)
Darzalex kan medføre positiv indirekte Coombs test. Pasienter bør typebestemmes og screenes før oppstart. Ved planlagt transfusjon skal blodtransfusjonssenteret gjøres oppmerksom på denne interferensen med indirekte antiglobulintester. Ved akutt transfusjon kan det gis ikke-kryssmatchede ABO/RhD-kompatible erytrocytter i henhold til lokal blodbankpraksis. Hepatitt B-virus-reaktivering er rapportert, og HBV-screening skal foretas hos alle pasienter før oppstart av behandling.

Bivirkninger:
De hyppigste bivirkningene uavhengig av grad (≥ 20 % av pasientene) med daratumumab (intravenøs eller subkutan formulering) gitt som monoterapi eller kombinasjonsbehandling var IRR, fatigue, kvalme, diaré, forstoppelse, feber, hoste, nøytropeni, trombocytopeni, anemi, perifert ødem, perifer sensorisk nevropati og øvre luftveisinfeksjon. Alvorlige bivirkninger var pneumoni, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, sepsis, lungeødem, influensa, feber, dehydrering, diaré, atrieflimmer og synkope. Sikkerhetsprofilen til DARZALEX subkutan formulering var tilsvarende den til intravenøs formulering med unntak av en lavere IRR-rate. I fase III-studien MMY3012 var nøytropeni den eneste bivirkningen rapportert med ≥ 5 % høyere frekvens for DARZALEX subkutan formulering sammenlignet med intravenøs daratumumab (grad 3 eller 4: hhv. 13 % mot 8 %).

PAKNINGER, PRISER OG REFUSJON

Pakninger og priser: Injeksjonsvæske:15 ml (hettegl.) 72770,60 kr. Konsentrat til infusjonsvæske: 5 ml (hettegl.) 6097,40 kr. 20 ml (hettegl.) 24281,00 kr.

Basert på SPC 07/2021.
Les fullstendig preparatomtale før foreskrivning av Darzalex.

CP-259388 JC:210146-1

CI=confidence interval; C=syklofosfamid; D=daratumumab; d=deksametason; DVCd= daratumumab/Velcade/syklofosfamid/deksametason; OR=odds ratio; V=Velcade; VCd=Velcade/syklofosfamid/deksametason; vs.=versus.

Referanser
1. Darzalex SC SPC 07.2021, kapittel 4.1
2. Handlingsprogrammet for amyloidose oppdatert april 2021 (legeforeningen.no)
3. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis N Engl J Med 2021;385:46-58.

Janssen-Cilag AS Postboks 144, NO-1325 Lysaker, Norway
Tel +47 24 12 65 00, Fax +47 24 12 65 10, www.janssen.com/norway

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Munnstykkeventilasjon – et nyttig behandlingsalternativ i hjemmerespiratorbehandling?

Mange pasienter med nevrologiske lidelser utvikler kronisk respirasjonssvikt og behandles med langtids mekanisk ventilasjon. Det starter med nattlig hypoventilasjon som behandles med non-invasiv ventilasjonsstøtte via en maske. Gradvis utvikles respirasjonssvikt på dagtid. Kronisk hyperkapni medfører dagtidstretthet, hodepine og nedsatt konsentrasjon i tillegg til økende hypoksi. Enkelte velger invasiv respiratorbehandling med trakeostomi, noe som er kostnadskrevende for den enkelte pasient, familien og samfunnet. Munnstykkeventilasjon, kan være et reelt behandlingsalternativ.

Anne-Marie Gabrielsen, overlege PhD, Medisinsk overvåkning, Sykehuset i Vestfold.
Ellen Caroline Sahlstrøm, overlege, Lungeseksjonen; Medisinsk avdeling, Sykehuset i Vestfold.
Ove Fondenes, overlege, Lungeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus og leder, Nasjonal Kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling.

Anne-Marie Gabrielsen

Munnstykkeventilasjon (mouth piece ventilation, MPV) innebærer mekanisk ventilasjon via et munnstykke. Aktuelle pasienter er samtykkekompetente, kan bevege nakken, svelge, holde frie luftveier og gripe munnstykket med munnen. Ofte henger respiratormaskinen bak på rullestolen, og respiratorslangen er montert på en arm som manipuleres i korrekt posisjon. Slangen ender i et munnstykke foran pasienten. Innpust utløses ved at pasienten berører munnstykket ved behov eller at pustefrekvensen er forhåndsinnstilt (1,2)

Historikk

Behandlingsmetoden ble primært brukt i USA. En 10 års observasjonsstudie (1993) viste at MPV hos 257 pasienter med adekvat bulbær funksjon, ga signifikant livsforlengelse. I en multisenter studie av over 700 kronisk respirasjonssvikt pasienter med nevromuskulære lidelser konkluderte forfatterne at MPV var den viktigste respirasjonsstøttebehandlingen på dagtid. Når MPV ble kombinert med non-invasiv ventilasjonsstøtte (NIV) på natt, kunne pasienter med kontinuerlig ventilasjonsstøttebehov ofte unngå trakeostomi. Vedlagte oversiktsartikler oppsummerer aktuell forskning (1,2). Nylig er det utarbeidet internasjonale retningslinjer for praktisk bruk av MPV (2).

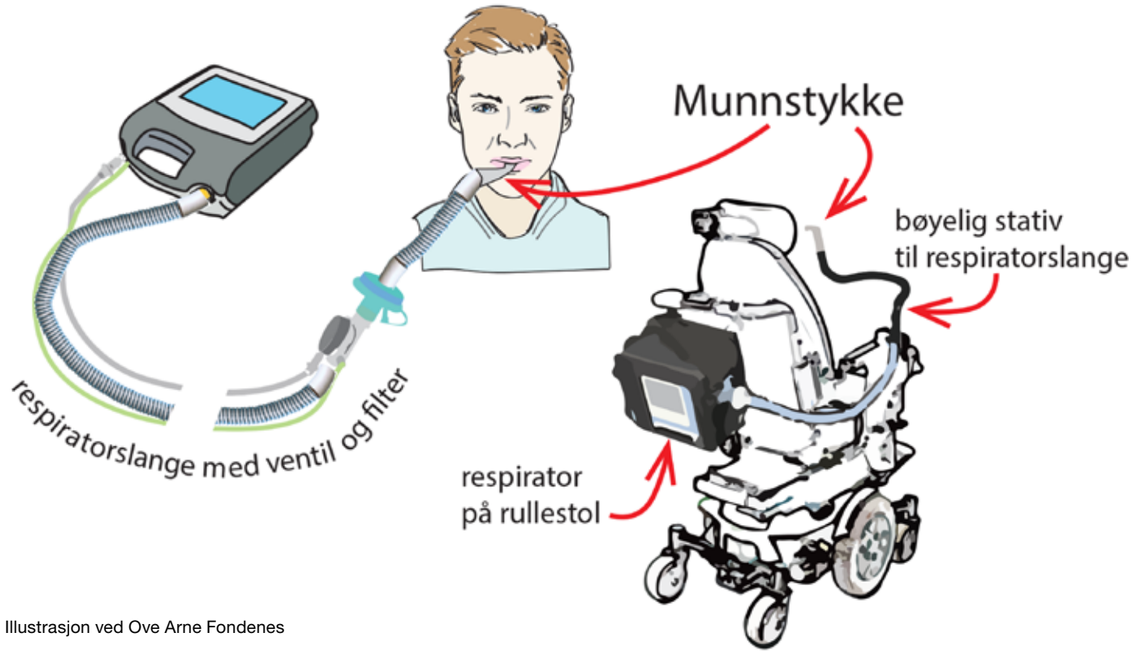
I Norge ble MPV «relansert» av Nasjonal kompetansetjeneste for hjemmerespiratorbehandling (NKH) for rundt 10 år siden. Imidlertid mangler data om MPV i det nasjonale registeret for langtids mekanisk ventilasjon, så utbredelsen i Norge er ukjent, men antagelig liten.

Praktisk bruk

Det har foregått en betydelig teknisk utvikling av utstyr, Moderne hjemmerespiratorer har implementert funksjoner for MPV (1,2). Hostemaskin brukes etter behov.

Indikasjonene for oppstart av MPV kan være dagtidshyperkapni tross nattlig NIV, maskebruk over 12 timer i døgnet, vitalkapasitet < 30% av forventet verdi, eller at pasientene blir andpustne når de snakker eller spiser (1.2).

Noen bruker MPV nærmest hele tiden, andre varierer bruken gjennom dagen. Ved å erstatte annen NIV om dagen med MPV, reduseres maskerelatert hudproblematikk i ansiktet. Når ansiktet er «fritt», er behandlingen også mindre sosialt sjenerende, Dette resulterer i forbedrede blodgasser, mindre kortpustethet, avlastning av respirasjonsmuskulatur, mobilisering av sekret og kraftigere stemme i tillegg til færre luftveisinfeksjoner, sykehusinnleggelser og komplikasjoner relatert til trakeostomi. MPV gir pasientene stor frihet til å opprettholde et normalt dagligliv, og flere bruker MPV på jobb. Andre har respiratoren koblet opp hjemme for intermitterende bruk. Vi får tilbakemeldinger om at pasientene på tross av sykdommen føler at de beholder frihet og integritet. De er «sjef i eget liv», har mer overskudd og bedre livskvalitet.



Illustrasjon ved Ove Arne Fondenes

Komplekse problemstillinger

Enkelte klager over økt spyttsekresjon, lekkasje rundt munnen eller luftplager grunnet ventrikkeldistensjon. Pneumotoraks forekommer svært sjelden (2). En kritisk hendelse kan være at munnstykket disloceres eller faller av hos en pasient som er helt avhengig av ventilasjonsstøtte, så disse trenger observasjon av assistent. I grensetilfeller med progressiv sykdom og mulig bulbær svekkelse, må overgang til trakeostomi vurderes. Bulbær dysfunksjon eller kognitiv svikt predikerer dårlig effekt at MPV (1-2). MPV er særlig godt egnet for pasienter med langsomt progredierende nevromuskulære sykdommer. Hos mange av disse vil MPV langt på vei erstatte ventilasjon via trakeostomi (1-2).

Likevel kommer man ikke man utenom trakeostomi. Noen innlegges med lungebetennelser og lar seg ikke avvende fra respirator, eksempelvis på grunn av bakenforliggende nevromuskulær sykdom, ryggmargsskade eller annen kompliserende lidelse.

Tross økende restriktiv holdning til trakeotomi av ALS pasienter med rask progresjon og demensutvikling, vil slik ventilasjon fortsatt være aktuelt for utvalgte pasienter med ALS.

Egne erfaringer

Gjennom de siste årene har 14 pasienter med ulike muskeldystrofier fått tilpasset MPV på Sykehuset i Vestfold. En pasient har brukt MPV i 10 år. En annen skiftet etter eget ønske til fra MPV til trakeostomi. Alle har NIV på natt. Majoriteten bor i eget hjem med varierende grad av personlig assistanse.

Haukeland Universitetssykehus har erfaring med MPV hos 10-15 pasienter med neuromuskulære sykdommer, hvorav en har brukt det i 20 år.

Veien videre

MPV er en «gjenoppdaget» og forbedret form for pustestøtte, som sammen med nattlig NIV kan gi bedre ventilasjon og livskvalitet og redusere behovet for trakeostomi. MPV kan også være aktuelt ved andre tilstander som KOLS forverrelser, kyfoskoliose, i palliativ setting og respiratoravvending (1). Sannsynligvis vil både utbredelsen og indikasjonsområdet øke i fremtiden.

Leger og sykepleiere som er involvert i langtids mekanisk ventilasjon og neuromuskulære pasienter bør ha kunnskap om anvendelse av metoden.

Forfatterne oppgir ingen interessekonflikter.

Referanser:

1 Pinto T, Chatwin M, Banfi P, Winck JC, Nicolini A. Mouthpiece ventilation and complementary techniques in patients with neuromuscular disease: a brief clinical review and update. Chron Respir Dis. 2017;14(2):187-93.

2 Toussaint M, Chatwin M, Goncalves MR, Gonzalez-Bermejo J, Benditt JO, McKim D, et al. Mouthpiece ventilation in neuromuscular disorders: Narrative review of technical issues important for clinical success. Respir Med. 2021;180:106373.

Hypertensjon i vår tid

Vi har lange tradisjoner med hypertensjonsforskning i Norge. Til vår tid har vi oppnådd store fremskritt innen forståelse og behandling. Det har vært gledelig og spennende å være med på denne rivende utviklingen. I dette nummer av Indremedisineren presenteres ulike temaartikler innen hypertensjon av allmenn indremedisinsk interesse.

Sverre E. Kjeldsen, Prof. em. Hjerteavdelingen, OUS Ullevål og Universitetet i Oslo

Sverre E. Kjeldsen

Først beskrives hovedpunktene i de *Europeiske retningslinjene for å diagnostisere og behandle hypertensjon* av 2018; disse blir tradisjonelt retningsgivende også i Norge. Grunnprinsippene ble introdusert i 2002 (1), før de første komplette retningslinjene ble publisert i 2003 (2). Artikkelen i Journal of Hypertension ble verdens mest siterte medisinske artikkel i 2003 og 2004 og de europeiske retningslinjene har oppnådd innflytelse langt utover Europa. Som prinsipp har alle senere europeiske hypertensjonsguidelines (2003, 2007, 2013 og 2018) også blitt publisert i Blood Pressure og i European Heart Journal. Utviklingen har vært rivende i faget, og allerede nå forberedes nye oppdateringer.

Ukontrollert hypertensjon innebærer høyest risiko for komplikasjoner. De siste 10 år har temaet fått omfattende og økende oppmerksomhet. Noen av våre mest aktive kliniske forskere skriver derfor om *Terapiresistent hypertensjon og nedsatt medikamentetterlevelse*. Disse to hører tett sammen, og ofte dreier det seg om å ta foreskrevne medikamenter (3). Man bør nok initialt bruke begrepet *«tilsynelatende terapiresistent hypertensjon»*, inntil den mer sjeldne «resistensen» er slått fast og man kan bruke utrykket *«refraktær hypertensjon». «Tilsynelatende terapiresistent hypertensjon»* krever en omfattende utredning. *Årsaker til sekundær hypertensjon* må avklares, og fenomenene *kontorhypertensjon* og *maskert hypertensjon* må kartlegges. *Behandlingsvegring («inertia») er også vanlig i dette* (4).

I kjølvannet av sistnevnte tema pågår den nasjonale *IDA-studien* ved universitetsklinikkene i Oslo, Bergen, Trondheim og Tromsø. IDA-studien er finansiert av Norges Forskningsråd, Helseforetakene og institusjonene til de aktive forskerne. Målet er å inkludere og komplett utrede ett tusen pasienter i Norge, som er foreskrevet minst 2 blodtrykkssenkende medikamenter, inklusive kombinasjonspreparat, og som fortsatt ikke har blodtrykkskontroll. Det er første studie i sitt slag i landet; studien har betydelig størrelse og har avstedkommet viktige resultater (5). Planen er å avslutte inklusjonen høsten 2021, men oppfølgningen fortsetter i den randomiserte intervensjonsarmen for å bedre blodtrykkskontroll.

Behandling av hjertesvikt hos pasienter med hypertensjon er et høyaktuelt tema. CONSENSUS var den første studien som viste betydelig bedre overlevelse med ACE-hemmer (6), og ble gjennomført i Norge og Sverige. Denne studien inkluderte ikke etter ejeksjonsfraksjon (EF), og det var senere skuffende å se hvordan hjertesviktforskningen kjørte seg inn i en blindgate, ved å kun inkludere hjertesviktpasienter med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF), altså ikke de med preservert ejeksjonsfraksjon (HFpEF). Livsforlengende effekter av forskjellige ACE-hemmere, angiotensinreseptorblokkere, betablokkere og mineralkortikoidreseptorantagonist (aldosteron-antagonister) ble slik ettertrykkelig etablert ved HFrEF. Vi kan trolig takke blodtrykksrådene for at de med HFpEF fikk adekvat behandling, ettersom 90% av HFpEF-pasientene har hypertensjon. Skillet mellom HFrEF- og HFpEF-behandling har vist seg unaturlig; HFpEF-pasienter har ikke bare diastolisk, men oftest også uttalt systolisk dysfunksjon, og ejeksjonsfraksjon blir da misvisende (7,8).

Innlegget om *Fusk og feil i forskning og forskningsformidling* er tankevekkende om ting som bevisst eller ubevisst kan gå galt i forskningen. Selv ikke de største guruene er «perfekte» i det medisinske forskningsfeltet. Hjerte- og karfeltet inklusive hypertensjonsforskning har neppe mer fusk og feil enn andre fagområder; hjerte- og karfeltet har vært strengt styrt av «evidence based medicine», og mange studier har vært prospektive og randomiserte, og også dobbeltblindede. Marginale resultater kan likevel trekkes lenger enn hva godt er. Vi skriver da også i innlegget om behandling av hjertesvikt ved hypertensjon at retrospektive analyser *ikke er ideelt*. De er likevel ærlige forsøk på å fortolke virkeligheten under gitte forhold, og noen ganger må man faktisk resonnere uten at de ideelle studiekrav er innfridd, hvis vi mener at det er til pasientenes beste. Noe helt annet er bevisst juks eller fabrikasjon av data og resultater. Publikasjoner har måttet trekkes tilbake fra selv de aller beste tidsskrifter pga. feil. Transparente data innebærer i større grad åpenhet til tilgjengelige kildedata, så man får tro og tillit til forskningen, inntil data med høyere troverdighet kan avklare nærmere (9).

Norsk Hypertensjonsforening ble etablert i 1987 og har eksistert i snart 45 år. Det er en interesseforening som årlig arrangerer kurs eller vitenskapelige møter av akademisk karakter. Vår største begivenhet var i juni 2010, da vi arrangerte det 20. Europeiske Hypertensjonsmøte i Oslo/Lillestrøm. Vi fikk ca. 2500 vitenskapelige innlegg, de fleste abstraktpresentasjoner, og ca. 6000 deltakere. Foreningen har rustet seg med ny nettside (hypertensjonsforeningen.no), og vi forbereder oss til nasjonalt kurs i Tromsø 2.-3. februar 2022.

Referanser:

1 Kjeldsen SE, Erdine S, Farsang C, Sleight P, Mancia G. 1999 WHO/ISH Hypertension guidelines - highlights & ESH update. J Hypertens 2002; 20:153-5.

2 Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011-53.

3 Eskås PA, Heimark S, Mariampillai JE, et al.. Adherence to medication and drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. Blood Press 2016;25:199-205.

4 Kjeldsen SE, Julius S, Dahlöf B, Weber MA. Physician (investigator) inertia in apparent treatment-resistant hypertension - insights from large randomized clinical trials. Lennart Hansson Memorial Lecture. Blood Press 2015;24:1-6.

5 Bergland OU, Halvorsen LV, Søraas CL, et al. Detection of nonadherence to antihypertensive treatment by measurements of serum drug concentrations. Hypertension 2021; 78:617-28.

6 The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429-35.

7 Kjeldsen SE, von Lüder T, Smiseth O, et al. Medical therapies for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Hypertension 2020;75:23-32.

8 Kasiakogias A, Agabiti Rosei E, Camafort M, et al. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. Position paper by the European Society of Hypertension (ESH). J Hypertens 2021;39:1522-45.

9 Brunström M, Kjeldsen SE, Kreutz R, et al. Missing verification of source data in hypertension research: The HYGIA PROJECT in perspective. Hypertension 2021;78:555–8.

Rome, August 2nd, 2021

Dear Friends, Dear Colleagues,

The world is slowly taking the road to recovery, as vaccination programs are rolling out. We truly hope that we can hold our next Annual ESH meeting under largely normalised conditions. Nevertheless, we assume that it will not be possible for all interested participants to attend on site in Athens. For this reason, we decided to conduct the ***31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (ESH 2022)***, in hybrid mode from June 17 to 20, 2022, both in Athens (Megaron Athens International Conference Centre) and in a virtual platform.

Vanlige bivirkninger:[1] 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[2]. Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon[2]. Gravide: Det finnes ingen data hos gravide. Bør bare gis til gravide dersom absolutt påkrevd[3]. 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[3]. Interaksjoner: Fordi alirokumab er et biologisk legemiddel, forventes ingen farmakoki-netisk påvirkning på andre legemidler og heller ingen påvirkning på cytokrom P450-enzymer[4].

C Praluent «sanofi-aventis»

Lipidmodifiserende middel, humant monoklonalt antistoff (IgG1). ATC-nr.: C10A X14

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn *75 mg/ml,150 mg/ml og 300 mg/2 ml:*
Hver ferdigfylt penn (1 ml) inneh.: Alirokumab 75 mg, resp. 150 mg og 300 mg, histidin, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

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. 300 mg/2 ml: 3 stk. (ferdigfylt penn) kr 13855,50.

Vennligst se SPC eller felleskatalogen.no for utfyllende informasjon. **Sist endret:** 03.03.2021 **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 14.12.2020

1. PRALUENT SPC 14.12.2020 Pkt. 4.8 **2.** PRALUENT SPC 14.12.2020 Pkt. 4.4 **3.** PRALUENT SPC 14.12.2020 Pkt. 4.6 **4.** PRALUENT SPC 14.12.2020 Pkt. 4.5

MAT-NO-2100641 v1.0, 09.2021 | sanofi-aventis Norge AS
Professor Kohts vei 5-17, 1366 Lysaker, Norge | +47 67 10 71 00 |
www.praluent.no | Grafisk fremstilt av Sanofi

SANOFI | Praluent® alirokumab

Praluent® alirokumab

Vi lanserer månedspennen Praluent 300 mg!

En månedlig injeksjonspenn for pasienter som ønsker enkel behandling [1,2]

Bestill treningspenn og les mer om månedspennen ved å holde mobilkamera over QR-koden.

[3] 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.		

* 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 (alirokumab) er ikke markedsført ved indikasjonen homozygot familiær hyperkolesterolemi. Helfo kan derfor ikke innvilge stønad til Praluent

Ref 1 og 2: Praluent SPC14.12.2020, pkt4.2 og 5.1 3. www.Helfo.no. Individuell stønad til kolesterolsenkende legemidler (PCSK9-hemmere) (22.06.2021)

MAT-NO-2100641 v1.0, 09.2021 | sanofi-aventis Norge AS
Professor Kohts vei 5-17, 1366 Lysaker, Norge | +47 67 10 71 00 |
www.praluent.no | Grafisk fremstilt av Sanofi

SANOFI

Hovedpunkter i retningslinjene fra 2018 for behandling av hypertensjon i regi av European Society of Cardiology (ESC) og European Society of Hypertension (ESH)

De europeiske hjerte- og blodtrykksforeningene har i snart 20 år samarbeidet om dokumentasjonsbaserte retningslinjer for utredning og behandling av høyt blodtrykk. De første felles retningslinjene ble utgitt i 2003 under betydelig innflytelse av nordiske studier. Siden har oppdaterte retningslinjer blitt publisert i 2007, 2013 og 2018 og har vært blant de mest siterte medisinske artiklene i litteraturen. Retningslinjene har også fått innflytelse og anvendelse langt utenfor Europa. I denne artikkelen oppsummerer vi hovedpunkter i retningslinjene som kom ut i 2018.

Sverre E. Kjeldsen, prof. em. i hjertesykdommer, OUS Ullevål og Universitetet i Oslo
Eva Gerdts, prof. i hjertesykdommer, Haukeland Universitetssykehus og Universitet i Bergen
Hans-Peter Marti, prof. i nyresykdommer, Haukeland Universitetssykehus og Universitet i Bergen

Sverre E. Kjeldsen

Kim Andreassen, UiB

Eva Gerdts

Hans-Peter Marti

Blodtrykk, epidemiologi og risiko

På verdensbasis er det estimert at over 1 milliard mennesker har hypertensjon. Etter hvert som befolkningen eldes og tilvennes mer stillesittende livsstil, vil den verdensomspennende forekomsten av høyt blodtrykk øke mot 1,5 milliarder innen 2025. Ifølge WHO, er forhøyet blodtrykk den ledende globale bidragsyter til for tidlig død. Hypertensjon er også en viktig eller *den viktigste* risikofaktor for hjerneslag, hjertesvikt, atrieflimmer, koronarsykdom, kronisk nyresykdom, aortaaneurisme, perifer arteriesykdom og kognitiv reduksjon.

Definisjon av hypertensjon

Klassifiseringen av blodtrykk og definisjonen av hypertensjon er uendret fra tidligere europeiske retningslinjer (Figur 1), og er definert som systolisk blodtrykk ≥140 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk ≥90 mmHg målt standardisert og ellers på vanlig måte på et legekontor med andre til stede («attended»). Dette tilsvarer et gjennomsnittlig 24-timers ambulatorisk blodtrykk ≥130/80 mmHg, eller et hjemmemålt blodtrykk ≥135/85 mmHg.

Diagnostikk av hypertensjon

Hypertensjon er vanligvis asymptomatisk (derav begrepet "silent killer"). På grunn av den høye utbredelsen, bør blodtrykket måles hos alle voksne, minst hvert 5. år, og oftere hos personer med høyt normalt blodtrykk, og kvinner som har hatt blodtrykkskomplikasjoner i svangerskap. Når det er mistanke om hypertensjon på grunn av forhøyet blodtrykk ved legebesøk eller ved annen anledning, bør diagnosen hypertensjon bekreftes enten ved blodtrykksmålinger ved gjentatte besøk hos fastlegen eller ved blodtrykksmåling utenom legekontoret ved bruk av 24-timers- eller hjemmeblodtrykk (Figur 2). Det gjelder andre referansegrenser for slike målinger. Hvis hjemmeblodtrykksmåling skal brukes i diagnostikk og oppfølging av hypertensjon, er det viktig at pasienten får opplæring og at målingen utføres med godkjent apparat. ESH har oppdaterte retningslinjer for hjemme- og 24-timersmålinger *(https://www.eshonline.org/guidelines/blood-pressure-monitoring)*.

Risikovurdering og påvisning av hypertensjonsmediert organskade

Andre faktorer for hjerte- og karrisiko som dyslipidemi og metabolsk syndrom forekommer ofte sammen med høyt blodtrykk. Med mindre pasienten allerede har høy eller veldig høy risiko på grunn av etablert hjerte-, kar- eller nyresykdom, anbefales risikovurdering ved bruk av et anerkjent og lett tilgjengelig risikoskåringssystem (Figur 3). Risikovurdering er også viktig for å identifisere andre faktorer som krever forebyggende tiltak utover behandling av blodtrykket.

Den europeiske hjerteforeningen (ESC) har siden 2003 anbefalt «the Systematic Coronary Risk Evaluation» (SCORE) (*https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts*) for å vurdere risikoen for dødelige hendelser. I Norge anbefaler Helsedirektoratet å vurdere risiko for hjerte- og karhendelser og død ved hjelp av NORRISK-2 *(https://nhi.no/skjema-og-kalkulatorer/kalkulatorer/diverse/norrisk-10-arsrisiko-for-kardiovaskular-dod/)*. NORRISK-2 kan gi inntrykk av at det ikke er indikasjon for medikamentell behandling av grad 1 hypertensjon (blodtrykk 140-159/90-99 mmHg).

Det er imidlertid viktig å erkjenne at tilstedeværelsen av hypertensjonsmediert organskade, spesielt venstre ventrikkelhypertrofi, kronisk nyresykdom eller avansert retinopati, øker risikoen for hjerte- og karsykdom og død ytterligere uansett blodtrykksnivå. Spesielt tilstedeværelse av venstre ventrikkelhypertrofi og nyrefunksjonsnedsettelse eller proteinuri, bør derfor inngå i en risikovurdering hos hypertensive pasienter med grad 1 hypertensjon fordi algoritmene nevnt ovenfor ellers undervurderer risikoen (Figur 3). Hos pasienter der dette påvises er det indikasjon for umiddelbar oppstart av medikamentell antihypertensiv behandling, selv ved grad 1 hypertensjon.

Kontorhypertensjon og maskert hypertensjon

Opptil 10-15% av befolkningen har kontorhypertensjon, hvilket innebærer normalt blodtrykk når de måler hjemme eller med 24-timers blodtrykksmåling (Figur 2). Også slike hypertonikere må risikovurderes og følges opp, spesielt hvis man velger ikke å starte medikamentell behandling. Omtrent like stor andel har "maskert" hypertensjon, typisk ved kronisk nyresykdom, altså blodtrykk som er normalt på legekontoret, men høyt ved hjemme- eller 24-timers blodtrykksmåling. Som regel har slike hypertonikere høy risiko og bør behandles medikamentelt. Kraftig stigning av systolisk blodtrykk (≥200 mmHg) ved sykkelbelastning innebærer høy risiko og samsvarer ofte med maskert hypertensjon.

Kan pasienten ha sekundær hypertensjon?

For de fleste med høyt blodtrykk vil ingen underliggende årsak oppdages, og de responderer på behandling. Sekundære (og potensielt behandlingsbare) årsaker til hypertensjon er mer sannsynlige hos unge personer med hypertensjon (<40 år), personer med alvorlig eller behandlingsresistent hypertensjon, eller middelaldrende personer som

Figur 1. Klassifisering av blodtrykk målt på legekontoret.

Kategori	Systolisk (mmHg)		Diastolisk (mmHg)
Optimalt	< 120	og	< 80
Normalt	120–129	og/eller	80–84
Høyt normalt	130–139	og/eller	85–89
Grad 1 mild hypertensjon	140–159	og/eller	90–99
Grad 2 moderat hypertensjon	160–179	og/eller	100–109
Grad 3 alvorlig hypertensjon	≥ 180	og/eller	≥ 110
Isolert systolisk hypertensjon	≥ 140	og	< 90
Isolert diastolisk hypertensjon	<140	og	≥ 90

Figur 2. Definisjon av grenser for hypertensjon ved kontormåling gjort standardisert på vanlig måte med lege eller personale til stede ("attended"), 24-timers måling og hjemmeblodtrykksmåling.

Kategori	Systolisk (mmHg)		Diastolisk (mmHg)
Kontor blodtrykk ("attended")	≥ 140	og/eller	≥ 90
Ambulatorisk blodtrykk			
- Dagtid (eller våken tilstand) gjennomsnitt	≥ 135	og/eller	≥ 85
- Natt (eller under søvn), gjennomsnitt	≥ 120	og/eller	≥ 70
- 24-timers, gjennomsnitt	≥ 130	og/eller	≥ 80
- Hjemme blodtrykk, gjennomsnitt	≥ 135	og/eller	≥ 85

Figur 3. Vurdering av kardiovaskulær risiko ut fra gradering av hypertensjon, andre risikofaktorer, organskade og komorbiditet.

Hypertensjon sykdoms-stadier	Andre risikofaktorer, hypertensjonsmediert organskade, eller sykdom	Gradering av hypertensjon (mmHg)			
		Høyt-normalt Systolisk 130–139 Diastolisk 85–89	Grad 1 Systolisk 140–159 Diastolisk 90–99	Grad 2 Systolisk 160–179 Diastolisk 100–109	Grad 3 Systolisk ≥ 180 Diastolisk ≥ 110
Stadium 1 (ukomplisert)	Ingen andre risikofaktorer	Lav risiko	Lav risiko	Moderat riskiko	Høy risiko
	1 eller 2 risikofaktorer	Lav risiko	Moderat risiko	Moderat – høy risiko	Høy risiko
	≥ 3 risikofaktorer	Lav –moderat risiko	Moderat – høy risiko	Høy risiko	Høy risiko
Stadium 2 (asymptomatisk sykdom)	Organskade, kronisk nyresvikt grad 3, eller diabetes mellitus uten organskade	Moderat – høy risiko	Høy risiko	Høy risiko	Høy – svært høy risiko
Stadium 3 (symptomatisk sykdom)	Etablert hjerte-karsykdom, nyresvikt grad ≥ 4, eller diabetes med organskade	Svært høy risiko	Svært høy risiko	Svært høy risiko	Svært høy risiko

Figur 4. Terskelverdier for å starte behandling av hypertension basert på vanlige standardiserte kontormålinger (2-3 anledninger, 5 min sittende uten å prate med mansjett i hjertehøyde og med personale til stede).

Aldersgruppe	Behandlingsterskel systolisk blodtrykk (mmHg) målt på legekontoreet					*Behandlings-terskel diastolisk blodtrykk (mmHg)*
	Hypertensjon	+ Diabetes	+ Kronisk nyresvikt	+ Koronar-sykdom	+ Hjerneslag/ TIA	
18–65 år	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 90
65–79 år	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 90
≥ 80 år	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 90
Behandlings–terskel diastolisk blodtrykk (mmHg)	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 90	

plutselig utvikler betydelig hypertensjon, elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi eller metabolsk alkalose. Slike pasienter bør henvises til poliklinisk utredning ved sykehus (nyre, hjerte, endokrinologi, generell) og man ser etter hyperaldosteronisme/ Conns syndrom, nyrearteriestenose og renale årsaker, feokromocytom, hypernefrom (reninom) og andre sjeldne hormonproduserende og genetiske tilstander, vurder koarktatio aorta, aortainsuffisiens m.m.

Behandling av hypertensjon - viktigheten av livsstilsintervensjoner

Behandlingen av hypertensjon innebærer livsstilsintervensjoner og medikamentell terapi. De fleste med hypertensjon vil kreve medikamentell behandling, men livsstilsintervensjoner er viktige fordi de kan forsinke behovet for medikamentell behandling eller komplettere den blodtrykkssenkende effekten av medikamentell behandling. Videre har livsstilsintervensjoner, som en begrensning i saltinntaket (<5g/ dag), måtehold med alkohol, sunn mat med mye frukt og grønnsaker, regelmessig trening, vektkontroll og røykeslutt, alle helsemessige fordeler utover deres innvirkning på blodtrykket. Livsstilsintervensjon har imidlertid den begrensningen at det ikke eksisterer randomiserte og kontrollerte data som viser at sykelighet og dødelighet reduseres hos hypertonikere.

Når bør man vurdere medisinering av hypertensjon?

Behandlingsgrensene for hypertensjon er nå lavere enn tidligere i henhold til omfattende dokumentasjon fra randomiserte studier og meta-analyser (Figur 4). De europeiske retningslinjene anbefaler nå at pasienter med lav til moderat risikograd ved grad 1 hypertensjon (kontor blodtrykk 140–159/90–99 mmHg), bør få medikamentell behandling hvis blodtrykket ikke er kontrollert etter en 3-6 måneders periode med livsstilstiltak, selv om de ikke har hypertensjonsmediert organskade. For pasienter med grad 1 hypertensjon og høy risiko (Figur 3), inkludert de med organskade, og pasienter med grad 2 eller grad 3 hypertensjon, anbefales å starte medikamentell behandling sammen med livsstilsintervensjoner så snart diagnosen er sikret. Disse anbefalingene gjelder for alle voksne opp til 80 år.

Spesielle hensyn hos skrøpelige og eldre pasienter

Det erkjennes i økende grad at biologisk, snarere enn kronologisk alder, så vel som hensyn til skrøpelighet og selvhjulpenhet, er viktige faktorer for toleransen av blodtrykksbehandling og om man har nytte av blodtrykkssenkende medisiner. Det er viktig å merke seg at selv hos gamle (> 80 år) reduserer medikamentell blodtrykkssenkende terapi dødelighet, hjerneslag og hjertesvikt. Disse pasientene skal ikke nektes behandling, eller få behandlingen trukket tilbake bare på grunnlag av alder alene (Figur 4). For personer >80 år som ennå ikke har fått blodtrykksbehandling, anbefales medikamentell behandling når systolisk blodtrykk på kontoret er ≥160 mmHg, forutsatt at behandlingen tolereres godt.

Hvor lavt skal systolisk blodtrykk senkes?

Behandlingsmål har vært gjenstand for omfattende diskusjoner i mange år. Et sentralt diskusjonspunkt er balansen mellom potensielle fordeler veid opp mot potensielle skader eller bivirkninger. Derfor anbefaler de europeiske retningslinjene et målområde. Dokumentasjonen tyder sterkt på at å senke kontormålt systolisk blodtrykk <140 mmHg er gunstig for alle pasientgrupper, inklusiv spreke eldre pasienter (Figur 5). Det er også dokumentasjon for at et systolisk blodtrykksmål ned mot 130 mmHg for de fleste pasienter, hvis det tolereres. Et lavere systolisk blodtrykksmål (<130 mmHg) synes også gunstig, sålenge det er godt tolerert, for ytterligere å redusere risikoen for hjerneslag. Det foreligger ingen god evidens for å senke blodtrykket til <120/70 mmHg.

Blodtrykksmål hos eldre og gamle pasienter

Som diskutert ovenfor, vil selvhjulpenhet, skrøpelighet og komorbiditeter påvirke behandlingsbeslutninger, til en viss grad hos eldre (≥65 år) og spesielt hos gamle (≥80 år) pasienter. Mål for kontormålt systolisk blodtrykk etter oppstart av behandling for alle pasienter i alderen ≥65 år er <140 mmHg, men vanligvis ikke <130 mmHg (Figur 5). Dette nivået er lavere enn anført i tidligere retningslinjer og kan ikke oppnås hos alle eldre pasienter. Enhver blodtrykkssenkning mot dette målet vil sannsynligvis være gunstig forutsatt at behandlingen tolereres godt. Det er viktig å måle stående blodtrykk særlig hos gamle pasienter fordi ortostatisme med svimmelhet i stående stilling kan begrense muligheten for medikamentell behandling.

Blodtrykksmål hos pasienter med diabetes og/eller kronisk nyresykdom

Behandlingsmålene for blodtrykk hos pasienter med diabetes eller nyresykdom har variert i tidligere retningslinjer på grunn av noe motstridende resultater fra store randomiserte studier og metaanalyser. Ved diabetes anbefales systolisk blodtrykksmål <140 mmHg og ned mot 130 mmHg, som for alle andre pasientgrupper (Figur 5). Senkning av blodtrykk <130 mmHg kan, for de som tåler det, redusere risikoen for hjerneslag ytterligere. Systolisk blodtrykk bør ikke senkes under 120 mmHg, og stående blodtrykk bør måles. For pasienter med kronisk nyresykdom anbefaler retningslinjene at målet er <140 mmHg, men ikke <130 mmHg (Figur 5). Det er riktignok noe delte oppfatninger og enkelte retningslinjer anbefaler <130 mmHg, spesielt ved proteinurisk kronisk nyresykdom.

Figur 5. Målområde for systolisk og diastolisk blodtrykk målt på legekontoret.

Aldersgruppe	Systolisk behandlingsmål (mmHg)					Diastolisk behandlings mål (mmHg)
	Hypertensjon	+ Diabetes	+ Kronisk nyresvikt	+ Koronar sykdom	+ Hjerneslag/ TIA	
18–65 år	Mål 130 Eller lavere hvis tolerert Ikke < 120	Mål 130 Eller lavere hvis tolerert Ikke < 120	Mål < 140 to 130 Hvis tolerert	Mål 130 Eller lavere hvis tolerert Ikke < 120	Mål 130 Eller lavere hvis tolerert Ikke < 120	< 80 til 70
65–79 år	Mål < 140 til 130 Hvis tolerert	Mål < 140 to 130 Hvis tolerert	Mål < 140 to 130 Hvis tolerert	Mål < 140 to 130 Hvis tolerert	Mål < 140 to 130 Hvis tolerert	< 80 til 70
≥ 80 år	Mål < 140 to 130 Hvis tolerert	Mål < 140 to 130 Hvis tolerert	Mål < 140 to 130 Hvis tolerert	Mål < 140 to 130 Hvis tolerert	Mål < 140 to 130 Hvis tolerert	< 80 til 70
Diastolisk behandlings mål (mmHg)	< 80 til 70	< 80 til 70	< 80 til 70	< 80 til 70	< 80 til 70	

Hvor lavt skal diastolisk blodtrykk senkes?

Det optimale målet for diastolisk blodtrykk er ikke definert like tydelig, men et diastolisk blodtrykksmål på <80 mmHg anbefales (Figur 5). Noen pasienter med stive arterier og isolert systolisk hypertensjon kan ofte ha diastolisk blodtrykk under dette målet. Disse er høyrisikopasienter, og lavt diastolisk blodtrykk bør ikke motvirke behandling av det forhøyede systoliske blodtrykk til det anbefalte målet, så lenge behandlingen tolereres godt. Noen studier viser endog at det diastoliske blodtrykket stiger, som uttrykk for bedring i arteriefunksjonen.

Behovet for å gjøre det bedre med blodtrykkskontroll på lang sikt

Det er et stort behov for å bedre blodtrykkskontrollratene. Til tross for den overveldende dokumentasjonen på behandlingsnytten, oppnår <50% av pasientene med behandlet hypertensjon et systolisk blodtrykksmål <140 mmHg. Norsk Hjerteinfarktregister viste at hypertensjon i 2019 fortsatt var den vanligste risikofaktor blant pasienter med hjerteinfarkt (funnet hos 50%). Treghet hos legen (inertia, utilstrekkelig opptitrering av behandlingen, spesielt fra monoterapi) og utilstrekkelig pasientetterlevelse av behandlingen (dårlig adherence, spesielt ved flere piller) er de viktigste faktorene som svekker blodtrykkskontroll. Hvis en hypertoniker har påvist venstre ventrikkelhypertrofi (EKG eller ekkokardiografi), bør pasienten følges for normalisering av blodtrykket (Figur 6). Også hypertonikere med diabetes bør følges tett. Det samme gjelder ved kronisk nyresykdom eller proteinuri (Figur 6). Ekkokardiografi, eGFR og albuminuri er undersøkelser som bør gjentas.

Start behandling hos de fleste pasienter med to medikamenter

Monoterapi er vanligvis utilstrekkelig behandling av høyt blodtrykk. Retningslinjene fra 2018 anbefalte for første gang at de fleste pasienter med hypertensjon bør starte med en kombinasjon av to medikamenter (Figur 7). En slik tilnærming vil forbedre effektiviteten av initial blodtrykkssenkning og -kontroll, og vil tolereres godt av de aller fleste pasientene. Unntakene er hos pasienter med lett forhøyet blodtrykk nær det anbefalte målet, som kan oppnå dette målet med ett enkelt legemiddel, og hos skrøpelige eller gamle, der en mildere reduksjon av blodtrykket kan være ønskelig.

En strategi for enkeltpille-kombinasjon for å behandle høyt blodtrykk

Etterlevelse ved langtidsbehandling med blodtrykkssenkende medikamenter, persistence, er oppfattet som viktigste forklaring på grad av blodtrykkskontroll. Det er dokumentert en direkte sammenheng mellom antall blodtrykkssenkende piller og dårlig etterlevelse av medikamentell behandling. Videre har kombinasjonstabletter vist seg å forbedre etterlevelse av behandlingen. Dette er nå den foretrukne strategien med initial to-medikament kombinasjonsbehandling av hypertensjon, og senere en tre-medikament kombinasjonsterapi når det er nødvendig (Figur 7). Dette vil gi god blodtrykkskontroll hos de fleste pasienter med en enkelt pille, og redusere tiden til blodtrykkskontroll.

En forenklet algoritme for medikamentell behandling

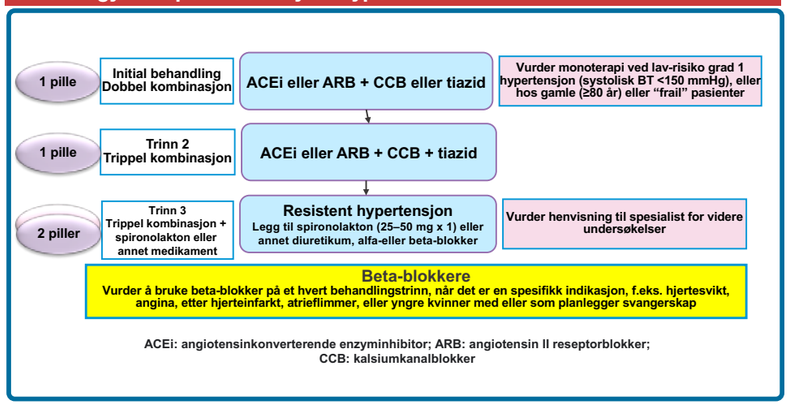
Retningslinjene fra 2018 anbefaler en kombinasjon med en angiotensin converting enzyme (ACE)-hemmer eller angiotensinreseptorblokker (ARB) med kalsiumantagonist eller tiazid/ tiazid-lignende vanndrivende medikament som initial behandling for de fleste pasientene (Figur 7). For de som trenger tre legemidler, anbefaler retningslinjene en kombinasjon av en ACE-hemmer eller ARB med en kalsiumantagonist og et tiazid/tiazid-lignende vanndrivende medikament (Figur 7). Retningslinjene anbefaler at beta-adrenerge reseptorantagonister (betablokkere) brukes når det er en spesifikk indikasjon for bruken (typisk angina pectoris, post-myokardinfarkt, hjertesvikt, eller når det er nødvendig med hjertefrekvenskontroll <80 slag/ min eller i forbindelse med svangerskap eller annen spesifikk indikasjon).

Figur 6. Vurdering og oppfølging av målorganskade.

Type hypertensjons-mediert organ skade	Sensitivitet for endringer	Reprodusibilitet og undersøker uavhengighet	Tid til endringer	Prognostisk verdi av endringer
Venstre ventrikkel hypertrofi ved EKG	Lav	Høy	Moderat (> 6 måneder)	Ja
Venstre ventrikkel hypertrofi ved ekkokardiografi	Moderat	Moderat	Moderat (> 6 måneder)	Ja
Venstre ventrikkel hypertrofi ved MR	Høy	Høy	Moderat (> 6 måneder)	Ingen data
Estimert GFR	Moderat	Høy	Svært lang (år)	Ja
Urin protein utskillelse	Høy	Moderat	Kort (uker til måneder)	Moderat
Carotis intima media tykkelse (IMT)	Svært lav	Lav	Lang (> 12 måneder)	Nei
Karotis-femoral pulsbølge hastighet (PWV)	Høy	Lav	Kort (uker til måneder)	Lite data
Ankel–arm index	Lav	Moderat	Lang (> 12 måneder)	Moderat

6

Figur 7. Medikamentell behandlingsalgoritme til European Society of Cardiology/European Society of Hypertension.



Hypertensjon i svangerskapet

Hos kvinner med høyt blodtrykk som planlegger graviditet, bør ACE-hemmer eller ARB og diuretika unngås. De foretrukne medisinene for å senke blodtrykket, om nødvendig, inkluderer alfa-metyldopa, labetalol, beta-blokker eller kalsiumantagonist. De samme medikamentene er egnet hvis blodtrykkssenkning er nødvendig hos gravide kvinner. ACE-hemmer eller ARB skal ikke brukes til gravide kvinner pga. mulig teratogen effekt.

Er det en rolle for device-behandling av hypertensjon?

En rekke device-baserte intervensjoner, inklusive renal denervering (RDN) og baroreseptor aktiverende terapi (BAT), er utviklet og studert for behandling av hypertensjon. Hittil har ikke resultatene fra disse studiene gitt tilstrekkelig dokumentasjon til å anbefale rutinemessig bruk. Følgelig anbefales ikke slike metoder for behandling av hypertensjon. Kliniske studier må her avklare deres sikkerhet og effekt.

Statinbehandling hos hypertensive pasienter

Hos hypertensive pasienter med hjerte- og karrisiko, inkludert de med etablert hjerte- og karsykdom, vil blodtrykkssenkning alene ikke redusere risikoen optimalt. Disse pasientene vil også ha nytte av statinbehandling, som kan redusere risikoen ytterligere, for hjerteinfarkt med omtrent en tredjedel og hjerneslag med omtrent en fjerdedel, også når blodtrykket er kontrollert. For hypertonikere med svært høy kardiovaskulær risiko (Figur 3) anbefaler retningslinjene fra 2018 kolesterolsenkende behandling med mål for LDL-kolesterol < 1,8 mmol/L. Målet er LDL<2,6 mmol/L for de med høy kardiovaskulær risiko og LDL<3,0 mmol/L for de med lav-moderat risiko. Mange flere hypertensive pasienter trenger statin som tilleggsbehandling.

Risikoreduksjon hos hypertensive pasienter med blodplatehemmer

Blodplatehemmer, spesielt lav-dose acetylsalisylsyre, anbefales for sekundær forebygging av hjerte- og karsykdom hos hypertensive pasienter, men anbefales ikke lenger ved primær forebygging fordi blødningskomplikasjoner overgår den forebyggende nytten.

Vurdering

ESC/ESH-anbefalingene er praktiske, sikre og velbegrunnet ut fra de forskningsresultatene som foreligger. De er i høy grad kompatible med de gjeldende nasjonale faglige retningslinjer om hypertensjon i Norge (*Forebygging av hjerte- og karsykdom - Helsedirektoratet*). Enkelte andre retningslinjer spesielt fra USA (ACC/AHA 2017) og internasjonalt (ISH 2020, KDIGO 2021) har mer intensive behandlingsmål. Disse er sterkt påvirket av den kontroversielle SPRINT-studien, og er ikke tilstrekkelig i tråd med våre nasjonale retningslinjer om hypertensjon. Den amerikanske SPRINT-studien er kontroversiell fordi studien er basert på såkalt «unattended» blodtrykk, som systolisk er 10-15 mmHg lavere enn det blodtrykket som måles ved vanlig standardisert blodtrykksmåling under en studiekonsultasjon. Vi har presisert dette i noen av figurene ovenfor (Figur 2 og Figur 4).

Litteratur

Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 20018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Blood Press 2018; 27: 314-40. doi: 10.1080/08037051.2018.1527177

Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2018; 36: 1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940

Roche

Roche lanserer 4 nye indikasjoner for bruk av hjertebiomarkørene NT-proBNP og high sensitive troponin T (hsTnT)

NT-proBNP i risikovurdering av hjertesvikt hos pasienter med Type 2 Diabetes

Diabetespasienter har økt risiko for å utvikle hjertesvikt og 30 % vil få hjertesvikt i løpet av livet [1-4]. NT-proBNP kan identifisere pasienter med økt risiko slik at målrettede tiltak kan gjøres så tidlig som mulig [5].

Identifisere eldre med høy risiko for atrieflimmer

NT-proBNP er signifikant høyere hos de med atrieflimmer og kan derfor brukes til å identifisere eldre med høy risiko for AF [7-11].

Perioperativ bruk av hsTnT ved ikke-hjertekirurgiske inngrep

hsTnT kan brukes i diagnostikk av PMI/MINS og til å forutsi risiko for myokardskade/infarkt etter ikke-hjertekirurgiske inngrep [6].

ABC-risikoskåring ved atrieflimmer

ABC-risikoskåring er et person-tilpasset skåringssystem for slag og blødningsrisiko. ABC-skåring inkluderer alder, biomarkører og medisinsk historie. ABC-skåring gir bedre grunnlag enn CHA2DS2-VASc og HAS-BLED [12-16] for å velge riktig behandlingsstrategi for å unngå slag, blødninger og mortalitet hos AF-pasienter [17].

WHERE CARE LEADS

Roche arrangerer webinarer om indikasjonene. Skann QR-koden med telefonen din for mer informasjon og påmelding

Referanser: 1. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas. 9th edn.. 2019, 2. Einarson. TR. et al., Cardiovasc Diab eto l, 20 18; Vol. 17, Issue 83, 3.Stefanovic, PM et al.. Eur J Heart Fail., 2018; Vol. 20, p.p. 853-872, 4. Hobbs, F:D,R. et al., Heart, 201O; Vol. 96, pp. 1773-1777, 5. Huelsmann M et al. J Am Coll Cardiol. 2013;62(15):1365-1372. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.069., 6. Puelacher C, Lurati Buse G, Seebe rger D, et al. (2018). Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Sur gery: Incidence, M ortality, and Characte rization. Circula tion 137, 1221-1232. 7. Shin D. Kardiol. 2005 Dec;94(12), 8. Seegers J, et al Open Heart 2015;2e000182, 9. Asselbergs F.W. Neth Heart J. 2008 Mar; 16(3): 73–78, 10. Svennberg E Heart 2017;103:1271-1277, 11. Patton K; Circulation. 2009 Nov 3; 120(18): 1768–1774, 12. Berg et al. (2019). Circulation 139, 760–71, 13. Hijazi et al. (2016). Lancet 387, 2302–11, 14. Hilkens et al. (2017). Neurology 89, 936–43, 15. Lip et al. (2010). Chest 137, 263–72, 16. Pisters et al. (2010). Chest 138, 1093–100, 17. Hijazi et al. (2016). Eur Heart J 37, 1582–1590

Distribuert av: Roche Diagnostisc Norge AS, Brynsengfaret 6B, 0607 Oslo, NORWAY

Hvordan tilnærme seg pasienter med antatt terapiresistent hypertensjon og nedsatt medikamentetterlevelse?

Nedsatt medikamentetterlevelse sees ofte ved antatt terapiresistent hypertensjon, og det kommer stadig nye og mer effektive metoder for oppfølging av medikamentetterlevelse. Likevel oppnås ikke målblodtrykk. Årsakene kan være sammensatte, og det er behandlerens oppgave å utforske disse.

* Sondre Heimark; PhD-stipendiat og lege i spesialisering, Universitetet i Oslo og Nyremedisinsk avdeling, OUS Ullevål
*Julian Eek Mariampillai; lege i spesialisering, Medisinsk klinikk, Lovisenberg Diakonale Sykehus
Anne Cecilie K. Larstorp; overlege, PhD og førsteamanuensis, Avdeling for medisinsk biokjemi, OUS Ullevål og Universitetet i Oslo
Fadl Elmula M. Fadl Elmula; overlege og PhD, Akuttmedisinsk avdeling, OUS Ullevål
Per Nortvedt; prof. em., Senter for medisinsk etikk, Universitetet i Oslo
Aud Høieggen; overlege, dr. med. og førsteamanuensis, Nyremedisinsk avdeling, OUS Ullevål og Universitetet i Oslo
*Begge er førsteforfattere og har bidratt like mye til manuskriptet.

Sondre Heimark

Julian Eek Mariampillai

Terapiresistent hypertensjon (TRH) er en utfordring for leger og utgjør en betydelig kardiovaskulær risiko for pasienten. TRH er definert som manglende blodtrykkskontroll ved bruk av minst tre ulike antihypertensive medikamenter i høyeste anbefalte og tolererte doser, hvorav ett er et diuretikum (1). I det siste har det vært stort fokus på tilstanden grunnet nye potensielle behandlingsmodaliteter, eksempelvis renal sympatisk denervering (RDN) og barorefleks-stimulering (2). Ved grundig utredning av pasienter ser man likevel at manglende etterlevelse til foreskreven medikamentell behandling er en av de viktigste årsakene til manglende blodtrykkskontroll (3, 4). Foreløpig har man ikke kunnet demonstrere at invasiv behandling som RDN, er bedre enn optimalisert blodtrykksbehandling hverken på kort (5) eller lengre sikt (6).

Årsaker til antatt terapiresistent hypertensjon

Man bør også vurdere om det foreligger sekundær hypertensjon ved manglende oppnåelse av målblodtrykk. Tabell 1 gir en oversikt over forhold som bør lede til mistanke om sekundær hypertensjon, mens de vanligste årsaker til sekundær hypertensjon er angitt i Tabell 2.

Vi fant i Oslo RDN-studien at bare en tredjedel av pasientene hadde reell TRH, et materiale som omfattet pasienter henvist til tredjelinjebehandling med antatt terapiresistent hypertensjon. Hovedårsaken til terapiresistens var ofte nedsatt medikamentetterlevelse (32 %), etterfulgt av sekundær hypertensjon (30 %) (7). Dette viser at grundig utredning som inkluderer metoder for å avdekke manglende medikamentetterlevelse er viktig for å skille antatt TRH fra ekte TRH (Figur 1). Vi har tidligere presentert en oversikt over metoder som kan anvendes for å avdekke og monitorere graden av medikamentetterlevelse hos hypertensive pasienter (8). Metodene har vist seg effektive til å avdekke manglende etterlevelse og kan forhåpentligvis også føre til reduksjon i blodtrykk (4, 9).

Tabell 1. Oversikt over karakteristika som bør lede til vurdering av om det foreligger sekundær hypertensjon.

Funn som bør lede til vurdering av mulig sekundær hypertensjon
Yngre pasienter (<40 år) med hypertensjon grad 2 (160-179/100-109 mmHg) eller debut av hypertensjon i barnealder
Plutselig blodtrykksøkning hos pasienter med tidligere stabilt, normalt blodtrykk eller velbehandlet hypertensjon
Terapiresistent hypertensjon
Alvorlig hypertensjon (≥180/110) eller hypertensive kriser
Tilstedeværelse av langtkommen hypertensiv endeorganskade
Kliniske eller anamnestiske tegn på obstruktiv søvnapné
Kliniske eller biokjemiske tegn på kronisk nyresykdom
Kliniske eller biokjemiske tegn på endokrine årsaker til hypertensjon

Fra Tabell 25 i 2018 ESH/ESC Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.

Utfordringer i utredningen og behandlingen ved manglende medikamentetterlevelse

En av metodene som har vist seg mest effektive i kliniske studier, er terapeutisk medikamentmonitorering basert på serum- eller urinkonsentrasjonsmålinger av blodtrykksmedisiner eller deres metabolitter. Serumkonsentrasjonsmålinger gir det mest nøyaktige bildet, ettersom man her kan differensiere mellom delvis og fullstendig manglende etterlevelse. Likevel er dette bare et øyeblikksbilde og metoden tar ikke høyde for andre årsaker til lave konsentrasjonsmålinger, som nedsatt absorbsjon eller endret metabolisme ved genetiske forskjeller eller interaksjoner med andre legemidler. Til sammenligning er konsentrasjonsmålinger i urin gjerne beheftet med svakheter som et kategorisk ja/nei-svar på om et legemiddel er til stede eller ikke, og har større usikkerhet knyttet til resultatet på grunn av variasjoner i ekskresjon av medikament eller metabolitt i urin.

> Det er alltid årsaker til nedsatt medikamentetterlevelse, og det er behandlerens oppgave å utforske disse

I flere av studiene vedrørende terapeutisk medikamentmonitorering var ikke pasientene informerte om målingene. I vanlig pasientbehandling bør man velge en annen fremgangsmåte. Bruk av konsentrasjonsmålinger må avtales og diskuteres med pasienten på forhånd, eventuelt uten at man forteller akkurat når i oppfølgingen det vil bli gjort. Man kan anta at den blodtrykkssenkende effekten av å innføre terapeutisk medikamentmonitorering vil tape seg over tid. Dette som følge av at pasientene tar medisinene sine i dagene før eller kun på konsultasjonsdagen, såkalt «white coat adherence» eller kontoretterlevelse. Rutinemessige konsentrasjonsmålinger er ikke implementert i klinisk praksis for antihypertensive medikamenter, da metoden foreløpig har begrenset tilgjengelighet i Norge og resultater fra randomiserte, kontrollerte kliniske studier ikke foreligger.

Direkte observert terapi (DOT) er også en mulig metode for å møte utfordringene ved manglende medikamentetterlevelse. I motsetning til i behandlingen av eksempelvis allmennfarlige smittsomme sykdommer eller visse psykiatriske lidelser, er pålagt DOT etisk uakseptabelt som verktøy i langvarig behandling av hypertensjon. Det kunne derimot forbeholdes utredning av antatt TRH, utføres i kombinasjon med 24-timers ambulatorisk blodtrykksmåling, samt i forbindelse med eventuelle senere medikamentjusteringer, hos godt informerte og samtykkende pasienter.

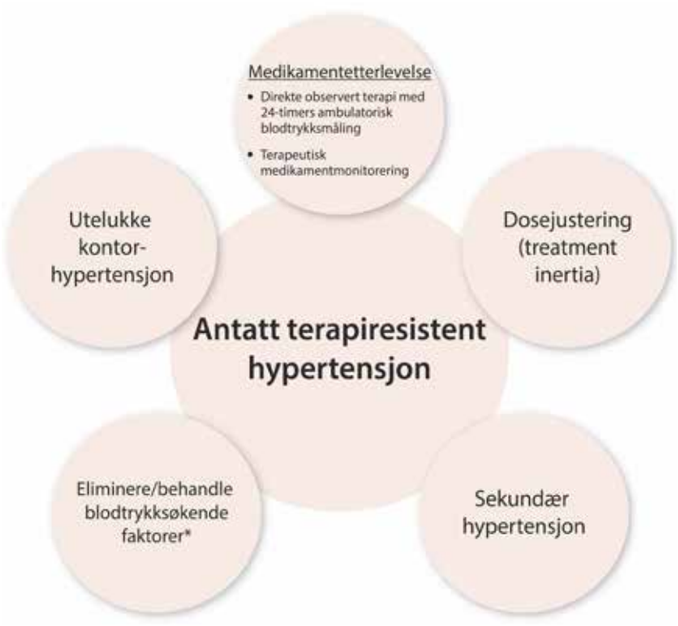
En sentral utfordring i behandlingen av pasienter med alvorlig hypertensjon er balansegangen mellom legens oppfordring til pasienten om å følge foreskrevet behandling, samtidig som pasientens autonomi blir ivaretatt på en respektfull måte. Fokus bør her være på pasientenes selvbestemmelsesrett og rett til informasjon om egen tilstand og behandling, samt mulige utfall og bivirkninger. Pasientopplæring og informasjon er tidkrevende arbeid som ofte må gjentas i behandlingsforløpet. Likefullt er det en viktig del av hypertensjonsbehandlingen, for å forsøke å få pasienter til å forstå at relativt enkle grep kan redusere risiko for senere alvorlig sykdom betraktelig.

Tabell 2. De vanligste årsaker til sekundær hypertensjon med forslag til innledende undersøkelser. Indikasjonen for innledende undersøkelser må baseres på klinisk mistanke. Prevalens i prosent av en internasjonal, hypertensiv populasjon.

De vanligste årsaker til sekundær hypertensjon		
Primær hyperaldosteronisme	5 – 12 %	Screening med aldosteron/renin-ratio Bekrefte diagnosen med intravenøs saltvannsbelastning
Obstruktiv søvnapné	5 – 10 %	Screening med eksempelvis Epworth sleepiness scale Polysomnografi
Kronisk nyresykdom	2 – 10 %	Nyrefunksjonsundersøkelser Urinundersøkelser Ultralyd av nyrene
Nyrearteriestenose (aterosklerotisk, fibromuskulær dysplasi)	1 – 10 %	Ultralydundersøkelse av nyrearteriene Renal CT-/MR-angiografi
Tyreoideahormonforstyrrelser	1 – 2 %	Plasma- eller serummåling av fritt tyroksin og tyreoideastimulerende hormon
Feokromocytom	<1 %	Plasmamåling av metanefrin og normetanefrin CT binyrer (utvidet bildediagnostikk ved mistanke om katekolaminproduserende paragangliomer)
Hyperparatyreoidisme	<1 %	Plasma- eller serummåling av kalsium og paratyreoideahormon
Cushing-syndrom	<1 %	Måling av fritt kortisol i spytt i sen kveldsprøve eller, kort deksametasonhemningstest eller, måling av fritt kortisol i døgnurin, og repeterte plasmamålinger av ACTH
Aortakoarktasjon	<1 %	Ekkokardiografi CT-/MR-aortografi

Årsaker til nedsatt medikamentetterlevelse

Lege og pasient må diskutere forhold ved behandlingen som synes utfordrende. Dette kan være bivirkninger som pasienten oppfatter som urimelig begrensende i forhold til den effekten som kan forventes av behandlingen, eller enklere, praktiske utfordringer knyttet til administreringen av medikamentene. Aspekter knyttet til nedsatt medikamentetterlevelse er illustrert



Figur 1. Viktige momenter i møte med antatt terapiresistent hypertensjon. Eksempelvis inflammatoriske systemsykdommer, overstadig inntak av salt, lakris, alkohol eller koffein, inntak av enkelte naturmedisinske preparater eller potensielt blodtrykksøkende medikamenter som hormonholdige prevensjonspreparater, kalsinevrinhemmere, ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), kortikosteroider, sympatomimetika med flere.

i Figur 2. I studiesammenheng ser man økt medikamentetterlevelse der samtale mellom behandler og pasient omkring etterlevelse og utfordringer knyttet til medikamentinntak har vært en del av oppfølgingen (4). Det er alltid årsaker til nedsatt medikamentetterlevelse, og det er behandlerens oppgave å utforske disse. Slik kan man velge medikamenter med minst hemmende bivirkningsprofil og kombinasjoner som går godt sammen og har komplementære mer enn additive effekter. Faste kombinasjonspreparater bedrer etterlevelse (10), og man bør unngå å dosere mer enn én gang daglig dersom det er mulig. Vi bør tilstrebe å individualisere behandlingen til det beste for våre pasienter og ikke behandle etter forestillingen om at «one size fits all».

Bruk av dosetter, elektroniske påminnelser og andre hjelpemidler kan hjelpe pasienter å huske å ta medisinen og oppmuntre til å ta den, kanskje særlig der glemsomhet mistenkes å være en årsak til manglende medikamentetterlevelse. Studier av pasienters oppfattelse av medikamenter (*beliefs about medicine*) viser ofte at dårlig etterlevelse er assosiert med manglende tro på nødvendigheten av medikamentene, samt høy grad av bekymring vedrørende bruk av medikamenter (11). Derfor kan målrettet samtale og informasjon om nytteverdi og risiko ved medikamentene være nyttig. En tverrfaglig tilnærming hvor farmasøyter inkluderes i pasientinformeringen er hensiktsmessig, og bør nok i større grad benyttes.

I forlengelsen av at pasienten er involvert i behandlingsvalg, kan strategier som medfører større eierskap til og kontroll over behandlingen være viktige. Opplæring av pasienter i hjemmekontroll av blodtrykk har vist både bedret etterlevelse og bedret blodtrykkskontroll (12) og bør sannsynligvis brukes mer. I Oslo har pasienter nå anledning til å låne apparater til hjemmebruk via Hjelpemiddelsentralen.

I behandlingen av pasienter er det nødvendig at legen årvåkent følger utviklingen av pasientens blodtrykk og evaluerer behandlingen. Det viser seg at en stor andel av pasienter med ukontrollert hypertensjon ikke har adekvat medikamentell behandling, og dosejustering eller tillegg av medikamenter er nødvendige for å oppnå blodtrykkskontroll. Slik behandlingstreghet (treatment inertia) har vist seg å være en viktig årsak til at pasienter går med et vedvarende forhøyet blodtrykk, selv i store randomiserte studier (13).

Figur 2. Viktige aspekter knyttet til behandling av pasienter med nedsatt medikamentetterlevelse.

Hvor lenge skal man følge pasienter med nedsatt medikamentetterlevelse?

Utredning, behandling og oppfølging av pasienter med hypertensjon opptar mye tid og ressurser. Dersom man skal vurdere å avvikle oppfølging av pasienter som har nedsatt eller dårlig medikamentetterlevelse, er det nødvendig å forsikre seg om at manglende etterlevelse virkelig foreligger. Alle rimelige forsøk på å bedre etterlevelse og senke blodtrykket bør ha vært forsøkt. Å stoppe oppfølgningen må skje med pasientens velinformerte samtykke og av samtykkekompetente pasienter. Det bør ikke foreligger hindring mot at pasienten kan ombestemmelse seg og på nytt kan kontakte behandler.

At pasienter ikke følger opp anbefalt behandling er ikke nytt og vil nok også være en utfordring i uoverskuelig fremtid. Problemstillingen kan sammenfattes til et spørsmål om hvor grensen går mellom legens plikt til å sikre pasienten god helse og pasientens ansvar for egen helse.

Referanser:

1. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, Oparil S. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Blood Press. 2018;27:313.
2. Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device therapy of hypertension. Circ Res. 2021;128:1080-99.
3. Persu A, Jin Y, Baelen M, Vink E, Verloop WL, Schmidt B, et al. Eligibility for renal denervation: experience at 11 European expert centers. Hypertension. 2014;63:1319-25.
4. Brinker S, Pandey A, Ayers C, Price A, Raheja P, Arbique D, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. J Am Coll Cardiol. 2014;63:834-5.
5. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. Hypertension. 2014;63:991-9.
6. Bergland OU, Søraas CL, Larstorp ACK, Halvorsen LV, Hjørnholm U, Hoffman P, et al. The randomised Oslo study of renal denervation vs. antihypertensive drug adjustments: efficacy and safety through 7 years of follow-up. Blood Press. 2021;30:41-50.
7. Heimark S, Eskås PA, Mariampillai JE, Larstorp AC, Høieggen A, Fadl Elmula FE. Tertiary work-up of apparent treatment-resistant hypertension. Blood Press. 2016;25:312-8.
8. Eskås PA, Heimark S, Mariampillai JE, Larstorp AC, Fadl Elmula FE, Høieggen A. Adherence to medication and drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. Blood Press. 2016;25:199-205.
9. Gupta P, Patel P, Štrauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, et al. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. Hypertension. 2017;70:1042-8.
10. Gottwald-Hostalek U, Sun N, Barho C, Hildemann S. Management of hypertension with a fixed-dose (single-pill) combination of bisoprolol and amlodipine. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017;6:9-18.
11. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. J Psychosom Res. 1999;47:555-67.
12. Parati G, Stergiou G, Asmar R et al. on behalf of the ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens. 2008;26:1505–30.
13. Kjeldsen SE, Julius S, Dahlof B, Weber MA. Physician (investigator) inertia in apparent treatment-resistant hypertension - insights from large randomized clinical trials. Lennart Hansson Memorial Lecture. Blood Press. 2015;24:1-6.

Lixiana «Daiichi Sankyo»

Antitrombotisk middel. *ATC-nr.: B01A F0*

TABLETTER, filmdrasjerte *15 mg, 30 mg og 60 mg:* *Hver tablett inneh.:* Edoksaban 15 mg, resp. 30 mg og 60 mg, mannitol, hjelpestoffer. Fargestoff: 15 mg: Titandioksid (E 171), rødt og gult jernoksid (E 172). 30 mg: Titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172). 60 mg: Titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172).

Indikasjoner: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne.

Dosering: ***Forebygging av slag og systemisk embolisme:*** 60 mg 1 gang daglig. Behandling hos NVAF-pasienter bør fortsettes over en lang periode. ***Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTE):*** 60 mg 1 gang daglig etter innledende bruk av parenteral antikoagulant i minst 5 dager. Skal ikke gis samtidig med innledende parenteral antikoagulant. Behandlingsvarighet ved DVT og LE (venøs tromboemboli, VTE), og forebygging av tilbakevendende VTE bør tilpasses individuelt etter nøye vurdering av fordelen med behandlingen mot risikoen for blødning. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig kirurgi, traume, immobilisering), og lengre varighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE. Ved NVAF og VTE er anbefalt dose 30 mg edoksaban 1 gang daglig hos pasienter med én eller flere av følgende kliniske faktorer: Moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR 15-50 ml/minutt), lav kroppsvekt ≤60 kg, samtidig bruk av følgende P-gp-hemmere: Ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol. ***Bytte til/fra andre antikoagulanter:*** *Overgang fra vitamin K-antagonist (VKA) til Lixiana:* Seponer VKA og start med Lixiana når INR er ≤2,5. *Overgang fra andre orale antikoagulanter enn VKA (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) til Lixiana:* Seponer dabigatran, rivaroksaban eller apiksaban og start med Lixiana ved tidspunkt for neste dose av oral antikoagulant. *Overgang fra parenterale antikoagulanter til Lixiana:* Skal ikke gis samtidig. S.c. antikoagulanter (dvs. LMWH, fondaparinuks): Seponer subkutan antikoagulant og start med Lixiana ved tidspunkt for neste planlagte dose av subkutan antikoagulant. I.v. ufraksjonert heparin (UFH): Seponer infusjonen og start med Lixiana 4 timer senere. *Overgang fra Lixiana til VKA:* Det er potensial for utilstrekkelig antikoagulasjon under overføring fra Lixiana til VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulasjon skal sikres under enhver overføring til en annen antikoagulant. *Oralt alternativ:* Ved 60 mg dose, gi Lixiana 30 mg 1 gang daglig sammen med en egnet VKA-dose. Ved 30 mg dose (ved én eller flere av følgende kliniske faktorer: Moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR 15-50 ml/minutt), lav kroppsvekt eller bruk sammen med visse P-gp-hemmere), gi Lixiana 15 mg 1 gang daglig sammen med egnet VKA-dose. Pasienten skal ikke ta en oppstartsdose av VKA for raskt å nå en stabil INR mellom 2 og 3. Det anbefales å ta hensyn til vedlikeholdsdosen av VKA og om pasienten tidligere har tatt en VKA, eller å bruke valid INR-styrt VKA-behandlingsalgoritme, i samsvar med lokal praksis. Når INR er ≥2 bør Lixiana seponeres. De fleste pasienter (85%) bør kunne nå en INR ≥2 innen 14 dager ved samtidig bruk av Lixiana og VKA. Etter 14 dager anbefales det at Lixiana seponeres, mens VKA fortsatt titreres for å nå INR mellom 2 og 3. De første 14 dagene med samtidig behandling anbefales det at INR måles minst 3 ganger rett før inntak av den daglige dosen av Lixiana for å minimere Lixianas påvirkning av INR. Samtidig bruk av Lixiana og VKA kan øke INR etter Lixiana-dosen med inntil 46%. *Parenteralt alternativ:* Seponer Lixiana og gi en parenteral antikoagulant og VKA ved tidspunkt for neste planlagte Lixiana-dose. Ved stabil INR ≥2, skal parenteral antikoagulant seponeres og VKA kontinueres. *Overgang fra Lixiana til andre orale antikoagulanter enn VKA:* Seponer Lixiana og start med ikke-VKA antikoagulant ved tidspunkt for neste planlagte Lixiana-dose. *Overgang fra Lixiana til parenterale antikoagulanter:* Skal ikke gis samtidig. Seponer Lixiana og start med parenteral antikoagulant ved tidspunkt for neste planlagte Lixiana-dose. ***Glemt dose:*** Dosen skal tas umiddelbart. Påfølgende dag fortsettes inntak 1 gang daglig som anbefalt. Dobbel dose skal ikke tas samme dag som erstatning for en glemt dose. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Kontraindisert ved leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Skal brukes med forsiktighet ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon, og anbefalt dose er 60 mg 1 gang daglig. Pasienter med ALAT/ASAT >2 × ULN eller totalbilirubin 1,5 × ULN ble ekskludert fra kliniske studier. Skal derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen. Leverfunksjonstest bør utføres før behandlingsstart. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved lett nedsatt nyrefunksjon (CICR >50-80 ml/minutt) er anbefalt dose 60 mg 1 gang daglig. Ved moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR 15-50 ml/minutt) er anbefalt dose 30 mg 1 gang daglig. Ikke anbefalt ved terminal nyresykdom (ESRD) (CICR <15 ml/minutt) eller i dialyse. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen data. *Eldre:* Dosejustering er ikke nødvendig. *Samtidig bruk av P-gp-hemmere:* Ved samtidig bruk med ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol, er anbefalt dose 30 mg 1 gang daglig. Dosereduksjon er ikke nødvendig ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil. Bruk sammen med andre P-gp-hemmere, inkl. hiv-proteasehemmere, er ikke undersøkt. *Elektrokonvertering:* Når elektrokonvertering er veiledet av transøsofageal ekkokardiografi (TEE) hos antikoagulantianaive pasienter, bør behandling startes minst 2 timer før elektrokonvertering for å sikre adekvat antikoagulasjon. Elektrokonvertering bør utføres senest 12 timer etter dosering på prosedyredagen. Før elektrokonvertering må det bekreftes at Lixiana er tatt som forskrevet. Beslutninger vedrørende oppstart og varighet av behandlingen bør følge etablerte retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling av pasienter som gjennomgår elektrokonvertering. *Annet:* Ved kroppsvekt ≤60 kg er anbefalt dose 30 mg 1 gang daglig. ***Administrering:*** Svelges fortrinnsvis med vann. Kan tas med eller uten mat. Kan knuses og blandes med vann eller eplemos og svelges umiddelbart. Kan alternativt knuses og suspenderes i en liten mengde vann og gis umiddelbart via magesonde, med påfølgende skylling med vann. Knuste tabletter er stabile i vann og eplemos i opptil 4 timer.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Klinisk signifikant aktiv blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Lesjoner eller tilstander, hvis betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter. Ukontrollert, alvorlig hypertensjon. Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin, heparinderivater, orale antikoagulanter, unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av oral antikoagulasjonsbehandling eller når ufraksjonert heparin gis i doser nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent. Graviditet og amming.

Forsiktighetsregler: *Blødningsrisiko:* Gir økt blødningsrisiko og kan medføre alvorlig, potensielt fatal blødning. Brukes med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødninger. Behandling må avbrytes ved alvorlige blødninger. Laboratorietester av hemoglobin/hematokrit i tillegg til klinisk overvåkning kan være nyttig for å oppdage skjulte blødninger. Pasienter med økt blødningsrisiko skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå eller blodtrykk må undersøkes med tanke på å lokalisere blødningen. Antikoagulasjonseffekten kan ikke måles på en pålitelig måte med standard laboratorieprøver. *Eldre:* Samtidig bruk med ASA foretas med forsiktighet pga. potensielt høyere blødningsrisiko. *Nedsatt nyrefunksjon:* AUC var økt med 32%, 74% og 72% hos personer med hhv. lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Se Dosering. *Nyrefunksjon ved NVAF:* Brukes kun etter nøye vurdering av individuell tromboemboli- og blødningsrisiko hos pasienter med NVAF og høy CICR. CICR bør overvåkes i begynnelsen hos alle pasienter og deretter når klinisk indisert. *Nedsatt leverfunksjon:* Skal brukes med forsiktighet ved lett til moderat leverfunksjon, se Dosering. *Seponering for kirurgi eller andre intervensjoner:* Seponering for å redusere blødningsrisikoen ved kirurgiske eller andre prosedyrer, skal skje så snart som mulig og minst 24 timer før prosedyre. Ved vurdering av prosedyreutsettelse skal økt blødningsrisiko veies mot behovet for rask utførelse av inngrepet. Behandling bør gjenopptas så snart som mulig etter kirurgisk inngrep eller andre prosedyrer, dersom tilstrekkelig hemostase er etablert, da det tar 1-2 timer før antikoagulasjonseffekten inntrer. Parenteral antikoagulant bør vurderes hvis orale legemidler ikke kan tas under eller etter kirurgisk intervensjon, og deretter bytte til edoksaban 1 gang daglig oralt. *Andre legemidler som påvirker hemostasen:* Samtidig bruk av ASA, P2Y12-hemmere av blodplateaggregasjon, andre antitrombotiske midler, fibrinolytisk terapi, SSRI eller SNRI, og kronisk bruk av NSAID kan øke blødningsrisikoen, se Interaksjoner. *Kunstige hjerteklaffer og moderat til alvorlig mitralstenose:* Ingen data, bruk er ikke anbefalt. *Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller lungeembolektomi:* Ingen data, bruk er ikke anbefalt. *Pasienter med aktiv kreft:* Effekt og sikkerhet ved behandling og/eller forebygging av VTE hos pasienter med aktiv kreft er ikke fastslått. *Antifosfolipidsyndrom:* Ikke anbefalt ved tidligere trombose diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Gjelder særlig trippel-positive pasienter (for lupusantikoagulant, antikardiolipin-antistoffer, og anti-beta-2-glykoprotein I-antistoffer). Behandling kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K-antagonist. *Laboratorieparametre for koagulasjon:* Antikoagulasjonseffekten kan anslås med en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-test som kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser ved spesielle tilfeller, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Ingen/ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse.
P-gp-hemmer: Samtidig bruk med P-gp-hemmere kan gi økt plasmakonsentrasjon av edoksaban, se Dosering. *P-gp-induktorer:* Samtidig bruk av P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt (prikkperikum)) kan gi redusert plasmakonsentrasjon av edoksaban. Brukes med forsiktighet sammen med P-gp-induktorer. *P-gp-substrater:* Ingen dosejustering nødvendig ved samtidig bruk med digoksin. *Antikoagulanter, blodplateaggregasjonshemmere, NSAID, SSRI og SNRI:* Samtidig bruk med andre antikoagulanter er kontraindisert. Samtidig bruk med ASA (100 mg eller 325 mg) øker blødningstiden. Samtidig bruk med høydose ASA (325 mg) øker Cmax og AUC ved steady state med hhv. 35% og 32% for edoksaban. Samtidig kronisk bruk med høydose ASA er ikke anbefalt. Samtidig bruk med ASA-doser >100 mg bør kun foretas under medisinsk tilsyn. Kan gis samtidig med lavdose ASA (≤100 mg/døgn). Hemmere av blodplateaggregasjon: Samtidig bruk av tienopyridiner gir økt risiko for blødning. Svært begrenset erfaring med samtidig bruk med dobbel blodplateaggregasjonshemmerterapi eller fibrinolytika. NSAID: Samtidig bruk av naproksen øker blødningstiden. Samtidig bruk av NSAID gir økt risiko for blødning. Kronisk bruk av NSAID sammen med edoksaban er ikke anbefalt. SSRI og SNRI: Mulig økt blødningsrisiko pga. effekten av SSRI/SNRI på blodplater.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Begrensede data. Reproduksjonstoksisitet er vist hos dyr. Skal ikke brukes under graviditet. Kvinner i fertil alder skal unngå å bli gravide under behandling. *Amming:* Utskilles i melk hos dyr. Skal ikke brukes under amming. Det må vurderes om ammingen skal avbrytes eller behandling avsluttes. *Fertilitet:* Ingen humane data.

Bivirkninger: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Abdominalsmerter, kvalme, nedre gastrointestinalblødning, oral/faryngeal blødning, øvre gastrointestinalblødning. Generelle: Blødning på innstikkstedet. Hud: Kløe, kutan bløtvevsblødning, utslett. Kjønnsorganer/bryst: Vaginalblødning (frekvens vanlige hos kvinner <50 år). Lever/galle: Økt bilirubin i blodet, økt µ-GT. Luftveier: Epistakse. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Nyre/urinveier: Makroskopisk hematuri/blødning i ureter. Undersøkelser: Unormal leverfunksjonstest. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Hud: Urticaria. Immunsystemet: Overfølsomhet. Kar: Annen blødning. Lever/galle: Økt ALP i blod, økte transaminaser. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakraniell blødning (ICH). Skader/komplikasjoner: Blødning på operasjonssted. Øye: Intraokulær blødning, konjunktival/skleral blødning. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Gastrointestinale: Retroperitoneal blødning. Hjerte: Perikardblødning. Immunsystemet: Allergisk ødem, anafylaktisk reaksjon. Muskel-skjelettsystemet: Intraartikulær blødning, intramuskulær blødning (uten kompartmentsyndrom). Nevrologiske: Subaraknoidalblødning. Skader/komplikasjoner: Prosedyrerelatert blødning, subdural blødning.

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Overdose kan gi blødninger. *Behandling:* Ved blødningskomplikasjoner må behandling utsettes eller seponeres. Behandling tilpasses etter alvorlighetsgrad og lokalisering av blødning. Egnet symptomatisk behandling kan benyttes, slik som mekanisk kompresjon, kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter eller blodplater. 4-faktorprotrombinkomplekskonsentrat (PCC), 50 IE/kg, reverserer effekten ved livstruende blødninger som ikke kan kontrolleres av transfusjon eller hemostase. Rekombinant faktor VIIa kan overveies, men data vedrørende klinisk nytte er begrenset. Edoksaban er trolig ikke dialyserbart. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A F03 på www.felleskatalogen.no.

Egenskaper: *Virkningsmekanisme:* Svært selektiv, direkte og reversibel hemmer av faktor Xa, serinproteasen i siste del av den vanlige koagulasjonskaskaden. Hemmer fri faktor Xa og protrombinaseaktivitet. Hemming av faktor Xa reduserer trombindannelse, forlenger koagulasjonstiden og reduserer risikoen for trombedannelse. *Absorpsjon:* Cmax innen 1-2 timer. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 62%. Doseproporsjonal farmakokinetikk for doser på 15-60 mg. *Proteinbinding:* Ca. 55% (in vitro). *Fordeling:* Vd er 107 liter. Ingen klinisk relevant akkumulering ved dosering 1 gang daglig. *Halveringstid:* Ca. 10-14 timer. Steady state oppnås innen 3 dager. Total clearance er ca. 22 (±3) liter/time. *Metabolisme:* Metabolisme ved hydrolyse, konjugering eller oksidering via CYP3A4/5. Edoksaban er et substrat for P-gp, men ikke for OATP1B1, OAT1 eller OAT3 eller OCT2. Den aktive metabolitten er et substrat for OATP1B1. *Utskillelse:* Ca. 35% via nyrer, resten via galle og tarm.

Pakninger og priser: ***15 mg:*** 10 stk.[1] (blister) kr 279,40. ***30 mg:*** 30 stk.[1] (blister) kr 765,80. 100 stk.[1] (blister) kr 2468,10. ***60 mg:*** 30 stk.[1] (blister) kr 765,80. 100 stk.[1] (blister) kr 2468,10.

Refusjon:

[1] B01A F03_1 Edoksaban

Refusjonsberettiget bruk: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som stuvningssvikt, hypertensjon, alder f.o.m. 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall (TIA). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter.

Refusjonskode:

ICPC	*Vilkår nr*	*ICD*	*Vilkår nr*
K78 Atrieflimmer/flutter	-	*I26 Lungeemboli*	-
K93 Lungeemboli	-	*I48 Atrieflimmer og atrieflutter*	-
K94 Dyp venetrombose	-	*I80 Flebitt og tromboflebitt*	-
		I82 Annen emboli og trombose i vener	-

Vilkår: Ingen spesifisert.

Sist endret: 19.04.2021
Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 08.03.2021

BEHANDLER DU ALLE DINE PASIENTER MED NON-VALVULÆR ATRIEFLIMMER LIKT?

Vi er alle forskjellige, velg LIXIANA®

- til dine eldre pasienter[2]

Lixiana®
edoxaban
ORAL, DIREKTE FAKTOR XA-HEMMER

ENKEL DOSERING - EN TABLETT OM DAGEN[1]

Med eller uten mat

INGEN SIGNIFIKANTE LEGEMIDDELINTERAKSJONER MED CYP450- ENZYMER[1]

<10% metaboliseres via CYP3A4/5

DOKUMENTERT EFFEKT- OG SIKKERHETSPROFIL[1]

40% av pasientene i ENGAGE-TIMI 48 var ≥ 75 år[2]

ENESTE ENDOSERTE FAKTOR XA-HEMMEREN MED FÆRRE ALVORLIGE BLØDNINGER SAMMENLIGNET MED WARFARIN[3,4]

INDIKASJON: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. **KONTRAINDIKASJONER:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Klinisk signifikant aktiv blødning eller klinisk relevant blødningsrisiko. Leversykdom assosiert med koagulopati. Ukontrollert, alvorlig hypertensjon. Samtidig bruk med alle andre antikoagulanter, unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av oral antikoagulasjonsbehandling eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent. Graviditet og amming. **FORSIKTIGHET:** ved økt risiko for blødning, som f.eks. ved bruk av legemidler som påvirker hemostase. Skal seponeres ved alvorlig blødning. Kreatininclearance og leverfunksjoner bør overvåkes regelmessig. Ikke anbefalt ved terminal nyresykdom eller i dialyse, alvorlig nedsatt leverfunksjon, antifosfolipidsyndrom, mekaniske hjerteklaffer, moderat til alvorlig mitralstenose eller de første 3 månedene etter implantasjon av en biologisk kunstig hjerteklaff. Ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan komme til å få trombolyse eller lungeembolektomi. **VIKTIGE INTERAKSJONER:** Dosereduksjon til 30 mg/dag ved samtidig bruk med ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol. Forsiktighet ved samtidig bruk med P-gp-indusere. Bruk av høydose ASA (325 mg) er ikke anbefalt. **VIKTIGE BIVIRKNINGER:** Blødninger. Andre vanlige rapporterte bivirkninger er hodepine, svimmelhet, anemi, økt bilirubin i blodet, økt gamma-GT, utslett, pruritus og unormale leverfunksjonsprøver.
Før forskrivning av LIXIANA, se preparatomtalen.

Alvorlige blødninger definert etter International Society og Thrombosis and Hæmostasis.

Referanser:
1. Lixiana SPC mars 2021, avsnitt 4.2,4.5,5.1 **2.** Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-104.DOI: 10.1056/NEJMos 1310907.supplement **3.** Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. NEJM Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation 2013;369(22):2093-2104 **4.** Patel MR, Mahaffey KW,Garg J et.al NEJM Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. 2011;365:883-891

© 2021 Organon group of companies. All rights reserved. NO-OCP-110009 06/21

Daiichi-Sankyo
Product under license of Daiichi Sankyo Europe GmbH

ORGANON®
organonconnect.no

Medikamentell behandling av hjertesvikt hos pasienter med hypertensjon

Alle medikamenter som bedrer prognosen ved hjertesvikt senker også blodtrykket. Dette forenkler behandlingen av hjertesvikt hos pasienter med hypertensjon, og omvendt, behandlingen av hypertensjon hos pasienter med hjertesvikt. Studiene av hjertesviktpasienter og omfattende data fra hypertensjonsforskningen tyder på at samme behandling er effektiv ved hjertesvikt med bevart («preserved») ejeksjonsfraksjon (HFpEF) som hos pasienter med redusert ejeksjons ejeksjonsfraksjon (HFrEF).

Sverre E. Kjeldsen, prof. em. Hjerteavdelingen, OUS Ullevål og Universitetet i Oslo
Thomas von Lueder, dr. med., spesialist i hjertesykdommer, Økern hjertesenter
Eva Gerdts, prof. Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen og Hjerteavdelingen, Haukeland Universitetssykehus
Otto Smiseth, prof. Kardiologisk avd., OUS Rikshospitalet og Universitetet i Oslo

Sverre E. Kjeldsen

Thomas von Lueder

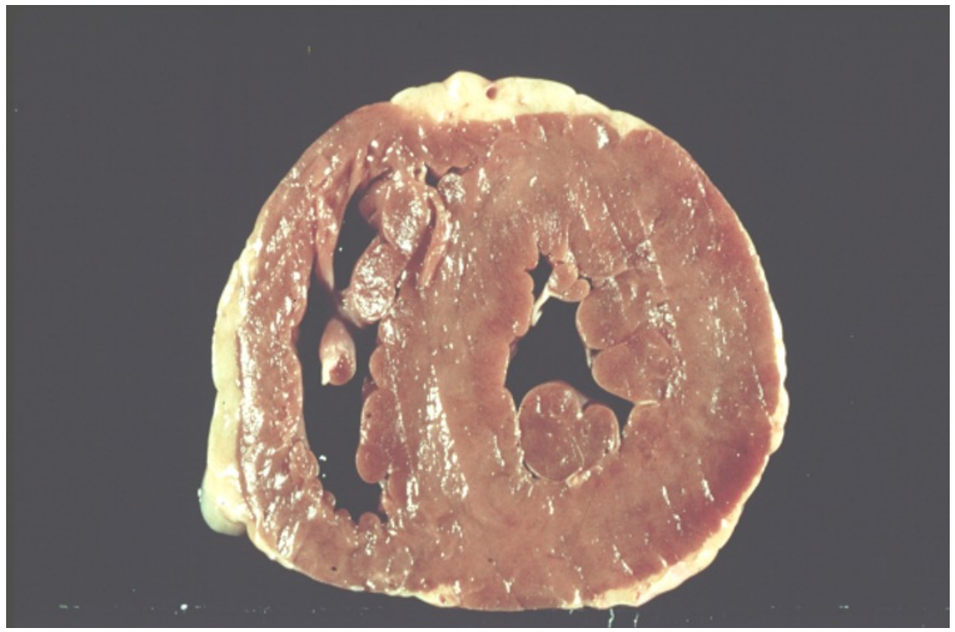
Kim Andreassen, UiB
Eva Gerdts

Otto Smiseth

Hypertensjon er den vanligste årsaken til hjertesvikt (1). Dette inkluderer at hypertensjon er risikofaktor også for andre mer direkte årsaker til hjertesvikt, slik som koronarsykdom med iskemi og hjerteinfarkt, atrieflimmer, aortastenose og type-2 diabetes, der det oftest foreligger hypertensjon. Hypertensjon kan isolert føre til hjertesvikt via konsentrisk hypertrofi, det vil si økt venstre ventrikkelmasse med liten kavitet, eller eksentrisk hypertrofi der kaviteten øker i en dilaterende venstre ventrikkel.

Ved konsentrisk hypertrofi (Figur 1) foreligger det oftest en stiv, lite ettergivelig venstre ventrikkel med myocytt-hypertrofi og økt mengde kollagen som medfører diastolisk dysfunksjon med nedsatt fylning og forhøyet endediastolisk trykk. Slagvolumet er noen ganger også redusert, hvis hypertrofien har medført redusert endediastolisk volum eller hjertet har nedsatt kontraksjon i lengdeaksen. Med andre ord har disse hjertene oftest nedsatt systolisk myokardfunksjon i tillegg til diastolisk dysfunksjon, selv om den velkjente ejeksjonsfraksjon (EF) er bevart eller sågar høynormal.

Ved ventrikkeldilatasjon (såkalt eksentrisk hypertrofi) sees oftest systolisk dysfunksjon, med unormal fylning av ventrikkelen i diastolen og økt endediastolisk trykk (2). I flere tiår har man brukt EF for nærmere å karakterisere hjertesvikt subtyper. Bruk av EF tillot for første gang en grov inndeling i «sviktende hjerter» med redusert EF («heart failure with reduced EF», HFrEF) og hjertesvikt med bevart («preserved») ejeksjonsfraksjon (HFpEF). Den skandinaviske CONSENSUS-studien (3) inkluderte ikke-selekterte hjertesviktpasienter og viste for første gang den betydelige kliniske gevinsten av angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere ved alvorlig hjertesvikt. Påfølgende studier, SOLVD, SAVE og flere, inkluderte HFrEF pasienter, sannsynligvis fordi redusert EF ble oppfattet som visuelt overbevisende og intuitivt riktig for forskerne. Behandlingseffektene av ACE-hemmer og andre medikamenter har vært så betydelige at det senere har vært svært vanskelig å få gjort tilsvarende placebo-kontrollerte studier ved HFpEF.


Figur 1. Snitt gjennom et hjerte med uttalt konsentrisk venstre ventrikkel hypertrofi. Et slikt hjerte lider vanligvis av både systolisk og diastolisk dysfunksjon (se tekst). (Fra eget arkiv)

Tabell 1. Medikamentklasser som har vist livsforlengende effekt og/eller redusert behov for sykehusinnleggelse ved behandling av pasienter med hjertesvikt. Vedrørende HFrEF og HFpEF, se diskusjon i teksten.

Medikamentklasse	Kommentar
Angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere*	Klasseeffekt
Angiotensinreseptorblokkere (ARB)*	Klasseeffekt
Angiotensinreseptor-neprilysin-inhibitor (ARNi)*	Sakubitril-valsartan#
Beta-blokkere	Metoprolol, bisoprolol, nebivolol, carvedilol
Mineralkortikoidreseptorantagonister (MRA)	Spironolakton, eplerenon
Natrium-glukose co-tranporter-2 (SGLT-2)-hemmere	Klasse effekt

*Se beskrivelse i teksten vedørende hvilken av disse 3 klassene som brukes til den enkelte pasient, dvs. disse medikamentklassene brukes ikke samtidig.
#Kun ett medikament på markedet.

Renin-angiotensin-system (RAS)-blokkere/ angiotensin-reseptor-neprilysin-inhibitor (ARNi), betablokkere, mineralokortikoid-reseptor-antagonister (MRA) og nå også natrium-glukose co-tranporter-2 (SGLT-2)-hemmere er sentrale medikamenter ved hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon. Det har blitt gjennomført en håndfull randomiserte studier av HFpEF pasienter og ved kritisk gjennomgang av disse (4) er vi av den oppfatning at behandlingsprinsipper (Tabell 1) for hypertensiv hjertesvikt burde være lik for pasienter uavhengig av om de har redusert eller bevart EF. Noen få pasienter har mer spesielle årsaker til hjertesvikt slik som amyloidose eller andre sjeldne genetiske kardiomyopatier og avleiringssykdommer, der de fleste hjertesviktmedikamentene verken bedrer symptomer eller overlevelse.

Behandlingsmålene hos hjertesviktpasienter med hypertensjon er normalisering av blodtrykket, bedring av livskvaliteten og livsforlengende effekt. Prognosen er i utgangspunktet svært alvorlig fra det øyeblikk diagnosen hjertesvikt stilles, men med tett oppfølgning og bruk av de dokumenterte medikamentklassene, bedres livsutsiktene betydelig.

Blokkér renin-angiotensin-systemet ved hjertesvikt!

Blokkering av renin-angiotensin-systemet (RAS) med ACE-hemmer *eller* angiotensin reseptorblokker (ARB), bør som hovedregel foreskrives til alle pasienter som har hypertensjon og hjertesvikt. Det finnes mange relativt likeverdige alternativer i begge medikamentklasser. Man bør tilstrebe å bruke preparater som har vært dokumentert i randomiserte kliniske forsøk. Dosen vurderes avhengig av toleranse og at pasientene også må tåle flere andre livsforlengende medikamenter som alle senker blodtrykket. Det nedre blodtrykket som pasientene tåler begrenses av nyrefunksjon og ortostatiske plager.

Behandling med ACE-hemmer er meget godt dokumentert i å redusere behovet for sykehusinnleggelse, bedre funksjonsklasse og forlenge liv hos pasienter med HFrEF. ACE-hemmer var tilgjengelig fra tidlig 1980-tallet, og i 10-15 år før ARB. ACE-hemmere er derfor førstevalg ved HFrEF, men erstattes av ARB ved bivirkninger som tørrhoste, eller mer alvorlig, angioødem pga. redusert nedbrytning av bradykinin. Dosering må ta hensyn til lever- og nyrefunksjon samt pasientens alder. Utover den blodtrykkssenkende virkning, så vil behandling med RAS-blokker motvirke fortsatt venstre ventrikkeldilatasjon og bedre bevare systolisk og diastolisk funksjon. Slike morfologiske endringer under behandling er assosiert med bedre prognose.

ACE-hemmere har vært undersøkt i en relativt liten studie ved HFpEF, der 852 pasienter ble randomisert til perindopril vs. placebo (5). En interimsanalyse etter 1 år viste redusert sykehusinnleggelse og grensesignifikant reduksjon i det primære endepunktet. På dette tidspunkt vedtok styringskomiteen å stoppe inklusjonen av pasienter og i praksis oppgi studien fordi mer enn en tredjedel av pasientene inklusive i placebo-gruppen fikk aktiv behandling med ACE-hemmer utenom protokollen. Studien viste forebyggende effekt på sykehusinnleggelse blant pasienter med HFpEF, og bør vurderes som «positiv».

> Hovedprinsippet i medikamentell behandling av hjertesvikt hos pasienter med hypertensjon er å kombinere tolerable doser av alle livsforlengende medikamentregimer

ARB ble grundigere undersøkt ved HFpEF med candesartan i CHARM-studien og irbesartan i I-PRESERVE. Begge studier var preget av massiv bruk av andre hjertesviktmedisiner inklusive RAS-blokker, betablokker og aldosteron-antagonist og hadde derfor svak statistisk styrke. Begge studiene viste grensesignifikante resultater til fordel for ARB versus placebo. I ettertid har imidlertid begge studiene blitt re-analysert, CHARM med «repeat-event» analyse (6) og I-PRESERVE med justering for vanlige baseline variabler (7). I begge tilfelle viste resultatene en klar statistisk signifikans til fordel for ARB. Det er ikke ideelt å basere seg på retrospektive analyser. Men i lys av de omfattende studietekniske svakhetene i begge studier, er det etter vår mening viktig å benytte de tilleggsfunn som er publisert av de opprinnelige forskerne. Behandling med både candesartan og irbesartan reduserer altså sykehusinnleggelse og død hos pasienter med HFpEF hvorav de aller fleste hadde hypertensjon.

I tillegg er kronisk nyresvikt og diabetes mellitus vanlige komorbiditeter hos pasienter med HFpEF, og RAS-blokade er godt dokumentert å redusere albuminuri og forsinke progresjonen av diabetisk og ikke-diabetisk nyresvikt.

Kan angiotensin-reseptor-neprilysin-inhibitor (ARNi) erstatte RAS-blokker?

Første angiotensin-receptor-neprilysin-inhibitor (ARNi, sakubitril-valsartan) kombinerer neprilysin hemmeren sakubitril og ARB valsartan. Dette er det hittil mest potente blodtrykkssenkende medikament og ble først testet klinisk på hypertonikere. Sakubitril-valsartan har imidlertid ikke blitt testet i kliniske hypertensjonsrelaterte endepunkt-studier (fase 3) og er ikke godkjent for bruk på indikasjonen hypertensjon; kun på indikasjonen HFrEF. Aktuelle pasienter må være hemodynamisk stabile uten hypotensjon for å tolerere behandlingen. Sakubitril-valsartan har vist redusert behov for sykehusinnleggelse og livsforlengende effekt ved HFrEF sammenlignet med ACE-hemmeren enalapril (8). Ved hjertesvikt med bevart EF (HFpEF) ble sakubitril-valsartan sammenliknet med valsartan i PARAGON (9) og viste grensesignifikante effekter. Vel å merke anså man det uetisk å bruke placebo som komparator. Sakubitril-valsartan er nå godkjent av legemiddelmyndighetene i USA (FDA) som behandling ved HFpEF. Slik som ved andre randomiserte studier ved HFpEF, hadde nær alle studiedeltakerne hypertensjon og pasientene sto på omfattende medikasjon i henhold til dagens standard. Sakubitril-valsartan fremstår derfor som et like godt og trolig bedre alternativ enn ACE-hemmer eller ARB ved alle former for hypertensiv hjertesvikt uavhengig av EF. Det synes spesielt hensiktsmessig å anvende ARNi når blodtrykket er forhøyet. Mange hjertesviktpasienter har nedsatt nyrefunksjon og ARNi utøver en sterkere nyrebeskyttende effekt sammenlignet med konvensjonelle RAS-blokkere (10).

Bruk av diuretika - for væskebalansen

Bruk av tiazid anbefales i den nåværende algoritmen for blodtrykkskontroll ved hypertensjon, vanligvis for å potensere den blodtrykkssenkende effekten av ACE-hemmer og ARB, og sikre blodtrykkskontroll. Tiazid foreskrives derfor nesten alltid som 12,5 eller 25 mg i kombinasjonspreparat med RAS-blokker, en behandling som også kan være hensiktsmessig hos hjertesviktpasienter uten utpreget væskeretensjon. Sløyfediuretika (furosemid, bumetanid) brukes etter klinisk vurdering ved tegn på væskeoverskudd, særlig hos pasient med redusert nyrefunksjon. En forbigående intensivert bruk av diuretika hos hjertesviktpasienter, vanligvis sløyfediuretika, er ofte nødvendig for å håndtere symptomer relatert til overhydrering og for å unngå sykehusinnleggelse. På sikt brukes doser som holder pasientene i normal væskebalanse, og ved kronisk nyresvikt kreves ofte høyere doser. Under nøye vektkontroll kan mange pasienter selv regulere dosen av loop-diuretika.

Behandling med betablokkere

De felles retningslinjene fra den europeiske hjerteforeningen (ESC) og den europeiske hypertensjonsforeningen (ESH) av 2018 anbefaler betablokkere på ethvert behandlingstrinn for hypertensjon når det er en spesifikk indikasjon. Hjertesviktpasienter har betydelig økt sympatisk nerveaktivitet og sirkulerende plasma noradrenalin predikerte sykehusinnleggelse for hjertesvikt og mortalitet hos pasienter med lav EF, men uten

Table 4. Proposed recommendations for treatment of hypertensive patients with HFpEF

Recommendations*	Class	Level
Recommendations for BP control		
Prompt initiation of BP-lowering treatment is recommended simultaneously with lifestyle interventions when BP is ≥140/90 mmHg [1].	I	A
Although initiation of BP-lowering treatment and lifestyle interventions in individuals aged >80 years is generally recommended when SBP is ≥160mmHg, antihypertensive treatment should be considered in patients with HFpEF at this age when BP is ≥140/90 mmHg and treatment is tolerated [1,5].	IIa	C
It is recommended that the first objective of treatment should be to lower BP to <140/90 mmHg and, provided that the treatment is well tolerated, treated BP values should be targeted to 130/80 mmHg or lower, in most patients [1].	I	A
In patients < 65 years it is recommended that SBP should be lowered to a BP range of 120-129 mmHg [1].	I	A
In patients ≥65 years it is recommended that SBP should be targeted to a BP range of 130-139 mmHg [1].	I	A
A DBP target in the range of 70-79 mmHg is recommended [1].	I	A
The BP threshold for initiation of treatment and the BP targets need to be individualized based on tolerability, frailty, and comorbidities, particularly for the elderly (>65 years). Close monitoring of adverse effects is recommended [1].	I	C
For BP control, combination treatment is recommended for most patients as initial therapy. Preferred combinations should comprise a RAS blocker (either an ACEi or an ARB) with a thiazide/thiazide-like diuretic or CCB [1].	I	A
It is recommended to initiate antihypertensive treatment with a two-drug combination, preferably in an SPC [1].	I	B

Figur 2. Modifiserte 2018 ESC/ESH-retningslinjer for medikamentell behandling av pasienter med hypertensjon og HFpEF (fra ref. 16). (Copyright ved forfatterne.)

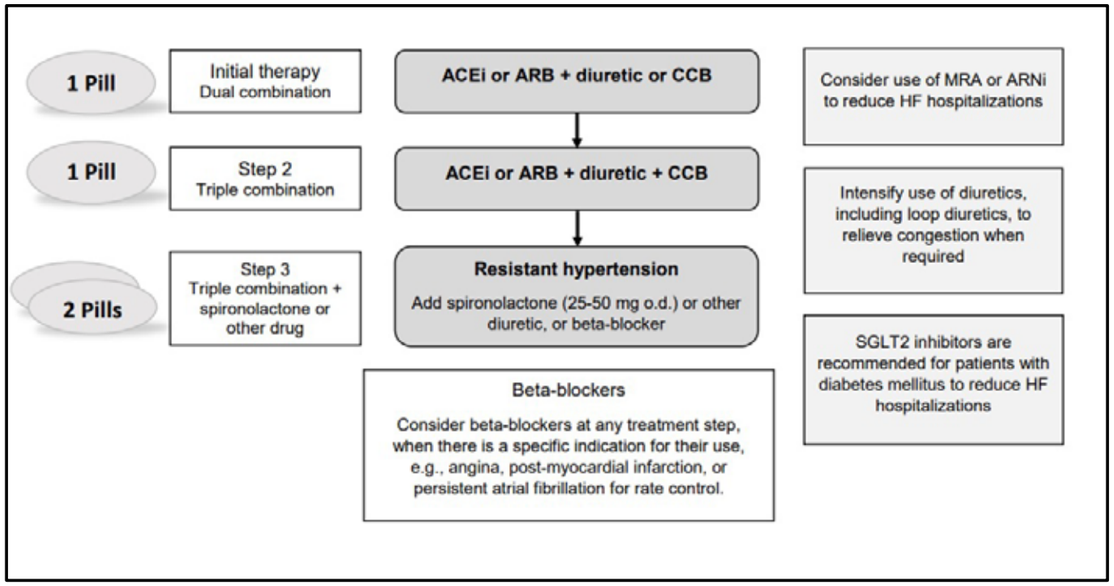
klinisk hjertesvikt ved studiestart (SOLVD PREVENTION) (11). Med betablokker oppnås de samme fordeler inklusive livsforlengende effekter som ved bruk av RAS-blokker. Dette er vist med beta-1 selektive metoprolol og bisoprolol og beta-1 selektiv med vasodilaterende egenskaper som nebivolol, og for carvedilol som er ikke selektiv, men vasodilaterende. Som for RAS-blokkere hviler dokumentasjonen i stor grad på studier av HFrEF pasienter. Men én stor placebokontrollert studie av nebivolol (SENIORS) hos eldre inkluderte ikke-selekterte hjertesviktpasienter (12), og en prespesifisert sub-gruppe analyse viste livsforlengende effekt uavhengig av EF. I klinisk praksis behandles derfor de fleste hjertesviktpasienter med betablokker om EF er redusert eller normal.

I tillegg har en forhøyet hjertefrekvens vært assosiert med sykelighet og dødelighet i utallige studier av hypertonikere, og en hjertefrekvens høyere enn 80 slag per minutt er inkludert i gjeldende 2018 ESC/ESH retningslinjer som en variabel som øker kardiovaskulær risiko. Følgelig kan betablokkere kombineres med de andre store legemiddelklassene for blodtrykkskontroll og hjertesviktbehandling hos HFpEF-pasienter, spesielt ved puls høyere enn 80 slag per minutt og andre kardiale indikasjoner, for eksempel angina pectoris, post-myokardinfarkt eller arytmier, eller atrieflimmer som krever hjertefrekvenskontroll. I de randomiserte HFpEF studiene, som vi vurderte for effekt på sykehusinnleggelse og død (4), ble betablokkere gitt til 55-80% av pasientene på klinisk indikasjon.

Mineralokortikoid reseptor antagonist (aldosteron-antagonister)

Det har ikke vært gjennomført noen morbiditets- eller mortalitetsstudie med mineralokortikoidreseptor-antagonist (MRA) ved hypertensjon uten hjertesvikt. Likevel anbefaler ESC/ESH guidelines av 2018 bruk av lavdose spironolakton som 4. medikament hos pasienter med resistent hypertensjon. Studier som RALES, EMPHESUS og EPHESUS har imidlertid dokumentert at spironolakton og eplerenon på toppen av RAS-blokker og beta-blokker reduserer sykehusinnleggelse og forlenger liv hos HFrEF pasienter, og man ekstrapolerer derfor til hypertensjon som er vanskelig å kontrollere og som innebærer høy risiko for å utvikle hjertesvikt. Det er viktig å følge serum kalium som særlig ved kronisk nyresvikt kan bli forhøyet. Nye perorale K^+-bindere kan benyttes, slik at livsforlengende behandling med MRA kan kontinueres (såkalt «enabling» terapi).

Effekten av MRA ved HFpEF ble undersøkt i TOPCAT (13). Pasienter i amerikanske land ble inkludert etter sykehusinnleggelse for hjertesvikt i løpet av de siste 12 månedene og på et tidspunkt påvist forhøyet NT-pro-BNP. Denne delen av studien var klart «positiv» ved at spironolakton forebygget sykehusinnleggelse hos HFpEF pasienter. Nylig bestemte FDA derfor å utvide indikasjonen



Figur 3. Modifisert skjematisk algoritme fra 2018 ESC/ESH-retningslinjer for medikamentell behandling av pasienter med hypertensjon og HFpEF. Merk hvordan feltene til høyre gir muligheter til å gi MRA og ARNI mer sentral plass i forhold til behandling av hjertesvikt hos pasienter med hypertensjon, og bruken av betablokker er beskrevet i feltet nederst (fra ref. 16).
(Copyright ved forfatterne.)

for spironolakton til bruk også hos HFpEF-pasienter. Man har da valgt å basere seg på publisering av den amerikanske delen av studien. FDA så da bort fra den russisk-georgiske delen av studien, der de inkluderte «hjertesviktpasientene» hadde samme hendelsesrate som den friske normalbefolkningen. Denne pasientgruppen ble ikke inkludert på bakgrunn av forhøyet NTproBNP og hadde sannsynligvis lite hjertesvikt. Mange russisk-georgiske studiedeltakere fikk heller aldri sin randomiserte behandling med spironolakton.

Natrium-glukose co-tranporter-2 (SGLT2)-hemmere

Hemmere av natrium-glukose co-tranporter-2 (SGLT2-hemmere) har blodtrykkssenkende effekter. Empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin og nyere sotagliflozin (en kombinert SGLT2- og SGLT1-hemmer) har vist seg å redusere risikoen for hjertesvikt-hendelser hos pasienter med diabetes mellitus, men også hos andre pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom eller høy kardiovaskulær risiko (14). Disse medikamentene virker i nyrenes proksimale tubuli og reduserer reopptak av urinsyre og glukose. Mekanismene som underligger den potente gunstige effekten på hjerte, nyrer og blodkar er delvis ukjent. Nye store kliniske endepunktstudier viste redusert dødelighet og sykehusinnleggelse ved HFrEF (med og uten diabetes) og ved kronisk nyresvikt. Medikamentgruppen forventes derfor å ha betydelig nytte også for hypertensive pasienter med diabetes mellitus og HFpEF pga. de blodtrykkssenkende og natriuretiske egenskapene. Den første endepunktstudien med SGLT2-hemmere hos pasienter med HFpEF ble nylig publisert og viste redusert sykehusinnleggelse for hjertesvikt hos både diabetikere og ikke diabetikere (15). Det har vært foreslått at medikamentgruppen kan redusere behovet for diuretika hos mange hjertesvikt pasienter. Resultatene av pågående randomiserte studier vil gi mer dokumentasjon på disse legemidlenes rolle hos pasienter med HFpEF med eller uten diabetes.

Oppsummering og konklusjon

Hovedprinsippet i den medikamentelle behandlingen av hjertesvikt hos pasienter med hypertensjon er å kombinere tolerable doser av alle livsforlengende medikamentregimer. Vi mener at det ikke bør spille en vesentlig rolle om pasienter har redusert eller bevart EF. De livsforlengende behandlingsprinsippene er RAS-blokker eller ARNi, betablokker og mineralokortikoid reseptor antagonist. Dessuten brukes diuretika etter behov for å sikre euvolemi. SGLT2-hemmere forebygger sykehusinnleggelse og død hos pasienter med hjertesvikt og redusert EF, og sykehusinnleggelse hos pasienter med hjertesvikt og bevart EF.

Vi skriver «tolerable» doser av alle de livsforlengende medikamentene for å indikere at man bygger opp behandlingen trinnvis hovedsaklig i den rekkefølgen som vi har omtalt medikamentgruppene i denne artikkelen. Hos pasienter som får symptomatisk hypotensjon må man gå langsommere frem, og ved uttalt co-morbiditet og «frailty» med begrenset levetid viser man varsomhet med for omfattende polyfarmasi.

> Ved kritisk gjennomgang av studiene er vi av den oppfatning at behandlingsprinsipper for hypertensiv hjertesvikt burde være lik for pasienter uavhengig av om de har redusert eller bevart EF

Ettersom alle livsforlengende medikamentelle behandlingsprinsipper ved hjertesvikt virker antihypertensivt, gjenstår sjelden problemet med å få blodtrykket normalisert. Figur 2 og Figur 3 er tatt fra en større konsensusartikkel («position paper» i regi av ESH, den Europeiske Hypertensjonsforeningen) (16) som vi har deltatt i å utvikle; den angir nokså detaljerte anbefalinger om hvordan forholde seg til vedvarende hypertensjon ved hjertesviktbehandling (HFpEF) selv etter at de nevnte livsforlengende behandlingsprinsipper er satt inn og trappet opp.
Ved videre behov, vil et eventuelt tillegg av kalsiumantagonist eller alfa-blokker oftest være tilstrekkelig; imidlertid frarådes kalsiumantagonist generelt hos pasienter med redusert EF (HFrEF) pga. negativ inotrop effekt.

ACEi, angiotensin konverterende enzym hemmer; ARB, angiotensin reseptor blokker; CCB, kalsiumkanalblokker (kalsium blokker); MRA, mineralokortikoid reseptor antagonist; ARNi, angiotensin reseptor neprilysin hemmer; SGLT2, natriumglukose co-transporter-2

Studieakronymer som ikke er definert i teksten:

CONSENSUS; cooperative north Scandinavian enalapril survival study
SOLVD; *studies of left ventricular dysfunction*
SAVE; *survival and ventricular enlargement*
CHARM; candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity
I-PRESERVE; irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction study
PARAGON; prospective comparison of ARNi with arb global outcomes in hf with preserved ejection fraction
SENIORS; study of the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure
RALES; randomized aldactone evaluation study
EMPHESUS; eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction
EPHESUS; eplerenone post-AMI heart failure efficacy and survival study
TOPCAT; treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist

Referanser:

1 Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. Lancet 2018; 391: 572-80.
2 Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction. An expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J – Cardiovasc Imaging 2021;22: in press.
3 The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429-35.
4 Kjeldsen SE, von Lüder T, Smiseth O, et al. Medical therapies for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Hypertension 2020;75:23-32.
5 Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al for the PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006;27:2338-45.
6 Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. Eur J Heart Failure 2014;16:33-40.
7 Ferreira JP, Dewan P, Jhund PS, et al. Covariate adjusted reanalysis of the I-Preserve trial. Clin Research Cardiol 2020;109:1358-65.
8 McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. for PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Eng J Med 2014;371:993-1004.
9 Solomon SD, McMurray JJV, Anand LS, et al. for the PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1609-20.
10 Bodey F, Hopper I, Krum H. Neprilysin inhibitors preserve renal function in heart failure. Int J Cardiol 2015; 179: 329-30.
11 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992;327:685-91.
12 Flather MD, Shibata MC, Coasts AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215-26.
13 Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, for the TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014;370:1383-92.
14 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
15 Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
16 Kasiakogias A, Agabiti Rosei E, Camafort M, et al. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. Position paper by the European Society of Hypertension (ESH). J Hypertens 2021;39:1522-45.

▼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.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[6]

Ozempic® skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller gravide. Ozempic® er ikke et erstatningspreparat for insulin.

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**
Nyre-funksjon	**Lett, moderat eller alvorlig nedsatt** Begrenset erfaring med alvorlig nedsatt nyrefunksjon	**Terminal nyresykdom***
Hjerte-svikt	**NYHA klasse I-III**	**NYHA klasse IV**
Lever-funksjon	**Mild, moderat og alvorlig nedsatt** Begrenset erfaring ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, forsiktighet bør utvises	

* eGFR (ml/min 1,73 m²) < 15

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

Reseptgruppe, refusjonsvilkår og pris[2,7]

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 1158,30
0,5 mg: 1,5 ml ferdigfylt penn kr 1158,30
1 mg : 3 ml ferdigfylt penn kr 1158,30
(Pris per april 2021)

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

Referanser: 1. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 22.03.2021) **2.** https://www.felleskatalogen.no/t/medisin/blaarev-register/a10bj06-1 (22.04.2021) **3.** Ozempic® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 22.03.2021) **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 22.03.2021) **6.** Ozempic® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 22.03.2021) **7.** https://www.felleskatalogen.no/medisin/ozempic-novo-nordisk-653285 (22.04.2021)

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

Ozempic® er et registrert varemerke tilhørerende Novo Nordisk A/S. NO21OZM00011 April 2021

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 sammenlignet med placebo og behandling med Januvia®, Lantus®, Trulicity® (Gjelder Ozempic® 0,5 mg versus Trulicity® 0,75 mg, og Ozempic® 1 mg versus Trulicity® 1,5 mg) 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. NO21OZM00011 April 2021

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

Individualisert behandling av pasienter med hypertensjon (IDA-studien)

IDA-studien er en nasjonal blodtrykksstudie som kartlegger pasienter med hypertensjon og vurderer effekten av persontilpasset og multidisiplinær tilnærming til denne pasientgruppen. Pasienter med ukontrollert hypertensjon på tross av minst to blodtrykkssenkende medikamenter kan delta i studien som inkluderer ut 2021 (www.idastudien.no).

Camilla Lund Søraas[1], Anne Cecilie Larstorp[1], Lene V. Halvorsen[1], Ola U. Bergland[1], Stine Rognstad[1], Karl Marius Brobak[2], Arleen Aune[3], Eirik Olsen[4], Sondre Heimark[1], Ulla Hjørnholm[1], Vibeke N. Kjær[1], Rune Mo[4], Marit Solbu[2], Eva Gerdts[3], Mimi Stokke Opdal[1], Fadl Elmula M. Fadl Elmula[1], Aud Høieggen[1], Sverre E. Kjeldsen[1] og Morten Rostrup[1]
[1]Oslo Universitetssykehus, Ullevål og Universitetet i Oslo, Oslo, [2]Universitetssykehuset Nord-Norge og UiT Norges Arktiske Universitet, Tromsø, [3]Haukeland Universitetssykehus og Universitetet i Bergen, Bergen, Bergen og [4]St. Olavs hospital og Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim

Hvorfor skal hypertensjon behandles?

Rundt 40% av den voksne befolkningen har hypertensjon. Hypertensjon er den viktigste modifiserbare risikofaktoren for sykelighet og død i verden [1-3]. Det er veldokumentert at hypertensjon over tid kan forårsake endeorganskade [4,5]. Hypertensjon øker risikoen for kardiovaskulær sykdom, i form av venstre ventrikkelhypertrofi, hjerteinfarkt, hjertesvikt, arytmier/atrieflimmer, aortastenose og plutselig hjertedød. Store og små kar rammes også, med utvikling av aortaaneurisme/-disseksjon, perifer karsykdom og retinopati. Nyrene affiseres med hypertensiv nefrosklerose som medfører progressivt tap av nyrefunksjon, og som i Norge er den vanligste årsaken til kronisk nyresykdom stadium 5 med behov for dialyse og nyretransplantasjon. Cerebrovaskulære komplikasjoner omfatter TIA, hjerneinfarkt og hjerneblødning, samt demensutvikling [6]. Hypertensjonsmediert endeorganskade resulterer i innleggelser, rehabilitering, utredning og legemiddelbruk, som igjen utløser store samfunnskostnader og gir nedsatt livskvalitet for den enkelte. Heldigvis kan disse organskadene i stor grad forebygges og også til en viss grad reverseres ved adekvat blodtrykksbehandling [5]. De fleste pasienter oppnår effektiv blodtrykksreduksjon ved å følge opp livsstilsråd og medikamentell behandling. Når blodtrykket normaliseres ved behandling, reduseres risikoen for å utvikle endeorganskade.

Figur 1. IDA-studiens logo. Akronymet IDA står for IndividualizeD blood pressure treatment: a multidisciplinary Approach to uncontrolled hypertension in order to reduce morbidity and mortality

Hvorfor får ikke alle kontroll på blodtrykket til tross for behandling?

Et av hovedspørsmålene i IDA-studien er å utforske årsakene til dårlig blodtrykkskontroll. I henhold til europeiske retningslinjer for hypertensjon bør blodtrykket senkes til under 140/90 mmHg, og helst til under 130/80 mmHg for de fleste yngre enn 65 år [5]. Pasienter som fortsatt har systolisk kontortrykk ≥140 mmHg eller diastolisk kontortrykk ≥90 mmHg tross medikamentell behandling, har ukontrollert hypertensjon. Disse pasientene utgjør over halvparten av pasientene som behandles for hypertensjon [2,3,7]. Ved ukontrollert hypertensjon er det økt risiko for komplikasjoner. Vi vet ikke hvorfor så mange ikke oppnår blodtrykksmålet. Det kan skyldes flere forhold; blant annet at legen unnlater å opptitrere behandlingen tilstrekkelig, sekundær hypertensjon, livsstilsfaktorer, medikamentinteraksjoner, bivirkninger og redusert etterlevelse av behandlingen [5,8]. Vi undersøker dette bredt i en norsk studie, samt kartlegger risikofaktorer, pasientfaktorer og komplikasjoner. Samtidig vurderer vi effekten av en persontilpasset tilnærming til den enkelte pasient.

Målet med IDA-studien er å bidra med ny kunnskap som kan gi bedre blodtrykkskontroll, færre bivirkninger og bedre forståelse av pasientens kunnskap om og holdninger til egen helse og behandling. Dette kan forhåpentligvis medføre færre komplikasjoner og bedre livskvalitet for den enkelte pasient, lavere dødelighet og reduserte samfunnskostnader.

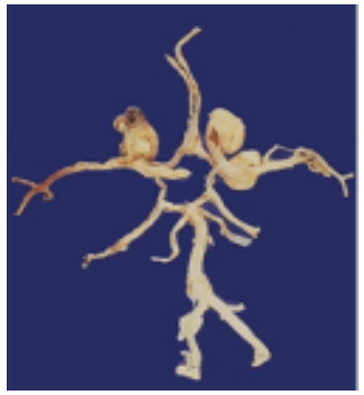
Hva innebærer IDA-studien?

Alle pasienter som deltar får målt kontor- og 24-timers-blodtrykk. Det tas opp en standardisert anamnese inkludert grundig legemiddelliste og bivirkningsgjennomgang. I tillegg tas det blodprøver og urinprøver, og pasientene fyller ut spørreskjemaer. Pasienter med hypertensjon ved døgnmåling utredes for sekundære årsaker til hypertensjon og undersøkes for endeorganskade med EKG, ekkokardiografi og måling

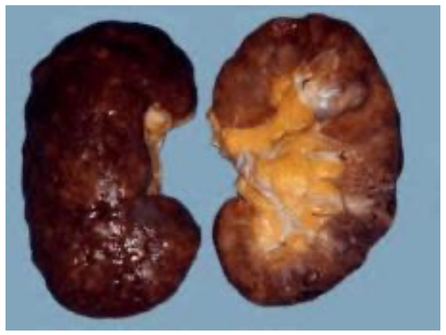
A: Hypertensiv retinopati

B: Aortaaneurisme

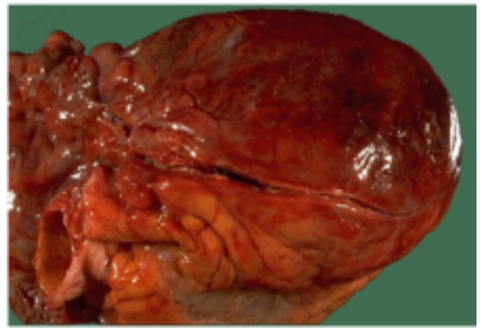
Figur 2: Bildene A-H viser organer med typiske hypertensjonskomplikasjoner. (Se teksten i artikkel om IDA-studien.) (bilder fra eget arkiv)



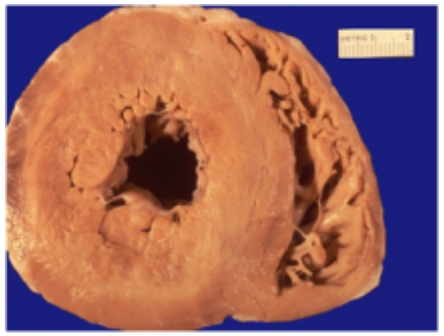
C: Vaskulære forandringer i Circulus Willisi



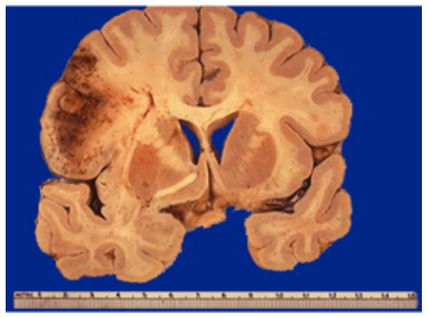
D: Nefrosklerose



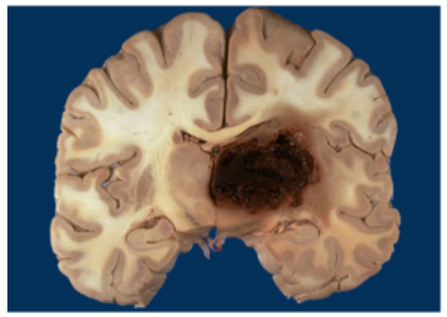
E: Stort hjerteinfarkt pga trombe proksimalt i koronararterie



F: Venstre ventrikkelhypertrofi



G: Hjerneinfarkt



H: Hjerneblødning

Bilde av deler av IDA-forskningsgruppen. Fra venstre: Ulla Hjørnholm, Camilla Lund Søraas, Mimi Stokke Opdal, Anne Cecilie Larstorp, Elise Christine Lien, Vibeke N. Kjær, Sondre Heimark, Karl Marius Brobak, Ola Undrum Bergland, Eirik Olsen, Stine Rognstad, Sverre E. Kjeldsen, Lene V. Halvorsen og Aud Høieggen. Foto: Ine Eriksen, UiO

av albumin/kreatinin-ratio i urin. Et utvalg av pasientene med ukontrollert hypertensjon og redusert etterlevelse har gått videre til oppfølgning gjennom et halvt år i et randomisert kontrollert design for å undersøke om pasientinformative tiltak bedrer medikament etterlevelse. Inklusjonen er fortsatt pågående når dette skrives. Alle pasienter med hypertensjon ved døgnmåling får råd om endring av medikamenter i henhold til retningslinjer. Pasientens fastlege mottar epikrise med resultater fra utredningen og hvilke medikamentendringer som er foretatt. Ved behov anbefales ytterligere utredning i spesialisthelsetjenesten.

IDA-studien benytter seg av flere pasientrapporterte utfallsmål (PROMs), som kartlegger pasientens kunnskaper, forståelse og psykososiale forhold som kan tenkes å påvirke behandlingsresultatet. Hypertensjon i seg selv er vanligvis en asymptomatisk tilstand som for de fleste vil kreve livslang medikamentell behandling med daglig inntak av piller. For enkelte kan dette være utfordrende å etterleve - kanskje opplever man bivirkninger av medikamentene mens man ikke merker noe til det høye blodtrykket. Det er essensielt med en god allianse mellom pasient og lege og at pasientene får tilpasset informasjon om hvorfor behandling er nødvendig. De fleste medikamenter gir få bivirkninger og det er mange antihypertensiva å velge blant, slik at det er fullt mulig å finne en effektiv behandling som pasientene kan leve godt og bivirkningsfritt med.

IDA-studien er finansiert av Norges Forskningsråd, Helse Sør-Øst, Universitetet i Oslo, Helse Vest og Helse Nord, samt egenfinansiering fra universitetssykehusene som deltar. Seks stipendiater er tilknyttet studien, som startet opp i 2017 og inkluderer pasienter ut 2021. Studiesentrene i Oslo, Bergen, Trondheim og Tromsø har hittil inkludert over 900 pasienter.

Samarbeid mellom primær- og spesialisthelsetjenesten

IDA-studien har etablert et godt samarbeid med primær- og spesialisthelsetjenesten over hele landet. Pasienter henvises fra kliniske avdelinger ved sykehusene og fra fastleger som ønsker utredning av pasienter med hypertensjon der man ikke har kommet i mål med foreskrevet behandling. Vi har hatt god nytte av å rekruttere flere fastleger som aktive brukerrepresentanter tilknyttet studien. I tillegg samarbeider vi med det nystartede PraksisNett, som er et nasjonalt nettverk av fastlegepraksiser som ønsker å bidra med pasienter til pågående forskningsprosjekter [9]. Via nettverket lønner vi deltagende fastleger en fast sum for å gå gjennom sine pasientlister og finne egnede pasienter. Disse pasientene får tilsendt et invitasjonsbrev om IDA-studien og velger selv om de ønsker å kontakte oss for deltagelse eller ikke. PraksisNett muliggjør dermed at flere pasienter introduseres for forskningsstudier der de kan bidra med egne data.

Pasientene kan også selv ta kontakt for å delta i studien, uten å gå veien om lege. Vi har trykket inn annonser i aviser og ukeblad, samt benyttet andre media for å nå ut til flest mulig pasienter, inkludert de som sjelden går til lege.

Inklusjonskriterier:
- Alder ≥ 18 år
- Forhøyet kontorblodtrykk
- Bruk av minst to antihypertensive medikamenter (eller 1 kombinasjonspreparat)

Eksklusjonskriterier:
- eGFR <30 mL/min/1.73m^2
- Albumin/kreatinin ratio >300 mg/mmol
- Graviditet
- Rusproblematikk eller alvorlige sykdommer som vanskeliggjør praktisk deltakelse

De første data fra IDA-studien

De første data fra et utvalg av studiepopulasjonen med forhøyet kontorblodtrykk (n=550) viste en studiepopulasjon med gjennomsnittsalder 63 år og god kjønnsbalanse med 43% kvinner. Halvparten (51 %) av de inkluderte pasientene hadde ukontrollert hypertensjon ved døgnmåling. Pasientene brukte daglig i gjennomsnitt 2,2 blodtrykkstabletter og 4,5 tabletter totalt. Fordelingen av antihypertensive medikamenter speiler retningslinjene ved at flesteparten benyttet hemmere av renin-angiotensin-aldosteron systemet (ACE-hemmere (15%)/angiotensin reseptorblokkere (ARB) 82%). De andre store medikamentgruppene var kalsiumantagonister og tiazid-diuretika hos henholdsvis 68% og 67%. Rundt 40% benyttet betablokkere, noe som skyldes ko-morbiditet. *Se for øvrig DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17514.*

Gjeldende europeiske retningslinjer anbefaler bruk av kombinasjonspiller i hypertensjonsbehandling, og en nylig publisert systematisk oversikt- og meta-analyse fant at dette ga bedre etterlevelse og blodtrykkskontroll [10]. I vår studiepopulasjon brukte 65% kombinasjonspiller, og denne andelen kunne gjerne vært høyere, da alle inkluderte måtte bruke minst to antihypertensiva. Kombinasjonspillene som ble brukt inneholdt to virkestoffer hos de fleste, mens 11% av studiepasientene hadde fått foreskrevet trippelkombinasjonspiller. Dette kan skyldes at kun ett trippelkombinasjonspreparat er tilgjengelig i Norge, i motsetning til flere alternativer i de fleste land i Europa.

Hvordan henvise pasienter til deltagelse i IDA-studien?

Vi trenger flere pasienter- henvis gjerne til oss (se bilde under!). Inklusjon pågår ut 2021. Skriv en kort henvisning merket med «IDA-studien» og send den til nærmeste IDA-senter:

Oslo: Henvisning sendes til Nyrepoliklinikken, OUS Ullevål.

Bergen: Henvisning sendes til Hjerteavdelingen, Haukeland sykehus.

Trondheim: Henvisning sendes til Hjertemedisinsk poliklinikk, St. Olavs Hospital.

I Tromsø er inklusjon avsluttet.

Pasientene kan også kontakte oss selv, uten henvisning, ved å ringe telefon nr.: 46 33 50 51.

Se *www.idastudien.no* for mer info.
@IDA-studien
@idastudien

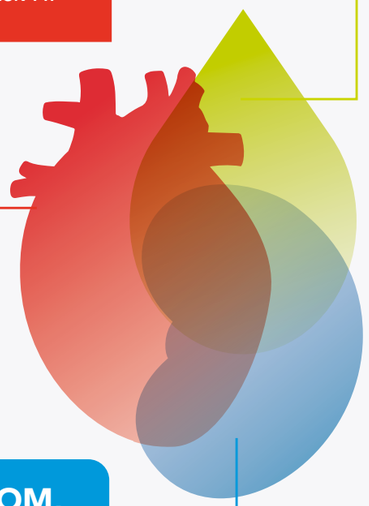
Referanser:
1 GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories. 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392:1923–1994.
2 Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA. 2013;310:959-968.
3 Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. Circulation. 2016;134:441-450.
4 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360:1903–1913.
5 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-3104.
6 Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. JAMA Neurol. 2017;74:1246–1254.
7 NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. Lancet. 2019;394:639-651.
8 Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, et al. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. Hypertension. 2013;62:218-25.
9 www.praksisnett.no
10 Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: A systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2021;77:692-705.

FORXIGA® 10 MG (dapagliflozin)

ÉN TABLETT – 3 INDIKASJONER[1]

SYMPTOMATISK KRONISK HJERTESVIKT, MED REDUSERT EF[1]
Eneste SGLT2h med refusjon for behandling av symptomatisk kronisk HF[¤2]

INNEN UKONTROLLERT TYPE 2 DIABETES[*1]



NYHET!

KRONISK NYRESYKDOM, HOS VOKSNE[1]
Første og eneste SGLT2h med indikasjon[2]

FORXIGA®

har vist å bidra til å BESKYTTE NYRE^ OG HJERTE"[3]

^DAPA-CKD: CKD-PASIENTER med og uten T2D[3]

FORXIGA reduserte progresjon av kronisk nyresykdom samt mortalitet vs. placebo

Primært endepunkt, vedvarende redusert eGFR ≥50%, terminal nyresvikt, renal eller CV død.
HR 0.61 (95% KI: 0.51- 0.72) p<0.001.

Sekundært eksplorativt endepunkt mortalitet:
HR 0.69 (95% KI: 0.53-0.88)

"DAPA-HF: PASIENTER MED HFrEF med og uten T2D[3]

FORXIGA reduserte CV død + hjertesvikt-forverring samt mortalitet vs. placebo

Primært endepunkt CV død + hjertesviktforverring
HR 0.74 (95% KI: 0.65-0.85) p<0.001.

Sekundært eksplorativt endepunkt mortalitet:
HR 0.83 (95% KI: 0.71–0.97) p=0.02172, nominell verdi HFrEF; hjertesvikt med nedsatt ejeksjonsfraksjon.

Hjertesviktforverring; sykehusinnleggelse eller hasteundersøkelse for hjertesvikt.

10 mg | 1 TABLETT OM DAGEN - INGEN TITRERING[4]

NYHET!

Kan INITIERES ved alle indikasjoner:
ned til eGFR 25 ml/min

Ved eGFR<45 mL/min og behov for ytterligere glykemisk kontroll, bør annen glukosereduserende T2D behandling vurderes.

VIKTIG INFORMASJON (UTVALG)[4,5]

***Indikasjoner: Behandling av ukontrollert T2D** som tillegg til metformin eller når metformin er uhensiktsmessig på grunn av intoleranse eller som tillegg til andre legemidler til behandling av T2D. **Behandling av symptomatisk kronisk HF** med redusert EF. **Behandling av kronisk nyresykdom** hos voksne.

- De hyppigst rapporterte bivirkningene for Forxiga på tvers av kliniske studier er genitale infeksjoner eller hypoglykemi (kun sett i kombinasjon med SU eller insulin). Ved kombinasjonsbehandling kan en lavere dose insulin eller SU i kombinasjon med Forxiga vurderes for å redusere risiko for hypoglykemi ved T2D.
- Forxiga 10 mg er ikke anbefalt for pasienter med leversvikt, gravide, ammende, T1D eller til pasienter med økt risiko for diabetisk ketoacidose. Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon er anbefalt startdose 5 mg.
- På grunn av begrenset erfaring er det ikke anbefalt å starte behandling med Forxiga hos pasienter med eGFR < 25 ml/min. Pasienter i DAPA-CKD fortsatte behandling ved eGFR < 25 ml/min og kunne fortsette også ved behov for dialyse. Det er ingen erfaring med Forxiga for behandling av kronisk nyresykdom hos pasienter som ikke har albuminuri. Pasienter med albuminuri kan ha mer nytte av behandling med Forxiga.
- Det er begrenset erfaring med Forxiga i NYHA-klasse IV.

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

REFUSJONSBERETTIGET BRUK[2]:
Behandling av T2D i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale.
Refusjonskoder: ICPC T90 ICD E11, **Vilkår 232:** Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

¤Behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med ejeksjonsfraksjon (EF) ≤ 40 % bestemt ved ekkokardiografi, angiografi, myokardscintigrafi, computertomografi (CT) eller magnettomografi (MR)
Refusjonskoder: ICPC K77 ICD I50. Reseptgruppe C.
Pakninger og priser: 10 mg: 28 stk. (blister) kr 450.
98 stk. (blister) kr 1432,30.

For fullstendig informasjon les FK tekst eller SPC for Forxiga.

NO-8158-09-21-FO

AstraZeneca AS Norge - www.astrazeneca.no

Ref. 1. Forxiga, godkjent SPC 05.08.21 pkt. 4.1 **2.** www.legemiddelsok.no 03.09.21. **3.** Forxiga, godkjent SPC 05.08.21 pkt. 5.1
4. Forxiga, godkjent SPC 05.08.21 pkt. 4.2 **5.** Forxiga, godkjent SPC 05.08.21 pkt. 4.4, 4.8

Fusk og feil i forskning og forskningsformidling – også i vårt fag?

Direkte juks er sjelden i klinisk forskning, men konklusjonene kan også bli feil ved dårlig plan for forskningsprosjektet eller feilaktig databehandling. Feil kan også skyldes dårlig redaksjonsarbeid eller villedende formidling i media. Enkeltartikler og oppslag bør derfor vurderes kritisk. Mest pålitelig beskrives forskningsbasert god klinisk praksis som regel i de internasjonale retningslinjene.

Knut Gjesdal, prof. emeritus, Hjertemedisinsk avdeling, OUS Ullevål og Institutt for Klinisk Medisin, UiO
Sverre E. Kjeldsen, prof. emeritus, Hjertemedisinsk avdeling, OUS Ullevål og Institutt for Klinisk Med, UiO
Korrespondanse: Knut Gjesdal, e-post *knut.gjesdal@medisin.uio.no* og tlf. 92633791

Knut Gjesdal

Sverre E. Kjeldsen

«Forskning viser at…» er en vanlig innledning til en påstand. Veien fra en forskers hypotese frem til konklusjonen som når et publikum, er imidlertid lang og sårbar. På bakgrunn av egne forskningserfaringer, erfaringer som redaktører i internasjonale tidsskrifter innen hjerte- og karsykdommer og tilgjengelig litteratur gis en oversikt over vanlige manipulasjoner og fallgruver, med håp om at leseren kan bli mer årvåken og kritisk til det som skrives. Mest alvorlige er de tre kardinalsyndene fabrikkering, forfalskning og plagiering av data.

Forfalskede og fabrikkerte data

Forfalskede og fabrikkerte data er de sjeldne, men groveste formene for overlagt fusk. I 1983 kom sjokket fra det verdensledende hjerteforskningsmiljøet rundt Braunwald i Boston: andre forskere kunne ikke reprodusere funnene til den lovende postdoc John Darsee, som skrev skjellsettende artikler på løpende bånd (figur 1). I alt 83 av hans artikler ble trukket tilbake (1). Dette utløste en intens debatt om veilederes og medforfatteres plikter og ansvar, og i dag kreves solidaransvar for forfattere med mindre det klart fremgår hvem som har gjort hva. Heller ikke i Skandinavia har vi gått fri: I Norge publiserte Jon Sudbø falske registerdata om antiflogistika og kreft (2), i Danmark diktet Milena Penkowa opp stamcellestudier hos rotter (3), og i Sverige ga Paolo Maccharini stamcellebelagt plasttrachea til pasienter og forskjønnet de katastrofale resultatene (4). Jukset i Norge ble raskt oppdaget av Camilla Stoltenberg, mens både i Sverige og Danmark var det uvilje oppover i systemet til å tro det var mulig, så avsløringene tok lang tid. Felles for svindlerne var at de var dyktige forskere som ikke hadde behøvd å bedra.

Forfalskede data kan gi store konsekvenser: Lancet-artikkelen fra 1998 ble først tolv år senere trukket tilbake. Den viste oversykelighet etter trippelvaksinen (tarmsykdom, retardert mental utvikling) (5), og bidro sterkt til vaksineskepsisen vi fortsatt sliter med.

Amerikanske FDA hastegodkjente hydroxyklorokin mot COVID-19, Donald Trump beordret innkjøp av 29 millioner behandlingsdoser, pågående behandlingsstudier ble forstyrret, og så ble den «overbevisende» publikasjonen trukket tilbake (6).

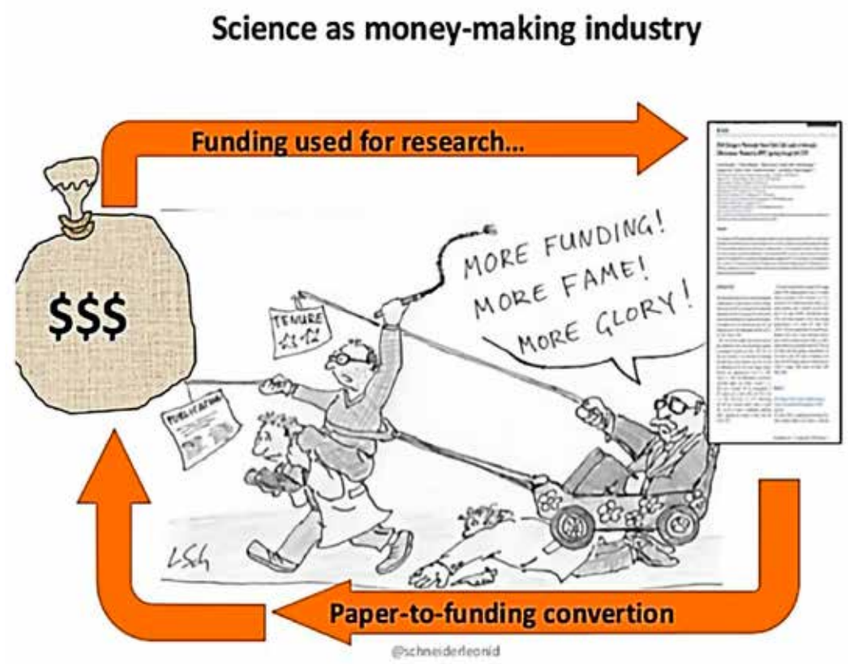
Mistenksom fagfellevurdering av manuskripter kan trengs, for det er mange falsknerier. «Retraction watch» er en blogg som drives av Center for Scientific Integrity, og retractiondatabase.org (søkt 9.1.2021) inneholder 24.757 artikler som er trukket tilbake eller korrigert. Dessverre blir bedrag ofte sent avslørt, og selv artikler som er trukket, kan bli sitert i årevis etterpå (7). Konsekvensen jukserne får, er stort sett begrenset til tapt akademisk fremtid og skadet anseelse for institusjon og hjemland. I Norge mistet Sudbø sin autorisasjon som lege/tannlege etter sitt forskningsjuks (2).

Det er stygg manipulering å utgi observasjonelle data for å være randomiserte. Et stort randomisert diettforsøk viste i 2013 en betydelig helsegevinst når det vanlige spanske kostholdet ble sammenlignet med intervensjonsgrupper som fikk «middelhavsdiett» med tillegg av enten olivenolje eller nøtter. Publikasjonen fikk stor oppmerksomhet i media, men ble trukket tilbake da det ble oppdaget uregelmessigheter ved randomiseringen. En revidert artikkel med langt mer forsiktig konklusjon ble trykket i 2018 (8).

I store studier kan mangelfull randomisering ofte avsløres av statistisk usannsynlige forskjeller mellom gruppene ved studiestart (9). Det kan være tilfelle ved en «randomisert» spansk studie som viser at død og komplikasjoner forebygges bedre av kveldsdosert sammenliknet med morgendosert blodtrykksmedisin (10). Budskapet er farlig fordi medikamentetterlevelsen er dårligere om kvelden, og sårbare grupper kan få hjerneslag og andre komplikasjoner av for lavt blodtrykk på etternatten (11).

Plagiat, dobbeltpublisering, gaveforfatterskap

Plagiat, dobbeltpublisering, gaveforfatterskap er forhold som alle tidsskriftredaktører møter. I Tromsø fikk vi på 1970-tallet «turistbesøk» av en kjent engelsk kollega, beryktet for å stjele andres ideer for så raskt å kjøre forsøkene og komme dem i forkjøpet med sin artikkel. Alt på labben ble gjemt, men han fikk et



Figur 1. Det kan være fristende å fuske. (ill. Leonid Schneider, med tillatelse)

artikkelsærtrykk (12), gjentok forsøket og publiserte det senere i Lancet uten sitering (13).

Dobbeltpublisering er som regel lett å oppdage i databaser som PubMed, men hvis tittel, forfatterliste og deler av innholdet er omskrevet, må det brukes spesialsøk, som bare skjer ved mistanke. «Hvis jeg tar med deg, og du meg på alt vi skriver, får vi begge mange publiseringspoeng»; antallet medforfattere på hver artikkel har økt med 2-3 ganger i vår generasjon (14). Det kan være tegn på godt tverrfaglig samarbeid, men er dessverre snarere misbruk.

Studiedesignet kan manipuleres, være dårlig eller fravikes

Manipulering av studiedesign kan gjøres sofistikert ved å velge forsøksrammene ut fra egne ønsker. Hvis for eksempel bivirkningene ved to blodtrykksmedisiner skal sammenlignes, og den ene gir hovne ben og den andre reduserer fysisk maksytelse, vil en overvekt av yngre menn favorisere det første, og eldre kvinner det andre preparatet. En bør også være skeptisk til firmasponsede studier, særlig hvis det er brukt «ghost writers», statistikkarbeidet er utført av sponsor, eller forfatterne har mange andre oppdrag for firmaet. Uavhengige studier må derfor tillegges størst vekt.

En farlig fristelse er å gjøre observasjonene først og generere testhypotesene etterpå. Eksempel på det er fagmiljøet som hadde sett flere plutselige uventede dødsfall hos sine unge flekainid-behandlede, ellers hjertefriske pasienter. Fortjenstfullt undersøkte de det nærmere, men inkluderte de allerede døde pasientene, og fant, naturlig nok, overdødelighet i forhold til kontrollene (15). Funnet ble avkreftet da de i samme avhandlingen undersøkte en større, uselektert pasientgruppe (16). Dette kan sees som eksempel på «the Texas sharpshooter fallacy» (figur 2).

En tromsølege hadde merket seg at nyrestenpasienter ofte fikk hjerteinfarkt. Siden for mye D-vitamin kan gi nyresten, ville han undersøke om mengden D-vitamin i kosten korrelerte med infarktforekomsten. Prospektive studier tar lang tid, så han valgte en testgruppe med uføretrygdede hjertepasienter i Troms fylke. Kontrollgruppen med friske fantes allerede i Tromsø by. Ikke overraskende spiste Tromspasientene fra distriktet mer fisk enn byborgerne i kontrollgruppen, og fordi fagfellevurdererne ikke så forskjellen mellom Troms og Tromsø, trykket British Medical Journal artikkelen om at mange fiskemåltider kan øke infarktfaren (17) - i strid med senere viten.

En kongresspresentasjon i 2019 rapporterte at hos 600.000 danske blodtrykkspasienter var det færre komplikasjoner hos de influensavaksinerte enn hos uvaksinerte (18). Her kan det være seleksjonsbias: Ikke fremmøtte har generelt dårligere helse, og gode leger gir også annen god behandling.

Figur 2. The Texas sharpshooter: Se på data først, og lag deretter hypotesen. (ill. Dirk-Jan Hoek, med tillatelse). Forskeren («the shooter») formulerer målet for undersøkelsen når dataene er kjent, eller som her, skyter først og maler «target» i etterkant.

Tvilsom håndtering av data

Augustinerkorherren Mendel, genetikkens far, publiserte sine krysningsforsøk og dokumenterte grunnprinsippene for arv. Statistikeren Fisher regnet på rådataene, og fant dem usannsynlig gode. I dag mistenker få Mendel for villet fusk; kanskje han stoppet opptellingen når det passet, eller bare hadde utrolig flaks (19). Moderne statistiske metoder brukes nå adskillig for å avsløre manipulasjon av data.

Utsagnet "If you torture the data long enough, they will confess» er tillagt økonomen Ronald Coase. Hypotesene bør derfor være protokollført på forhånd, og man bør stille strengere signifikanskrav hvis man har testet mange. Begrepet statistisk styrke blir ofte glemt; relativt små studier med sensasjonelle funn slås opp uten diskusjon av muligheten for at de er tilfeldige. I en studiepopulasjon med gode leveutsikter kreves titusener inkludert for å undersøke dødelighet; hvis en randomisert studie med for eksempel 500 deltakere i hver gruppe viser «signifikant» forskjell i dødelighet, er det trolig et tilfeldig funn. Mangler adekvat styrkeberegning, er dataene verdiløse.

Tolkningen av studiene

Forfattere vil gjerne at deres studier skal vekke oppmerksomhet og få betydning. Da er det fristende å bagatellisere forskjellene mellom celleforsøk i reagensglass, studier på dyremodeller og kliniske studier, eller svakheter med selve forsøksoppsettet. En herlig illustrasjon er studien «Beskytter hvitløk mot vampyrer?», der man testet vampyrsurrogatet blodiglers attraksjon til hender med og uten påsmurt hvitløk, og konkluderte med å fraråde bruk av hvitløk mot vampyrer (20). Her handler det om humor, men budskapet er klart: «djevelen ligger i detaljene», så metodeavsnittet i en artikkel er ofte det viktigste.

Sponsorer og forskere kan ha egeninteresser. Det gir et langt bedre inntrykk av en behandling når det står at «dødeligheten ble halvert» enn at «NNT (numbers needed to treat) var 750» for en kostbar medisin med mye bivirkninger eller en operasjon med betydelige komplikasjoner.

Selektiv sitering

Antall siteringer er en konkurransefaktor både for tidsskrifter og forskere. Når man sender inn sitt manus kan det være taktisk klokt å legge inn mange siteringer fra nettopp det aktuelle tidsskriftet. I European Heart Journal «bør man» endatil krysse av for at man har sitert guidelines-versjonen derfra. Noen siterer den nest beste artikkelen hvis den er skrevet av en venn, en potensiell fagfellebedømmer eller én i et ansettelsesråd eller bevilgningsutvalg. Legemiddelindustrien kan også fristes til selektiv sitering, men tydeligst er misbruket rundt «dokumentasjonen» av såkalte alternative behandlinger; generelt har disse studiene ofte vesentlige metodefeil, er små og publisert i obskure tidsskrifter.

Unnlatt, forsinket eller selektivt valg av publiseringskanal – er det fusk?

Ibsen tar opp temaet i «En folkefiende»: Dr. Stockmann presses av samfunnets støtter til ikke å offentliggjøre funn om at byens økonomisk viktige badeanstalt er helsefarlig.

Tobakksindustrien holdt tilbake og motarbeidet informasjon om røykingens helseskader, og produsenter av antiarytmika (21) og antiflogistika (22), er eksempler på at firmaer er blitt anklaget for forsinket rapportering av alvorlige bivirkninger. Metaanalyser av publiserte studier viser gjerne mer positive resultater enn hvis man inkluderer resultater fra kongressabstrakts som senere ikke er blitt fullstendig rapportert (23). Det kan avspeile at sponsorer er mindre interessert i publisering, selv om redaktørers preferanse for positive studier også kan spille inn.

Beskyttelsesmekanismer mot fusk

Det viktigste er etisk bevissthet og skolering av forskerne og solidaransvar hos medforfatterne. Kvaliteten høynes ved protokollgodkjenning fra lokale forskningsråd og etikkutvalg. Alle kliniske behandlingsstudier skal være forhåndsregistrert i en database som f.eks. clinical.trials.gov, slik at man kan få oversikt også over upubliserte studier. Rådata skal lagres og helst være tilgjengelige for andre forskere. Tidsskriftene bruker fagfellevurdering, siterings- og plagiatkontroll, og når en artikkel er trykket, finleses den av andre forskere på området. Retraction watch er databasen som fungerer som en gapestokk.

> Veien fra en forskers hypotese frem til konklusjonen som når et publikum, er imidlertid lang og sårbar

Odelstingsproposisjon nr. 58 (2005-2006) om lov om behandling av etikk og redelighet i forskning trekker opp rammene, og prosjektet «Forskningsintegritet i Norge (RINO)» ved universitetet i Bergen kartlegger utbredelsen av uredelighet og diskutable forskningspraksiser ved norske universiteter, høgskoler og forskningsinstitutter (24). Internasjonalt kan man likevel lure på om dette fungerer optimalt. Konkurransen mellom Lancet og New England Journal of Medicine er nå så skarp at sistnevnte journal reduserte «fast track»-tiden for fagfellevurdering fra standard tre til én måned, og nå publiseres omtrent alle store og betydningsfulle randomiserte studier der. Men prisen er at det – i hvert fall i hjertefaget – kan stilles spørsmål om kvalitet og habilitet ved en rekke av deres senere publikasjoner.

Formidling til media og deres budskap videre

Mang en forfatter har latt seg friste til å overselge betydningen av sine funn, og media er generelt lite interessert i alle forbeholdene den hederlige forskeren kommer med. Nå i Covid-19-tiden har innsendte artikler ofte blitt lagt ut på nettet før fagfellevurdering, og da blir det svært ujevn kvalitet. Hensikten har vært å få ut informasjonen så raskt som mulig for bruk i fagmiljøene, men for media og folk flest blir det ofte svært sprikende og forvirrende. Et grovt eksempel er undersøkelsen av smittespredning på treningssentra; hvis man gjør undersøkelsen på et tidspunkt da det er lite Covid-19 smitte i befolkingen, blir det naturlig nok ingen smitte på treningssentra.

Betydningen av kildedata

«Å ta en spansk en» var et uttrykk på folkemunne som uttrykte å ta en innersving som ikke var berettiget, eller bokstavelig talt juks. Vi har ovenfor kommentert en spansk forskningsgruppe (10) som har vært velkjent for å fabrikkere data. Men de har gjort lite skade fordi de fabrikkerte artiklene har vært publisert i uvesentlige og bortgjemte tidsskrifter. Men da en av deres forfalskninger nylig slapp forbi uskolerte reviewere og redaktører i et så profilert tidsskrift som European Heart Journal (10), oppsto en storm av protester i leserinnlegg og andre steder. Redaktørene foretok en egen «granskning» men fant intet galt (25). Her ligger vårt viktigste bidrag i kampen mot forskningsjuks; sammen med andre som kjenner bakgrunnen med fabrikasjon av data har vi påpekt at man av og til må granske databasen eller kildedata for å synliggjøre jukset (26). Gransking av kildedata har avslørt flere japanske og spanske hypertensjonsstudier de siste årene som så har blitt trukket tilbake. Aktuelle publikasjon (10) inneholder multiple uforklarlige og inkonsistente sammenhenger som lett avsløres hvis man får tilgang til kildedata.

Konklusjon

Kritisk vurdering av forskning er vesentlig for alle leger. Selv de beste tidsskrifter byr både på fusk og feil, og det bør være et godt beslutningsgrunnlag før man endrer sin praksis. De internasjonale retningslinjene med nasjonale tilpasninger er trolig den faglig tryggeste plattformen vår, selv om noen synes det blir vel sendrektig.

Litteratur:

1 https://en.wikipedia.org/wiki/John_Darsee (Lest 18.01.2021)
2 https://khrono.no/ho-avslorte-sudbo-men-kvaer-det-som-gjer-at-nokre-forskarar-tek-ein-snarveg/421248 (Lest 18.01.2021)
3 https://nyheder.ku.dk/penkowa/ (Lest 18.01.2021)
4 https://forskning.no/forskningssvindel-om-forskning-forskningsetikk/syv-forskere-felt-for-fusk-i-macchiarini-skandalen/1194127 (Lest 18.01.2021)
5 Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al., Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet 1998;351:637-41
6 Dinis-Oliveira RJ. COVID-19 research: pandemic versus "paperdemic", integrity, values and risks of the "speed science". Forensic Sciences Research 2020;5:174-87
7 Schneider J, Ye D, Hill AM, Whitehorn AS. Continued postretraction citation of a fraudulent clinical trial report, 11 years after it was retracted for falsifying data. Scientometrics 2020;125:2877–913
8 Estruch R, Emilio Ros E, Jordi SalasSalvadó J, et al. Retraction and Republication: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Engl J Med 2013;368:1279–90. N Engl J Med 2018;378:2441-2
9 Carlisle JD. Data fabrication and other reasons for non-random sampling in 5087 randomised, controlled trials in anaesthetic and general medical journals. Anaesthesia 2017; 72: 944-52
10 Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. Eur Heart J 2020;41:4565–76
11 Burnier M , Kreutz R, Narkiewicz K, et al. Circadian variations in blood pressure and their implications for the administration of antihypertensive drugs: is dosing in the evening better than in the morning? J Hypertens 2020;38:1396-1406
12 Nordøy A, Strøm E, Gjesdal K. The effect of alimentary hyperlipaemia and primary hypertriglyceridaemia on platelets in man. Scand J Haematol 1974;12:329-40
13 O'Brien JR, Etherington MD, Jamieson S. Acute platelet changes after large meals of saturated and unsaturated fats. Lancet 1976;1(7965):878-80
14 Tsao CI, Roberts LW. Authorship in scholarly manuscripts: practical considerations for resident and early career physicians. Acad Psychiatry 2009;33:76-9
15 Almroth H, Andersson T, Fengsrud E, et al. The safety of flecainide treatment of atrial fibrillation: long-term incidence of sudden cardiac death and proarrhythmic events. J Intern Med. 2011;270:281-90
16 Almroth H, Friberg L, Bodin L, Rosenqvist M. Safety of flecainide for atrial fibrillation: the Swedish atrial fibrillation cohort study. Preprint i Digitala vetenskapliga arkivet. 2012. http://www.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A527999&dswid=-9951
17 Lindén V. Vitamin D and myocardial infarction. Br Med J 1974:3(5932):647-50
18 Modin D, Claggett B, Joergensen ME. The flu vaccine and mortality in hypertension. A Danish nationwide cohort study. Eur Heart J 2019;40:Suppl 1,019, ehz748.0047, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz748.0047
19 Franklin A, Edwards AWF, Fairbanks DJ, et al. The Mendel-Fisher Controversy. An overview. University of Pittsburg Press 2008. https://www.colorado.edu/physics/sites/default/files/attached-files/mendelfishercontroversy.pdf
20 Sandvik H, Bærheim A. Beskytter hvitløk mot vampyrer? En eksperimentell studie. Tidsskr nor legeforen 1994;114:3583-6
21 Moore TJ. Deadly Medicine; Why tens of thousands of heart patients died in America's worst drug disaster. Simon & Schuster, New York 1995
22 The Vioxx story: would it have ended differently in the European Union? Am J Law Med 2006;32:365-80
23 McGauran N, Wieseler B, Kreis J, et al. Reporting bias in medical research - a narrative. Review. Trials 2010;11:37
24 https://www.uib.no/rino/107245/om-prosjektet (Lest 18.01.2021)
25 Lüscher TF, Fox K, Hamm C, Carter RE, Taddei S, Simoons M, Crea F. Scientific integrity: what a journal can and cannot do. Eur Heart J 2020;41:4552-5.
26 Brunström M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Gjesdal K, Narkiewicz K, Burnier M, Oparil S, Mancia G. Missing verification of source data in hypertension research: The HYGIA PROJECT in Perspective. Hypertension 2021;78:555–8.

Norsk Hypertensjonsforening

Norsk Hypertensjonsforening er en interesseforening for kollegaer fra forskjellige spesialiteter som driver med forskning om hypertensjon eller klinisk arbeid på høyeste nivå. Foreningen har en nyetablert og informativ nettside. Hovedaktivitetene er å organisere et legeforeningskurs hvert annet år og et vitenskapelig møte øvrige år.

Jon Viljar Norvik, Anne Cecilie Larstorp, Marit Solbu og Hans-Peter Marti
Universitetssykehuset Nord-Norge og UiT Norges Arktiske Universitet (JVN, MS), Tromsø; Oslo Universitetssykehus, Ullevål og Universitetet i Oslo (ACL), Oslo; Haukeland Universitetssykehus og Universitetet i Bergen (H-P M), Bergen

Norsk Hypertensjonsforening

Norsk Hypertensjonsforening ble etablert i 1987 som en interesseorganisasjon for leger som er opptatt av forskning og behandling av hypertensjon i Norge og har cirka 100 medlemmer. Norsk Hypertensjonsforenings formål er å fremme utviklingen av hypertensjonsforskningen – og behandlingen i Norge. I tillegg tilstreber foreningen å holde sine medlemmer oppdatert om nyheter innenfor hypertensjonsforskning og å veilede norske leger om utredning og behandling av hypertensjon. Foreningen holder tett kontakt med den Europeiske Hypertensjonsforeningen (ESH) og deltar i organisering av nordiske og nordisk-baltiske kurs sammen med foreninger i disse land. Sammen med nevnte foreninger støtter foreningen tidsskriftet *Blood Pressure (https://www.tandfonline.com/toc/iblo20/current).*

Annet hvert år arrangerer foreningen et todagers kurs i sentrale emner innen hypertensjon. Dette kurset arrangeres nå i samarbeid med de regionale utdanningssentrene for LIS (RegUT) og alternerer mellom universitetsbyene.

De årene hypertensjonskurset ikke går av stabelen, arrangeres Norsk Hypertensjonsforenings eget vitenskapelige møte. I regelen avholdes møtet på OUS Ullevål sykehus i månedsskiftet januar/februar, og dette er en viktig arena for presentasjon og diskusjon av pågående hypertensjonsforskning i hele Norge. Møteagendaen toppes ofte med gjesteforedrag av nasjonale og internasjonale hypertensjonseksperter. Foreningens vitenskapelige møter er, når ikke smittevernhensyn tilsier annet, åpent for alle interesserte.

Av andre aktiviteter kan nevnes at Norsk Hypertensjonsforening arrangerte den 20. Europeiske Hypertensjonskongressen i Oslo i juni 2010 – se kopi av «announcement». Kongressen samlet ca. 6000 deltakere fra hele verden med ca. 2500 presentasjoner – av disse nesten 2000 abstraktpresentasjoner. Pga. det store antallet deltagere og flere parallelle vitenskapelige sesjoner måtte man benytte Norges Varemesse i Lillestrøm. President for aktiviteten var Sverre E. Kjeldsen ledsaget av Ingrid Os, Morten Rostrup og Tonje Aksnes, alle OUS Ullevål.

Foreningens nye nettside

Norsk Hypertensjonsforening har nå fått på plass nye webside. Her vil vi blant annet publisere retningslinjer for hypertensjonsbehandling i Norge, skrive om forskning innen hypertensjon og informere som sine aktiviteter. Websidene finnes på *hypertensjonsforeningen.no*. Via sidene kan man søke om medlemskap i Norsk hypertensjonsforening og finne informasjon om kurs i regi av foreningen. Det legges også ut informasjon om og lenker til de viktigste internasjonale kongressene innen hypertensjon, kardiologi og nefrologi.

Hypertensjonskurs i Tromsø 2.-3. februar 2022

Norsk Hypertensjonsforenings biennale kurs i hypertensjon arrangeres neste gang i Tromsø 2. og 3. februar 2022. Kurset er anbefalt (i praksis obligatorisk) kurs for LIS i nyresykdommer etter den nye spesialiseringsordningen, men er også et svært aktuelt kurs for leger innenfor andre faggrupper som behandler pasienter med hypertensjon og komplikasjoner til hypertensjon. Erfaringsmessig vil generelle indremedisinere, kardiologer, nevrologer, endokrinologer og allmennleger samt LIS i disse fagene kunne ha stor glede og nytte av kurset. Etter kurset skal deltakerne blant annet kunne diagnostisere hypertensjon, vurdere kardiovaskulær risiko hos personer med hypertensjon, identifisere sekundær hypertensjon, kjenne målene for god blodtrykksbehandling, og selvstendig kunne behandle hypertensjon i praksis.

De medisinske spesialitetene består ofte av små miljøer her i Norge. Kursene, og kanskje spesielt de for LIS 3, er en viktig arena for å bli kjent med sine samtidige og framtidige kollegaer. Etter halvannet år med digitale møtearenaer, håper vi nå å kunne få invitere kursdeltakerne til Tromsø. Avhengig av situasjonen, vil vi ha tilgang til en digital løsning. Påmelding gjøres via *spesialisthelsetjenesten.no/arrangementer/hypertensjon-2022.*

Kursprogrammet følger på den neste siden.

KURS I HYPERTENSJON 2.-3. FEBRUAR 2022

Ved Norsk hypertensjonsforening

Onsdag 2. februar 2022

08.00 – 08.30	Registrering
08.30	Velkommen ved kursleder 1. amanuensis LIS **Jon Viljar Norvik**, Universitetssykehuset Nord Norge (UNN) og nestleder i Norsk Hypertensjonsforening, professor **Marit Solbu**, UiT Norges Arktiske Universitet (UiT)
	Epidemiologi og sunn livsstil. Ordstyrer: Professor **Hans-Peter Marti,** Universitetet i Bergen (UiB) og leder i Norsk Hypertensjonsforening
08.45	Hypertensjon i Norge og verden. Øker eller avtar problemet? **Hans-Peter Marti**, UiB
09.15	Hvilket blodtrykk skal måles og brukes i klinisk arbeid? Døgnblodtrykk, hjemme-blodtrykk, kontor eller «unattended» kontor blodtrykk. Professor emeritus dr.med. **Sverre E. Kjeldsen**, Universitetet i Oslo (UiO) og OUS Ullevål
09.45	Metabolsk syndrom, diabetes og kardiovaskulær risiko. **Jon Viljar Norvik**, UNN
10.15	**Kaffepause**
10.30	Livsstilsråd ved hypertensjon. Professor **Maja-Lisa Løchen,** UiT
11.00	Norske ernæringsråd og Middelshavsdiett. 1. amanuensis overlege PhD **Anne Cecilie Larstorp**, Universitetet i Oslo og OUS Ullevål, sekretær i Norsk Hypertensjonsforening
11.30	Plenumsdiskusjon
11.45	**Lunsjpause**
	Hypertensjonsrelatert organskade. Ordstyrer: Professor **Eva Gerdts**, UiB
12.45	Nyrenes mikrosirkulasjonen og glomerulus ved hypertensjon og diabetes. **Marit Solbu,** UiT
13.15	Nefroprotektiv effekt av behandling med ACE-hemmer, ARB og SGLT2-hemmer. **Hans-Peter Marti**, UiB
13.45	Blodtrykk og hjerneslag. 1. amanuensis overlege dr. med. **Rune Mo**, St. Olavs Hospital, Trondheim
14.15	Venstre ventrikkelhypertrofi og annen preklinisk hypertensiv hjerteskade. **Eva Gerdts**, UiB
14.45	Plenumsdiskusjon
15.15	**Kaffepause**
	Utredning og sekundær hypertensjon. Ordstyrer: **Marit Solbu**, UiT
15.30	Utredning og behandling av nyrearteriestenose. **Hans-Peter Marti**, UiB
16.00	Endokrin hypertensjon og hyperaldosteronisme. Professor **Ragnar Joakimsen,** UiT
16.30-17.00	Plenumsdiskusjon

Torsdag 3. februar 2022

	Hypertensjon og hjertesykdom. Ordstyrer: **Sverre E. Kjeldsen**, UiO
08.30	Hypertensjon og atrieflimmer. **Eva Gerdts**, UiB
09.00	Hypertensjon og koronarsykdom. Overlege **Terje Steigen,** UNN
09.30	Hypertensjon og hjertesvikt. **Rune Mo**, St. Olavs hospital
10.00	Plenumsdiskusjon
10.30	**Kaffepause**
	Behandling av hypertensjon. Ordstyrer: **Hans-Peter Marti**, UiB
10.45	ESC/ESH 2018 hypertensjonsretningslinjer. **Sverre E. Kjeldsen**, UiO
11.15	Norske 2017 retningslinjer for forebyggende kardiologi. **Maja-Lisa Løchen,** UiT
11.45	Plenumsdiskusjon
12.00	**Lunsjpause**
	Andre behandlingsaspekter. Ordstyrer: 1. amanuensis overlege dr.med. **Aud Høieggen,** OUS Ullevål
13.00	Behandling av hypertensjon ved diabetes mellitus, inkl SGLT2-hemmere og finerenon. Overlege **Karl Marius Brobak**, UNN
13.00	Hypertensjon i svangerskap. Overlege **Åse Torunn Pettersen,** UNN
13.30	Behandling av høyt blodtrykk hos barn og ungdom. Professor **Claus Klingenberg**, UiT
14.00	Alvorlig hypertensjon og hypertensiv krise. **Marit Solbu**, UiT
14.30	Hypertensjonsbehandling hos eldre. **Rune Mo**, St. Olavs hospital
15.00	**Kaffepause**
	Utfordringer med behandlingsresistent hypertensjon i praksis. Ordstyrer: **Eva Gerdts**, UiB
15.15	Doktor inertia. **Sverre E. Kjeldsen,** UiO
15.30	Behandlingsresistent hypertensjon, adherence og persistence. **Aud Høieggen,** OUS Ullevål
16.00	Hypertensjonsbehandling ved fedme. **Eva Gerdts**, UiB
16.15-17.00	Kursprøve og evaluering.

Jardiance®
(empagliflozin)

Jardiance (SGLT2-hemmer, Empagliflozin). **Indikasjoner:** *Diabetes mellitus type 2:* 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. *Hjertesvikt:* Jardiance er indisert til voksne for behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon. **Dosering:** *Diabetes mellitus type 2:* Anbefalt startdose er 10 mg 1 gang daglig. Kan økes til 25 mg 1 gang daglig hvis 10 mg 1 gang daglig tolereres godt. *Hjertesvikt:* Anbefalte dose er 10 mg empagliflozin én gang daglig. Alle indikasjoner: Ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke gis ved: Diabetes type 1, ketoacidose, alvorlig nedsatt leverfunksjon, terminal nyresvikt, til eldre >85 år, barn, gravide og ammende. 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. *Diabetes mellitus type 2:* 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. *Hjertesvikt:* Jardiance anbefales ikke hos pasienter med eGFR <20 ml/min/1,73 m2. **Utvalgte bivirkninger:** Genital infeksjoner, kompliserte urinveisinfeksjoner, volumdeplesjon, hypoglykemi (ved kombinasjon med insulin eller sulfonylurea). Sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA) og Fourniers gangren. **Pris:** Jardiance 10 mg, 30 stk., 551,70 kr., 90 stk.: 1527,00 kr. Jardiance 25 mg, 30 stk. 551,70 kr. 90 stk. 1527,00 kr. **Refusjon:** Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale. Forhåndsgodkjent refusjon for bruk i kronisk hjertesvikt foreligger foreløpig ikke. **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:** 05.10.2021

Se felleskatalogen for full preparatomtale: https://www.felleskatalogen.no/medisin/spc-jardiance-boehringer-ingelheim-

Nå indisert til behandling av voksne med symptomatisk, kronisk ***hjertesvikt*** med redusert ejeksjonsfraksjon[1,f1]

Dokumentert effekt

- 25 % RRR i CV-død eller HHF når gitt på toppen av standardbehandling[#,2,f4,f5]
- Forsinket fallet i eGFR over tid; 1,73 forskjell i eGFR helningsgrad (ml/min/1,73 m2)[2,f10]

Dokumentert sikkerhetsprofil[2]

Én tablett én gang daglig[1]

- 10mg, ingen titrering[1]
- Kan tas uavhengig av måltid[2]

Viktig forskrivningsinformasjon: Bivirkninger: Genital infeksjoner, kompliserte urinveisinfeksjoner, volumdeplesjon, hypoglykemi (ved kombinasjon med insulin eller sulfonylurea). Sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA) og Fourniers gangren. **Ikke anbefalt:** Bør ikke gis ved: Diabetes type 1, ketoacidose, alvorlig nedsatt leverfunksjon, terminal nyresvikt, til eldre >85 år, barn, gravide og ammende. Forhåndsgodkjent refusjon for bruk i kronisk hjertesvikt foreligger foreløpig ikke

HR = 0,75; 95 % KI: 0,65-0,86; p<0,001. ARR=5,2%3

Fotnoter: f1. Voksne pasienter med kronisk hjertesvikt (NYHA-klasse II, III eller IV) og redusert ejeksjonsfraksjon (LVEF < 40 %). **f4.** I EMPEROR-Reduced®-studien: En randomisert, dobbeltblind, parallellgruppe, placebokontrollert event-drevet studie som omfattet 3.730 pasienter med HFrEF, ble effekten og sikkerheten til JARDIANCE® 10 mg (n=1.863) evaluert opp mot placebo (n=1.867). Det primære sammensatte endepunktet i EMPEROR-Reduced®-studien bestod av kardiovaskulær død og sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, analysert som tid til første hendelse. Pasienter behandlet med JARDIANCE® opplevde en 25 % RRR på dette endepunktet (HR=0,75; 95 % KI: 0,65-0,86; p<0,001). **f5.** Standardbehandling: Alle pasienter fikk egnet behandling for hjertesvikt, inkludert diuretika, hemmere av renin-angiotensinsystemet og neprilysin, betablokkere, mineralkortikoidreseptorantagonister og hjerteapparater når indisert. **f10.** Nedgangen i eGFR var et forhåndsdefinert, sekundært endepunkt i EMPEROR-Reduced®-studien.

Referanser: 1. JARDIANCE® (empagliflozin) SPC, 17.06.2021, avsnitt 4.1, 4.2, 4.8, 5.1. **2.** Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-142 (EMPEROR-Reduced® results and the publication's Supplementary Appendix.) **3.** Butler J, Zannad F, Filippatos G, Anker SD, Packer M. Ten lessons from the EMPEROR-Reduced trial. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1991-1993.

Boehringer Ingelheim

JAR210921-101231

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

Jardiance®
(empagliflozin)

Indremedisinsk høstmøte 2021

21.10. og 22.10

Sted: Hotell Bristol, Kristian IVs gate 7, Oslo
Dato: Torsdag 21.10. og fredag 22.10. kl. 09.00-15.30

Program

Torsdag 21.10.
- Faglige nyheter fra aktuelle indremedisinske grener – se program
- Tema: Generell indremedisin og kasuistikker
- Årsmøte Norsk indremedisinsk forening – med valg
- Utdeling av forskningspriser 2021

Fredag 22.10.
- Faglige nyheter fra aktuelle indremedisinske grener – se program
- Tema: Generell indremedisin og kasuistikker
- Debatt: Noen som trenger en generell indremedisiner? – Se egen beskrivelse

Generelt:
- Ingen forhåndspåmelding
- Gratis lunsjbuffet begge dager

Debatt: «Noen som trenger en generell indremedisiner?
Siden 2019 har alle grenspesialitetene innen indremedisinen vært egne hovedspesialiteter, og med akutt- og mottaksmedisin som ny spesialitet og generell indremedisin ble indremedisinen delt i 10. Men hvordan skal dette fungere ved oppsett av vaktplanene på landets sykehus? Det blir neppe 10 parallelle vaktlag ved alle sykehus.
- Er det den generelle delen av spesialistutdanningen (LIS 2) som skal gjøre spesialistene vaktkompetente?
- Skal de generelle indremedisinerne dekke noen av vaktene?
- Det er for tiden svært få i hele landet som utdannes innen hovedspesialiteten generell indremedisin.
- Er det noen som har bruk for generelle indremedisinere i Norge?

Vi tar debatten – på høstmøtet!

Vel møtt på hotell Bristol 21.-22. oktober 2021

Indremedisinsk høstmøte 2021

Foreløpig program (med forbehold

Torsdag 21.oktober

Tid	Foredragsholder	Tema
0900-0910	Cecilie Nordmo, Maya Bass, Trond Vartdal	Velkommen, praktisk informasjon
0910-0940	Saleh Hessen, endokrinologisk seksjon, Sykehuset innlandet	Utredning av dyspne hos hjerte-lungefrisk ung mann
0940-1010	Jørn E Rasmussen, akutt- og mottaksmedisin Astrid Hall, geriatrisk avdeling, Drammen sykehus	(Geriatri og AMM) «De som bygget landet» Silver Team Drammen Sykehus
1010-1030	PAUSE	
1030-1100	Paal Methlie, endokrinologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus	Tittel kommer
1100-1130	Jørgen Alexander Benson, Stavanger Universitetssykehus	M-komponent med renal signifikans
1130-1230	LUNSJ	
1230-1300	Usman Khan, seksjon for fordøyelsessykdommer, OUS Rikshospitalet	Kasuistikk – Tittel kommer
1300-1330	Eivind Westrum Aabel, kardiologisk avdeling, St Olavs hospital	Nye retningslinjer for behandling av hjertesvikt
1330-1350	PAUSE	
1350-1530	ÅRSMØTE NORSK INDREMEDISINSK FORENING	Kåre Birkeland m.fl

Fredag 22.oktober

Tidspunkt	Foredragsholder	Tema
0900-0910	Cecilie Nordmo, Maya Bass, Trond Vartdal	Velkommen, praktisk informasjon
0910-0940	Svein Oskar Frigstad, seksjon for fordøyelsessykdommer, Bærum sykehus	NAFLD og NASH- Nytt på nytt og tverrfaglig samarbeid
0940-1130	DEBATT – Noen som trenger en indremedisiner?	
1130-1230	LUNSJ	
1230-1300	Michael Durheim, lungeavdelingen OUS Rikshospitalet	Fra lunger til ledd…og tilbake igjen: Tverrfaglig diagnostikk ved kronisk lungesykdom
1300-1320	PAUSE	
1320-1350	Torgun Wæhre, infeksjonsmedisinsk avdeling, OUS Ullevål	(Tema kommer): Nye retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus
1350-1420	Ole Christian Mjølstad, kardiologisk avdeling, St Olavs hospital	Maligne ventrikulære arytmier- et mysterium - Kasuistikk

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

Indremedisinsk avdeling ved Arendal sykehus

Arendal ligger sentralt plassert langs Norges kyststripe mot sør. Sykehuset ligger i grønne, vakre omgivelser noen steinkast utenfor bysentrum og er lokalsykehus for området som tidligere het Aust-Agder.

Johan Christian Holck-Steen, overlege, Arendal sykehus

Johan Holck-Steen

Arendal har 45.000 innbyggere og ligger i en region med store muligheter for friluftsliv, både til lands og til vanns. Byen hadde sin gullalder på 1880-tallet og var da landets fremste sjøfartsby, frem til krakket i 1886. Kort tid etter dette ble Det norske Arbeiderparti stiftet i Arendal. Mens det tidligere var jerngruver, skipsfart og trelast som var basis for arbeidsplasser og virksomhet i vårt område, er det nå utsikter til fremtidsrettet, grønn teknologi i stor skala her. Det skal de neste årene etableres en gigantisk batterifabrikk i vår kommune med flere tusen nye arbeidsplasser, slik at vi venter stor snarlig tilflytning og økning av innbyggertallet.

Flere øyer ligger langs Arendals kystlinje, fra vest Hisøy og Tromøy, adskilt av Galtesund, og med Flostaøya lengst i øst. Til sammen danner øyene i kommunen en fantastisk skjærgård. Kystlinjen og havområdet utenfor Arendal er vernet som nasjonalpark. Byen ble opprinnelig bygget på syv holmer og tidligere var det kanaler mellom holmene. Diskusjonen går stadig om byen bør grave opp en eller flere av de gjenfylte kanalene. Mye lokaltrafikk til sentrum går fremdeles via sjøveien og flere av kollegene ved avdelingen bruker byens ferger til og fra jobb.

Arendalsuka har utviklet seg til å bli en stor nasjonal begivenhet i august hvert år. For øvrig er det flere festivaler og konserter i området hver sommer. Canal Street er byens jazz- og bluesfestival. Sommerstid har vi mange tilreisende til vår region – i perioder dobling av folketallet - hvilket merkes godt i forbindelse med ferieavvikling og redusert bemanning på avdelingen. I sommermånedene er vi lite plaget med tvinnerelaterte tommeltottskader og dingleinduserte benkontusjoner blant de ansatte.

Sørlandet sykehus HF yter spesialisthelsetjenestetilbud til omkring 310.000 innbyggere i Agder. Arendal har akuttfunksjon for generell indremedisin for snaue halvparten og er sete for luftambulansebase og PCI-senter for Agder og Telemark - samlet svarende til et opptaksområde på omkring 500.000 mennesker. LIS i vakt får raskt et særlig stort volum av hjerteinfarkt- og hjertestanspasienter, samt pasienter med akutt alvorlig hjertesvikt. Opplæring i ekkokardiografi er derfor en prioritert oppgave hos alle som går i indremedisinsk LIS 2- og 3-vakt. Avdelingen er særlig stolt av vår kardiologiske virksomhet som de siste årene bl.a. har hatt svært gode resultater i norsk hjerteinfarktregister.

Arendal sykehus (fra sykehusets hjemmeside)

Vår beliggenhet langt unna de store byene krever at vi har kapasitet og evne til å håndtere et bredt register av ulike øyeblikkelig hjelp-tilstander innenfor alle indremedisinske grener. Avdelingen er seksjonert og er med gammel ordning godkjent med gruppe 1-status for generell indremedisin, gastroenterologi og geriatri. Vi har flere stipendiater tilknyttet avdelingen. Årlig har avdelingen omkring 7000 døgnopphold, 4500 dagbehandlingskonsultasjoner og 28600 polikliniske konsultasjoner. Det er 32 overleger, 20 LIS2/3 og 10 LIS1 tilknyttet avdelingen.

Medisinsk vaktteam har ansvaret for generell indremedisin, samt utredning og behandling av akutte hjerneslag. Vaktteamet består av to LIS1 og to LIS2/3 døgnet rundt alle dager. Vi har organisert det slik at ferske LIS2 går i såkalt A-vakt, mens mer erfarne leger i utdanningsstilling går i B-vakt, slik at en sikrer at det alltid er en erfaren LIS på huset hele døgnet. I tillegg er det døgnbemannet generellmedisinsk tertiærvakt, kardiologisk vakt, PCI-operatør, samt dialyse- og gastrointestinal endoskopiberedskap. Sistnevnte funksjon deles annenhver uke med nabosykehuset i Kristiansand. Dessuten er vi i ferd med å etablere overlege i akutt- og mottaksmedisin som vil være tilstede på dagtid i ukedager i første omgang.

Avdelingen har i mange år hatt samarbeid med Medisinsk fakultet ved UiO om utplassering av femteårsstudenter. Det er utarbeidet en samarbeidsavtale med UiO der sykehuset fremover vil ta større ansvar i medisinutdanningen ved å tilby praksisplasser til et betydelig større antall medisinstudenter.

Koronapandemien har preget avdelingen her som alle andre steder. Vi ser lyst på at det nå er utsikter til en stadig mer normal hverdag slik at vi igjen kan ha glede av både faglig og sosialt samvær med våre kjære kolleger.

> LIS i vakt får raskt et særlig stort volum av hjerteinfarkt- og hjertestanspasienter, samt pasienter med akutt alvorlig hjertesvikt.

Leger fra medisinsk avdeling. Foto: Petter Hære.

Fra venstre: Sondre Gjessing, Arooj Parveen, Torbjørn Egeland Torp. Foto: JHS

Fra venstre: Overlege Miroslav Boskovic, Anton Stålberg, overlege Sverre Høie, kst. overlege Inger Johanne Omland, overleger Tomas Larsen og Ole Johan Jakobsen. Foto: JHS

SPIOLTO RESPIMAT «Boehringer Ingelheim»

Spiolto Respimat gjenbruksinhalator: 2,5 µg olodaterol (adrenergikum, β2-agonist) og 2,5 µg tiotropium (antikolinergikum, muskarinreseptorantagonist) som inhalasjonsvæske.
Indikasjoner: Bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos voksne med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols).
Dosering: 2 inhalasjoner 1 gang pr. døgn, til samme tid hver dag.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene, atropin eller dets derivater, f.eks. ipratropium eller oksitropium.
Utvalgte bivirkninger: Antikolinerge bivirkninger kan være munntørrhet og urinretensjon. Vær oppmerksom på at en økning av antikolinerg effekt kan forekomme med økende alder. β2-adrenerge bivirkninger kan være hjertebank, skjelvinger og uro.
Utvalgte forsiktighetsregler: Bør ikke brukes ved astma, da effekt og sikkerhet ved astma ikke er undersøkt. Brukes med forsiktighet ved trangvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller blærehalsobstruksjon. Pasienten bør advares mot å få sprayen i øynene. Brukes med forsiktighet ved nylig hjerteinfarkt, ustabil eller livstruende hjertearytmi, paroksysmal takykardi eller nylig sykehusinnleggelse med hjertesvikt, dette pga. begrenset erfaring. Vær generelt oppmerksom på at enkelte kardiovaskulære lidelser kan påvirkes negativt av β2-agonister.
Pris: 60 doser: 532,80 kr,- (1 patron + Respimat gjenbruksinhalator) 3 x 60 doser: 1526,00 kr (3 patroner + Respimat gjenbruksinhalator) 3 x 60 doser: 1526,00 kr (3 patroner).

Refusjon: Vedlikeholdsbehandling ved kols, i henhold til preparatomtale.
Refusjonskoder: ICPC: R95 Kronisk obstruktiv lungesykdom, ICD: J43 Emfysem, J44 Annen kronisk obstruktiv lungesykdom, Vilkår: Ingen spesifisert. Utleveringsgruppe 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: 05.10.2021. Se felleskatalogen for full preparatomtale: https://www.felleskatalogen.no/medisin/spiolto-respimat-boehringer-ingelheim-603227

Referanser: 1. Hänsel M, Bambach T, Wachtel H. Reduced Environmental Impact of the Reusable Respimat® Soft Mist™ Inhaler Compared with Pressurised Metered-Dose Inhalers. Adv Ther. 2019 Sep;36(9):2487-2492 **2.** SPIOLTO RESPIMAT SPC, avsnitt 6.3, 14.04.2020 **3.** SPIOLTO RESPIMAT SPC, avsnitt 6.1, 14.04.2020 **4.** Ciciliani AM, Langguth P, Wachtel H. In vitro dose comparison of Respimat® inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 May 26;12:1565-1577. **5.** Anderson P. Respimat Soft Mist inhaler in COPD patients. International journal of COPD 2006;1(3):251-259. **6.** SPIRIVA RESPIMAT, Avsnitt 5.1, 30.11.2018 **7.** https://www.felleskatalogen.no/medisin/spiolto-respimat-boehringer-ingelheim-603227

Boehringer Ingelheim
Postboks 405, 1373 Asker | Tlf: 66 76 13 00
E-post: MedInfo.no@boehringer-ingelheim.com

SPIOLTO® RESPIMAT®
TIOTROPIUM & OLODATEROL

Mindre avfall.[1,2] Uten drivgass.[3]

inhaleability

Noen KOLS inhalatorer krever mer inhalasjonskraft enn andre.[4]

RESPIMAT® leverer SPIOLTO® som en tåkesky som gjør det enkelt for pasienten å inhalere.[4,5]

Dette gir god lungedeponering.[5,6]

SIKKERHETSINFORMASJON[7]

SPIOLTO RESPIMAT er indisert som vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos voksne med kols. Hyppigste bivirkning er munntørrhet. SPIOLTO RESPIMAT bør brukes med forsiktighet ved kardiovaskulære lidelser. Som andre beta$_2$-adrenerge agonister, kan olodaterol gi økning i hjertefrekvens og blodtrykk. SPIOLTO RESPIMAT skal ikke brukes oftere enn én gang daglig. Les alltid fullstendig preparatomtale før forskrivning av SPIOLTO RESPIMAT.

SPI200930
(21192) artell.no

Boehringer Ingelheim

SPIOLTO® RESPIMAT®
TIOTROPIUM & OLODATEROL

Foreningsnytt fra Norsk endokrinologisk forening

Nytt styre med kvinnelig leder for første gang

Trine Finnes tiltrådte som leder av foreningen 1. september, en merkedag ved at det er første gang foreningen har kvinnelig leder. Dette er høyst betimelig da kvinneandelen er høy i faget. Med seg i styret har hun Eystein Husebye (nestleder), Kari Lima (kasserer), Åsne Bakke (sekretær) og Guri Grimnes (nettansvarlig). Bakke og Grimnes er nye i styret. Hvis man regner med Guris bakgrunn som trønder er alle landsdeler representert.

Når styremedlemmene blir bedt om å gi en kort presentasjon av seg selv og mål for styrearbeidet noterer vi følgende:

Trine Finnes, leder. Mandalitt og nomade, overlege i endokrinologi og PhD. Jobber på Sykehuset Innlandet Hamar og Oslo universitetssykehus Aker. Forsker på osteoporose. Opptatt av å legge til rette for faglig utvikling til det beste for pasient og behandler. Motto: Livet er best utendørs.

Eystein Husebye, nestleder. Bergenser, professor i endokrinologi ved Universitetet i Bergen (UiB), overlege ved medisinsk klinikk, Haukeland Universitetssykehus, Leder en forskningsgruppe som arbeider med binyresykdommer og er spesielt interessert i binyrebarksvikt (Addisons sykdom); sjef for Nasjonalt register for organ-spesifikke autoimmune sykdommer (ROAS). Interessert i alt som har med binyrer å gjøre, hater regnværet i Bergen, men elsker likevel Vestlandet og alle oppoverbakkene.

Kari Lima, kasserer. Østlending med nær relasjon til Vestlandet, overlege PhD ved Akershus universitetssykehus. Har interesse for autoimmune sykdommer og forskning på immunsvikt og hypoparatyreoidisme ved DiGeorge syndrom. Medlem av redaksjonskomiteen i Nasjonal veileder i endokrinologi. Ambisjon om å bygge videre på det gode samarbeidet om faglige prosedyrer og utviklingen av faget. Glad i å gå på tur og har begynt å padle forsiktig, for det meste nær land.

Åsne Bakke, sekretær. Siddis, overlege og PhD ved endokrinologisk seksjon, Stavanger Universitetssykehus. Har forsket på kvalitet i diabetesbehandlingen. Liker klinisk arbeid og er interessert i å hjelpe folk med spennende endokrinologiske problemstillinger. Opptatt av veiledning, formidling og kvalitetsforbedring. Ønsker å skape gode hverdager. Glad i familie- og hytteliv, Sørlandsidyll, el-sykkel og robotstøvsuger.

Guri Grimnes, nettansvarlig. Opprinnelig trønder, men Tromsøværing de siste 30 år. Overlege og konstituert seksjonsleder ved endokrinologisk seksjon, Universitetssykehuset Nord-Norge, samt førsteamanuensis ved Universitetet i Tromsø, Norges Arktiske Universitet. Forsker på blant annet ungdomshelse og vitamin D. Opptatt av å styrke regionale fagmiljø og sikre at hele befolkningen har et godt tilbud innen endokrinologi uavhengig av geografi. Har det aller best på fjellet.

Styrets satsningsområder

Det nye styre startet sin funksjonstid 1. september og har ambisiøse planer for foreningen. Det vil i løpet av høsten bli etablert **interessegrupper for hovedområdene innenfor endokrinologi, nemlig**

- Hypofyse/binyre,
- Diabetes, fedme og metabolisme
- Osteoporose og kalsium
- Tyreoidea
- Reproduktiv endokrinologi

Interessegruppene skal arbeide med fagutvikling og bistå styret som eksperter innen sitt fagområde. Mandatet vil bli behandlet og forhåpentlig vedtatt på et ekstraordinært årsmøte i november.

Et annet innsatsområde for styret er å **sikre endokrinologisk ekspertise i hele Norge.** Den lave dekningen av endokrinologer i Helse Nord tyder på stor forskjell i helsetilbudet til endokrinologiske pasienter i regionen. Hele Nord-Norge betjenes av 2 overleger i Tromsø. Styret tilstreber å bidra med en bred strategi for å sikre stabil endokrinologisk ekspertise i Nord-Norge.

Fortsatt **bygging av nasjonale nettverk** er et annet satsningsområde og relatert til det, arbeidet for en nasjonal endokrinologisk journal. Et slikt verktøy vil ikke bare være nyttig for å sikre pasientene den beste og mest oppdaterte behandlingen, det vil også være svært nyttig i register- og kvalitetsarbeid og forskning. Norge er et lite og oversiktlig land med hyggelige endokrinologer, som borger for godt samarbeid, noe vi allerede har flere eksempler på.

Sist, men ikke minst vil foreningen **styrke samarbeidet med tilgrensende spesialiteter og med pasientforeningene** for ulike endokrinologiske sykdommer. Dette er viktig, ikke minst for økt pasientinnvolvering i kvalitetsarbeid og forskning

Nasjonal veileder i endokrinologi

Nasjonal veileder i endokrinologi fortsetter å være en stor suksess og blir stadig oppdatert og utvidet med nye kapitler. Veilederen er tilgjengelig på *www.endokrinologi.no* og som applikasjon på MyMedicalBooks. I 2020 er kapitler om hirsutisme, Gitelmans syndrom, glukokorticoid-indusert binyrebarksvikt, hyperprolaktinemi, tyreotoksisk krise, alemtuzumab assosierte tyreoiditter og SLGT2 hemmere ved innleggelse i sykehus lagt til. Mer enn 100 000 oppslag ble gjort, noe som vitner om popularitet og nytte. Sjefsredaktør er Anders Jørgensen, seksjonsleder på Endokrinologisk seksjon, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet.

Kurs og videreutdanning

Norsk endokrinologisk forening har i forbindelse med innføring ny spesialistutdannelse valgt å fortsette samarbeidet med den svenske foreningen om kurs. I Norge er det RegUt (Helse) Sør-Øst som har ansvar for kursene. Kontaktperson og ledere av regionalt spesialitetsvis råd er Anders Jørgensen. Følgende kurs er planlagt:

- Kalsium-tyreoidea uke 42, 2021, arrangør Norge. Trine Finnes og Kari Lima er norske kursledere.
- Diabetes-lipider uke 12, 2022, Kari Anne Sveen er kursleder.
- Hypofyse-binyre uke 42, 2023, arrangør Sverige. Anders Jørgensen er norsk kursleder.

Legater og stipendier

Styret oppfordrer forskere til utenlandsopphold for a stimulere faglig utvikling og videre forskning. Foreningen har to reisestipend som vil bli lyst ut i 2022.

Nils Normanns minnefond til støtte for endokrinologisk forskning. Det deles ut stipender inntil kr 100 000 for utenlandsopphold. Medlemmer i Norsk endokrinologisk forening kan søke. Utlysningen blir publisert i desember.

Norsk selskap for endokrinologis reisestipend. Det deles ut porsjoner inntil kr 100 000 for utenlandsopphold. Medlemmer i Norsk endokrinologisk Selskap kan søke. Utlysningen blir publisert i desember.

Møter

Indremedisinsk høstmøte 2021, 21-22. oktober, Hotel Bristol, Oslo

Ekstraordinært årsmøte, 11. november 2021, egen innkalling sendes til medlemmene. Vil holdes på Teams eller lignende kanal.

Vintermøtet 2022, 9.-11. mars på Røros. Møtet med program blir annonsert senere.

Gjør kloke valg kampanjen

Norsk endokrinologisk forening applauderer kampanjen og ønsker å støtte opp under denne med råd om hensiktsmessig bruk både av laboratorieundersøkelser og radiologiske metoder. Vi har så langt publisert én egen anbefaling: *«Unngå rutinemessig ultralyd av tyreoidea hos pasienter med patologiske tyreoidea-funksjonstester»*. I tillegg har vi vært høringsinstans for flere andre anbefalinger og har flere anbefalinger på trappene, som vi håper vil bidra til bedre pasientbehandling.

Høstmøte for Norsk Forening for Geriatri 2021

Det er med stor glede vi i år kan gjennomføre et fysisk høstmøte i Norsk Forening for Geriatri! Årets høstmøte arrangeres ONSDAG 20. OKTOBER på Thon Conference i Universitetsgaten i Oslo.

Det er planlagt et spennende program med sentrale foredragsholdere fra geriatrimiljøet. Etter høstmøte blir det årsmøte, deretter hyggelig avslutning med gratis tapas.

Programinnhold:

- Bred geriatrisk vurdering (CGA), for bred?
- Lindrende behandling i livets sluttfase- med og uten covid-19.
- Kasuistikk konkurranse
- Faglige nyheter fra faggruppene delirium, ortogeriatri og demens
- Aduhelm, ny medisin mot Alzheimer, effekt og hvem skal tilbys dette?
- Avslutning fra bakevje til front – Historien om hjerneslagsbehandling.

Påmelding til høstmøte med detaljert program:
https://butikk.aldringoghelse.no/kurs/2021/geriatrisk-hostmote-2021

Nytt i år er kasuistikk konkurranse og vi håper på mange bidrag. Kasuistikker kan sendes til Håkon Ihle-Hansen på mail: *HAAIHL@vestreviken.no* innen 13.10.21

Skynd dere å meld dere på, se gleder vi oss til endelig å se dere fysisk igjen!

Med Vennlig hilsen Kvalitetsutvalget i Norsk Forening for Geriatri

Program Geriatrisk Høstmøte

Onsdag 20. Oktober 2021
Sted: Thon Conference, Universitetsgaten 26, Oslo
Påmelding: https://butikk.aldringoghelse.no/kurs/2021/geriatrisk-hostmote-2021

Tid	Tema	Foredragsholder
9.00 – 9.30	ANKOMST, REGISTRERING OG KAFFE	
9.30 – 9.45	ÅPNING	Høstmøtekomiteen
9.45 – 10.45	**Sesjon 1: Bred geriatrisk vurdering (CGA), for bred?** Hvilke pasienter skal prioriteres for CGA og hvilke verktøy skal brukes for å identifisere dem? Foredrag, diskusjon og paneldebatt	Siri Rostoft og Bjørn Erik Neerland, OUS Ullevål. Anette Hylen Ranhoff, Diakonhjemmet sykehus Ingvild Saltvedt, St. Olavs hospital Yngve Seljeseth, Ålesund sjukehus
10.45 – 11.15	Pause	
11.15 – 12.00	**Sesjon 2: Lindrende behandling i livets sluttfase - med og uten covid-19**	Eva Gravdal, Bærum sykehus Elisabeth Forfang, Stabekk Hospice
12.00 – 13.00	Lunsj	
13.00 – 14.00	**Sesjon 3. Noe å lære av – se utlysning av kasuistikk konkurranse!**	Kasuistikker fra ulike sykehus i Norge. Premiering av beste presentasjon.
14.00 – 14.30	Pause	
14.30 – 15.15	**SESJON 4: SIG's news (Special Interest Group)** Oppdateringer om aktiviteter og faglige nyheter fra faggruppene for delirium, hjerneslag og ortogeriatri i Norsk Forening for Geriatri	Bjørn Erik Neerland og Hege Ihle-Hansen, OUS Marte Mellingsæter, Ahus
15.15 – 15.30	**Late breaking news** Aduhelm, ny medisin mot Alzheimer. Effekt og hvem skal tilbys dette?	Anne-Brita Knapskog, OUS Ullevål
15.30 – 16.00	**Fra bakevje til front - historien om hjerneslagbehandling**	Bent Indredavik
16.00 – 16.15	**Oppsummering og markering av nye spesialister**	Høstmøtekomiteen og Pål Naalsund, leder av Norsk forening for geriatri
17.00 – 19.00	Årsmøte Norsk forening for geriatri	
19.00 – 23.00	Tapas	

European School of Internal Medicine:
Winter School in Björkliden, Lappland, Sweden 2022

Venue: Hotel Fjället, Lappland, Sweden
Course dates: 14-18th February 2022 (Monday to Friday)
Arrival: Sunday, 13th February
Departure: Saturday, 19th February

13-19 February 2022

Venue:
Hotel Fjället,
Björkliden, Lappland
Sweden

ESIM Director:
Dr. Jan Bergman
E-mail: jbe004@hotmail.com

Co-Directors and Organizing Committee:
Dr Kim Petterson-Fernholm
Dr. Fredrik von Wowern

Administrators
Dr. Christine Sävervall
Dr. Sara Lindberg
Dr. Daniel Towie
Dr. Malin Hanehöj

E-mail:
ESIM.winter.sweden@gmail.com

Website:
https://efim.org/esim2022/

Dear Friends,
It is our great honour to host the Winter School of the European School of Internal Medicine 2022 in Björkliden, Lappland, in northen Sweden.

As with previous ESIM courses, we need help from all of the EFIM National Societies in proposing speakers, and in advertising the School to potential residents. The principle of applying through your Society is that it enables you to select young internists who will most benefit from this educational experience. In order to plan effectively we would like to know your intentions at this stage:

1. Potential Speakers:
Complete Form A
We would like to hear from speakers who are interested in participating at ESIM. As you are aware, the travel expenses of speakers will be the responsibility of their National Society, but ESIM will pay for up to 2-3 nights' accommodation and all meals during their stay. Kindly consult the preliminary programme (via website) to aid guide your suggestions.

2. Sending Residents:
Complete Form B
We also need to know how many residents your National Society is hoping to send to ESIM. At the Winter School we aim to accept up to 45 residents from EFIM member countries, with a maximum of 3-4 per country. Ideally, ESIM participants [illegible] and in the second half of their training in Int[illegible]

The registration fe[illegible] lowing: accommodation for 6 nights, all me[illegible] als and various social activities. The spor[illegible] ng the travel costs of each resident. The venu[illegible] ed instruction will be given to participant[illegible] e your completed Form B (Intention to Send F[illegible] submitted by 31th October 2021 to: *esim.winte*[illegible]

The provisional topi[illegible] able at the website: *https://efim.org/esin*[illegible]

On behalf of the Scho[illegible] o hearing from you soon.

With best regards,
Dr. Jan Bergman
Director of ESIM Winter School in Björkliden (Sweden)

Engasjert i faget?

ESIM arrangerer spennende og inspirerende uke for LIS med fokus på ulike aspekter innen indremedisinen.

Norsk indremedisinsk forening dekker kost, reise og opphold etter søknad.

Forespørsel/søknad sendes til:
Kåre Birkeland, *k.i.birkeland@medisin.uio.no*
Trond Vartdal, *vartdaltrond@gmail.com*
Ishita Barua, *itbarua@gmail.com*
Stephen Hewitt, *stehewi@online.no*

Indremedisinere med medietekke

Blant indremedisinere som deltar og preger nyhetsbildet har turen kommet til Espen Rostrup Nakstad. Han er en del av teamet som daglig har holdt oss oppdatert på den siste korona-utviklingen. En annen indremedisiner, Steinar Madsen ble intervjuet i forrige utgave av Indremedisineren. Begge har vist solide fagkunnskaper som de har formidlet på en god måte. Espen har nok hatt det største mediekjøret, men er opptatt av å ha kontroll og satse på sine fagkunnskaper. Alle som har sett han på TV konstaterer at han ikke er mannen for small talk, men strukturerer sine svar og tar en ting av gangen.

Av: Stephen Hewitt og Ragnar Madsen

Espen Rostrup Nakstad
- Født: 1975
- Bosted: Oslo
- Utdannelse: cand. med., cand. jur., ph.d.
- Arbeidserfaring: 17 år som sykehuslege, siden 2013 leder av Nasjonal behandlingstjeneste for CBRNE-medisin.
- Fritidsfavoritter: Ski og sykkel.

Stephen Hewitt

Ragnar Madsen

Vi har omtrent daglig opplevd Espen på alle våre digitale og analoge flater det siste 1½ år. På en enkel, forståelig og rolig måte har han informert det norske folk om den siste utviklingen, og redegjort for de nye planene rundt korona-pandemien man har fremover. Vi har fått tillit til Espen og føler at vi har kontroll.

Men vi starter med det første. Han valgte legeyrket og ble etterhvert indremedisiner.

Kunne blitt jurist

Fortell oss om bakgrunnen for at du valgte å ta medisinstudiet?

-Jeg har vokst opp med en del leger i familien og hadde tenkt på medisinstudiet under og etter militærtjenesten, da jeg bestemte meg for å søke. Jeg begynte på kull H96 i Oslo sammen med broren min. Det var det første kullet med den nye studieordningen den gangen.

Nakstad er glad for at han har kompetanse som indremedisiner i rollen som assisterende direktør i Helsedirektoratet. Foto: privat.

Du er også jurist, et nytt 5-6 års studium. Hvordan henger dette sammen?

-Jeg tok to avdelinger juss på et studieår før jeg bestemte meg for å søke på medisin. Da var jeg egentlig litt lei av å lese juss, men samtidig nesten halvveis i jusstudiet. Så jeg spredte lesingen og de siste eksamenene ut over flere år for å bli ferdig cand. jur.

Du kunne altså satse på jussen, men du valgte å bli indremedisiner og spesialist i lungemedisin. Hva er bakgrunnen for disse valgene?

-Jeg skrev studentoppgave om respirasjons- og høydefysiologi og trivdes godt med indremedisin i turnustjenesten. Så det var ganske naturlig at det ble indremedisin og lungesykdommer. Jeg trivdes også godt i lungemiljøet på Ullevål, der jeg jobbet i flere år før det ble mer hjerte- og intensivmedisin.

Fortell litt om ditt arbeid på Ullevål i senere år!

-Fra 2013 har jeg ledet CBRNE-senteret, og som egentlig heter «nasjonal behandlingstjeneste for CBRNE-medisin», der de fem store bokstavene er forkortelser for sykdomsfremkallende stoffer som enten er kjemiske (C for «Chemical»), biologiske (B) eller radioaktive (R), eller omfatter nukleær stråling (N) eller eksplosive stoffer (E). Senteret er underlagt akuttmedisinsk avdeling ved OUS Ullevål.

Du har i flere år engasjert deg for indremedisin i Norge på ulike arenaer. Som overlege, forsker, administrasjon, utredingsarbeider, lærebokforfatter mm. Har du gjort deg noen tanker om indremedisinens utvikling i Norge hittil?

-Indremedisinen har nok blitt stadig mer segmentert, en god del mer invasivt rettet, og kanskje mer kompleks – men utgjør fortsatt den viktige felles grunnmuren til alle de andre indremedisinske spesialitetene. Det gjør at den alltid vil være viktig.

Hvordan ser du for deg det indremedisinske fagområdet i fremtiden? Og hvordan ville du helst se faget utvikle seg?

-Jeg tror det fortsatt er viktig å ha erfarne klinikere som indremedisinere, de har en bred tilnærming til utredningen av pasienter og er viktige både på store og små sykehus. Akutt- og mottaksmedisinen har dessuten blitt et supplement til dette som jeg tror vil styrke hele indremedisinen på sikt.

Da korona-bomben smalt

Dagen er fredag 13. mars 2020, og Norge ble et lukket land. Du er på vei hjem etter en travel uke i lederjobben på Ullevål sykehus og gleder deg til helg med familien, og mobilen ringer. Det er fra Helse- og omsorgsdepartementet som spør om du vil tre inn som assisterende helsesjef i 2 uker. Hvilke tanker går gjennom hodet i en slik situasjon? Og hvordan har dette valget påvirket ditt liv siden?

Nakstad er på besøk i Lindmo. Foto: Julia Marie Naglestad

-Det var en ganske grei forespørsel å svare på, egentlig, ikke minst fordi det var snakk om et midlertidig engasjement og jeg ble oppfordret til å fortsette å forske og holde meg husvarm i OUS-miljøet. Det har vært svært nyttig i hele pandemien.

På kort tid ble du vel en av våre viktigste kontaktpunkter ifm pandemien. Hvilken nytte har du hatt av din bakgrunn som indremedisiner i denne jobben?

-Jeg tror ikke jeg kunne gjort en god nok jobb med de oppgavene jeg har i Direktoratet uten den faglige bakgrunnen fra indremedisin, akuttmedisin og CBRNE-medisin. Men min bakgrunn gav muligheter til å kunne se pandemien fra ulike perspektiver, ikke minst fra pasient- og sykehussiden.

Koronasituasjonen har aktivert mange viktige institusjoner. Kan du fra ditt ståsted gi leserne et innblikk i informasjonsflyten og beslutningsprosessene som finner sted i forbindelse med en slik krisesituasjon?

-Det er mye man kunne sagt om det. Det viktigste er vel at Helsedirektoratet i sine råd til regjeringen alltid bygger på fagkunnskap og innspill fra en lang rekke aktører, inkludert forskningsinstitutter, helseforetak og kommunal helsetjeneste. Derfor blir rådene vi gir til regjeringen litt annerledes enn det for eksempel FHI eller kommunene har spilt inn til oss. Når regjeringen så skal fatte sine beslutninger må de vekte rådene våre mot andre sektorhensyn, derfor blir den endelige beslutningen ofte også litt annerledes enn vi har foreslått. Men det er en stor styrke i dette systemet – man får vurdert ting bredt og med god forankring i mange fagmiljøer.

Norge har jo stort sett taklet koronakrisen på en svært god måte? Hva er grunnen til at vi har lykkes så bra?

-Den viktigste grunnen er nok at folk har fulgt smittevernrådene og at helsetjensten har gjort mye riktig. Beslutningen om å stenge ned landet 12. mars tror jeg også var veldig viktig for å komme rett ut fra hoppkanten. Det gjorde at vi fikk et langt pusterom før neste høstbølge, samtidig som vi rakk å lære mye av andre lands håndtering.

Korona - en vanlig influensa?

Er det rimelig å tenke seg at samfunnet kan være åpent som tidligere, gitt at vi oppnår en adekvat vaksinasjonsdekning? Hva er da en adekvat vaksinasjonsdekning?

-Hvis vi ender opp med rundt 90 prosent vaksinasjonsdekning i de aldersgruppene som tilbys vaksine, tror jeg vi vil få en befolkningsimmunitet som gjør det lettere å leve normalt – men med behov for en økt beredskap. Usikkerheten er hvor lenge det varer, og det er først og fremst knyttet til eventuelle nye virusvarianter og om vaksineeffekten svekkes over tid.

Tror du pandemien er over om ett år fra nå?

-Jeg tror ikke pandemien i verden er over i 2022, men etter hvert håper jeg den glir over i et sesongvirusscenario som kan håndteres mer som influensasykdom i de fleste land.

Vil vi få ny og mer effektiv antiviral behandling mot COVID-19 i nær framtid?

-For sykehusbruk og intensivbruk tror jeg antiviralia vil ha en rolle, jeg er mer usikker på om vi vil få et effektivt medikament som er allment tilgjengelig på apotek, slik tamiflu ble mot influensa.

Hvilke egenskaper må fremtidens koronavaksine ha?

-Når mutasjonshyppigheten til SARS-CoV-2-viruset etterhvert reduseres på grunn av økt global immunitet, vil det være viktig å ha oppdaterte vaksiner med langvarig effekt som kan bidra til at vi reelt sett «tar igjen» viruset. Først da tror jeg vi vil komme over i

Nakstad er glad i å gå tur, men siste året har vært mer hektisk enn andre år. Likevel har han fått gått på ski og syklet i Nordmarka jevnlig. Foto: privat.

en mer håndterlig situasjon globalt sett der det holder å vaksinere de mest sårbare fra tid til annen, uten at nye 7,8 milliarder mennesker må vaksineres på nytt.

Det har vært et stort fokus på vaksineutvikling i det siste. Tror du dette kan få følger for utvikling av vaksiner for andre infeksjons-sykdommer?

-Ja, jeg tror mRNA-vaksiner har kommet for å bli, ut fra det vi nå vet i alle fall.

En ting av gangen

Hvordan håndterer du det enorme mediapresset i en travel hverdag?

-Jeg tar en dag om gangen og fokuserer på en ting av gangen. Når jeg er ferdig med dette intervjuet, kommer jeg for eksempel til å gjøre noe helt annet. Da er også intervjuet veldig fort glemt, helt til jeg leser det på nytt i indremedisineren..(!)

Har du gjort deg noen tanker om Indremedisineren som fagblad?

-Jeg leser alltid indremedisineren, og har skrevet i bladet noen ganger tidligere. Det er bra at indremedisinerne i Norge har sitt eget fagblad.

Helse er et profilert og omtalt tema i Norge. Har du noen tips til mindre mediavante leger om hvordan man bør håndtere henvendelser?

-Jeg snakker til journalister akkurat som jeg snakker til pasienter. Det er ikke vanskeligere enn det.

Ganske målbevist

Du har to embedseksamener og var tidligere en av landets beste juniorløpere i langrenn. Har du et sterkt konkurranseinstikt?

-Jeg har aldri tenkt spesielt mye over det, men jeg er nok ganske målbevisst når jeg først bestemmer meg for noe.

Lære av hverandre

Vi får inntrykk av at du er lite opptatt av egen suksess, men interessert i andre og åpen for ny læring. Kan du utdype?

-Jeg tror ikke det er lurt å hvile på noen laurbær. Verden endrer seg så fort, ikke minst under en pandemi er man avhengige av å lære fra alle andre. For at folk skal synes det er gøy å bidra må de også få lov til å blomstre, det er jeg ganske bevisst på.

Vi har vel alle vært imponert over de beslutninger og råd du gir oss, nesten daglig. Hvordan greier du å beholde roen?

-Det er ingen grunn til å la seg stresse i en krise, det kommer ikke noe godt ut av det. Men jeg motiveres selvsagt av at det vi alle sammen gjør i norsk helsetjeneste i denne pandemien er svært viktig og redder mange liv. Jeg har fulgt nøye med på andre land og ser veldig godt hvor ille det kunne gått om ikke alle hadde bidratt så godt som de har gjort i Norge. Det har motivert meg til å fortsette.

Hva skjer når pandemien er over. Vil du gå tilbake til indremedisinen, fortsette som helsbyråkrat eller satse på politikken? Mange ser deg aktuell som ny helseminister?

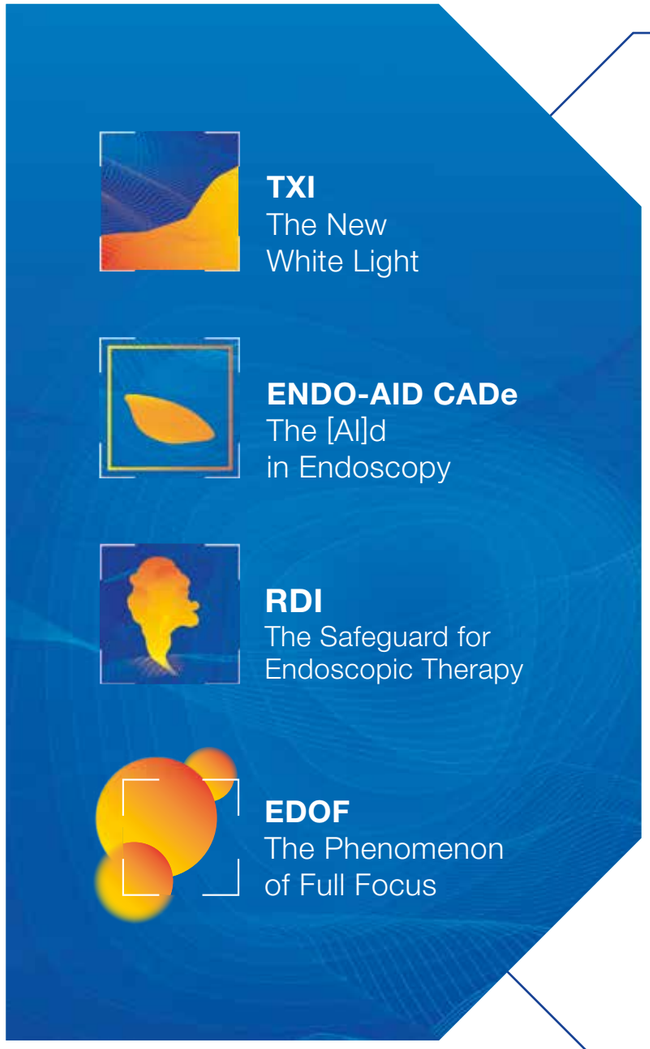
-Jeg tar en måned av gangen i denne pandemien. Enn så lenge har jeg ingen andre planer enn å komme tilbake til OUS for fullt når det ikke lenger er behov for meg i Helse-direktoratet.

Tilslutt: Det ble et travelt 1 1/2 år. Har du i det hele tatt fått tid til et vanlig liv? Hva liker du å drive med når det ikke er jobb?

-Det har blitt veldig mye jobbing de siste halvannet årene, men jeg har da fått tid til å gå en del på ski om vinteren og ta meg noen lange sykkelturer hver annen dag gjennom Nordmarka. Det gir overskudd. Bortsett fra det har jeg prioritert den lille tiden jeg har igjen sammen med familien. Jeg har også jobbet noe hjemmefra og dermed fått litt mer tid sammen med dem.

OLYMPUS

EVIS X1



Let's Be Clear

Elevating the Standard of Endoscopy

www.olympus.eu/evisx1

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

M00266EN · 03/20· OEKG

S00001

ATTR-CM

SUSPECT & DETECT

UNCOVER THE CLUES FOR DIAGNOSIS

MISTENK ATTR-CM

(TRANSTYRETIN AMYLOID KARDIOMYOPATI)

EN LIVSTRUENDE SYKDOM SOM KAN VÆRE LETT Å OVERSE

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

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

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

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

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

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

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

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

LES MER OM HVORDAN KJENNE IGJEN TEGN PÅ ATTR-CM PÅ:

WWW.KARDIALAMYLOIDOSE.NO

Referanser

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

The health information contained in this ad is provided for educational purposes only.

©2021 Pfizer Inc. All rights reserved. Mars 2021. PP-VYN-NOR-0037

Pfizer Rare Disease