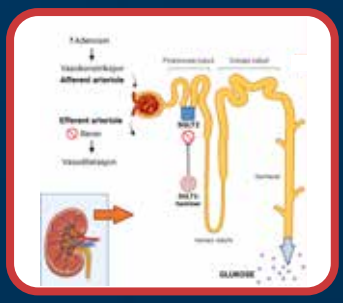
Indremedisineren

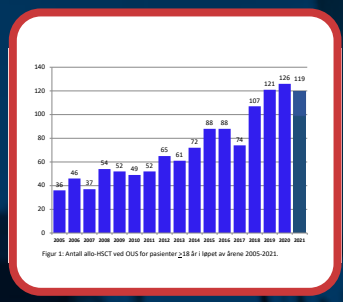
Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 4 • 2022

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

Tema: Hematologi – stamcelletransplantasjon

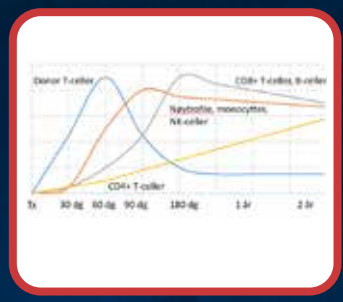


SGLT2-hemmere ved akutte innleggelser og operasjoner
s. 16



Figur 1: Antall allo-HSCT ved OUS for pasienter ≥18 år i løpet av årene 2005-2021.

Allogen stamcelletransplantasjon, fra utprøvende- til standard-behandling
s. 24



Infeksjoner etter allogen hematopoietisk stamcelle-transplantasjon
s. 38

Rapport fra Indremedisinsk Høstmøte 2022
s. 52

ISSN 1891-1617

EN PODCAST OM
KREFTBEHANDLING OG MYE MER

Hør dyktige fagfolk med meninger i samtale med Jan Lohne.

Vi er her for å flytte grenser.

God lytting!

Podcasten finner du på www.venclyxto.no.
Bruker du QR-koden kommer du direkte til podcastsiden.

Utvalgt produkt- og sikkerhetsinformasjon for VENCLYXTO▼ (venetoklaks) – kronisk lymfatisk leukemi[1]

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

Kontraindikasjoner: Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere ved oppstart og under dosetitreringsfasen. Samtidig bruk av preparater som inneholder johannesurt. **Interaksjoner:** Samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere øker eksponering av venetoklaks. Dosejustering er nødvendig, se preparatomtalen. **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 rituksimab eller obinutuzumab, se pkt. 4.2 i preparatomtalen.

Pris og refusjon: VENCLYXTO forskrives på H-resept. VENCLYXTO er besluttet innført i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon, og i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med KLL som har mottatt minst én behandling der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer. Det er inngått en prisavtale med Sykehusinnkjøp HF (LIS anbud 2107 Onkologi), hvor VENCLYXTO er rangert først til pasienter som har fått tidligere behandling. Pakninger og listepriser: 10 mg: 14 stk. kr 7612,50; 50 mg: 7 stk. kr 6347,10; 100 mg: 7 stk. kr 6347,10; 14 stk. kr 12657,90; 112 stk. kr 78747,40. Reseptgruppe C

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

Referanse: 1. VENCLYXTO SPC datert 21.06.2021, avsnitt 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 og 4.8.

©2022 AbbVie AS • Telefon +47 6781 8000 • kontakt@abbvie.com • Januar 2022

abbvie

NO-VNCLY-220008V1.0jan/2022. THAU

Indremedisineren

Innhold

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

Trond Vartdal
Leder

Knut Lundin
Nestleder

Maria Seferowicz
Styremedlem

Rune Eilertsen
Styremedlem

Anita Suntharalingam
Styremedlem

Maya Bass
Leder Høstmøtekomiteen

Bjørn Jørgensen
Leder Spesialitetskomiteen

Hamza Nahoui
Leder NYI

Stephen Hewitt
Redaktør Indremedisineren

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

Ole Kristian H. Furulund
(assisterende redaktør)
Kommuneoverlege i Bærum

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

Fagredaktører:
Bernt Aarli
(Lungemedisin)
Haukeland universitetssykehus

Gunnar Einvik
(Lungemedisin)
Akershus universitetssykehus/NTNU

Eystein Husebye
(Endokrinologi)
Haukeland universitetssykehus

Trine Finnes
(Endokrinologi)
Sykehuset Innlandet/OUS

Marius Myrstad
(Geriatri)
Sykehuset Viken, Bærum sykehus

Guri Hagberg
(Geriatri)
OUS Ullevål

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
Benmargsekstraksjon, fra GettyImage

Opplag
4 600 eks

Utgivelsesplan

	Forfatterfrister	Bestillingsfrist/ Materiellfrist annonsører	Levering Posten
Nr. 1	1/2	8/2	9/3
Nr. 2	1/5	3/5	8/6
Nr. 3	1/9	6/9	12/10
Nr. 4	1/11	8/11	14/12

Annonsepriser 2023

Bakside	22.500,-
Omslagsside	19.500,-
Helside	18.000,-
1/2 side	12.500,-

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
Apriil Media AS
E-post: marianne.madsen@apriil.no
www.apriil.no

Faste spalter

Leder 5

Redaksjonen 7

Fagartikler

Amyloidose i mage-tarmkanalen og lever 10

SGLT2-hemmere ved akutte innleggelser og operasjoner 16

Tema: Hematologi – stamcelletransplantasjon

Tema: Hematologi – stamcelletransplantasjon 23

Allogen stamcelletransplantasjon, fra utprøvende- til standardbehandling 24

Allogen stamcelletransplantasjon for akutt lymfoblastisk leukemi hos voksne 2006-2021 29

Akutt myelogen leukemi, intensiv behandling hos eldre 34

Infeksjoner etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon 38

Hjemmesykehus for stamcelletransplanterte 42

CAR-T-celler og T-celle bispesifikke antistoffer 46

Foreningsnytt

Rapport fra Indremedisinsk Høstmøte 2022 52

Klinikk for medisin ved Sykehuset Østfold 60

Foreningsnytt lungemedisin 62

Siste nytt fra Norsk endokrinologisk forening 64

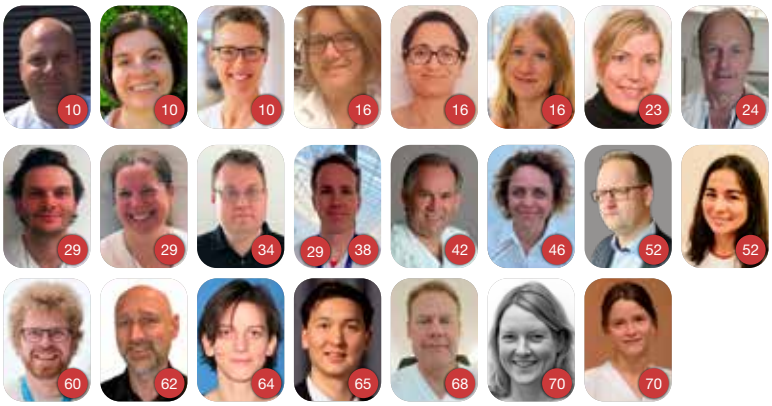
Endo-Bridge 2022 – Bridging the world of endocrinology 65

Nytt fra Norsk forening for geriatri 68

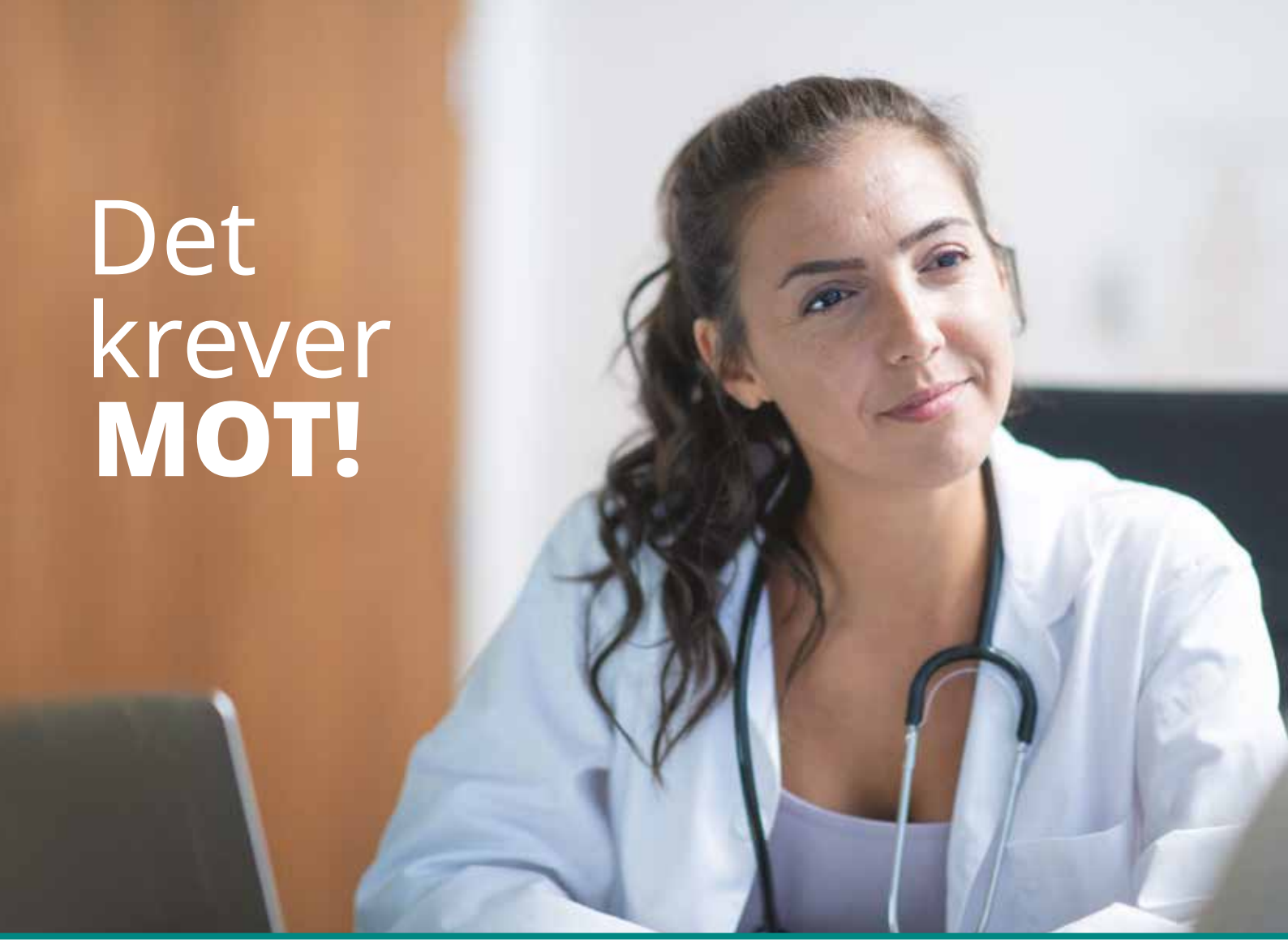
Geriatrisk høstmøte 2022 70

Fragility Fracture Network (FFN) 74

Lyst til å delta i redaksjonen? 78



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.



Ja, det er vanskelig å ta initiativ til å snakke om **OVERVEKT OG FEDME** når pasienten kommer for noe helt annet.

Men burde du ikke ta mot til deg?

På re-start.no finner du hjelpemidler som kan gjøre samtalen og oppfølgingen enklere.

Snakk med pasienten din om overvekt og fedme.

Les mer på
Re-start.no

novo nordisk®

NO22CO00113. THAU

Kjære kolleger

Kjedelig? Det er sjelden kjedelig å arbeide i helsevesenet. Først og fremst av faglige årsaker. Deler av faget blir etter hvert preget av rutine, internasjonale anbefalinger og nasjonale veiledere. Men arbeidsdagen som lege vil alltid variere. Både fordi presentasjon av symptomer og funn varierer fra individ til individ. Og man møter pasienter i ulike stadier av samme lidelse. Og faget er i voldsom utvikling. For noen år siden fikk man høre at en medisinsk sannhet «hadde en varighet på 10 år». Nå er man vel nærmere 5 år (?). Og i et stort fag som indremedisin er det et stort spenn i hva man skal ha oversikt over, om man ønsker å holde seg oppdatert. Som vanlig leverer redaksjonen i Indremedisineren et sterkt nummer, med mye spennende fagstoff. God lesing!

Prioriteringer. Men det er ikke bare i det rent faglige at det er spennende. Sykehusene sliter med økonomien, av mange årsaker. Og de siste måneder er vel ordet «budsjett» et av de hyppigst brukte ordene i sykehusene. En viktig årsak er færre pasienter i sykehusene etter pandemien. Det høres umiddelbart ut som gode nyheter for pasienter og folkehelse generelt. Men i et system som drives etter «new public management» betyr det at inntektene faller. Et sted det skal kuttes drastisk er i Folkehelseinstituttet (FHI).

Jeg har sendt en medlemsutsendelse til dere alle, om risiko for omfang og kvalitet i Giftinformasjonen. Håper at mange av dere svarte på denne. Det er sentralt at de som bruker tjenester melder fra om utilsiktede utfall av økonomiske utfordringer. Det blir nok mer av slikt i årene som kommer.

Generalister. På generelt grunnlag må vi nok regne med enda kraftigere prioriteringer både i helsevesenet og i samfunnet generelt. Andelen yrkesaktive faller målt mot de som mottar tjenester og ytelser, og denne utviklingen vil fortsette i lang tid. Samtidig som gapet mellom hva som er mulig å tilby av behandling og hva man har økonomisk mulighet til også vil bli stadig økende. I februar 2023 skal Helsepersonellkommisjonen legge frem sin konklusjon og rapport. Signalene som har kommet derfra så langt peker på at mangelen på hoder og hender i helsevesenet blir stadig større, og at helsevesenet i større grad må ha generalister, i tillegg til spesialisering. Noen av oss har tenkt dette allerede, og har pekt på den generelle indremedisiner (og generelle kirurg) som en god løsning for øke pasientsikkerheten i norske sykehus. Men for tiden er det er nesten ingen som utdannes i de to hovedspesialitetene indremedisin og generell kirurgi. Vaktene og hverdagene i norske sykehus dekkes i stor grad av leger med spesialitet i indremedisin og generell kirurgi. Men disse er utdannet i «gammel ordning», og de blir pensjonister de kommende 20 årene, og erstattes nesten ikke. I 2023 skal Norsk indremedisinsk forening jobbe for å øke bevisstheten rundt dette. Vi har allerede startet samarbeid med kirurgene, og dette skal fortsette fremover. «Noen» må ha som oppgave å tenke generelt rundt pasienten, og det er blant annet oss.

Når dette sendes ut til medlemmene er det snart jul, og forhåpentlig noen rolige dager til hvile, hygge og refleksjon. Jeg håper innholdet i Indremedisineren kan bidra til dette. Og med det, ønsker jeg alle sammen en riktig god jul og fortsatt deilig vinter!

Hilsen
Trond Vartdal

Kineret® ved COVID-19

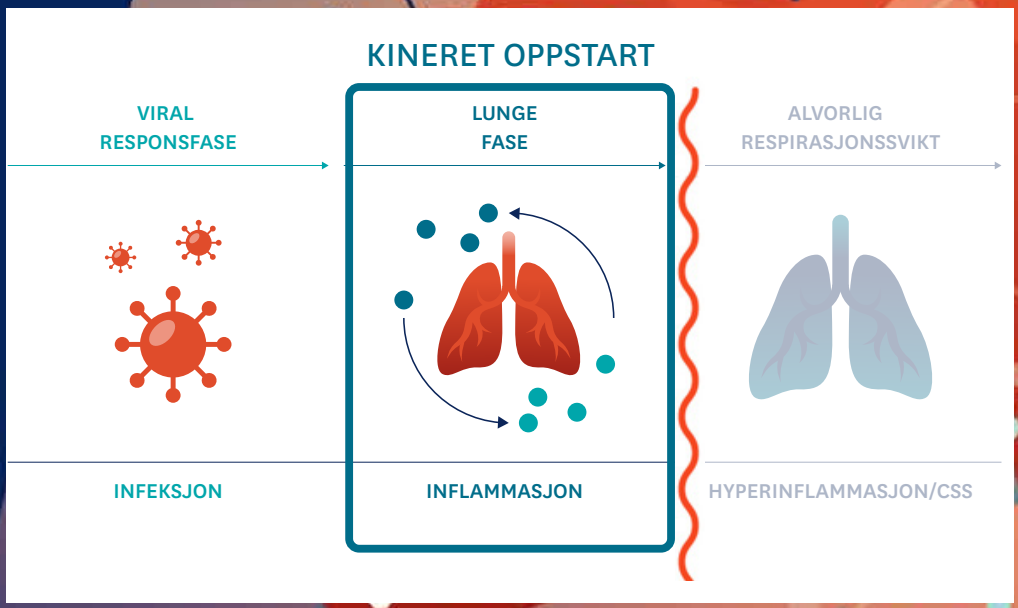
NY INDIKASJON GODKJENT i NORGE

Tidlig behandling med Kineret (anakinra) kan forhindre progresjon til alvorlig sykdom hos pasienter med COVID-19 lungebetennelse [1,2]

KINERET REDUSERTE RISIKO FOR KLINISK FORVERRING [1,2]

KINERET REDUSERTE RISIKO FOR PROGRESJON TIL ALVORLIG SYKDOM ELLER DØD [1,2]

KINERET FØRTE TIL RASKERE UTSKRIVING FRA INTENSIVAVDELING[1]



Indikasjon

Kineret er indisert til behandling av covid-19 hos voksne pasienter med lungebetennelse som krever supplerende oksygen (oksygen ved lav eller høy strømning) og som har risiko for progresjon til alvorlig respirasjonssvikt bestemt av plasmakonsentrasjonen av vannoppløselig urokinaseplasminogenaktivatorreseptor (suPAR) ≥ 6 ng/ml

Dosering og administrering ved covid-19

Voksne: Den anbefalte dosen av Kineret er 100 mg gitt én gang daglig ved subkutan injeksjon i 10 dager.
Eldre populasjon (≥ 65 år): Ingen dosetilpasning er nødvendig.
Pediatrisk populasjon (<18 år): Effekt av Kineret hos barn med covid-19 i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått

Utvalgte bivirkninger

Generelle bivirkninger:
Svært vanlig bivirkninger:reaksjon på injeksjonsstedet og hodepine.
Vanlige: Nøytropeni, trombocytopeni og alvorlige infeksjoner.

Spesielt for covid-19:
Insidensen av alvorlige bivirkninger i anakinra-behandlingsgruppen var sammenlignbar med placebogruppen. Nøytropeni, forhøyet leverfunksjonstest, utslett og reaksjoner på injeksjonsstedet ble rapportert oftere hos pasienter som mottok Kineret sammenlignet med placebo

Den generelle sikkerhetsprofilen hos pasienter med covid-19 behandlet med Kineret er tilsvarende til den hos Kineret-behandlede pasienter med RA.
I den kliniske studien av covid-19 var sekundære alvorlige infeksjoner vanlig, men mindre hyppig observert hos pasienter behandlet med Kineret sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

I den kliniske studien av covid-19 ble tilfeller av nøytropeni rapportert i 3,0 % av Kineret-behandlede pasienter og 0,5 % av pasientene som fikk placebo.
Alle bivirkninger av nøytropeni var av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

Utvalgte advarsler og forsiktighetsregler

Spesielt for covid-19:
Injeksjon av Kineret var vanligvis forbundet med nøytropeni (ANC < 1,5 x 109/l) og tilfeller av nøytropeni har blitt observert hos pasienter med covid-19.

Behandling med Kineret for covid-19 kan fortsette til tross for (sekundære) infeksjoner.

Effekten av behandling med Kineret er ikke fastslått hos covid-19-pasienter med suPAR < 6 ng/ml.
Kineret-behandling bør ikke initieres hos pasienter som trenger ikke-invasiv eller invasiv mekanisk ventilasjon, eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO), da effekten ikke er fastslått hos disse pasientpopulasjonene.

Ingen nye sikkerhetssignaler eller sikkerhetsbekymringer ble observert fra bruken av Kineret til behandling av covid-19.

Generelle advarsler og forsiktighetsregler:
Skal ikke initieres ved aktive infeksjoner.
Skal ikke initieres ved nøytropeni
Samtidig behandling med TNF-α-antagonister anbefales ikke pga. økt risiko for alvorlige infeksjoner.

For fullstendig oversikt over bivirkninger og forsiktighetsregler: se SPC på www.felleskatalogen.no

Vare-nummer	Styrke	Pakning	Pris/AUP	Refusjon	R.gr
418642	100 mg/0,67 ml	7 x 0,67 ml (ferdigfylt sprøyte)	2682,20	H-resept	C

Rabattert pris: Kineret er med på LIS-anbud TNF-Bio 2006a

Kineret (anakinra) | sobi

Swedish Orphan Biovitrum AS
Dronning Eufemias gate 16, 0191 Oslo
Tlf.: 66 82 34 00 mail.no@sobi.com
www.sobi.no

Referanser: 1. Kyriazopoulou, E., Poulakou, G., Milionis, H. et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Nat Med 27, 1752–1760 (2021). https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z 2. Godkjent SPC for Kineret 2021

PP-14185

Kjære kolleger

Velkommen til et nytt nummer av Indremedisineren. Vi fullfører med dette julenummer vår 14. årgang, og utgaven synes å bli større enn noensinne. Dette skyldes ikke minst god mottakelse blant lesere, forfattere og annonsører. Vi er takker de indremedisinske spesialitets-foreninger som bidrar med faglige innlegg og stoff av foreningsmessig karakter. Indremedisineren leses og har etablert seg som en plattform for indremedisinere generelt.

I dette nummer formidles samtlige fagartikler via foreningene innen de respektive spesialiteter. Vi retter også en særskilt takk til fagmiljøet på OUS Rikshospitalet og Norsk selskap for hematologi, som har rekruttert forfattere og bidratt til en solid utgave med tema hematologisk stamcelletransplantasjon. Det følger en egen innledende presentasjon av tema-artiklene foran disse (side 23).

Først ut skriver Svein Oscar Frigstad og medforfattere om *Amyloidose i mage-tarmkanalen*, der de gir en generell oversikt over sykdomsgruppen og belyser det kliniske uttrykket i mage-tarm kanalen. Karakteristisk er at poly-peptidmateriale (amyloid) avleires ekstracelullært i organer og vev som forårsaker sviktende organfunksjon. Det klinisk bildet varierer stort og blir ekstra sammensatt når flere organsystemer er affisert. Etter gullstandarden påvises amyloid med farging av vevsprøve med kongorødt. Noen typer amyloidose har spesifikk behandling, men de fleste pasientene får symptomreduserende tiltak.

Dernest omtaler Ingrid Nermoen og medforfattere natrium glukose kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere til behandling av type 2 diabetes, som kom på markedet for rundt 10 år siden. Legemidlene har vært revolusjonerende, med sine gunstige effekter også på hjertesvikt og kronisk nyresykdom. Det gjøres også rede for mulige bivirkninger av SGLT2-hemmere, inkludert euglykemisk diabetes ketoacidose, som Ahus har erfart endel av. Legemidlene brukes nå av mange, og leger i mottak må kjenne denne potensielt livstruende kompli-kasjonen. Medikamentet pauses ved akutt sykdom. Blodgass og prøve på kapillær β-hydroksybutyrat tas ved mistanke.

Under foreningsnytt gir Ole Kristian Furulund og Maya Bass et referat fra Indremedisinsk Høstmøte 2022. Status innen indremedisinen ble presentert fra nordiske kolleger. Leder Trond Vartdal poengterte at indremedisinerne kunne gjøre det aller meste, og kan sikre bedre behandling av pasienter «utenfor egen boks». Årsmøtet ble gjennom-ført i tradisjonelt god ånd. De faglige innleggene var mange og varierte, og til stor inspirasjon.

I serien Indremedisin i Norge blir vi bedre kjent med Klinikk for medisin ved Sykehuset Østfold. Forfatter Anders Dyreborg Nielsen forteller om et arbeidssted med travle dager, spennende oppgaver og engasjerte kolleger med både varme, hjerterom og plass til nye medarbeidere. Beliggenheten i nærheten av både by, skjærgård og skog bidrar til at sykehuset er et attraktivt arbeidsted for sine 5000 ansatte.

Vi viser videre til egne foreningssider fra Norsk forening for lungemedisin, Norsk endokrinologisk forening og Norsk forening for geriatri, som har bidratt fast med fagartikler og foreningsinnlegg de siste tre årene. Tilbakemeldingene på dette samarbeidet har vært gode. Det har gitt oss mer stabilitet, og utgavene har slik gjerne også blitt noe fyldigere enn tidligere.

Når vi nå legger vår avsluttende hånd på dette nummer, er det med glede og lettelse. Vi håper dere, våre lesere, finner innholdet relevant og interes-sant. Vi ønsker dere så også en riktig god jul og et godt nytt år!

Med vennlig hilsen

Stephen Hewitt

Ole Kristian H. Furulund

Maya Bass

Takk til våre annonsører

Norske indremedisinere har stor glede og nytte av Indremedisineren (IM). IM bidrar til faglig utvikling og er både et viktig bindeledd i miljøet, og mellom styret i NIF og det enkelte medlem.

I løpet av pandemien har de aller fleste møter, kurs og seminarer vært avlyst eller nettbasert, og Indremedisineren har spilt en enda viktigere rolle for norske indremedisinere. Dette vil vi fortsette med!

Redaksjonen og alle bidragsytere jobber på dugnad. Dere annonsører bidrar til at vi kan utgi et flott IM og at vi kan drifte indremedisineren.no, der trafikken er sterkt økende. Uten deres hjelp hadde det ikke vært mulig.

Vi håper det gode samarbeidet fortsetter, og at dere blir med videre i 2023!

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. **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, 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: Ved etablert kardiovaskulær sykdom kan empagliflozin brukes helt ned til eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m2. Ved diabetes mellitus type 2 uten etablert kardiovaskulær sykdom skal empagliflozin ikke initieres ved moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert GFR<60 ml/min/1.73 m2) og 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., 482,20 kr., 90 stk.: 1315,40 kr. Jardiance 25 mg, 30 stk. 551,70 kr. 90 stk. 1527,00 kr. **Refusjon:** Diabetes mellitus type 2: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale. Hjertesvikt: Behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med ejeksjonsfraksjon (EF) mindre eller lik 40 % bestemt ved ekkokardiografi, angiografi, myokardscintigrafi, computertomografi (CT) eller magnettomografi (MR). Refusjon for behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med ejeksjonsfraksjon (EF) over 40 % foreligger foreløpig ikke. **Refusjonskoder:** Diabetes mellitus type 2: 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. Hjertesvikt: ICPC K77; Hjertesvikt, ICD-10 I50; Hjertesvikt. **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:** 15.09.2022 Se felleskatalogen for full preparatomtale: https://www.felleskatalogen.no/medisin/jardiance-boehringer-ingelheim-590471

Referanser:

1. JARDIANCE® (empagliflozin) SPC, 21.07.2022, 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. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038 (EMPEROR-Preserved results and the publication's Supplementary Appendix.)

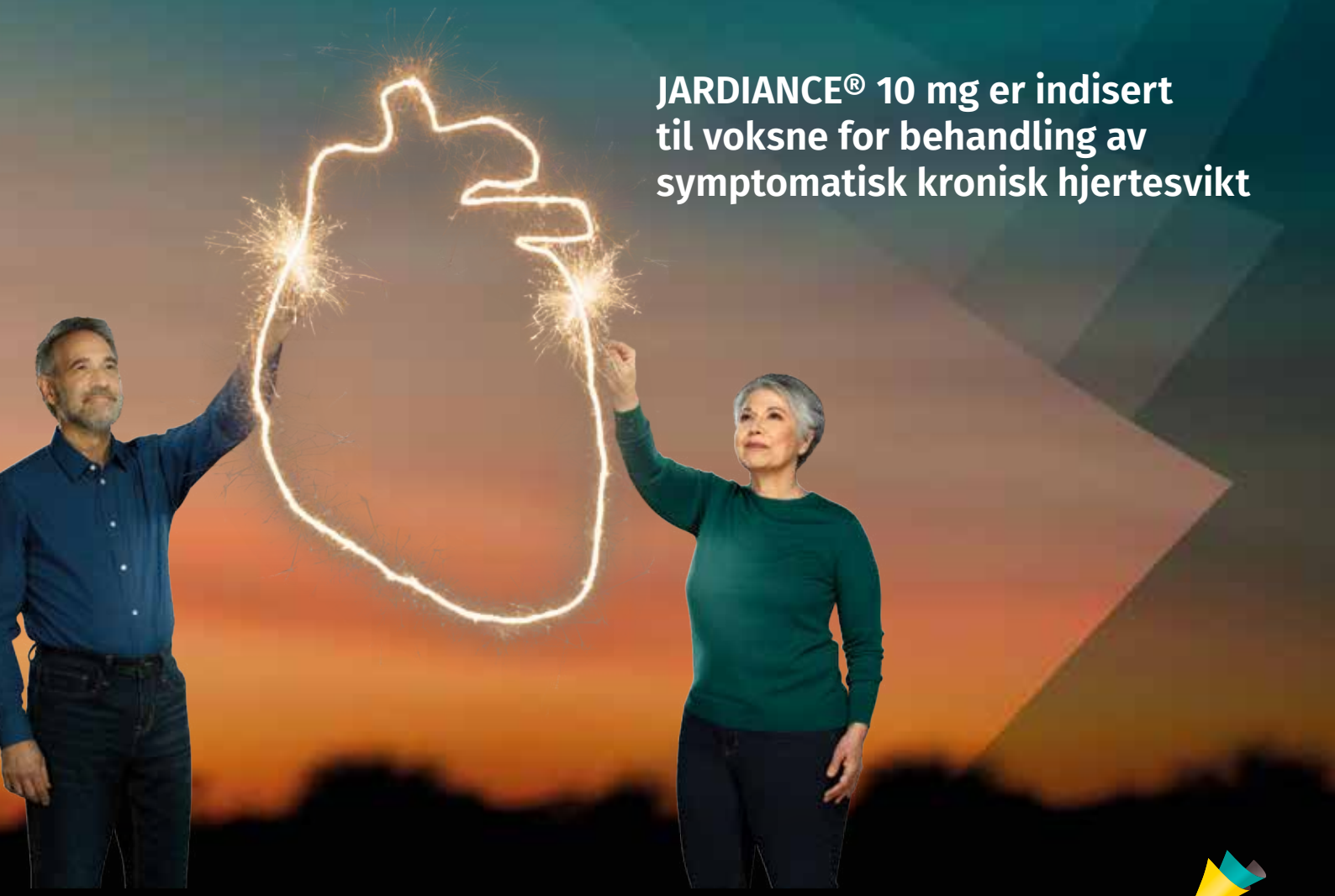
JAR220919-101675

Boehringer Ingelheim

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

JARDIANCE®

Den eneste behandlingen godkjent til hjertesvikt uavhengig av ejeksjonsfraksjon[1-3]



JARDIANCE® 10 mg er indisert til voksne for behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt

Jardiance®
(empagliflozin)

Bør ikke gis ved: Diabetes type 1, ketoacidose, alvorlig nedsatt leverfunksjon, terminal nyresvikt, barn, gravide og ammende.

Refusjon: Behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med ejeksjonsfraksjon (EF) mindre eller lik 40% bestemt ved ekkokardiografi, angiografi, myokardscintigrafi, computertomografi (CT) eller magnettomografi (MR).

Refusjon for behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med ejeksjonsfraksjon over 40% foreligger foreløpig ikke.

Boehringer Ingelheim

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

Publisert første gang i NGF-nytt nr 2-2022. Gjengitt med tillatelse
Redaksjonen takker NGF-nytt og artikkelforfatterne for at Indremedisineren får anledning til å trykke artikkelen om Amyloidose i mage-tarmkanalen og lever som tidligere er publisert i NGF-nytt

Amyloidose i mage-tarmkanalen og lever

I desember 2021 publiserte vi sammen med kolleger fra flere medisinske fagfelt en oppdatert veileder for amyloidose på nettsidene til ulike fagmedisinske foreninger og *www.Helsebiblioteket.no* (1). Målet med en slik veileder er å rette søkelys mot tilstanden slik at amyloidose mistenkes og utredning igangsettes der det er relevant. Det er viktig å avgjøre hvilken type amyloidose som foreligger og om det dreier seg om systemisk eller lokalisert affeksjon. Vi gjennomgår her når det er viktig å tenke på amyloidose i mage-tarmkanalen og lever, og hvordan man kan påvise og eventuelt behandle denne.

Svein Oskar Frigstad, Medisinsk avdeling, Vestre Viken Bærum Sykehus
Melinda Raki, Avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus
Tale Norbye Wien, Medisinsk avdeling, Vestre Viken Bærum Sykehus

Svein Oskar Frigstad

Melinda Raki

Tale Norbye Wien

Hva er amyloidose

Amyloidose er en gruppe sykdommer som kjennetegnes ved avleiring av polypeptidmateriale ekstracellulært i organer og vev. Dette materialet kalles amyloid, og betegnelsen stammer fra gresk *amylon*, som betyr stivelse, og kommer av at avleiringene har egenskaper som minner om stivelse i histologiske snitt. Hovedkomponenten i amyloid er amyloide fibriller, som er endestadiet i en sekvensiell forandring i polypeptidets folding som resulterer i en form som er karakteristisk for amyloidose. Det amyloide fibrilleproteinet varierer med typen av amyloidose, men de ulike fibrilleproteinene har alle en karakteristisk og felles ultrastruktur (2). Farging med kongorødt benyttes rutinemessig for å påvise amyloid i vevsprøver (figur 1).

Dannelsen og avleiringen av amyloid forårsaker sviktende organfunksjon ved å fortrenge normale vevskomponenter og vevsfunksjoner. Avleiringen er en dynamisk prosess som potensielt kan være reversibel, men gir ofte irreversibel organskade. Amyloid kan avleires i alle kroppens organer, enten i ett organ (lokalisert amyloid) eller i flere organsystemer (systemisk amyloidose). Det er stor variasjon i klinisk presentasjon, progresjon og prognose. Typiske, men likevel uspesifikke, manifestasjoner ved systemisk amyloidose er bl.a. vekttap, slapphet, tretthet, proteinuri med eller uten nyresvikt, restriktiv kardiomyopati, gastrointestinale og respiratoriske symptomer, hepatomegali, hudaffeksjon ev. med purpura, polynevropati og karpaltunnelsyndrom.

Epidemiologi

Populasjonsbaserte studier med epidemiologiske data for insidens og prevalens av amyloidose har vært sparsomme, og norske tall foreligger ikke. Tall fra svenske sykehusregistre i perioden 2001-2008 viser insidens av ervervet og arvelig systemisk amyloidose på henholdsvis 8.3 og 2.8 per million personer/år (3, 4). Ut fra data fra autopsistudier og dødsårsaksregistre er det sannsynlig at amyloidose er underdiagnostisert og at et betydelig antall pasienter ikke får adekvat diagnostikk og behandling (5). Økende rapportert insidens av systemisk amyloidose internasjonalt de siste årene antas å skyldes økende oppmerksomhet om sykdommen (6, 7).

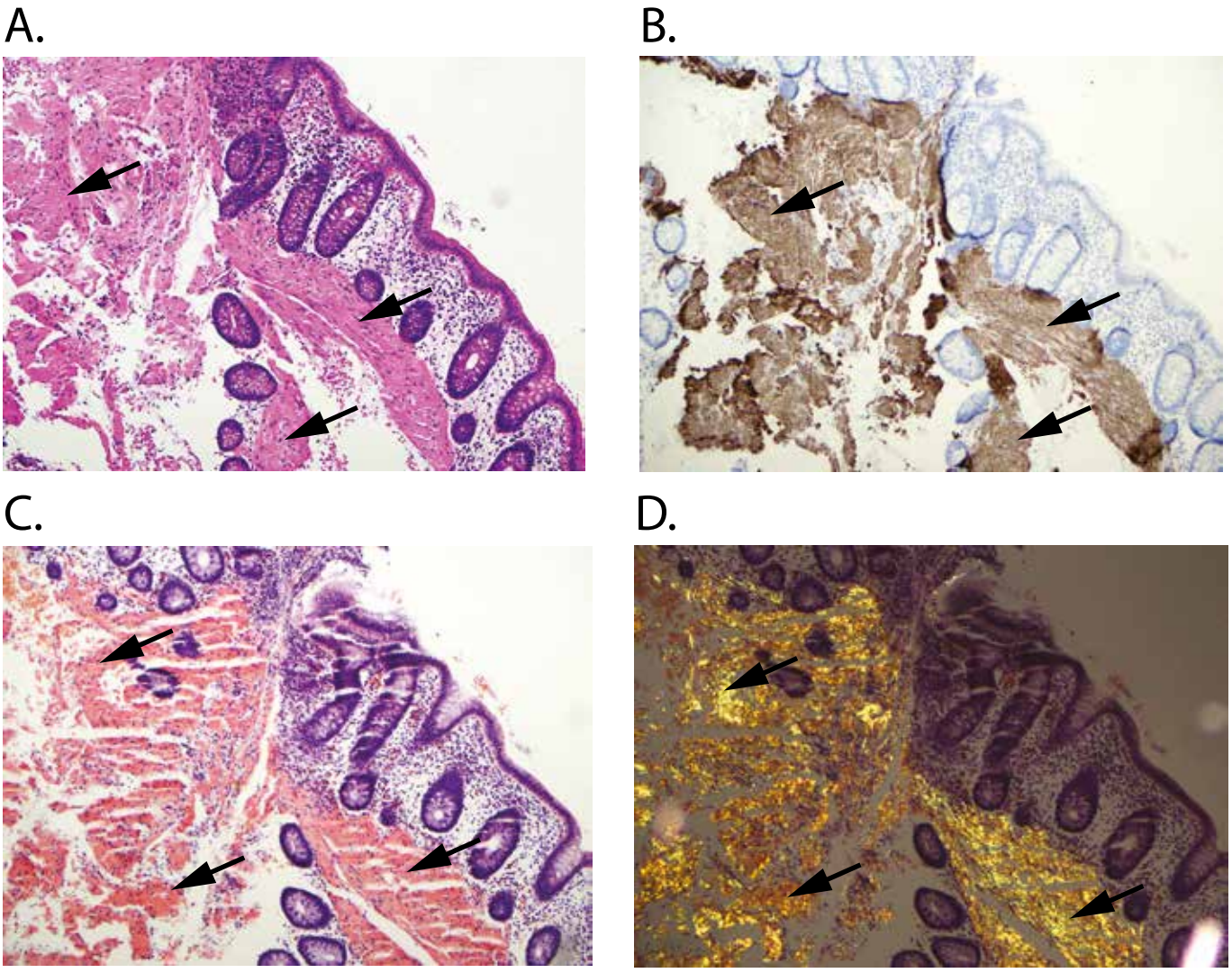
Klassifisering og typing

De ulike typer av amyloidose klassifiseres ut fra fibrilleproteinet, det protein som danner de amyloide fibrillene. Amyloidtypen forkortes med stor A for amyloid, med påfølgende forkortelse for det angjeldende proteinet, f.eks. AA for amyloid dannet fra proteinet serum amyloid A (SAA), ATTR for amyloid dannet fra transtyretin (TTR), og AL for amyloid dannet fra lette immunglobulinkjeder. Ytterligere spesifisering kan gis etter proteinnavnet, f.eks. ATTRwt eller ATTRv (wt = villtype og v = variant). Videre inndeler man vanligvis amyloidosene etter deres deponeringsmønster i systemiske og lokaliserte former og ut fra arvelige og ervervede former.

Per i dag kjenner vi 36 ulike proteiner som kan danne amyloide fibriller i mennesket (8). Av disse opptrer 18 som systemisk amyloidose og 22 som lokalisert amyloidose, og for noen proteiner finnes både systemiske og lokaliserte former. Identifisering av det amyloide fibrilleproteinet, dvs. typing av amyloidosen, samt å fastslå om det er systemisk eller lokalisert sykdom er helt avgjørende for riktig behandling og kan ha stor betydning for sykelighet og overlevelse. De ovennevnte tre typene, dvs. AA, ATTR og AL amyloidose utgjør over 90% av alle tilfeller av systemisk amyloidose.

Diagnostikk og påvisning

Den diagnostiske prosessen kan summeres i fire trinn: 1) mistanke om amyloidose ut fra symptomer og tegn, 2) verifisering av amyloid i vevsprøve, 3) etiologisk diagnose, dvs. typing og 4) kartlegging av organutbredelse. Påvisning skjer i dag dessverre ofte ikke før i avanserte stadier av sykdommen når mye av organfunksjon kan være



Tykktarmbiopsi med amyloidavleiring i submukosa, av type ATTR (piler). A. Hematoxylin eosin farging, standardfargingen for histologisk undersøkelse. B. Immunfarging for transtyretin er positiv i avleiringene (brun farging). C. Ved farging med kongorødt blir avleiringene oransje. D. I polarisert lys viser kongorødt-fargete amyloidavleiringer grønngul dobbeltbrytning.

tapt, og behandlingsmulighetene er begrenset. En viktig forutsetning for en tidlig diagnose er å ha kjennskap til sykdommen slik at man starter utredning når det er indisert.

Gullstandard for påvisning av amyloid er farging av vevsprøve med kongorødt. Ved sparsomme avleiringer og ved usikkert resultat av kongorød farging kan immunfarging for amyloid-P brukes for å bekrefte amyloidavleiring. Sikrest og nyttigst informasjon får man ved å direkte biopsere det vevet som er mistenkt affisert. Sikrest fordi sensitiviteten er større, og nyttigst fordi det sikkert definerer at det angjeldende organ er affisert. Hvis dette ikke lar seg gjøre, har indirekte biopsi, ofte fettvevsbiopsi fra abdomen tradisjonelt vært anbefalt (9). Tradisjonelt har man brukt immunhistokjemi for typing av amyloidproteinet. Metoden er pålitelig for påvisning av AA amyloidose og kan ofte brukes mtp ATTR amyloidose, men er kjent for å ha lav sensitivitet for AL amyloidose. Massespektrometrisk analyse er en relativt ny metode som ble først tatt i bruk for amyloidtyping ved Mayo klinikken for om lag 15 år siden. Analysen gjøres oftest på avleiringer som er skåret ut fra formalinfiksert vev med laserdisseksjon, har meget høy sensitivitet og kan også avdekke sjelden forekommende og nye amyloidproteiner (10).

Anamnese er viktig. Vi må spørre detaljert om symptomer på organaffeksjon. Familiehistorie må kartlegges med hensyn på ev. arvelige amyloidoser. Spesielt for AA-amyloidose er det viktig med tidligere inflammatoriske sykdommer og rusanamnese som kan disponere for AA-amyloidose (11). I den kliniske undersøkelsen og prøvetaking skal man undersøke for affeksjon av de organsystemer som vanligvis rammes av systemisk amyloidose, spesielt hjerte- og nyreaffeksjon, med ødemer, forhøyet pro-BNP og troponin, samt proteintap i urin. Husk også tegn på nerveaffeksjon som ortostatisk hypotensjon, karpaltunnelsyndrom, perifer

nevropati, i tillegg til tarm- blære- og ereksjonsfunksjonsforstyrrelser (5, 12). Påvisning av en eventuell monoklonal komponent er sentralt med tanke på AL-amyloidose, og man bør gjøre proteinelektroforese med immunfiksasjon samt kvantitering av frie lette kjeder kappa og lambda (s-FLC). Ekkokardiografi gjøres ved mistanke om hjerteaffeksjon, og hvis AL amyloidose er utelukket går man videre med amyloidose-skjelettscintigrafi med tanke på ATTR hjerteamyloidose (1, 5).

Klinisk uttrykk i mage- og tarmkanalen

Flere typer amyloidose kan affisere mage- og tarmkanalen, oftest AA, AL eller ATTR (13). Affeksjon av mage-tarmkanalen er rapportert i 3-8 % av pasienter med systemisk AL amyloidose (14, 15). Nesten to tredjedeler av pasienter med arvelig form av ATTR amyloidose rapporterer symptomer fra fordøyelsessystemet, mens ATTRwt sjelden gir slike symptomer (16). I tidlig fase av sykdommen er det sjelden vesentlige symptomer fra mage eller tarm, og subklinisk affeksjon kan foreligge. Mekanismene som gir symptomer er ofte sammensatt. Manifestasjoner av sykdommen er relatert til dysfunksjon og skade av det autonome nervesystem, og således kan symptomer i hele fordøyelseskanalen oppstå (17). Det er rapportert både tidlig metthetsfølelse, kvalme, oppkast og vekttap fra øvre deler av fordøyelsessystemet, og vekslende obstipasjon og diare ved tarmaffeksjon. Magesmerter vil ofte være til stede, ofte etter matinntak. Symptomene kan ofte være betydelige og er forbundet med redusert livskvalitet og dårligere prognose (17). Det er imidlertid ingen sikker korrelasjon mellom symptombyrde og alvorlighetsgrad av sykdommen i tidlig fase, og det vil ofte være vekttap og andre allmensymptomer som leder oss til diagnosen. I senere stadier av sykdommen forekommer ofte feilernæring og mangeltilstander utløst av malabsorpsjon (18). Massiv gastrointestinal blødning kan forekomme ved uttalt amyloidavleiring som gir skjøre blodkar (19).

Diagnostikk er avhengig av adekvat utredning og prøvetaking. Symptomer kan likne andre tilstander som ofte vil være utelukket. Cøliaki, inflammatorisk tarmsykdom og kroniske infeksjoner må utelukkes. Blødning fra tarmslimhinnen med påvisbart blod i avføring er sjelden i tidlig fase. Amyloidose vil heller ikke gi utslag på inflammasjonsmarkører som ofte måles i utredning av tarmsykdom, for eksempel fekal kalprotektin (20). Bildediagnostikk slik som CT abdomen eller MR av tynntarm vil ofte ikke vise signifikante funn. Ved endoskopiske undersøkelser kan slimhinnen se helt normalt ut. Det er derfor viktig å ta biopsier til spesialfarging (kongorødt) for å stille diagnosen. Dette er oftest ikke rutine ved patologiske avdelinger, og samarbeid mellom kliniker og patolog er viktig for å avklare diagnosen. Biopsier fra rektum har vært mest brukt, da de er lettest tilgjengelige, men amyloid avleiring kan påvises i alle deler av fordøyelseskanalen. Det er viktig med dype biopsier som omfatter submukosa (20).

Funksjonsundersøkelser av øsofagusmotilitet, ventrikkeltømming og tarmmotilitet er ofte patologiske, og kan avklare behovet for tiltak. Ved dysfagi, bør øsofagusmanometri utføres. Ventrikkeltømmingstest er best tilgjengelig med 13C-pusteprøve eller funksjonsultralyd, selv om ventrikkelscintigrafi fortsatt regnes som gullstandard i utredning av gastroparese (21). En trådløs motilitetskapsel (smart-pill) er også tilgjengelig ved enkelte sykehus. Røntgen transittid kan gi god informasjon om funksjon av tykktarm.

Amyloidose i lever

Det kliniske bildet ved amyloidose i lever er oftest relatert til symptomer fra systemisk amyloidose slik som vekttap og redusert almentilstand. Leveren er affisert hos 90 % av pasienter med AL amyloidose og 60 % av pasienter med AA amyloidose (22). Leveren kan være moderat til betydelig forstørret, og ofte er ALP betydelig forhøyet (23). Graden av hepatomegali samsvarer ikke direkte med grad av amyloidavleiring (24).

Ved ultralyd av lever kan amyloidose gi et bilde med forstørret lever med heterogen ekkogenisitet, men dette er ikke et spesifikt funn. Ved CT kan det noen ganger ses fokale endringer i attenuasjon eller forkalkninger. MR kan gi økt signalintensitet av leverparenkymet ved T1 vekting (sannsynligvis grunnet småkarsykdom) uten vesentlige endringer ved T2 vekting (25). Diagnosen stilles sikkert kun ved leverbiopsi med spesialfarging. Det er rapportert økt forekomst av blødning etter leverbiopsi ved amyloidose, men dette regnes i praksis ikke for å være et problem ved gode rutiner for observasjon.

Kronisk leversykdom med leversvikt og portal hypertensjon ved amyloidose i lever er sjelden. Ascites kan forekomme, men er oftere relatert til hjertesvikt og systemisk sykdom enn avansert leversykdom. Leveraffeksjon er imidlertid assosiert med dårligere prognose, og behandlingen retter seg hovedsakelig mot systemsykdommen (23).

Behandling

Mange pasienter med amyloidose har sammensatte symptombilder, med affeksjon av flere organsystemer. Et godt tverrfaglig samarbeid i utredning, behandling og oppfølging er viktig. Behandlingen består av symptomreduserende tiltak og sykdomsspesifikk behandling.

Symptomreduserende tiltak for amyloid i mage-tarm-kanalen innebærer kostveiledning. Små og hyppige måltider anbefales. Ved gastroparese anbefales lavt innhold av fett og fiber samt forsiktighet med alkohol og niktotin (21). Flytende, kvernet og most mat tømmes lettere fra magesekken. Metoklopramid

> Mange pasienter med amyloidose har sammensatte symptombilder, med affeksjon av flere organsystemer. Et godt tverrfaglig samarbeid i utredning, behandling og oppfølging er viktig.

eller erytromycin kan være aktuell som symptomatisk behandling for å stimulere ventrikkeltømming. Dersom hovedproblemet er kvalme, kan antiemetika uten prokinetiske egenskaper benyttes, for eksempel ondansetron. Ved diare eller obstipasjon behandles disse på vanlig måte med tarmregulerende midler. Ved behov for næringstilførsel, kan både sondenæring og parenteral næringstilførsel vurderes. Forebygging og overvåkning for å forhindre mangeltilstander er en viktig del av behandlingen.

For noen typer amyloidose finnes det spesifikk behandling, for andre ikke. Behandling som virker ved målrettet å redusere tilgjengelig mengde av det proteinet som danner fibrillene, er godt etablert og er spesifikk for hver enkelt type amyloidose (5, 12). For eksempel vil AL-amyloidose, som skyldes en klonal plasmacellesykdom, behandles med kjemoterapi og evt. høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS), mens AA-amyloidose behandles ved å redusere inflammatorisk aktivitet, da SAA er et akuttfaseprotein.

I senere år er det også utviklet medikamenter som kan hemme syntese av fibrilleproteinet på gennivå, samt medikamenter som reduserer tilgjengelig fibrilledannende protein er å stabilisere proteinet i en struktur der det ikke danner fibriller, såkalt konformasjonsstabiliserende behandling for ATTR) (5, 26-29).

Arvelige amyloidoser kan behandles med levertransplantasjon i de tilfeller der leveren er ansvarlig for syntese av variant form av den amyloiddannende protein. Levertransplantasjon er nå nesten forlatt som behandling for arvelig ATTR etter at det har kommet andre alternative behandlingsformer for å redusere eller å stabilisere det fibrilledannende proteinet TTR, men fortsatt aktuelt for andre sjeldnere varianter for arvelig amyloidose (29).

Referanser

1. Wien TN, Kvam AK, Stensland M, Ørstavik K, Gude E, Heimdal KR, et al. Veileder for diagnostikk og behandling av amyloidose Oslo: Helsebibioteket.no; 2021 [updated Dec 2021. 2:[Available from: https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/blod.
2. Cohen AS, Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. Nature. 1959;183(4669):1202-3.
3. Hemminki K, Li X, Forsti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. BMC Public Health. 2012;12:974.
4. Hemminki K, Li X, Forsti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence of hereditary amyloidosis and autoinflammatory diseases in Sweden: endemic and imported diseases. BMC Med Genet. 2013;14:88.
5. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. JAMA. 2020;324(1):79-89.
6. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987-2019. N Engl J Med. 2020;382(16):1567-8.
7. Staron A, Connors LH, Ruberg FL, Mendelson LM, Sanchorawala V. A new era of amyloidosis: the trends at a major US referral centre. Amyloid. 2019;26(4):192-6.
8. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. Amyloid. 2020;27(4):217-22.
9. Westermark P, Davey E, Lindbom K, Enqvist S. Subcutaneous fat tissue for diagnosis and studies of systemic amyloidosis. Acta histochemica. 2006;108(3):209-13.
10. Benson MD, Berk JL, Dispenzieri A, Damy T, Gillmore JD, Hazenberg BP, et al. Tissue biopsy for the diagnosis of amyloidosis: experience from some centres. Amyloid. 2022;29(1):8-13.
11. Brunger AF, Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. Amyloid. 2020;27(1):1-12.
12. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Stork S. Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(10):159-66.
13. Freudenthaler S, Hegenbart U, Schonland S, Behrens HM, Kruger S, Rocken C. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract-a retrospective observational study on 542 patients. Virchows Arch. 2016;468(5):569-77.
14. Menke DM, Kyle RA, Fleming CR, Wolfe JT, 3rd, Kurtin PJ, Oldenburg WA. Symptomatic gastric amyloidosis in patients with primary systemic amyloidosis. Mayo Clinic proceedings. 1993;68(8):763-7.
15. Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, Berk JL, Lichtenstein DR, O'Hara CJ, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. Haematologica. 2013;98(1):141-6.
16. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB, et al. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:61.
17. Obici L, Suhr OB. Diagnosis and treatment of gastrointestinal dysfunction in hereditary TTR amyloidosis. Clin Auton Res. 2019;29(Suppl 1):55-63.
18. Wixner J, Suhr OB, Anan I. Management of gastrointestinal complications in hereditary transthyretin amyloidosis: a single-center experience over 40 years. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;12(1):73-81.
19. Chang HS, Myung SJ, Yang SK, Jung HY, Lee GH, Hong WS, et al. Massive small bowel bleeding in a patient with amyloidosis. GastrointestEndosc. 2004;59(1):126-9.
20. Nakov R, Suhr OB, Ianiro G, Kupcinskas J, Segal JP, Dumitrascu DL, et al. Recommendations for the diagnosis and management of transthyretin amyloidosis with gastrointestinal manifestations. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33(5):613-22.
21. Sangnes DA, Søfteland E, Biermann M, Gilja OH, Thordarson H, Dimcevski G. Gastroparese - årsaker, diagnostikk og behandling. Tidsskr Nor Laegeforen. 2016;136(9):822-6.
22. Buck FS, Koss MN. Hepatic amyloidosis: morphologic differences between systemic AL and AA types. Human pathology. 1991;22(9):904-7.
23. Syed U, Ching Companioni RA, Alkhawam H, Walfish A. Amyloidosis of the gastrointestinal tract and the liver: clinical context, diagnosis and management. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016;28(10):1109-21.
24. Levine RA. Amyloid disease of the liver. Correlation of clinical, functional and morphologic features in forty-seven patients. Am J Med. 1962;33:349-57.
25. Kim SH, Han JK, Lee KH, Won HJ, Kim KW, Kim JS, et al. Abdominal amyloidosis: spectrum of radiological findings. Clinical radiology. 2003;58(8):610-20.
26. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379:1007-16.
27. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379(1):11-21.
28. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379(1):22-31.
29. Ando Y, Adams D, Benson MD, Berk JL, Plante-Bordeneuve V, Coelho T, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. Amyloid. 2022: Advance online publication: https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2052838

forxiga®
(dapagliflozin)

NY REFUSJON
FOR KRONISK NYRESYKDOM
FRA 15.NOVEMBER 2022[1]

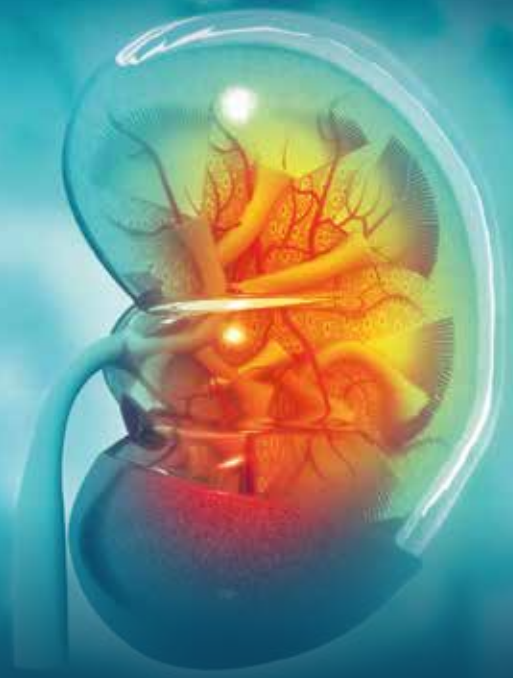
NÅ MED REFUSJON VED
KRONISK NYRESYKDOM[1]

NYHET!

Refusjonsberettiget bruk:
Behandling av pasienter med kronisk nyresykdom med bekreftet albuminuri (eGFR 25-75 mL/min/1,73m² og albumin/kreatinin-ratio i urin over 20 mg/mmol)

Refusjonskoder: ICPC U99 ICD N18

Vilkår:
260 Refusjon ytes kun i kombinasjon med optimalisert behandling med RAAS-hemmer, enten ved bruk av ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker (ARB)



FORXIGA® (dapagliflozin)

10 MG

1 TABLETT DAGLIG, INGEN TITRERING[3]

I DAPA-CKD-studien kunne behandlingen fortsette hvis eGFR sank <25 ml/min/1,73 m² og ved behov for dialyse[4]

AstraZeneca

AstraZeneca AS Norge - www.astrazeneca.no

DAPA CKD - dapagliflozin undersøkt i en kronisk nyresyk populasjon[4]

FORXIGA bremser utvikling av nyresykdom og bedrer overlevelse vs. placebo[4]

Primært sammensatt endepunkt: REDUSERT eGFR, TERMINAL NYRESVIKT, RENAL ELLER CV DØD*[4]

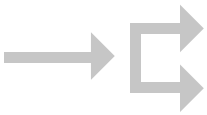
39 % RRR | **5.3 % ARR** | HR 0.61 (95 % KI: 0.51-0.72) p<0.001 | **NNT=19**

Sekundært eksplorativt endepunkt: TOTALMORTALITET[4]

31 % RRR | **2.1 % ARR** | HR 0.69 (95 % KI: 0.53-0.88) Nominell p-verdi=0.0035 | Studien ble avsluttet prematurt på grunn av overlegen effekt av Forxiga. Det sekundære endepunktet på totalmortalitet er derfor ansett som nominelt.

DAPA CKD inkluderte 4304 pasienter med:

- CKD ≥18 år
- eGFR ≥25 til ≤75 ml/min/1,73m²
- uAKR 20 - 500 mg/mmol
- Stabil maks. tolerert dose av ACEh/ARB ≥4 uker før screening



Dapagliflozin 10 mg daglig

Placebo en gang daglig

Median oppfølging 2,4 år

EN TABLETT - TRE INDIKASJONER[3]

FORXIGA® 10 MG - VIKTIG INFORMASJON

Indikasjoner:
Behandling av ukontrollert diabetes mellitus type 2 hos voksne og barn ≥10 år som tillegg til om tillegg til diett og fysisk aktivitet, som tillegg til metformin, som monoterapi når metformin er uhensiktsmessig på grunn av intoleranse, eller som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes mellitus type 2.
Behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos voksne.
Behandling av kronisk nyresykdom hos voksne.
Anbefalt dosering: Forxiga 10 mg, 1 x daglig, uten titrering. Ikke anbefalt å starte behandling ved GFR <25 ml/min ved alle indikasjoner. Dersom GFR faller < 45 ml/min og det er behov for ytterligere glykemisk kontroll, bør annen glukosereduserende behandling vurderes ved behandling av diabetes mellitus type 2. Vid alvorlig nedsatt leverfunksjon er anbefalt startdose 5 mg x 1 daglig.
Sikkerhetsinformasjon (utvalg): De hyppigst rapporterte bivirkningene for Forxiga er genitale infeksjoner eller hypoglykemi (når brukt 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 diabetes mellitus type 2.
Sjeldne bivirkninger: Diabetisk ketoacidose. **Svært sjeldne bivirkninger:** Fourniers gangren
Forxiga 10 mg er ikke anbefalt for pasienter med leversvikt, gravide, ammende, diabetes mellitus type 1 eller til pasienter med økt risiko for diabetisk ketoacidose.
Behandling skal avbrytes midlertidig hos pasienter innlagt på sykehus, for større kirurgiske inngrep eller ved akutte, alvorlige medisinske sykdommer.
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 GFR < 25 ml/min. Pasienter i DAPA-CKD-studien fortsatte behandling ved eGFR < 25 ml/min/1,73m2 og kunne fortsette også ved behov for dialyse. Pasienter med kronisk nyresykdom og albuminuri kan ha mer nytte av behandling med Forxiga. Det er begrenset erfaring med Forxiga i NYHA-klasse IV.
Forxiga kan øke utskillelsen av lithium via nyrene; henvis pasienten til lege som forskriver lithoumet for å overvåke serumkonsentrasjon av lithium.
Volumdeplesjon/hypotensjon: forsiktighet utvises der Forxiga-indusert blodtrykksfall kan utgjøre risiko.
For fullstendig informasjon, les godkjent SPC 15.07.22 eller Felleskatalogtekst www.felleskatalogen.no
Refusjonsberettiget bruk: 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, computer-tomografi (CT) eller magnettomografi (MR). Refusjonskoder: ICPC K77 ICD I50. Behandling av pasienter med kronisk nyresykdom med bekreftet albuminuri (eGFR 25-75 mL/min/1,73m² og albumin/kreatinin-ratio i urin over 20 mg/mmol). Refusjonskoder: ICPC U99 ICD N18,
Vilkår 260: Refusjon ytes kun i kombinasjon med optimalisert behandling med RAAS-hemmer, enten ved bruk av ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker (ARB)
Reseptgruppe C.
Pakninger og priser 10 mg: 28 stk.1 (blister) kr 450. 98 stk.1 (blister) kr 1432,30

For mer info. om Forxiga, les FK tekst på www.felleskatalogen.no eller godkjent SPC 15.07.22.

NO-9642-22-10-CVRM

***Vedvarende redusert eGFR ≥50 %, terminal nyresvikt = vedvarende eGFR <15 ml/min/1,73 m2, kronisk dialysebehandling eller nyretransplantasjon. renal eller CV død. NNT: Antall pasienter som må behandles i 2,4 år for å unngå en hendelse i primært endepunkt**

Ref. 1. Statens Legemiddelverk.Refusjonsvedtak ref. 21/19279-22 (20.10.2022) **2.** Forxiga, godkjent SPC 15.07.22 pkt. 4.1 **3.** Forxiga, godkjent SPC 15.07.22 pkt. 4.2 **4.** Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease N Engl J Med. 2020;383(15):1436–1446.

SGLT2-hemmere ved akutte innleggelser og operasjoner

SGLT2-hemmere (sodium glucose cotransporter 2 inhibitors) kom på markedet i Norge i 2012 for behandling av diabetes type 2 (Tabell 1). Blodsukkersenkende effekt kombinert med reduksjon i forekomst av kardiovaskulære hendelser og nyresvikt har gitt medikamentgruppen et bredt bruksområde. Imidlertid er alvorlige ketoacidoser, ofte med nær normalt blodsukker, en livstruende komplikasjon som maner til forsiktighet.

Ingrid Nermoen, overlege og førsteamanuensis, PhD, Endokrinologisk avdeling Akershus universitetssykehus og Institutt for klinisk medisin, Campus Ahus, Universitetet i Oslo
Archana Sharma, overlege og phd -kandidat, Endokrinologisk avdeling Akershus universitetssykehus
Kristine Vaage Hatlen, overlege og phd-kandidat, Institutt for klinisk medisin, Campus Ahus, Universitetet i Oslo

Ingrid Nermoen

Archana Sharma

Kristine Vaage Hatlen

Kasuistikk. Mann 62 år hospitalisert som øyeblikkelig hjelp

En 62 år gammel mann med hypertensjon og kjent diabetes type 2 siste 13 år ble akutt innlagt ved medisinsk avdeling. Han hadde periodevis vært sykmeldt siste tre måneder grunnet slitenhet og vanskelig regulerbart blodsukker. De siste to dagene før innleggelsen hadde han tannverk og ble innlagt med nedsatt allmenntilstand og oppkast. Han brukte følgende diabetesmedikamenter: Trajenta® (DDP-4 hemmer) 5 mg x 1 og Xigduo® [SGLT2-hemmer (dapagliflozin) og metformin] 5/1000 mg x 1. Ved innkomst var han medtatt, afebril, men klar og orientert med puls 98/min, respirasjonsfrekvens 24/min, SaO2 98%, og blodtrykk 150/70 mmHg. Det var normale funn ved generell organundersøkelse. Laboratorieprøver viste: Arteriell blodgass **pH 7,11** (7.35- 7.45), pCO2 1,74 kPa (4,7 - 6), HCO3- 4,0 mmol/L (22-26), laktat 0,8 mol/L (00-2.4), **glukose 10,8 mmol/L** (ikke fastende bør være under 11.1 mmol/l), leukocytter 10,5 x 10^9/l (3,5-8,8), C-reaktivt protein 90 mg/L (< 5), urinstix: 3+ ketoner og 4+ glukose, HbA1c 66 mmol/mol (20-42). Normale funn på nyre-/leverprøver og røntgen thorax. Etter utskrivelse kom også svar som var negative med tanke på diabetes type 1: C-peptid 734 pmol/l (300-800) og negative diabetes antistoffer.

Diagnose: Euglykemisk alvorlig ketoacidose assosiert med SGLT2-hemmer

Denne kasuistikken er et eksempel på alvorlig euglykemisk ketoacidose hos en pasient med diabetes type 2 med bevart insulinproduksjon og bruk av SGLT2-hemmer. Hadde ikke LIS-lege i akuttmottaket tatt en syre-base-status på denne pasienten, kunne han raskt blitt mye dårligere. Pasienten ble behandlet etter vanlige retningslinjer for diabetes ketoacidose og utskrevet i sin vanlige tilstand med metformin og insulin.

Effekt av SGLT2-hemmer

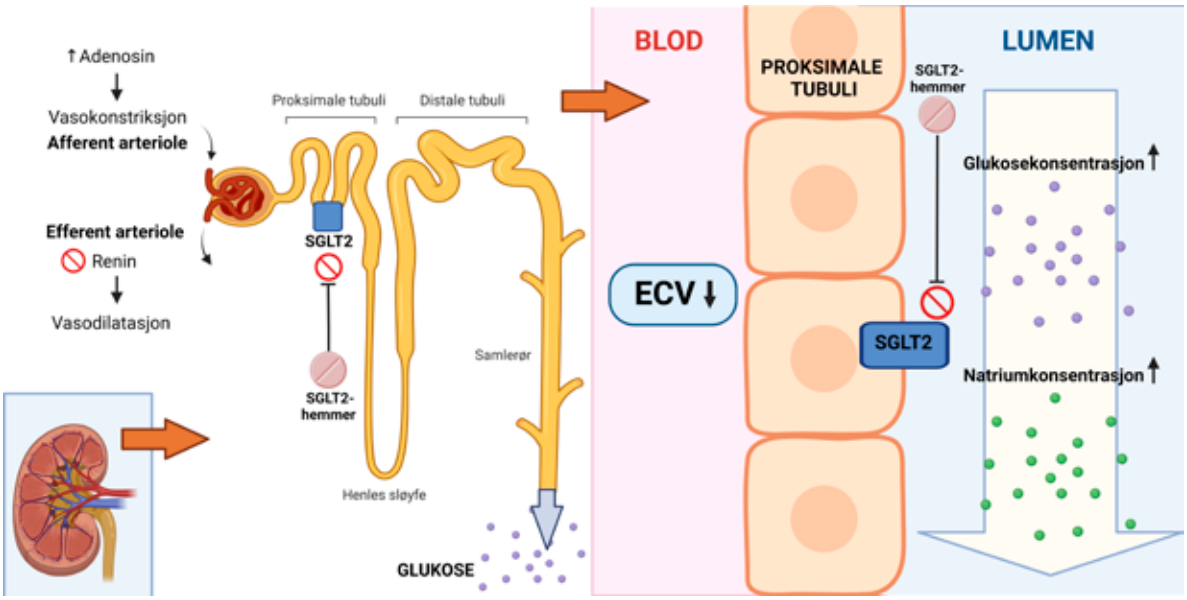
SGLT2 uttrykkes selektivt i proksimale nyretubuli hvor 90 % av glukose og ca. 65% av natrium reabsorberes. Hemming av kanalproteinet medfører glukosuri og natriurese (Figur 1). Blodglukoseverdiene senkes som en konsekvens av den reduserte glukosereabsorpsjonen i en insulinuavhengig prosess som gir lav risiko for hypoglykemi. Den manglende reabsorpsjonen i proksimale tubuli senses som økt natriumkonsentrasjon av macula densa. Dette hemmer renin- og angiotensinutskillelsen, som resulterer i vasodilatasjon av efferente arteriole, og stimulerer til adenosinutskillelse, som igjen resulterer i vasokonstriksjon av afferente arteriole (1), (Figur 1). Denne reduksjonen av den glomerulære filtrasjonsraten gir en renoprotektiv effekt. Den kardiovaskulære effekten er basert på blant annet en fordelaktig hemodynamisk- og metabolsk effekt, i tillegg til en gunstig nervemediert effekt (2).

Bakgrunnen for den utbredte bruken av SGLT2-hemmere

I 2008 kom det i retningslinjer fra Food and Drug Administration (FDA) at ingen nye diabetesmedikamenter må være assosiert med økt forekomst av kardiovaskulære hendelser. Studiene på SGLT2-hemmere viste til manges overraskelse færre hjerte-/karhendelser, først i EMPA-REG studien (3). Deretter er den gunstige effekten vist for flere SGLT2-hemmere. Studiene har hatt såkalt 3P-MACE som endepunkt. Dette er et sammensatt endepunkt definert som kardiovaskulær død, ikke fatalt hjerteinfarkt og ikke fatalt cerebralt insult. I tillegg er den reduserte risikoen for hospitalisering grunnet hjertesvikt godt dokumentert (4). Senere studier har vist at utviklingen av kronisk nyresykdom bremses, inklusivt diabetisk nyreskade (4). Ved tolking av resultatene skal man imidlertid være oppmerksom på begrenset generaliserbarhet. I EMPA-REG studien var 70 % menn med gjennomsnittsalder 63 år, og alle hadde hjerte-/karsykdom. En metaanalyse konkluderte med relativ risikoreduksjon i 3P -MACE på 11%.

Tabell 1: Tilgjengelige SGLT2- hemmere i Norge per oktober 2022

SGLT2-hemmer	Handelsnavn	Kombinasjon med metformin	Kombinasjon med DPP4-hemmer
Empagliflozin	Jardiance	Synjardy	Glyxambi (linagliptin som DPP4-hemmer)
Dapagliflozin	Forxiga	Xigduo	Qtern (saksagliptin)
Ertugliflozin	Steglatro	Segluromet	Steglujan (sitagliptin)
Kanagliflozin	Invokana		



Figur 1: Virkning av SGLT2 - hemmere. Figuren viser effekten på proksimale nyretubuli med ekskresjon av glukose og natrium i urin. Tap av natrium fører til redusert ekstracellulært volum som resulterer i vasokonstriksjon i afferente arteriole, men hovedårsaken til vasokonstriksjonen er adenosinfrigjøring fra macula densa i distale nyretubuli grunnet økt natriumsensing, se tekst. Laget med BioRender.com.

Videre konkluderte metaanalysen med 46 % relativ risikoreduksjon for nyrehendelser (forverrelse av nyrefunksjon, endestadium nyresykdom og nyredød) og 30% reduksjon i hospitalisering for hjertesvikt (4) . Ved diabetes type 2 viste metaanalysen imidlertid kun gunstig effekt hos pasienter som hadde kjent hjerte-/karsykdom, ikke ved multiple risikofaktorer uten etablert hjerte-/karsykdom. Den reduserte frekvensen av hospitalisering for hjertesvikt og redusert forekomst av nyrehendelser var like god i gruppene med og uten etablert hjerte-/karsykdom. Med tanke på generaliserbarhet, er det også viktig å få frem at ertugliflozin ikke ser ut til å ha samme gunstige effekt på kardiovaskulære endepunkter.

Senere studier på empagliflozin og dapagliflozin har også vist gunstig effekt på kardiovaskulære hendelser hos pasienter med hjertesvikt uten diabetes, uavhengig av ejeksjonsfraksjon (3, 5). Fra 2021 anbefalte europeiske retningslinjer SGLT2-hemmere som et medikament for behandling av hjertesvikt sammen med angiotensinkonverterende enzymhemmer, angiotensin reseptorblokker, angiotensinreseptor- neprilysininhibitor, mineralkortikoidantagonist og betablokkere (6). Dette har medført at kardiologer også har begynt å foreskrive SGLT2-hemmere.

Tilsvarende gjelder nefrologer grunnet gunstige nyreutfall.

Det er klare anbefalinger for kolesterolsenkende behandling som primærprofylakse ved diabetes, men vi har ikke kommet så langt at SGLT2-hemmere brukes som primærprofylakse for hjerte-/ karsykdom eller nyresykdom ved diabetes type 2 ennå i Norge. I nye amerikanske og europeiske retningslinjer er imidlertid dette anbefalt vurdert til høyrisikopasienter (7).

Bivirkninger

En hyppig bivirkning av SGLT2-hemmere er urinveisinfeksjon (UVI) - i en metaanalyse var forekomst av UVI 8.0% vs. 2.1% i kontrollgruppen med en odds ratio på 1.34 (8). Genital candidainfeksjon er rapportert med mer enn tre ganger økt risiko (odds ratio 3.5) og hos opptil 10-15 % av kvinner (8). Vær oppmerksom på at menn også kan få genitale infeksjoner.

Hypotensjon kan forekomme da pasientene kan være dehydrerte, og er spesielt viktig hos eldre med flere medikamenter (8). Det er sett økt forekomst av fotamputasjoner, særlig ved bruk av kanagliflozin - en studie viste en dobling, 6.3 vs. 3.4 per 1000 pasientår (9). En annen sjelden, men alvorlig bivirkning, er nekrotiserende fasciitt i perineum (Fournier`s gangren).

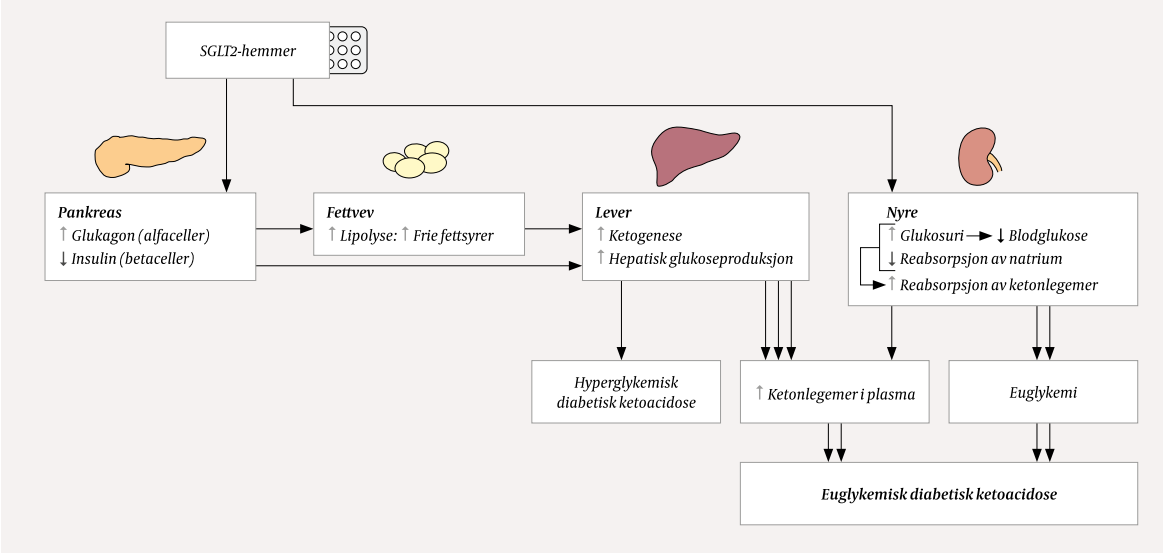
Diabetes ketoacidose, erfaringer fra AHUS

SGLT2-hemmere er assosiert med økt forekomst av diabetes ketoacidose (DKA) og spesielt euglykemisk DKA. En populasjonsbasert studie med > 350 000 deltakere viste økt risiko for DKA ved bruk av SGLT2-hemmere sammenlignet med DPP4-hemmere, med incidensrate 2.03 vs. 0.75 per 1000 personår (10). Det kan være flere mekanismer som bidrar til dette: Lavere blodglukose grunnet glukosuri medfører lavere insulinnivå med økt lipolyse og økt ketonlegemeproduksjon. I nyrene økes reabsorbsjonen av ketonlegemer. SGLT2-hemmere stimulerer glukagonproduksjon, som øker hepatisk glukose-produksjon, og økt dannelse av ketonlegemer via økt fettsyreforbrenning. Ved en SGLT2-hemmer-indusert DKA kan vi derfor

FAKTABOKS

SGLT2-hemmere

- senker HbA1c fra 5-12 mmol/mol (8)
- gir vektreduksjon på opptil 3 kg (8)
- senker BT (8)
- gir reduserte nyrehendelser (4)
- reduserer innleggelse for hjertesvikt (4)
- reduserer risiko for død og hjerte-/karhendelser for pasienter med diabetes type 2 med etablert aterosklerotisk sykdom (4)



Figur 2: Mekanismer for diabetes ketoacidose ved SGLT2-hemmere [Fra Tidsskriftet for den norske legeforening, trykkes med godkjenning (11)].

se meget lav bikarbonat (Tabell 2), i tillegg til både euglykemisk- og hyperglykemisk ketoacidose (Figur 2). Euglykemien kan medføre forsinkelse i diagnosen.

Allerede i 2015 kom det en advarsel om DKA fra States Legemiddelverk og FDA, og det ble rapportert fatale hendelser ved bruk av SGLT2-hemmere. Samtidig ble det observert økt forekomst av DKA hos pasienter med diabetes type 2 på AHUS. Før hadde vi registrert gjennomsnittlig 1-2 pasienter i året, mot 7-8 tilfeller per år i perioden 2017-2018. Vi registrerte da alle tilfellene i ett år, og fant flere med alvorlig ketoacidose (11). Erfaringen var at det oftest var en disponerende faktor for DKA til stede, i tillegg til inntak av SGLT2-hemmer. Blant de identifiserte risikofaktorene var kosthold med lavt karbohydratinnhold, alkohol, infeksjon, ikke oppdaget kreft, glukokortikoidbehandling eller udiagnostisert autoimmun diabetes. Vi kontaktet RELIS og meldte alle tilfellene. I 2018 hadde RELIS fått innmeldt 30 tilfeller, og per okt. 2022 var det innmeldt 118 tilfeller med ketoacidose/DKA/euglykemisk DKA assosiert med bruk av SGLT2-hemmere (personlig meddelelse). Vi oppfordrer kolleger til å melde inn mistenkte legemiddelbivirkninger for økt kunnskap om legemidlers sikkerhet. *https://relis.no/meldeskjema/*

Indikasjon for SGLT2-hemmere og forsiktighetsregler ved bruk

SGLT2-hemmere var også registrert for bruk ved diabetes type 1, men indikasjonen ble fjernet grunnet økt risiko for DKA. Metformin er fremdeles førstevalg ved diabetes type 2 i Norge, men det jobbes kontinuerlig med revidering av retningslinjene (12). SGLT2-hemmere kan vurderes når pasienten ikke oppnår glykemisk mål med metformin og livsstilsråd særlig ved

- hjertesvikt
- diabetisk nyreskade med GFR < 60 mL/min/1,73m^2 eller albumin/kreatinin ratio≥ 3 mg/mmol i tillegg til standardbehandling eller som alternativ ved intoleranse
- Pasienter med aterosklerotisk hjerte-/karsykdom (gjelder kun empagliflozin, canagliflozin og dapagliflozin). For disse pasientene er også GLP1-analog et alternativ.

Den glukosesenkende effekten av SGLT2-hemmere er redusert ved nyresvikt. SGLT2-hemmere er derfor ikke anbefalt i behandlingen av diabetes type 2 ved GFR <30 mL/min/1,73m^2. Ved hjertesvikt uten diabetes type 2 brukes SGLT2-hemmere ned til GFR > 20 mL/min/1,73m^2. Når SGLT2-hemmer initieres primært grunnet nyresvikt, hjertesvikt eller kardiovaskulær sykdom hos pasienter med diabetes type 2, er det viktig å være oppmerksom på den begrensede blodsukkerreduserende effekten medikamentet har, slik at ikke for mye øvrig diabetesbehandling seponeres samtidig. Pasientene kan da få dårligere diabetesregulering med hyperglykemiske symptomer. Seponering eller kraftig reduksjon av insulindoser samtidig med oppstart av SGLT2-hemmer disponerer for ketoacidose. Det er viktig at pasient og behandler er klar over denne risikoen, og pasienten må gjøres oppmerksom på eventuelle symptomer på DKA.

Det jobbes med revidering av norske anbefalinger vedrørende SGLT2-hemmere og diabetes type 2, som vil være veiledende når de kommer. Vi, med flere (13), anbefaler inntil videre ikke å starte med SGLT2-hemmere til pasienter med diabetes type 2 som har følgende tilstander:

- Fotamputert eller har diabetes fotsår
- Akutt sykdom
- Hyppige urinveisinfeksjoner eller genitale soppinfeksjoner
- Faktorer som disponerer for DKA (alkoholmisbruk, pankreassvikt og ketogene dietter)

Anbefalinger ved akutt sykdom og operasjoner

Grunnet bivirkninger nevnt over anbefales følgende tiltak [se også norsk veileder i endokrinologi (14) og amerikanske- og europeiske retningslinjer (15)]:

- Pasienter som behandles med SGLT2-hemmere skal få muntlig og skriftlig beskjed om å ta pause med medikamentet i forbindelse med
  - interkurrent sykdom og
  - ved symptomer på ketoacidose (kvalme, oppkast, abdominale smerter eller pustevansker).
- Videre skal behandlingen alltid stoppes ved innleggelse i sykehus, og tre dager før planlagt stor kirurgi (fire dager for ertugliflozin)
- Pauseres ved langvarig faste
- Pauseres ved ketonemi eller ketonuri
  - obs ved alkoholmisbruk og underernæring
- Medikasjonen skal ikke startes opp igjen før ett døgn etter at pasienten er euvolem, og spiser og drikker normalt.
- Ved SGLT2-hemmer-indusert DKA skal pasienten ikke bruke medikamentet igjen.

Dersom pasienten skal opereres eller har fastet, og ikke har pauset SGLT2-hemmer som planlagt, kan kapillær eller venøst keton (β-hydroksybutyrat) og venøs eller arteriell blodgass måles.

β-hydroksybutyrat er det ketonet som det produseres mest av i starten av en DKA. De fleste laboratorier tilbyr ikke denne analysen, men da kan β-hydroksybutyrat måles kapillært. Alle akuttmottak anbefales å ha slike strimler tilgjengelig for å kunne fange opp DKA tidlig i forløpet. Anestesiavdelinger anbefales å ha prosedyrer om SGLT2-hemmere ved diabetes og operasjoner. Ketonene man måler ved urinstix er for det meste acetoacetat og kan derfor være negativ i starten av en DKA. Tolkning av β-hydroksybutyrat fremgår av tabell 3.

Tabell 2: Sammenligning av funn ved SGLT2-hemmer og klassisk diabetes ketoacidose (fra Tidsskriftet for den norske legeforening med godkjenning (11)).

Biokjemi	SGLT2-indusert DKA	Klassisk DKA
S-glukose	Normal/↑	↑↑
pH	↓↓	↓
Bikarbonat	↓↓	↓

Tabell 3: Resultat og tolkning av β-hydroxybutyrat- målinger (16) (fra Nasjonal veileder i endokrinologi med godkjenning av kapittelforfatterne).

Resultat av β- hydroxybutyrat	Tolkning
<0.6 mmol/L	Normalt
0.6-1.5 mmol/L	Hyperketonemi
1.5-3.0 mmol/L	Pasienter med diabetes mellitus med verdier > 1.5 mmol/L er i risiko for å utvikle ketoacidose
>3.0 mmol/L	**Tyder på ketoacidose**
HI (GH)	Vises når resultatet er > 8 mmol/L

Pasient med diabetes mellitus med verdier > 1,5 mmol/L er i risiko for utvikling av ketoacidose. Ved enten kapillær keton < 1,5 mmol/L eller normal blodgass kan et inngrep gjennomføres. Ved verdier 1,5-3,0 mmol/L er pasienten i risiko og bør ha ekstra oppfølging i etterkant av kirurgi med tanke på utvikling av DKA (kapillær blodketon/blodgass). Kapillær keton > 3,0 mmol/L tyder på ketoacidose og behandles som det (16).

Sammenfatning

Kasuistikken innledningsvis illustrerer viktigheten av å alltid tenke på ketoacidose hos en dårlig pasient med diabetes, og ha lav terskel for å måle syre-basestatus i akuttmottaket slik at DKA ikke oversees. Hvis pasienten står på en SGLT2-hemmer, ta syre-base status og tenk på euglykemisk DKA. For å fange opp en begynnende ketoacidose anbefales kapillær β-hydroxybutyrat (16).

Vær også oppmerksom på at pasienten kan ha en udiagnostisert autoimmun diabetes. Disse skal ikke ha SGLT2-hemmer. Anti-GAD og C-peptid brukes diagnostisk ved mistanke om autoimmun diabetes. DKA skal behandles etter vanlige retningslinjer uavhengig om det er en euglykemisk eller hyperglykemisk DKA.

Husk:

- Diabetes ketoacidose ved SGLT2-hemmere ser ut til å være en sjelden, men alvorlig bivirkning som kan oppstå i situasjoner med utløsende tilleggsfaktorer
- Mistenk ketoacidose hos alle dårlige diabetespasienter uansett blodsukkerverdi
- Stopp alltid SGLT2-hemmere ved akutt sykdom og tre dager før kirurgi
- Kontakt gjerne indremedisiner eller endokrinolog for diskusjon rundt diabetesbehandlingen

Referanser

1. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2022;386(21):2024-34.
2. Kubota Y, Shimizu W. Clinical Benefits of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and the Mechanisms Underlying Their Cardiovascular Effects. JACC Asia. 2022;2(3):287-93.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393(10166):31-9.
5. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-98.
6. Westrum E,Aabel KB, og Gude E, Kardiologisk avdeling, OUS Rikshospitalet og Universitet i Oslo. Nye europeiske retningslinjer for diagnostisering og behandling av hjertesvikt. Indremedisineren. 2022;02.22.
7. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022;45(11):2753-86.
8. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2013;159(4):262-74.
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.
10. Douros A, Lix LM, Fralick M, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis : A Multicenter Cohort Study. Ann Intern Med. 2020;173(6):417-25.
11. Hatlen KV, Sharma A, Nermoen I. Severe ketoacidosis in a patient taking an SGLT2 inhibitor for diabetes. Tidsskr Nor Laegeforen. 2020;140(12).
12. Birkeland K et al. Blodsukkersenkende behandling og behandlingsmål ved diabetes type 2, Helsedirektoratet. [Internet]. https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/behandling-med-blodsukkersenkende-legemidler-ved-diabetes/blodsukkersenkende-behandling-og-behandlingsmal-ved-diabetes-type-2, editor. 2019.
13. DeSantis A, Nathan DM, Rubinow K. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus [Internet]. UpToDate, updated oct 22. https://Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus - UpToDate
14. Ueland GÅ, Whitfield R, Nermoen I et al.SGLT-2 hemmere ved innleggelse i sykehus, ved faste til undersøkelser og ved kirurgi [Internet]. Nasjonal veileder i endokrinologi.https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=TshVR3xA. 2022.
15. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S244-s53.
16. Tazmini K and Berg TJ. Måling av keton (β-hydroksybutyrat) i kapillærblod [Internet]. Nasjonal veileder i endokrinologi. https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=5FKz3EqD. 2022.

AML

VENCLYXTO ved AML

- ## Økt totaloverlevelse vs. azacitidin (AZA) alene

  Median totaloverlevelse med VENCLYXTO pluss AZA var 14,7 måneder (95 % KI: 11,9-18,7) vs. 9,6 måneder for AZA alene (95 % KI: 7,4-12,7; HR=0,66; P<0,001)[1]

- ## Flere pasienter i remisjon

  Mer enn DOBLET remisjonsraten vs AZA alene (66 % CR+CRi vs 28 %; P<0,001)[1]

- ## Redusert behov for transfusjoner

  Transfusjonsuavhengighet oppnådd hos ≥60 % av pasientene[1]

CR=Komplett remisjon, CRi=Komplett remisjon med inkomplett hematologisk gjenoppretting

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[1]

Kontraindikasjoner: Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere ved oppstart og under dosetitreringsfasen hos pasienter med KLL. Samtidig bruk av preparater som inneholder johannesurt hos alle pasienter.
Interaksjoner: Samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere øker eksponering av venetoklaks. Dosejustering er nødvendig, se preparatomtalen.
Tumorlysesyndrom: Det er risiko for tumorlysesyndrom (TLS) ved oppstart og under dosetitreringsfasen. For informasjon om profylakse og monitorering, se preparatomtalen.
Nøytropeni: Nøytropeni grad 3 eller 4 er rapportert hos pasienter med KLL. Hos pasienter med AML er grad 3 eller 4 nøytropeni vanlig før oppstart av behandling. Antall nøytrofiler kan forverres ved bruk av venetoklaks i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel og nøytropeni kan oppstå på nytt i påfølgende behandlingssykluser. For både AML og KLL bør fullstendig blodtelling utføres gjennom hele behandlingsperioden.
Infeksjoner: Alvorlige infeksjoner, inkl. sepsis med dødelig utfall, er rapportert. Nøye overvåking kreves.
Vanligste bivirkninger (≥ 20 %): KLL: Nøytropeni, diaré og øvre luftveisinfeksjoner. AML: Trombocytopeni, nøytropeni, febril nøytropeni, kvalme, diaré, oppkast, anemi, fatigue, pneumoni, hypokalemi og nedsatt appetitt (venetoklaks i kombinasjon med azacitidin).

Referanser: 1. VENCLYXTO SPC datert 22.03.2022, avsnitt 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 og 5.1. **2.** https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Venetoklaks%20(Venclyxto)_%20ID2018_017%20-%20hurtigmetodevurdering%20oppdatert%2006.08.2019.pdf. **3.** https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf. Lesedato: 29.04.2022.

KLL

VENCLYXTO®
venetoklaks tabletter

VENCLYXTO ved KLL

- Innført til behandling i alle linjer*[1]
- Kostnadseffektivt†[2]
- Tidsbegrenset behandling[1]

† VENCLYXTO i kombinasjon med rituksimab er anbudsvinner i gruppen av pasienter som har fått tilbakefall av kronisk lymfatisk leukemi og ikke har fått signalveishemmer.[3]

Utvalgt produktinformasjon[1]

Indikasjon: KLL: Venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet KLL. Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling. **AML:** Venetoklaks i kombinasjon med et hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne med nylig diagnostisert AML som er uegnet for intensiv kjemoterapi. **Dosering: KLL:** 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). **AML:** Dosen økes gradvis over 3 dager til en daglig dose på 400 mg (dag 1: 100 mg, dag 2: 200 mg, dag 3: 400 mg). Deretter 400 mg daglig i påfølgende sykluser à 28 dager. For mer informasjon om dosering og kombinasjoner, se pkt. 4.2 i preparatomtalen. **Pris og refusjon:** Venetoklaks forskrives på H-resept. ***KLL:** Venetoklaks er besluttet innført i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon, og i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med KLL som har mottatt minst én behandling der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer. Det er inngått en prisavtale med Sykehusinnkjøp HF (LIS anbud 2107 Onkologi). **Pakninger og listepriser:** 10 mg: 14 stk. kr 7612,50; 50 mg: 7 stk. kr 6347,10; 100 mg: 7 stk. kr 6347,10; 14 stk. kr 12657,90; 112 stk. kr 78747,40. Reseptgruppe C.

For utfyllende informasjon se Felleskatalogen / preparatomtalen.

NO-VNCCLL-220012 V1.0 mai/2022. THAU

©2022 AbbVie AS • kontakt@abbvie.com • Telefon +47 6781 8000 • Mai 2022

abbvie

Legemiddel mot KLL*

Nå godkjent av beslutningsforum ved residiverende/ refraktær KLL[3] **

CALQUENCE® (akalabrutinib)

Andre generasjons BTKi mot tidligere ubehandlet eller ved residiverende/refraktær KLL*[1,2]

* CALQUENCE er indisert for behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som monoterapi eller i kombinasjon med obinutuzumab, eller som monoterapi for behandling av voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling.[1]

**Calquence (akalabrutinib) som monoterapi innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling.[3]

Alvorlige blødninger er sett. Pasienter som bruker antitrombotiske midler kan ha økt risiko for blødning og forsiktighet skal utvises ved bruk. Atrieflimmer/flutter forekom hos pasienter med hematologiske maligniteter både ved monoterapi og i kombinasjon med obinutuzumab.[1]

▼CALQUENCE® (akalabrutinib)

▼ Calquence (akalabrutinib) - Viktig informasjon

Indikasjoner: Som monoterapi eller i kombinasjon med obinutuzumab, til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Som monoterapi til behandling av voksne med KLL som har fått minst 1 tidligere behandling. **Dosering:** Behandling skal igangsettes og følges opp av lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft. Voksne: Anbefalt dose er 100 mg 2 ganger daglig. Behandling bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. **Forsiktighetsregler:** Alvorlige blødninger, inkl. blødning i CNS og gastrointestinal blødning er sett. Pasienter som bruker antitrombotiske midler kan ha økt risiko for blødning og forsiktighet skal utvises ved bruk. Warfarin eller andre vitamin K-antagonister skal ikke gis samtidig med akalabrutinib. Atrieflimmer/flutter forekom hos pasienter med hematologiske maligniteter både ved monoterapi og i kombinasjon med obinutuzumab. Overvåk for symptomer på atrieflimmer og atrieflutter og foreta EKG om nødvendig. Ved høy risiko for tromboembolisk sykdom, skal nøye kontrollert behandling med antikoagulanter og andre behandlingsalternativer vurderes. **Interaksjoner:** Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere skal unngås; kan gi til økt eksponering for akalabrutinib og dermed økt risiko for toksisitet. Dersom slike hemmere skal brukes i en kort periode (f.eks. antiinfektiva i opptil 7 dager), skal behandlingen avbrytes. Pasienten skal overvåkes nøye hvis en moderat CYP3A-hemmer brukes. Samtidig bruk av en CYP3A-induktor og sterke CYP3A4-induktorer skal unngås; vil kunne gi redusert eksponering og risiko for manglende effekt. Akalabrutinib kan øke eksponeringen for samtidig administrerte BCRP-substrater (f.eks. metotreksat) ved å hemme BCRP i tarm. Metabolitten ACP-5862 kan øke eksponeringen for samtidig administrerte MATE1-substrater (f.eks. metformin). **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Anemi, nøytropeni, trombocytopeni. Abdominalsmerter, diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast. Fatigue. Hud: Utslett. Infeksiøse: Nasofaryngitt, pneumoni, sinusitt, urinveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon. Blåmerke, blødning/hematom, kontusjon, petekkier. Artralgi, muskel-skjelettsmerter. Hodepine, svimmelhet. Ny primær malignitet. Undersøkelser: Redusert Hb, redusert absolutt nøytrofiltall, redusert trombocyttall. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Trombocytopeni. Asteni. Atrieflimmer/-flutter. Bronkitt, herpesvirusinfeksjon. Kar: Ekkymose, epistakse, gastrointestinal blødning, intrakraniell blødning. Ikke-melanom hudkreft, sekundær primær malignitet. **Pakninger og priser:** 60 stk. (blister) kr 76267,60. **Refusjon:** *H-resept:* Refusjonsberettiget bruk: 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. *Besluttet innført av Beslutningsforum:* Calquence som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling. Pasienter med manglende effekt skal ikke skifte mellom akalabrutinib og ibrutinib. Behandlingen kan tas i bruk i forbindelse med oppstart av neste onkologianbud. *Beslutning fra Beslutningsforum avventes for øvrige indikasjoner.* **Reseptgruppe:** C. Se SPC (11.11.2021) for mer informasjon.

Referanser:
1. Calquence SPC. section 4.1, 4.4, 5.1 (11.11.2021)
2. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia N Engl J Med 2016;374:323-32.
3. https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2021112022_Protokoll.pdf

AstraZeneca
AstraZeneca Nordic • Postboks 6050 Etterstad • 0601 Oslo • www.astrazeneca.no

▼CALQUENCE® (akalabrutinib)

NO-9841-12-2022-ONC

Tema - stamcelletransplantasjon

Tema i dette nummer av Indremedisineren er allogen stamcelletransplantasjon.

Ellen Brodin, Overlege/Avdelingsleder, Hematologisk avdeling, AHUS og Leder Norsk hematologisk forening.

Tobias Gedde-Dahl innleder med en lederartikkel der han oppsummerer utviklingen av allogen stamcelletransplantasjonene fra den spede start med dyreforsøk på 1950 og 1960 tallet, til første allogene stamcelletransplantasjon ved Rikshospitalet, og til hvordan transplantasjon i dag er en etablert praksis med over 120 transplantasjoner

Allogen stamcelletransplantasjon er for mange pasientgrupper den eneste kurative behandlingen, men er samtidig assosiert med risiko for alvorlige komplikasjoner. Dette eksemplifiseres av Torkild Høieggen Pedersen og medforfattere, som presenterer en retrospektiv analyse av voksne pasienter behandlet med allogen stamcelletransplantasjon for akutt lymfoblastisk leukemi i perioden 2006-2021 ved Oslo Universitetssykehus. Forfatterne fant at behandlingen sikrer langtidsoverlevelse hos en gruppe pasienter som ellers ville hatt en svært alvorlig prognose. Behandlingsrelatert mortalitet var høyere sammenlignet med internasjonale data, til tross for at både indikasjonen og internasjonale anbefalinger ble fulgt. For å forbedre resultatene er det iverksatt kvalitetsforbedrende tiltak hvor observasjonstiden idag er for kort til å kunne vurdere effekt.

Tor Henrik A. Tvedt problematiserer i sin artikkel nytten av intensiv behandling ved akutt myelogen leukemi (AML) hos eldre. Eldre pasienter har dårligere toleranse for kjemoterapi og stor risiko for tilbakefall, og nytten av intensiv behandling hos eldre har derfor vært omstridt. Tidligere ble intensiv behandling forbeholdt yngre pasienter, mens de over 70 år kun ble tilbudt palliativ behandling. Behandlingen forbedrer overlevelsen også hos noen eldre pasienter. Hovedutfordringen er å identifisere hvilke pasienter som har nytte av intensiv kjemoterapi/ stamcelletransplantasjon.

Anders Eivind Myhre gir en oversikt over de vanligste infeksiøse komplikasjonene etter allogen stamcelletransplantasjon og anbefalte tiltak for å redusere komplikasjoner relatert til infeksjoner. Identifisering av risikopasienter, riktig bruk av medikamentell profylakse, rask og omfattende utredning ved symptomer er sentrale elementer for å unngå behandlingsrelaterte komplikasjoner og død. Vaksinering etter transplantasjon er viktig, og artikkelen skisserer Folkehelseinstituttets nylig oppdaterte vaksinasjonsprograms råd til vaksinering etter stamcelletransplantasjon.

Ingerid Weum Abrahamsen oppsummerer status for CAR-T-behandling (kimær antigenreseptor T-celler) og bispesifikke antistoffer i behandling ved leukemier, myelomatose og lymfomer. Behandlingen er potent og har vist lovende resultater, men identifisering og adekvat behandling av komplikasjonen som «cytokin storm» er viktig for at behandlingen skal være trygg.

Ved Rikshospitalet har man siden 2019 tilbudt hjemmebehandling til utvalgte pasienter som behandles med allogen stamcelletransplantasjon. Geir E. Tjønnfjord og medarbeidere deler erfaringer med denne behandlingsformen, som bryter med den tradisjonelle beskyttende isolasjonspraksisen i perioden med alvorlig pancytopeni etter stamcelletransplantasjon. Med støtte i positive resultater fra Sverige, som viste at å behandle pasientene hjemme var både trygt og førte til lavere behandlingsrelatert mortalitet, etablerte man et tilsvarende tilbud på Rikshospitalet i 2019. Fra 2020 har man også fått tilgang til flere leiligheter som tilreisende pasienter fra hele landet kan benytte. Pasientene selekteres etter gitte kriterier, som omfattet helsetilstand, evne til å forstå/ følge instruksjoner, omsorgssituasjon og geografisk avstand fra RH. Tilbudet er godt mottatt av både pasienter og pårørende og evalueres nå gjennom i et PhD-prosjekt.

Vi håper med dette å gi norske indremedisinere et nyttig innblikk i aktiviteten rundt allogen stamcelletransplantasjon.

Mvh
Ellen Brodin

Ellen Brodin

Leder temartiklene

Allogen stamcelletransplantasjon, fra utprøvende- til standardbehandling

Behandlingstilbudet med allogen stamcelletransplantasjon, der blodstamceller overføres fra menneskelig giver til pasient, har blitt utvidet de siste 30-40 år. Maligne blodsykdommer er vanligste behandlingsindikasjon. Dagens behandlingstilbud gjenspeiler økt forståelse av immuntoleranse, vevsforlikelighet, og effekten graftreaksjonen har på vertsvevet. Innlegget tar for seg virksomhetens utvikling på OUS Rikshospitalet og viktige momenter.

Tobias Gedde- Dahl d.y., seksjonsleder, overlege dr. med., Seksjon for stamcelletransplantasjon, Avdeling for blodsykdommer, Kreftklinikken, OUS, Rikshospitalet

Tobias Gedde- Dahl d.y

For mange pasienter er allogen stamcelletransplantasjon (Allo-HSCT) med blodstamceller den eneste muligheten for å bli friske. På tross av at det nå er mere enn 60 år siden allogen benmargstransplantasjon ble rapportert som mulig behandling for stråleskader i form av benmargssvikt og mot leukemi, skulle det gå lang tid før metoden kunne tas i bruk som standard behandling. Haematopoietiske celler både i pasienten og i transplantatert benmarg er immunkompetente. Pasientens immunceller skal forkaste transplantatet (rejeksjon) Transplanterte donor immunceller kan analogt angripe pasientens normale vev og gi livstruende sykdom; transplantat-mot-vert-sykdom, også kjent som «Graft versus Host Disease», GvHD. De angriper også leukemiceller i pasienten, «Graft versus Leukemi effekten» (GvL). Det tar mange måneder før pasienten får immunologisk rekonstitusjon og gjenvinner normal immunfunksjon etter en allo-HSCT. Opportunistiske infeksjoner er en betydelig utfordring.

Atombome, hunder og «the secondary disease»

Etter atombombene mot slutten av andre verdenskrig så man at noen personer eksponert for store stråledoser overlevde, men med betydelig redusert benmargsfunksjon. Det var stort behov for å lære mer om stråleskader og behandling av slike. I 1949 viste man at mus kunne overleve stråleeksponering om man skjermet milten og at innavlede mus som var vevstypeidentiske, kunne reddes ved infusjon av benmargsceller (1).

Studier av hunder fra 1950 årene viste at massiv totalkropps bestråling ga dødlige skader i tarm og sentralnervesystemet. Hunder utsatt for lavere stråledoser døde også, men først etter et lengere forløp med blødninger og infeksjoner forårsaket av benmargssvikt. Påfølgende studier viste at disse hundene kunne reddes hvis de fikk en infusjon av benmarg fra eneggede tvillingsøsken. Hunder som ikke fikk benmarg fra tvillinger, men en annen hund (allogen benmarg) opplevde normalisering av benmargsfunksjonen primært, men døde etter et par uker i et nytt sykdomsbilde karakterisert ved kronisk diare og hudskader. Denne nye sykdommen ble kalt «the secondary disease», i dag kjent som GvHD. Da noen hunder som fikk benmarg fra en «ikke-slektning» overlevde, ble det raskt klart at man trengte bedre kunnskap om hvorfor noen hunder ikke utviklet «the secondary disease» om benmargstransplantasjon skulle bli mulig hos mennesker.

E. Donnall Thomas fikk i 1990 Nobelprisen i medisin for sitt pionerarbeid med å overføre resultatene fra tidlige transplantasjonsstudier i dyr til leukemibehandling i mennesket. Hans arbeid startet på 1950 tallet. Da viste han sammen med sine kollegaer i Seattle at en pasient med gjennombehandlet akutt leukemi fikk en remisjon på 3 måneder ved behandling med «Total Body Irradiation» (TBI) etterfulgt av infusjon av benmarg fra pasientens eneggede tvilling (2).

Bortin og medarbeidere oppsummerte i 1970 resultatene fra 200 rapporterte transplantasjoner fra perioden 1957 til 1967 som var meget realitetsorienterende. Alle 200 pasienter døde enten av «graft svikt», GvHD, infeksjoner eller tilbakefall av leukemien (3). Disse transplantasjonene var utført med liten kunnskap om forbehandling (kondisjonering), betydningen av vevstyping, matching og muligheter til å behandle GvHD. Prominente immunologer erklærte da at den immunologiske barrieren mellom individer ikke kunne krysses, og allogen stamcelletransplantasjon ble av mange ansett som et avsluttet kapittel. Mer forskning var nødvendig.

Man visste allerede i 1940-årene, ved svulsttransplantasjonsforsøk, at det var et transplantasjons-antigensystem i mus (H2-transplantasjons-antigensystemet). Om det var uforlik i H2 antigenene mellom tumor og mus, ble den transplanterte svulsten forkastet.

Ved en lang rekke eksperimenter i hunder identifiserte man et tilsvarende antigensystem på overflaten av leukocytter, såkalt Dog Leucocyte Antigen (DLA). Ved å matche DLA mellom hunder ved transplantasjon kunne man unngå eller mildne

«the secondary disease». I dag kjenner vi dette hos mennesket som HLA-systemet (human leukocyte antigen), som er et helt essensielt transplantasjonsantigensystem når man matcher pasient og giver.

Senere viste man at cyklofosfamid var et alternativ/supplement til bestråling som benmargsutryddende behandling (4), og at også behandling med methotrexate etter transplantasjonen undertrykket GvHD (5).

I 1970 årene ble det rapportert kurasjon av enkelte pasienter med gjennombehandlet akutt leukemi ved å transplantere benmarg fra HLA-identiske søsken etter å ha utryddet pasientens benmarg med en kombinasjon av TBI og cyklofosfamid (6). I 1979 publiserte E. Donnall Thomas første artikkel der han beskrev en større gruppe av pasienter med refraktær leukemi som var behandlet med allogen stamcelletransplantasjon. Denne behandlingen var vellykket i halvparten av tilfellene om man transplanterte i 1. remisjon (7). Man observerte også at GvHD-reaksjonen bidro til å redusere tilbakefall av leukemien (8), hvilket antydet at donorlymfocytter kunne utrydde gjenværende leukemiceller som har overlevet kondisjoneringen.

Allogen stamcelletransplantasjon prosedyren

De vanligste sykdommene man transplanterer for er maligne blodsykdommer. Eksempler er akutte leukemier eller myelodysplastiske syndromer (MDS) som har en risikoprofil som rettferdiggjør risikoen ved behandlingsmodaliteten. Ikke maligne sykdommer som alvorlig aplastisk anemi, medfødte benmargsviktsyndromer, hemoglobinopatier og enkelte medfødte immunsvikt eller metabolske sykdommer kan også være aktuelle for behandling med allo-HSCT.

Prinsippet som ligger til grunn er å erstatte en syk benmarg med en frisk. Der grunnsykdommen er malign vil intensiteten på kondisjoneringen og «graft versus leukemieffekt» (GvL) være de vesentlige komponentene i behandlingseffekten.

Figur 1. Skjematisk fremstilling av allogen stamcelletransplantasjon

Utredningen inkluderer kartlegging av komorbiditet og grundig informasjon til pasient og pårørende om risikoavveiingen hos den enkelte pasient. Selve transplantasjonsforløpet starter med en kondisjonering. Denne skal gi immunsuppresjon for å hindre rejeksjon, og om grunnsykdommen er malign, også konsolidere kontrollen med grunnsykdommen (GvL).

GvHD profylakse: Ofte oppstår også GvHD ved full donor og resipient HLA-forlikelighet grunnet «minor histokompatibilitetsantigener», og det må gis GvHD profylakse for å redusere graden av GvHD etter transplantasjonen. Slike varierer noe i sammensetning bl.a avhengig av histokompatibilitet og graftkilde. En kalsineurinhemmer inngår i alle regimene og beholdes til det er oppnådd toleranse i pasienten, dvs. at pasienten basert på de transplanterte blodstamcellene evner å «lære opp» nye immunceller til å være tolerante mot sin nye vert. Ved malign grunnsykdom bør immunsuppresjonen trappes raskt ned, primært for å forsterke GvL effekten.

Etter kondisjoneringen vil det oppstå en kortere eller lengre periode med benmargsaplasi, avhengig av grunnsykdom og kondisjoneringens intensitet. Benmargsaplasien vil gi livstruende infeksjoner som krever umiddelbar behandling, og pasienten vil være avhengig av transfusjoner.

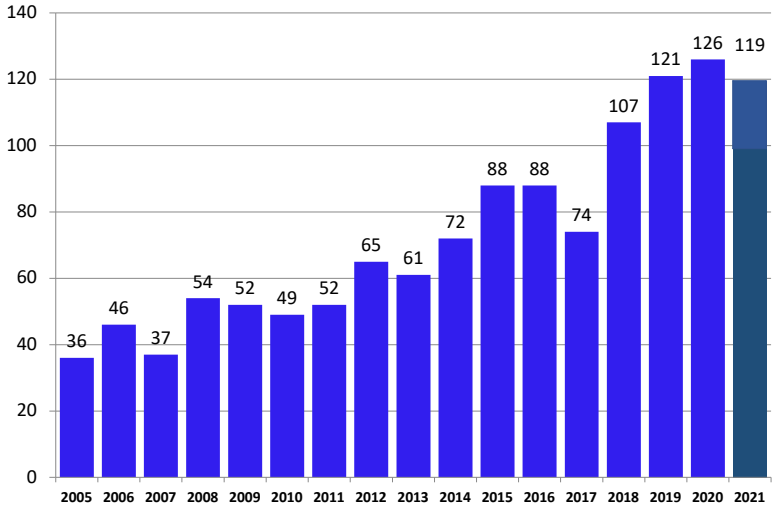
Utviklingen

Allo-HSCT resulterer i flere helbredelser enn alternative behandlingsmodaliteter, men gir til gjengjeld mer toksisitet og mortalitet. Den opprinnelige myeloablative kondisjoneringen var så toksisk at mange pasienter ikke kunne forventes å tåle behandlingen. Pasienter med dårlig allmenntilstand, langvarig sykdom, komorbiditet og/eller komplikasjoner kunne ikke tilbys transplantasjon, rett og slett fordi behandlingen var for farlig. Etter hvert som man forstod betydningen av GvL, startet man på 1990-tallet å utvikle kondisjoneringsregimer som først og fremst var lymfoablative, dvs. forhindret rejeksjon av graftet og satset på transplantatets GvL effekt for å kurere grunnsykdommen (9). Hvis pasientene ikke utviklet GvHD, kunne man så gi eskalerte doser donorlymfocytter for å forsterke GvL effekten. Doseredusert kondisjonering har gjort allo-HSCT mindre toksisk og anvendes nå til eldre og/eller komorbide pasienter.

Utviklingen av GvHD profylakse-varianter og cellesepareringsteknikker (fjerning av T- og B-celler i graftet) har gjort det mulig å transplantere over større immunologiske ulikheter. Det er nå mulig å anvende familiedonor som kun deler en HLA-haplotype med pasienten. Dette bidrar til at vi finner anvendbare stamcelledonorer til nesten alle pasientene som er i behov av allo-HSCT.

Etableringen av «benmargstransplantasjon» i Norge:

Den første allogene stamcelletransplantasjonen i Norge ble utført i 1968 på Rikshospitalet ved professor Peter



Figur 2. Antall allo-HSCT ved OUS for pasienter >18 år i løpet av årene 2005-2021.

F. Hjort. En ung kvinne ble innlagt med alvorlig aplastisk anemi, hadde dårlig prognose og behandlingsmulighetene var få. Dagen etter traff professor Peter F. Hjort det han trodde var samme pasient, oppegående og tilsynelatende frisk. Dette viste seg å være pasientens eneggede tvilling. Hjort så mulighetene, og pasienten fikk overført stamceller hentet ut via innstikk i bekken- og brystben fra sin friske eneggede tvilling, og hun ble angivelig helbredet (10).

I 1980 var allogen stamcelletransplantasjon etablert behandling i de fleste vestlige land, men ikke i Norge. Pionerer fra Rikshospitalets Barneavdeling, Kirurgisk Avdeling B, Vevstypelaboratoriet, Blodbanken og Medisinsk Avdeling A etablerte tilbudet og sørget for at 23 pasienter ble transplantert fra 1981 til 1985. Resultatene var preget av at pasientene kom til transplantasjon sent i behandlingsforløpet, og det var høy dødelighet knyttet til GvHD, virusreaktivering og tilbakefall av grunnsykdommen. I 1983 ga Helsedepartementet Rikshospitalet nasjonalt ansvar for transplantasjon. Barna ble transplantert ved Barneavdelingen og de voksne pasientene i nye isolater ved Medisinsk avdeling A fra 1985 med Stein A. Evensen, Dagfinn Albrechtsen og etter hvert Lorentz Brinch som ildsjeler. Fra 1985 - 1990 ble 27 pasienter transplantert med familiedonor, resultatene sto seg godt internasjonalt. Hos pasienter som var kandidater for transplantasjon var familiegiver kun tilgjengelig hos 25%, men det var nå rapportert lovende resultater med bruk av benmarg fra godt HLA-forlikelig ubeslektet giver. Professor Erik Thorsby ved Vevstypelaboratoriet, Rikshospitalet, var internasjonalt ledende på HLA-typing. Etter en donasjon fra Kreftforeningen etablerte immunologene Erik Thorsby og Torstein Egeland, Det Norske Benmargsgiverregisteret i 1990. Dette ga tilgang på ubeslektede givere fra hele verden, og allerede samme år ble de to første norske pasientene transplantert med ubeslektet giver, begge med gode resultater (11) .

Status for allogen stamcelletransplantasjon 2022:

Figur 2 viser utviklingen av antall allo-HCT for voksne pasienter i Norge ved OUS siden 2005. Barneavdelingen OUS har gjort ca 25 pr år. Haukeland Universitetssykehus har gjort et lite antall allo-HSCT pr år fra 2008, fordi man etter etablering av doseredusert kondisjonering, antok at allo-HSCT skulle bli en behandlingsform ved flere maligne sykdommer basert på en antatt potensiell «graft versus tumor effekt», hvilket ikke viste seg å slå til (9).

Det årlige antallet allo-HSCT i Norge var 15-20 transplantasjoner pr million innbyggere i 2012, mens det i Sverige, Finland og Danmark ble utført 20-30 pr. million innbyggere. Aktiviteter er nå på nivå med de øvrige nordiske landene. OUS Rikshospitalet dekker det estimerte behovet for allo-HSCT i landet både for voksne og barn. Seksjon for stamcelletransplantasjon ved Avdeling for blodsykdommer er akkreditert i den Europeiske organisasjonen for blod- og benmargstransplantasjon sitt kvalitetssystem. Dette muliggjør at resultatene kontinuerlig sammenlignes med resultatene fra andre europeiske transplantasjonssentra. Fordi vi har tilstrekkelig transplantasjonsvolum kan OUS raskt fange opp og korrigere trender i resultatene. Dette rettferdiggjør opprettholdelsen av en bred infrastruktur som finnes i transplantasjonssykehuset, OUS Rikshospitalet.

Samtidig som antall transplantasjoner har økt, er langtidsoverlevelsen betydelig forbedret. Andre spesialiteter vil derfor i økende grad bli involvert i utredning og oppfølging av pasienter etter allogen stamcelletransplantasjon.

Litteratur:

1 van Bekkum DW and de Vries MJ; Radiation chimeras. London: Logos Press; 1967
2 Thomas ED et al. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man; Journal of Clin Invest, 1959; 38: 1709.
3 Bortin MM et al. A compendium of reported human bone marrow transplants. Transplantation, 1970; 9: 571.
4 Santos GW and Owens AH; Allogeneic marrow transplantation in cyclophosphamide treated mice, Tranpl Proc 1969; Mar; 1(1):44-6.
5 Storb R. et al, Methothrexate regimens for control of graft-versus-host-disease in dogs with allogeneic marrow grafts. Transplantation 1970; 9: 240
6 Thomas ED et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic marrow transplantation. Blood 1977; 49 (4) :511
7 Thomas ED et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. New Eng J Med. 1979; 301: 597.
8 Weiden PL et al. Antileucemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. N Eng J Med 1979; 300(19): 1068.
9 McSweeny et al, Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. Blood; 97(1) : 3390.
10 Thorsby E, Historien om organtransplantasjoner i Norge, 2011, Kapittel 1. Eds: PF Pfeffer & D Albrechtsen. ISBN 978-82-303-1830-0.
11 Albrechtsen D et al, Historien om organtransplantasjoner i Norge, 2011, Kapittel 4. Eds: PF Pfeffer & D Albrechtsen. ISBN 978-82-303-1830-0.

IBRUTINIB + R vs FCR[1]

Nye data fra ECOG1912 i 1.linje KLL

imbruvica® (ibrutinib)

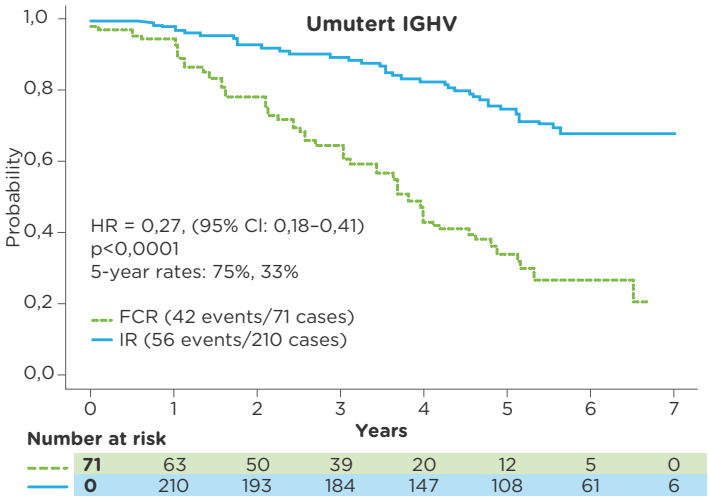
E1912 studien inkluderte 529 tidligere ubehandlede pasienter yngre enn 70 år randomisert 2:1 mellom behandlingsarmene Ibrutinib+R og FCR. Ibrutinib ble administrert «en gang daglig» i tillegg til 6 sykluser initialt med rituximab.

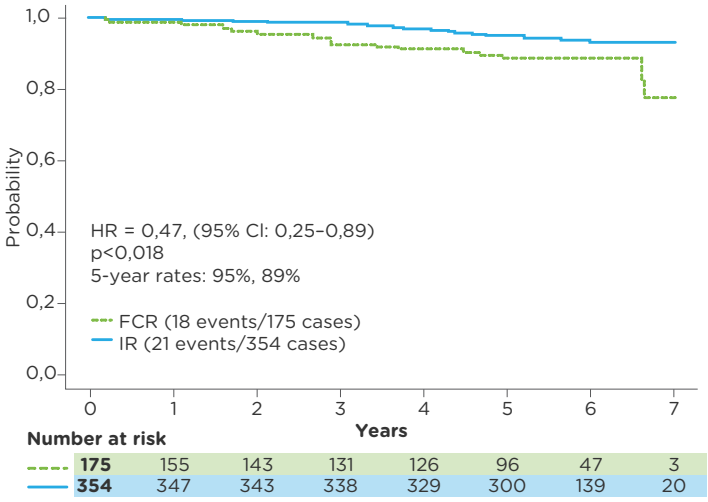
75%

av pasientene med umutert IGHV har ikke progrediert på Ibrutinib+R etter 5,8 års median oppfølging vs 33 % for pasienter behandlet med FCR

Totaloverlevelsen i studien var signifikant høyere i Ibrutinib gruppen vs FCR, en forskjell mellom gruppene på

53%





UTVALGT PRODUKT- OG SIKKERHETSINFORMASJON FOR IMBRUVICA®

INDIKASJONER:
Som monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL). Som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab eller venetoklaks til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) til behandling av voksne med KLL som har fått minst én tidligere behandling. Som monoterapi til behandling av voksne med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi. I kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne med WM.

FORSIKTIGHETSREGLER:
Blødningsrelaterte hendelser:
- Spesiell forsiktighet ved antikoagulasjonsbehandling.
- Warfarin/vitamin K-antagonister skal ikke gis samtidig med IMBRUVICA, og fiskeolje og vitamin E-preparater skal unngås.

Atrieflimmer/-flutter, ventrikulær arytmi eller hjertesvikt:
- Ved eksisterende atrieflimmer som krever antikoagulasjonsbehandling bør oppstart med andre behandlingsalternativer vurderes.
- Ved utvikling under behandling bør nytte/risiko evalueres, og andre alternativer eller samtidig antikoagulasjonsbehandling vurderes.
- Ved tegn/symptomer på ventrikulær takyarytmi skal behandling midlertidig seponeres.

Virusreaktivering:
- Hepatitt B-virus (HBV)-status bør fastslås før behandlingsoppstart. Ved positiv hepatitt B-serologi, bør pasienten overvåkes og behandles for å forebygge hepatitt B-reaktivering.

BIVIRKNINGER:
- Vanligste bivirkninger (≥ 20 %): Artralgi, blødninger, blåmerker, diaré, kvalme, muskel-skjelettsmerter, nøytropeni, trombocytopeni, øvre luftveisinfeksjon og utslett
- Vanligste grad 3/4 bivirkninger (≥5%): Hypertensjon, lymfocytose, nøytropeni, pneumoni og trombocytopeni.

INTERAKSJONER OG DOSEJUSTERING:
Samtidig bruk av moderate til sterke CYP 3A4-hemmere/-induktorer kan gi hhv. økt eller redusert eksponering for IMBRUVICA, og dosejustering eller midlertidig seponering kan være nødvendig.

KONTRAINDIKASJONER:
Preparater som inneholder johannesurt

PAKNINGER,PRISER OG REFUSJON:
Pakninger og priser: 140 mg: 28 stk.[1] (endose) 586171. **280 mg:** 28 stk.[1] (endose) 392962.
420 mg: 28 stk.1 (endose) 143617. 560 mg: 28 stk.1 (endose) 141051.
Refusjon: 1H-resept: L01E L01_1 Ibrutinib

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA.

Referanser

1. Ref 1. Shanafelt T et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial Blood 2022 Jul 14;140(2):112-120

CP-355086.

janssen.som/norway
Janssen-Cilag AS,
Drammensveien 288, 0283 Oslo
telefon: + 47 24 12 65 00
mail: jacno@its.inj.com

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

imbruvica® (ibrutinib)

Gode råd før samtalen på re-start.no

På tide å ta den **SAMTALEN?**

Du har sikkert pasienter hvor du har tenkt at du burde ta initiativ til å snakke om **OVERVEKT** og **FEDME**.
Men tiden har ikke strukket til - ennå.

Det vil kreve et visst mot fra begges side for å få en god dialog.
Du finner gode råd før samtalen på re-start.no.

Gjør alvor av det, før det blir alvorlig.

Snakk med pasienten din om overvekt og fedme.

Les mer på
Re-start.no

novo nordisk®

NO22CO00114. THAU

Allogen stamcelletransplantasjon for akutt lymfoblastisk leukemi hos voksne 2006-2021

Erfaringer fra Oslo Universitetssykehus

Allogen stamcelletransplantasjon for ALL hos voksne er en effektiv behandling for utvalgte pasienter. I dette materialet så vi på samtlige pasienter som ble behandlet med denne metoden fra 2006-2021. Våre funn viser fallende andel tilbakefall, men en relativt høy behandlingsrelatert mortalitet sammenlignet med internasjonale data.

Torkild Høieggen Pedersen, Lege i spesialisering, avdeling for blodsykdommer Oslo universitetssykehus,
Hilde Skuterud Wik, Overlege PhD, avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus
Tor Henrik Anderson Tvedt, Overlege PhD, avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus,

Introduksjon

Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) er en aggressiv kreftform som utgår fra umodne lymfocytter (lymfoblaster). Sykdommen benevnes henholdsvis B- eller T-ALL ettersom kreften utgår fra B- eller T-celler. B-ALL er vanligere enn T-ALL og forekommer hos ca. 70%.

ALL er en av de hyppigste årsakene til kreft hos barn, men regnes som en sjelden sykdom hos voksne med insidens på 0,5-1 per 100 000. Tilstanden utgjør ca. 9% av alle voksne med akutt leukemi.

ALL inndeles i underkategorier basert på genetiske avvik i kreftcellene. Den viktigste gruppen er Philadelphia kromosom positiv ALL som karakteriseres ved translokasjon mellom kromosom 9 og 22. Philadelphia kromosom positiv sykdom forekommer hos ca. 20% av voksne med ALL og er vanligere med økende alder. Sykdomsentiteten kjennetegnes av god respons på kjemoterapi initialt, men svært høy risiko for residiv. Undergruppen skiller seg også fra andre typer ALL ved at målrettet behandling med tyrosinkinasehemmere som imatinib, dasatinib eller nilotinib kan bringe sykdommen i remisjon og kontrollere tilstanden i en periode. Philadelphia kromosom negativ ALL er en heterogen gruppe sykdommer definert av flere forskjellige genetiske avvik. Så langt har man ikke klart å målrette behandlingen mot disse genetiske avvikene.

Stamcelletransplantasjon hos pasienter med ALL

Den initiale behandlingen av ALL med kjemoterapi kalles induksjonsbehandling. Denne har som mål å redusere andel kreftceller og oppnå regenerasjon av normal benmargsfunksjon. Påfølgende behandling skal forhindre tilbakefall og kurere pasienten. Kurasjon oppnås hos 70-80% av unge voksne, men er betydelig lavere for personer over 65 år. Årsaken til dette er både økt risiko for residiv, men også dårligere toleranse for behandlingen.

Allogen stamcelletransplantasjon er den mest effektive behandlingen for å redusere risiko for tilbakefall, men er beheftet med en ikke ubetydelig risiko for behandlingsrelatert død grunnet toksisitet, infeksjoner og transplantat-mot-vert sykdom (GvHD). I tillegg medfører behandlingen økt risiko for følgetilstander fra de fleste organsystemer, f.eks. svikt i endokrine akser, redusert hjerte- og lungefunksjon og sekundær kreftsykdom. Tverrfaglig oppfølging hos disse pasientene er derfor svært viktig.

Tilstedeværelse av spesifikke genetiske avvik (f.eks. Philadelphia kromosom positiv ALL) og respons på behandlingen er de to viktigste faktorene for å bestemme nytte av transplantasjon. Pasienter som 29 dager etter oppstart av cellegiftbehandlingen har mer enn 5% leukemiske celler i benmargen, eller pasienter som har målbar restsykdom 2-3 måneder etter behandlingsstart ser ut til å ha klar nytte av transplantasjon.

Behandling av tilbakefall

Ved tilbakefall hos voksne som tidligere kun er behandlet med kjemoterapi, kan sykdommen kun kureres med allogen stamcelletransplantasjon. Det er kjent at transplantasjon hos disse pasientene gir økt risiko for alvorlige, potensielt dødelige komplikasjoner. For ALL-pasienter generelt er risiko for tilbakefall svært høy hvis de transplanteres uten reduksjon av tumormasser. Pasientene tilbys derfor først transplantasjon når annen behandling har brakt dem i komplett remisjon. Dette defineres ut fra resterende tumorceller (1-5).

Allogen stamcelletransplantasjon er en viktig tilleggsbehandling av pasienter med ALL som har høy risiko for tilbakefall. Vi har i denne artikkelen utført en retrospektiv analyse av pasienter som ble behandlet med allogen stamcelletransplantasjon ved Oslo universitetssykehus (OUS) som del av primærbehandlingen eller ved tilbakefall. Fokus i analysen er overlevelse, komplikasjoner og risiko for tilbakefall.

Materiale og metode:

Pasienter

Analysen inkluderte alle pasienter som ble behandlet med allogen stamcelletransplantasjon ved avdeling for blodsykdommer, OUS,

Torkild Høieggen Pedersen

Hilde Skuterud Wik

Tor Henrik Anderson Tvedt

Tabell 1: Pasientkarakteristika	Antall	Andel (%)
Alder (år):		
Median	30	
Spredning	14-67	
Kjønn:		
Menn	59	57.3
Kvinner	44	42.7
Sykdomsstatus ved Transplantasjon:		
CR1	55	53.4
CR2	42	40.8
CR3+	6	5.9
ALL-Type:		
B-ALL	78	75.7
T-ALL	25	24.3
Philadelphiakromosom:		
Positiv	32	31,1
Negativ	71	68.9
Kondisjonering:		
Myeloablativ	88	81.0
Redusert intensitet	15	19.0
Donor:		
HLA-identisk familiegiver	14	13.6
Haploidentisk familiegiver	7	6.8
Ubeslektet giver	82	79.6
Stamcellekilde		
Beinmarg	51	49.5
Blod	49	47.6
Navlestrengsblod	3	2.9

CR= komplett remisjon

Rikshospitalet fra 01.01.2006 til 01.05.2021. Målet var å utføre en deskriptiv analyse av indikasjon for transplantasjon, overlevelse, risiko for tilbakefall og komplikasjoner. Behandlingsrelatert mortalitet er definert som død uten påvist tilbakefall. Akutt og kronisk GvHD ble gradert i henhold til standard kriterier (6, 7).

Pasientene ble inndelt i følgende grupper:

- Pasienter som ble transplantert som del av primærbehandlingen, i første komplette remisjon, såkalt CR1.
- Pasienter transplantert etter første tilbakefall, i annen komplette remisjon, såkalt CR2.
- Pasienter transplantert etter annet eller senere tilbakefall, i tredje komplette remisjon eller senere, CR3+.

Opplysninger er hentet fra avdelingens kvalitetsregister som oppdateres fortløpende. Registeret er godkjent av personvernombudet ved sykehuset og Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (#2019/614).

Statistiske analyser

Totaloverlevelse ble estimert ved Kaplan-Meier metoden. Pasientene ble sensurert ved tidspunkt for dødsfall eller ved tidspunkt for datauthenting som var 07.05.21.

Resultater

Totalt ble 103 pasienter behandlet med allogen stamcelletransplantasjon, 6 av disse ble transplantert 2 ganger. Pasientkarakteristika er presentert i Tabell 1. 53% av pasientene ble transplantert som del av primærbehandlingen (CR1), mens 41% ble transplantert ved 1. tilbakefall (CR2) og kun 6 pasienter ble transplantert på et senere tidspunkt i sykdomsforløpet (CR3+). Median alder ved transplantasjon var 30 år og noen flere menn enn kvinner ble transplantert. Benmargsutryddende forbehandling (behandling rett før transplantsjonen) ble benyttet hos 81% av pasientene, og 19% mottok forbehandling med redusert intensitet.

Per 07.05.2021 var 43 pasienter (42%) i live og uten tilbakefall. Medianoverlevelse var 20 måneder etter transplantasjon. 2-års overlevelse var 47%. Pasientene med Philadelphia kromosom positiv (n=32) og Philadelphia kromosom negativ ALL (n=71) hadde median overlevelse på hhv. 106 og 12 måneder og 2-års overlevelse på hhv. 62% og 39%. Pasientene med B- og T-ALL hadde medianoverlevelse på hhv. 32 og 5 måneder og 2-års overlevelse var hhv. 52% og 30%.

Pasienter transplantert i første remisjon, CR1

Hensikten med transplantasjon i første remisjon er å forhindre tilbakefall hos pasientene med høy risiko for dette. Årsakene til transplantasjon i CR1 er oppsummert i Tabell 2. Den vanligste indikasjonen for transplantasjon i CR1 var Philadelphia kromosom positiv ALL (47%) etterfulgt av inadekvat respons på kjemoterapi i form av enten betydelig mengde leukemiceller 29 dager etter oppstart behandling eller påvisbare ALL-celler 2-3 måneder etter behandlingsstart (38%).

For pasientene som ble transplantert i første remisjon var medianoverlevelse 56 måneder og 2-årsoverlevelse 61%.

For pasienter med Philadelphia kromosom positiv ALL transplantert i CR1 var 65%. For Philadelphia kromosom negativ ALL var median overlevelse 56 måneder og 2-års overlevelse 56%.

Pasientene transplantert etter tilbakefall, CR2 og CR3+

Hovedparten av pasientene som ble transplantert etter tilbakefall hadde Philadelphia kromosom negativ sykdom siden Philadelphia kromosom positiv sykdom i stor grad transplanteres i første remisjon. For pasientene transplantert i CR2 var medianoverlevelsen 7 måneder og 2-års overlevelsen 36%. Medianoverlevelse for pasienter med Philadelphia kromosom positiv ALL (n=6) i CR2 var 3 måneder med 2-års overlevelse på 50%. For Philadelphia kromosom negativ ALL i CR2 var medianoverlevelse 7 måneder og 2-årsoverlelse på 30%. I CR3+ (n=6) hadde alle pasientene Philadelphia kromosom negativ ALL. Medianoverlevelsen var 6 måneder og 2-års overlevelse 17%.

Dødsårsaker

60 pasienter døde i oppfølgingsperioden etter transplantasjon. Behandlingsrelatert død var den vanligste årsaken til dødsfall og inntraff hos 37 av 103 (36%) pasienter (Tabell 3).

Tilbakefall av ALL var årsak til død hos 20 av 103 (19%) pasienter, halvparten av disse var døde innen 12 måneder etter transplantasjonen. Totalt fikk 27 av 103 (26%) pasienter tilbakefall etter transplantasjon, ved dataanalyse var 4 (15%) av disse fortsatt i live med tilbakefall av ALL ved tidspunkt for sensur.

Hos pasienter som var under 18 år på tidspunkt for transplantasjon (n=11) døde 9 (73%), 3(18%) behandlingsrelatert død og 6 (55%) av tilbakefall. For aldersgruppen 18-45 år (n=71) døde 36 (51%), 24 (34%) av behandlingsrelatert død og 12 (17%) av tilbakefall. For personer over 45 år (n=21) døde 13 (62%). 11 (52% av behandlingsrelatert død og 2 (10%) av tilbakefall.

Transplantat-mot-vert sykdom
Akutt GvHD ble observert hos halvparten av pasientene. Imidlertid var de aller fleste forløpene milde og kun 18% utviklet alvorlig akutt GvHD. 14% utviklet mild eller moderat kronisk GvHD, mens 10% utviklet alvorlig kronisk GvHD.

Diskusjon

Av de 103 pasientene som ble transplantert ved avdeling for blodsykdommer ved Rikshospitalet i 2006-2021 var median overlevelse 20 måneder med estimert 2-årsoverlevelse på 47%. 36% døde av behandlingsrelaterte årsaker. Som forventet var medianoverlevelsen langt bedre for pasienter transplantert i CR1 sammenlignet med senere remisjoner. Beelen et al. (8) beskriver 542 pasienter med Philadelphia kromosom negativ sykdom transplantert i CR1. Her fant man en estimert 5-års overlevelse på 58% og behandlingsrelatert død på 21%. I en dansk populasjonsbasert studie fra 2022 beskriver Gjærde et al. 181 pasienter som gjennomgikk allogen stamcelletransplantasjon for ALL i perioden 2000-2019 (9). Her fant man 5-års overlevelse på 62% og behandlingsrelatert død på 17%. Begge studiene har bedre resultater enn i vårt materiale både for overlevelse og behandlingsrelatert død.

I historiske data fra vår avdeling (1984-2005) var medianoverlevelsen 18 måneder og leukemifri overlevelse etter fem år 35% (10). Sammenlignet med disse tallene finner vi en økt overlevelse, som drives av færre tilbakefall, men reduseres av økt andel behandlingsrelatert død. Reduksjonen i tilbakefall kan til dels forklares av flere transplanterte i CR1 og strengere kriterier for andel blaster i benmargen før transplantasjon.

Den høye andelen behandlingsrelatert død i vårt materiale synes drevet av

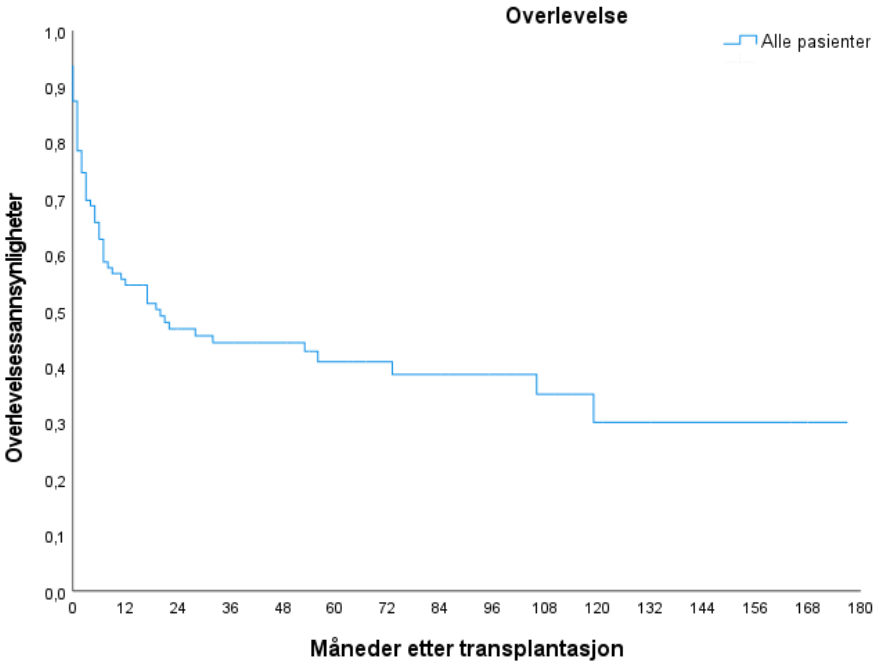


Fig. 1a: Overlevelse for ALL etter allogen stamcelletransplantasjon i tidsrommet 2006-2021 (n=103). Medianoverlevelse var 20 måneder og 2-årsoverlevelse 47%.

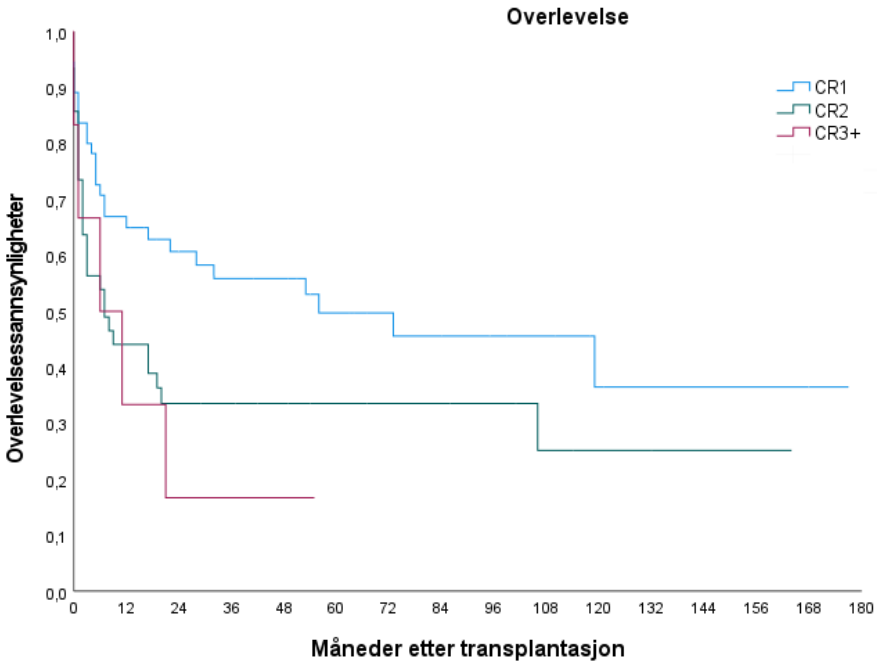


Fig 1b: Overlevelse for transplantasjon i første remisjon (CR1, n=55), i andre remisjon (CR2, n=42): eller i senere remisjon (CR3+, n=6).

Tabell 2. Transplantasjonsindikasjoner i CR1

	Antall	Andel (%)
Philadelphia kromosom positiv	26	47.3
Primært kjemorefraktær sykdom*	12	21.8
MRD+**	9	16.4
Translokasjon (4:11)	2	3.6
Leukocytose ved diagnose***	3	5.5
Pro-T-ALL	2	3.6
Sekundær ALL til annen sykdom	1	1.8

*Kjemorefraktær sykdom: Er definert som utilstrekkelig reduksjon i andel blaster 15 eller 29 dager etter oppstart av første behandling
**MRD+: påvisbar/økende restsykdom ved fastsatte milepæler (d29, d71, d79).
***Leukocytose ved diagnose definert som leukocytter over 30 x109/L for B-ALL eller 100 x109/L for T-ALL

Tabell 3. Behandlingsrelatert død

	1 måned*	12 måneder*	Totalt
	Antall (%**)	Antall (%**)	Antall (%**)
Total	13 (12.6)	33 (32.0)	37 (35.9)
Infeksjoner	4 (9.7)	10 (9.7)	11(10.7)
Venookklusiv sykdom	7 (6.8)	10 (9.7)	11 (10.7)
GvHD	0	3 (2.9)	4 (3.9)
Primær graftsvikt	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Annet	1 (0.9)	10 (9.7)	10 (9.7)

* Tid etter transplantasjon
**Andel av alle pasienter

toksisitet og infeksjoner i relasjon til kondisjoneringen. Kondisjoneringsregimene som i dag benyttes ved avdeling for blodsykdommer OUS avviker i liten grad fra det som angis i internasjonale publikasjoner og forklarer ikke den reduserte overlevelsen i vårt materiale sammenlignet med disse (9, 11).

Vår kohort på 103 pasienter er liten og resultatene må tolkes med forsiktighet. Særlig subgruppeanalyser blir usikre i en liten pasientpopulasjon. Av den grunn er det ikke gjort analyser over snevrere årsperioder.

Konklusjon:
Allogen stamcelletransplantasjon er en viktig behandling for pasienter med ALL og høy risiko for tilbakefall, men er forbundet med relativ høy risiko for behandlingsrelatert død, som er noe høyere i vårt materiale sammenliknet med internasjonale data. Både indikasjonene for stamcelletransplantasjon og valg av forbehandling følger internasjonale anbefalinger og vi har ikke funnet en entydig årsak til dette. De senere årene er det gjort kvalitetsforbedrende tiltak som man tror vil føre til bedre resultater. Foreløpig er observasjonstiden for kort til å vurdere effekten av disse tiltakene.

Referanser

1. Dansk Akut Leukæmi Database Årsrapport 2020 2020 [Available from: https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689_ald_mds_aarsrapport_2020.pdf.
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer Helsedirektoratet: Helsedirektoratet; 2021 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/Maligne%20blodsykdommer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/_/attachment/inline/0ec076b8-71ba-450e-83f3-76919e5ab024:45490c50d4c081bbb13ed61836ee548b48a02577/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging%20av%20maligne%20blodsykdommer.pdf.
3. Årsapport nationelt kvalitetsregister 2021 2021 [Available from: https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/all/rapporter/all-rapport-6-diagnosar-1997-2021.pdf.
4. Pavlu J, Labopin M, Niittyvuopio R, Socie G, Yakoub-Agha I, Wu D, et al. Measurable residual disease at myeloablative allogeneic transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective registry study on 2780 patients from the acute leukemia working party of the EBMT. J Hematol Oncol. 2019;12(1):108.
5. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griskevicius L, Hallbook H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2018;32(3):606-15.
6. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(3):389-401 e1.
7. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. Br J Haematol. 1997;97(4):855-64.
8. Beelen DW, Arnold R, Stelljes M, Alakel N, Brecht A, Bug G, et al. Long-Term Results of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult Ph- Negative High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. Transplant Cell Ther. 2022.
9. Gjaerde LK, Rank CU, Andersen MK, Jakobsen LH, Sengelov H, Olesen G, et al. Improved survival after allogeneic transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults: a Danish population-based study. Leuk Lymphoma. 2022;63(2):416-25.
10. Floisand Y, Brinch L, Dybedal I, Gedde-Dahl T, Heldal D, Holme PA, et al. [Allogeneic stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukaemia]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2008;128(22):2563-6.
11. Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2019;54(6):798-809.

RELVAR ELLIPTA
(flutikasonfuroat/vilanterol)

Inhalator kun for illustrasjon, gjenspeiler ikke faktisk størrelse.

Astmabehandling med Relvar Ellipta

- ✓ **24-timers vedvarende effekt på FEV_1[1]***
- ✓ **Dosering én gang daglig**
- ✓ **En enkel inhalator: Ellipta,** 95 % brukte den riktig etter én demonstrasjon[2,3]

*FEV_1: forsert ekspiratorisk volum i ett sekund

Relvar Ellipta (flutikasonfuroat, vilanterol)
INHALASJONSPULVER *92 µg/22 µg og 184 µg/22 µg i Ellipta*

Indikasjoner:

- ***Astma:*** *92 µg/22 µg og 184 µg/22 µg:* Regelmessig behandling av voksne og unge >12 år, hvor bruk av ICS/LABA er egnet; pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av ICS og bruk av SABA til inhalasjon ved behov og pasienter som allerede er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av både ICS og LABA til inhalasjon.
  Anbefalt dose, Voksne og unge >12 år: 1 inhalasjon 92 µg/22 µg 1 gang daglig. Dersom pasienten ikke oppnår tilstrekkelig kontroll med 92 µg/22 µg, kan dosen økes til 184 µg/22 µg.

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

- Bør ikke brukes i behandling av akutt bronkospasme. Seponeres umiddelbart dersom paradoksal bronkospasme oppstår.
- Brukes med forsiktighet ved alvorlig kardiovaskulær sykdom, hjerterytmeforstyrrelser, tyreotoksikose, ukorrigert hypokalemi og predisponering for lave serumkaliumnivåer

Les preparatomtale for mer informasjon før forskrivning av Relvar Ellipta.
Ved uønskede medisinske hendelser: kontakt GSK på tlf. 22 70 20 00.

Refusjonsberettiget bruk: 92 µg/22 µg: Vedlikeholdsbehandling ved bronkialobstruksjon, i henhold til preparatomtale.
Refusjonskode: ICPC: R95 Kronisk obstruktiv lungesykdom, R96 Astma. ICD: J44 Annen kronisk obstruktiv lungesykdom; J45 Astma
184 µg/22 µg: Vedlikeholdsbehandling ved astma, i henhold til preparatomtale.
Refusjonskode: ICPC: R96 Astma. ICD: J45 Astma
Pris: 92 µg/22 µg 30 doser 382,10 kr, 3x30 doser 1073,90 kr. 184 µg/22 µg 30 doser 481,60 kr; 3x30 doser 1351,90 kr.

Referanser: 1. Bernstein DI, Bateman ED et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25 mcg or 200/25 mcg) or FF (100 mcg) in persistent asthma. J Asthma 2015;52(10):1073-83. 2. Svedsater H, Jacques L, Goldfrad C et al. Ease of use of the ELLIPTA dry powder inhaler: data from three randomised controlled trials in patients with asthma. Prim Care Respir Med 2014; 24:14019. doi: 10.1038/npjpcrm.2014.19. 3. van der Palen J, Thomas M, Chrystyn H et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. Prim Care Respir Med 2016; 26:16079. doi: 10.1038/npjpcrm.2016.79.8.

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen, 0319 Oslo
Telefon 22 70 20 00
gskpro.com/nb-no

RELVAR Ellipta er utviklet i samarbeid med INNOVIVA
©2022 GSK Group of Companies or its licensor.
Trademarks are the property of their respective owners
PM-NO-FFV-ADVT-220002 august 2022

Les mer på www.relvar.no

Akutt myelogen leukemi, intensiv behandling hos eldre

Over halvparten av pasientene med akutt myelogen leukemi er over 60 år gamle og skiller seg fra yngre pasienter med dårligere respons på kjemoterapi og høyere risiko for komplikasjoner på behandling. Pasienter over 70 år ble tidligere ikke ansett å ha nytte av intensiv kjemoterapi og allogen stamcelletransplantasjon, og de fleste fikk kun palliativ behandling. Langtidsoverlevelsen kan bedres ved å justere behandlingen hos eldre.

Tor Henrik Anderson Tvedt, Overlege PhD, Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus.

Tor Henrik Anderson Tvedt

Introduksjon

Akutt myelogen leukemi (AML) er en samlebetegnelse for en gruppe kreftsykdommer karakterisert av ekspansjon av myeloide forstadier som fortrenger normal benmargs-funksjon. AML er forårsaket av genetiske forandringer i hemato-poetisk stamceller og er i dag inndelt i forskjellige undergrupper basert på karakteristiske genetiske avvik, kliniske manifestasjoner eller under-liggende tilstand (1, 2). Rapportert median alder for AML er 65 til 68 år, og insidensen av AML er ca. 2 per 100 000 for personer under 65år og 20 per 100 000 for personer over 65. Med en aldrende befolkning forventer man at median alder vil øke (3).

Man skiller mellom primær AML, der det ikke foreligger noe predis-ponerende faktor, og sekundær AML ved tidligere gjennomgått benmargssykdom, cellegift- og/eller strålebehandling. Vanligste predisponerende tilstand er annen hematologisk sykdom og tidligere behandling for solid tumor. Dette er etterfulgt av behandling for lymfom/hematologiske tilstander eller behandling for en ikke-malign tilstand, eks. multippel sklerose eller systemisk lupus erythematosus (4). Man tror at mellom 5 og 10% av pasientene har en arvelig predis-posisjon for AML (5).

Mens andelen unge pasienter med sekundær AML er lav, øker den betraktelig med økende alder. Økt hyppighet av sekundær AML og ugunstige genetiske forandringer i kreftcellene gjør at langtidsover-levelsen hos pasienter eldre enn 60 år er betydelig lavere enn hos yngre pasienter (6).

Tabell 1: En oversikt over de vanligste genetiske avvikene ved akutt myelogen leukemi og de tilhørende risikogrupper etter ELN 2022 klassifiseringen.

Gunstig risikogruppe
Akutt myelogen leukemi med t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1
Akutt myelogen leukemi med inv(16)(p13.1q22) eller t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11
Akutt myelogen leukemi med mutert NPM1 uten FLT3-ITD mutasjon
Akutt myelogen leukemi med in-frame bZIP CEBPA mutasjon
Intermediær risikogruppe
Akutt myelogen leukemi med t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A
Akutt myelogen leukemi med mutert NPM1 med FLT3-ITD mutasjon
Akutt myelogen leukemi med uten mutert NPM1 med FLT3-ITD mutasjon
Genetisk avvik ikke klassifisert i gunstig eller ugunstig risikogruppe
Ugunstig risikogruppe
Akutt myelogen leukemi med andre KMT2A rearrangeringer
Akutt myelogen leukemi med t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214
Akutt myelogen leukemi med inv(3)(q21.3q26.2) el. t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2; MECOM(EVI1)
Akutt myelogen leukemi med andre MECOM rearrangeringer
Akutt myelogen leukemi med mutert TP53
Akutt myelogen leukemi med –5, del(5q), –7; –17/abn(17p)
Akutt myelogen leukemi med kromosomavvik assosiert med myelodysplasi
Akutt myelogen leukemi med t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1§ ≥ 20%
Kompleks og/eller monosomal karyotype

Risikostratifisering

Målet med risikoklassifisering er å identifisere pasienter som kan kure-res med kjemoterapi alene og hvilke pasienter som trenger allogen stam-celletransplantasjon for å forhindre tilbakefall. Basert på genetiske avvik i kreftcellene, inndeles pasientene i tre risikogrupper: gunstig risikogruppe, intermediær risikogruppe ugunstig risikogruppe (tabell 1).

Av pasientene i gunstig risikogruppe vil 60-70% kureres og har som hovedregel ikke indikasjon for allogen stamcelletransplantasjon. Autolog stamcelletransplantasjon, der pasienten får tilbakeført egne stam-celler, har hos pasienter i gunstig risikogruppe vist å redusere risiko for tilbakefall av leukemi. Mens ca. 30% av unge pasienter har genetiske avvik

som tilsier gunstig risikogruppe, er andelen eldre 5% eller lavere. Årsaken til dette er hyppigere forekomst av sekundær leukemi hos eldre, som er assosiert med ugunstige genetiske avvik.

Flertallet av pasienter i intermediær risikogruppe vil oppnå remisjon med intensiv kjemoterapi, men har stor risiko for tilbakefall. Så lenge det ikke foreligger betydelig komorbiditet, vil pasienter i denne risikogruppen også tilbys allogen stamcelletransplantasjon.

Pasienter i ugunstig risikogruppe har svært stor risiko for tilbakefall og kun et fåtall av pasientene i denne risikogruppen kan oppnå langtidsoverlevelse uten allogen stamcelletransplantasjon. Spesielt pasienter med multiple genetiske avvik og/eller mutasjoner i TP53-genet har alvorlig prognose.

Risikostratifisering er ikke optimal, og en ikke ubetydelig andel av pasienter i gunstig risikogruppe vil oppleve tilbakefall. Andel gjenværende kreftceller etter 2. cellegiftkur, såkalt minimal restsykdom (MRD), har vist seg å være en viktig prognostisk markør. Ved bruk av MRD kan man bedre identifisere pasienter i gunstig risikogruppe med stor risiko for tilbakefall, som dermed kan tilbys allogen stamcelletransplantasjon.

Behandling ved akutt myelogen leukemi

Behandling ved akutt myelogen leukemi kan enten være intensiv, lav-intensiv eller palliativ.

Induksjonsbehandling, intensiv kjemoterapi

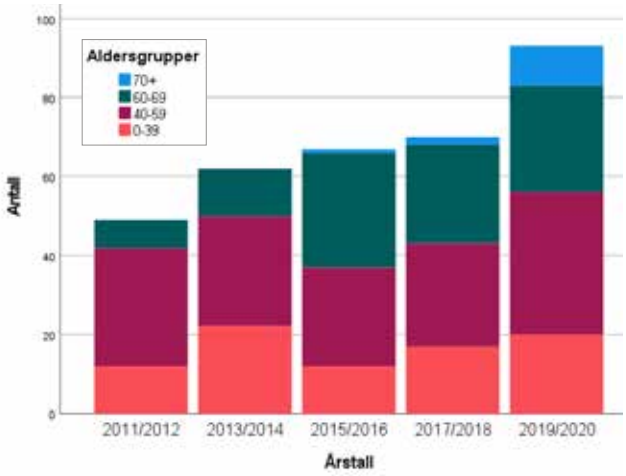
Målet med induksjonsbehandlinger er å oppnå såkalt remisjon, altså normalisering av benmargsfunksjonen med normale morfologiske funn i benmargsutstryk. Ved induksjonsbehandling gis et antracylin (daunoburicin eller idarubicin) sammen med cytarabin. I over 30 år har man forsøkt å forbedre induksjonsbehandlingen med tillegg av et tredje medikament, men så langt har kun sett at dette har gitt gevinst med tillegg av midostaurin hos pasienter med FLT3-ITD eller FLT3-TKD mutasjon.

Kjemoterapi medfører en langvarig aplasiperiode som varer i gjennomsnitt 21 til 28 dager. Nærmest alle pasientene opplever neutropen feber, og behandlingsrelatert mortalitet er i kliniske studier rapportert til 3 til 10%, men er muligens noe høyere utenfor kliniske studier (7). Normalt oppnås remisjon hos ca. 80%. Lavere andel komplette remisjoner sees hos eldre pasienter grunnet høyere forekomst av genetiske avvik assosiert med behandlingsresistens (eks. TP53-mutasjon).

Uten ytterligere behandling vil pasientene som har oppnådd remisjon få tilbakefall. Etter induksjonsbehandlingen tilbys enten en syklus kjemoterapi og autolog stamcelletransplantasjon til pasienter med gunstige genetiske avvik, alternativt to sykluser med kjemoterapi. For pasienter i intermediær og ugunstig risikogrupper tilbys allogen stamcelletransplantasjon

Lav-intensitet og palliativ behandling

Behandling med azacitidine er karakterisert som lav-intensiv og er bedre tolerert enn intensiv kjemoterapi, men remisjon oppnås imidlertid kun hos ca. 20%. Med tillegg av venetoclax til azacitidine oppnås remisjon hos 35 til 40%. Begge disse alternativene er alene kun palliativ behandling, og nesten alle pasienter med respons får tilbakefall innen ett til to år. Men siden noen pasienter vil oppnå remisjon kan man tenke seg at behandlingen er et alternativ til intensiv kjemoterapi hos pasienter der man initialt er usikre på toleranse for intensiv kjemoterapi. Ved god toleranse vil man hos noen senere kunne tilby mer intensiv behandling og/eller stamcelletransplantasjon. Denne tilnærmingen er ikke direkte sammenlignet i studier, men i en retrospektiv studie der pasienter som fikk azacitidine/ venetoclax var eldre og med høyere andel ugunstige markører, var effekten sammenlignbar med intensiv kjemoterapi med samme risiko for død av behandlingen (8). Det er antagelig flere feilkilder i denne analysen og dataene er preliminære, men studier som sammenligner intensiv behandling med azacitidine/ venetoclax hos eldre pasienter pågår.



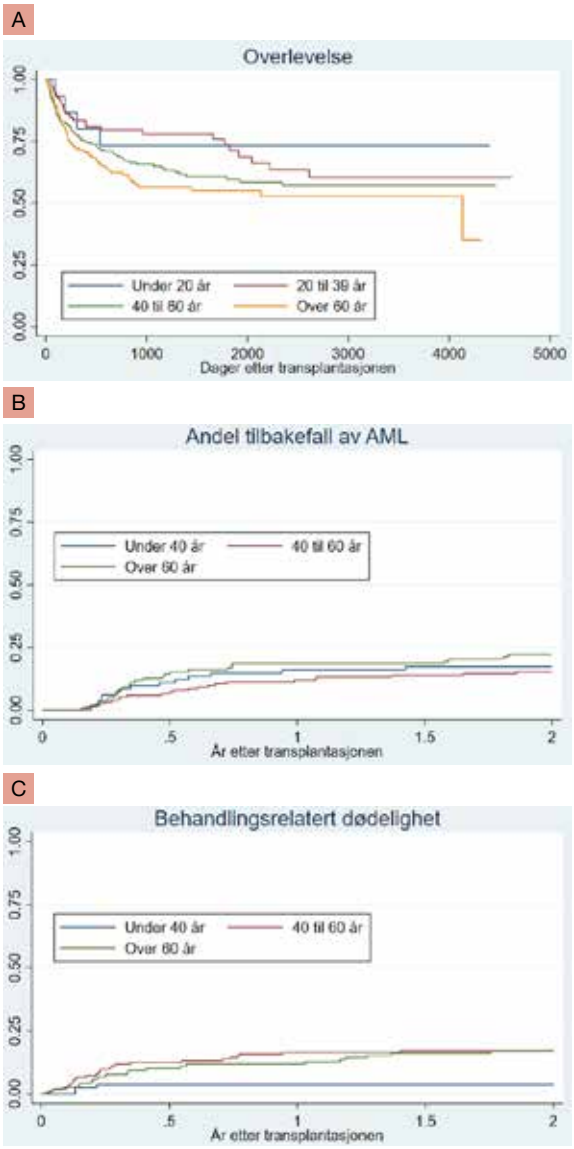
Figur 1: Antall og alder på pasienter som er transplantert for akutt myelogen leukemi ved Oslo universitetssykehus fra 2011 til 2020.

Azacitidine alene eller azacitidine kombinert med venetoclax er vist å forlenge overlevelse og tilbys pasienter som del av palliativ behandling. Andre behandlingsalternativer er lavdosert cytarabin, mercaptopurine og hydroxyurea for å kontrollere hyperleukocytose.

Er eldre tjent med intensiv kjemoterapi

Hos unge friske er risiko for behandlingsrelatert dødelighet ved intensiv kjemoterapi 3 til 5%, men dette øker betraktelig med alderen (7). Siden eldre hyppigere har ugunstig genetisk risikoprofil med større risiko for tilbakefall mens det samtidig var antatt uakseptabel risiko for alvorlige komplikasjoner, var man tidligere usikre på om eldre pasienter var tjent med intensiv kjemoterapi og/ eller allogen stamcelletransplantasjon. Tidligere var man varsom med å tilrå intensiv behandling ved alder over 65 år og det var strenge kriterier for allogen stamcelletransplantasjon, den eneste behandlingen som sikrer langtidsoverlevelse hos pasienter i intermediær og ugunstig risikogruppe Ved etablering av allogen stamcelletransplantasjon i 1985 var øvre aldersgrense 40 år, mens implementering av redusert forbehandling gjorde at aldersgrensen økte til 60 år på starten av 2000-tallet (9). Fra 2010 tilbys flere pasienter over 70 år transplantasjon.

Fra 2009 til 2011 ble en rekke studier publisert fra det svenske AML-registeret om effekt av intensiv kjemoterapi hos eldre pasienter



Figur 2: Overlevelse (A) , behandlingsrelatert dødelighet (B) og andel med tilbakefall (C) for pasienter transplantert for akutt myelogen leukemi ved Oslo Universitetssykehus fra 2011 til 2020

(10, 11). Mens overlevelsen hos eldre pasienter var betydelig dårligere enn hos yngre, kunne man oppnå langtidsoverlevelse på 20 til 40% hos eldre. Eldre pasienter med betydelig komorbiditet og/eller en genetisk risikoprofil med stor risiko for tilbakefall, vil få redusert livskvalitet og livslengde av intensiv kjemoterapi og vil ikke være tjent med denne typen behandling.

Hvordan vurdere om eldre pasienter tåler intensiv kjemoterapi

Selv om flere andre studier også har vist at eldre kan ha nytte av intensiv kjemoterapi, er en viktig forutsetning god utvelgelse av pasienter (12). Hovedutfordringen i dag er at det ikke finnes noen konsensuskriterier som godt predikerer hvilke pasienter som er tjent med intensiv behandling/ allogen stamcelletransplantasjon. Et problem er at svar på genetiske analyser ofte ikke foreligger ved diagnosetidspunktet og at behandlingen må startes grunnet truende organfunksjon.

Flere studier har vist at geriatrisk utredning kan predikere risiko for behandlingsrelatert dødelighet (13, 14). Imidlertid vil noen pasienter ved diagnose være preget av komplikasjoner til AML, og det kan være vanskelig å si klart om noe er reverserbart. Det er gjort flere forsøk på å etablere kriterier for utvelgelse av pasienter som er tjent med intensiv kjemoterapi. Tidligere konsensusanbefalinger (Ferrara kriterier) er ekskluderende faktorer som alder over 75 år, redusert lungefunksjon med DLCOc under 65% og FEV1% under 65%, EF under 50%, funksjonsstatus ECOG 3 eller 4, aktiv infeksjon uten respons på antibiotika, eller kognitiv svikt (15). Problemet med disse kriteriene er at de i praksis er vanskelige å benytte siden de i liten grad tar hensyn til at redusert organfunksjon kan være reversibel ved behandling som infeksjon og tumorlyse. Generelt oppfattes hjertesvikt med venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon under 40 %, redusert lungefunksjon med DLCO under 40 % og FEV1 <40 %, kreatin-clearance <30 mL/min og levercirrhose som kontraindikasjoner for transplantasjon (16).

Resultater ved allogen stamcelletransplantasjon vil reflektere pasienter som er tilbudt intensiv kjemoterapi. Mens det ved Oslo Universitetssykehus totalt ble utført 22 transplantasjoner for AML i 2011, hadde dette økt til 63 i 2020. Kun et fåtall av pasientene var over 60 år i 2011, men andelen har økt betraktelig etter 2015 (figur 1). Eldre pasienter får også i større grad doseredusert behandling, for å unngå uttalt toksisitet. Dette medfører lett økt risiko for residiv og noe redusert langtidsoverlevelse, men behandlingsrelatert dødelighet er som hos de yngre.

Konklusjon:

AML er en heterogen gruppe sykdommer der over halvparten av pasientene er eldre enn 60 år. Eldre skiller seg vesentlig fra yngre pasienter ved at de har høyere andel komorbiditet og høyere risiko for kjemoresistens og residiv. Ved nøye utvelgelse av pasienter kan man også hos eldre pasienter oppnå langtidsoverlevelse. Gjeldende kriterier for hvilke pasienter som er tjent med intensiv behandling er ikke optimale.

Referanser

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-19.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-28.
3. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. Blood Rev. 2019;36:70-87.
4. Fianchi L, Pagano L, Piciocchi A, Candoni A, Gaidano G, Breccia M, et al. Characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms: Report from the Italian network on secondary leukemias. Am J Hematol. 2015;90(5):E80-5.
5. Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, Stray-Pedersen A, Friis LS, Dybedal I, et al. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. Hemasphere. 2019;3(6):e321.
6. Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. Blood Adv. 2020;4(15):3528-49.
7. Lowenberg B, Pabst T, Maertens J, Gradowska P, Biemond BJ, Spertini O, et al. Addition of lenalidomide to intensive treatment in younger and middle-aged adults with newly diagnosed AML: the HOVON-SAKK-132 trial. Blood Adv. 2021;5(4):1110-21.
8. Cherry EM, Abbott D, Amaya M, McMahon C, Schwartz M, Rosser J, et al. Venetoclax and azacitidine compared with induction chemotherapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2021;5(24):5565-73.
9. Husoy MA, Brinch L, Tjonnfjord GE, Gedde-Dahl T, Jr., Heldal D, Holme PA, et al. [Allogeneic stem-cell transplantation in adults 1985-2012: results and development]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2014;134(16):1569-75.
10. Juliusson G. Older patients with acute myeloid leukemia benefit from intensive chemotherapy: an update from the Swedish Acute Leukemia Registry. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011;11 Suppl 1:S54-9.
11. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood. 2009;113(18):4179-87.
12. Ossenkoppele G, Lowenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. Blood. 2015;125(5):767-74.
13. Min GJ, Cho BS, Park SS, Park S, Jeon YW, Shin SH, et al. Geriatric assessment predicts nonfatal toxicities and survival for intensively treated older adults with AML. Blood. 2022;139(11):1646-58.
14. Klepin HD. Toward consensus on geriatric assessment in AML. Blood. 2022;139(11):1605-6.
15. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F, et al. Consensus-based definition of unfitness to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. Leukemia. 2013;27(5):997-9.
16. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT Handbook : Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2019.

TRELEGY ELLIPTA
flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol

Molekylene og inhalator har betydning[1-7]

- ✓ **Vedvarende 24-timers effekt på lungefunksjon[8,9]**
- ✓ **Den eneste kols trippelbehandlingen som doseres kun én gang daglig[1,10,11]**
- ✓ **Over 99 % av kolspasienter i kliniske studier og klinisk praksis* hadde tilstrekkelig inspirasjonskraft til å bruke Ellipta[12]**

Fiktive molekyler, kun for illustrasjon

*Fase IV, replisert, 12-ukers, randomisert, dobbeltblind studie (207608/207609, NCT03478683/NCT03478696) evaluerte flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol via ELLIPTA DPI versus budesonid/formoterol+tiotropium hos kols-pasienter. Denne post hoc-analysen vurderte spirometrisk PIF-fordeling ved screening og forholdet mellom PIF- og lungefunksjonsutfall i den samlede 207608/207609-populasjonen. Spirometriske PIF-fordelinger i en real-world populasjon av kols-pasienter ble evaluert ved retrospektiv analyse av Kaiser Permanente Northwest (KPNW)-databasen for å vurdere likheter mellom kliniske studier og populasjoner fra klinisk praksis.

Pasientfordeling etter grad av obstruksjon	207608/207609 (ITT populasjon; N=1460)	RWE KPNW (N=3282)
Gold grade n(%)		
1 (FEV1 >80%)	0 (0)	516 (16)
2(FEV1 50–<80%)	313 (22)	1431 (44)
3 (FEV1 30–<50%)	902 (62)	514 (16)
4 (FEV1 <30%)	240 (16)	74 (2)

Trelegy Ellipta én gang daglig er indisert for vedlikeholdsbehandling hos voksne med moderat til alvorlig kols som ikke er tilstrekkelig behandlet med en kombinasjon av ICS/LABA eller LAMA/LABA.

Økt forekomst av pneumoni er sett hos kolspasienter som bruker inhalasjonssteroider, inkludert Trelegy Ellipta. Brukes med forsiktighet ved trangvinkelglaukom, urinretensjon og ustabil eller livstruende kardiovaskulær sykdom. Seponeres umiddelbart dersom paradoksal bronkospasme oppstår. Les preparatomtalen før forskrivning av Trelegy Ellipta. Ved uønskede medisinske hendelser, kontakt GSK på tlf 22 70 20 00.

Pris: 92 µg flutikasonfuroat/55 µg umeklidinium/22 µg vilanterol i Ellipta 30 doser (inhalator) 702,10 kr, 3 × 30 doser (inhalator) 1971,20 kr.
Refusjonsberettiget bruk: Vedlikeholdsbehandling ved kols, i henhold til preparatomtale.
Refusjonskode: ICPC: R95 Kronisk obstruktiv lungesykdom. ICD: J44 Annen kronisk obstruktiv lungesykdom.

Referanser:
1. Trelegy SPC, avsnitt 4.2, 29.11.2021 **2.** Kempsford R, et al. Vilanterol trifernatate, a novel inhaled long acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD; Pulmonary pharmacology & therapeutics 2013; 26:256-64. **3.** Lipson DA, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.Am J Respir Crit Care Med 2017; 196:438-446. **4.** Lipson DA, et al. Once-Daily Single Inhaler Triple versus Dual Therapy in patients with COPD. N Engl J Med 2018; 378:1671-1680. **5.** van der Palen J, et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. NPJ Prim Care Respir Med 2016;26:16079. **6.** Svedsater H, et al. Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA™ dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. BMC Pulm Med. 2013 Dec 7;13:72. **7.** Riley JH, et al. Correct usage, ease of use, and preference of two dry powder inhalers in patients with COPD: analysis of five phase III, randomized trials. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Aug 16;11:1873-80. **8.** Trelegy pakningsvedlegg pkt. 3 https://www.felleskatalogen.no/medisin/pasienter/piltrelegy-elliptaglaxosmithkline-644050. **9.** Lipson DA. Birk R, Brealey N, Zhu C-Q. 24-Hour Serial Spirometric Assessment of Once-Daily Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol Versus TwiceDaily Budesonide/Formoterol in Patients with COPD: Analysis of the FULFIL Study. Adv Ther. 2020;37:4894-4909 **10.** Trimbow SPC, avsnitt 4.2, 24.03.2022 **11.** Trixeo Aerosphere SPC, avsnitt 2.2, 19.05.2022. **12.** Anderson M et al. Peak Inspiratory Flow Rate in COPD: An Analysis of Clinical Trial and Real-World Data. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021; 16: 933–943.

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen, 0319 Oslo
Telefon 22 70 20 00
gskpro.com/nb-no

TRELEGY Ellipta er utviklet i samarbeid med INNOVIVA
©2022 GSK Group of Companies or its licensor.
Trademarks are the aproperty of their respective owners
PM-NO-FVU-ADVT-220002 september 2022

Infeksjoner etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon

Pasienter som gjennomgår allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon har kompleks immunsvikt med risiko for en mengde ulike infeksjoner. Antiinfektiv profylakse har en viktig rolle, men infeksjonskomplikasjoner bidrar likevel til betydelig mortalitet, morbiditet og helsekostnader for pasientgruppen. Denne artikkelen gir en oversikt over de viktigste infeksjonene og oppfølging etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

Anders Eivind Myhre, Overlege, PhD. Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus

Anders Eivind Myhre

Immunologien er dynamisk

Ved allogen stamcelletransplantasjon mister pasienten all tidligere opparbeidet immunitet. Den kombinerte immunsvikten består av barrierebrudd (mukositt, sentralvenøs tilgang), agranulocytose, hypogammaglobulinemi, redusert antall og funksjon av T-celler samt immunhemmende medikamenter, som alle bidrar til økt infeksjonsrisiko. Mens pasienter transplantert med et solid organ vil trenge livslang immunsuppresjon, er målet etter allogen stamcelletransplantasjon å utvikle immunologisk toleranse og å fase ut all immunhemmende behandling etter tre til seks måneder. En stor andel av pasientene vil oppleve tilstrekkelig immunrekonstitusjon to til tre år etter transplantasjonen, men en ikke ubetydelig andel vil kun oppnå en delvis immunrekonstitusjon eller utvikle transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) med behov for langvarig immunhemmende behandling. Disse pasientene har betydelig økt risiko for opportunistiske infeksjoner og vil trenge regelmessig oppfølging i både primær- og spesialisthelsetjenesten.

Immunitet overføres til en viss grad fra donor til pasient ved at B- og T-hukommelseceller følger med under infusjonen av stamceller. Umiddelbart etter transplantasjonen vil donors immunceller være få og hemmet av immunsuppressiva, men vil over tid kunne ekspandere og gi tilstrekkelig immunitet, selv i fravær av reinfeksjon. Det er derfor en fordel å bruke en donor med kjent immunitet mot cytomegalovirus (CMV) og Epstein-Barr-virus (EBV) til en pasient som tidligere er smittet av disse virusene.

I hvilken grad T-cellene har mulighet til å ekspandere er avhengig av forskjellige faktorer, blant annet stamcellekilde (perifert blod, navlestreng, benmarg) og om T-celler er fjernet fra stamcelleproduktet eller sirkulasjonen for å forebygge GvHD. Pasienten kan utdanne nye T-celler, men voksne pasienter har redusert tymusfunksjon og har derfor begrenset kapasitet for dette.

Immunsvikt og immunrekonstitusjon etter allogen stamcelletransplantasjon er en dynamisk tilstand, der utfordringer er avhengig av tid fra transplantasjonen, men også påvirkes i stor grad av tidligere behandling. Figur 1 skisserer typisk endring i leukocyttall i løpet av de første to årene etter transplantasjonen, og figur 2 viser hvordan infeksjonsrisikoen endrer seg over tid.

Isolasjon og smitteverntiltak

Det har vært utbredt praksis med isolering i overtrykksventilerte rom med spesiell luftfiltrering den første måneden, strenge kostrestriksjoner og regler for kjæledyr, barnehagebarn og sosial omgang. Evidensen for disse nokså inngripende tiltakene er sparsom, og de kan ha betydelig konsekvens for livskvalitet og evne til rekonvalesens (1). De senere år er isolasjonspraksisen løsnet opp, og i dag er basale hygieneprosedyrer og god opplæring av personell det viktigste tiltaket for de fleste pasientene, mens mer inngripende prosedyrer spares til de mest sårbare pasientene.

Bakterieinfeksjoner

Risiko for bakterielle infeksjoner er størst de første tre-fire ukene etter transplantasjonen grunnet mukositt og agranulocytose forårsaket av kjemoterapi og/eller stråleterapi. Majoriteten av pasienter har i denne perioden feber. Oppvekst i blodkulturer sees i et mindretall av pasientene. De vanligste funn er gram-negative staver og enterokokker fra kolon, viridans-gruppe streptokokker fra munnhule og hvite stafylokokker fra hud og venøse katetre (2). Antibakteriell profylakse med et bredspektret fluorokinolon er utbredt internasjonalt, men det er ikke tradisjon for dette i Norge grunnet en velbegrunnet frykt for resistensutvikling. Kapittelet om behandling av febril nøytropeni i Helsedirektoratets retningslinjer for bruk av antibiotika i sykehus ble oppdatert i 2021. Penicillin/gentamicin er fortsatt standard behandling (3) også for pasienter som gjennomgår allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

Infeksjoner forårsaket av kapselkledde bakterier som *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* sees senere i forløpet hovedsakelig hos pasienter med vedvarende hypogammaglobulinemi (figur 2). Ved residiverende infeksjoner med kapselkledde bakterier eller dokumentert hypogammaglobulinemi anbefales immunglobulin-substitusjon.

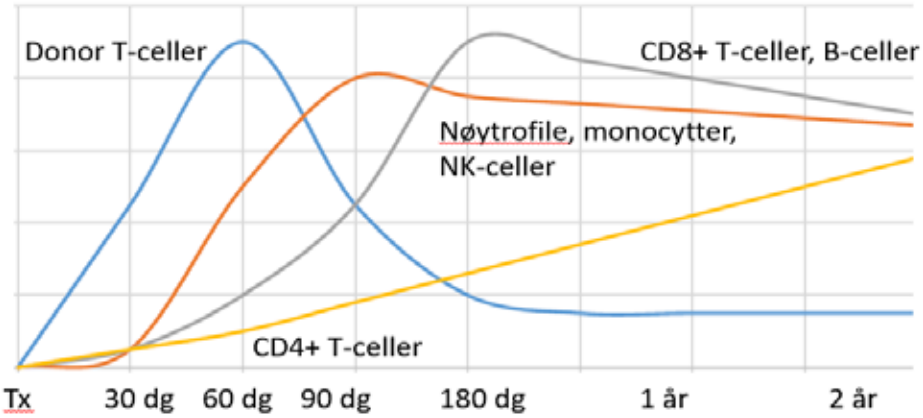
Invasive soppinfeksjon

Insidensen av invasive soppinfeksjoner etter allogen stamcelletransplantasjon er høy, og har vært gjennomsnittlig 20% ved Oslo universitetssykehus de siste ti årene (4). Varigheten av agranulocytose og bruk av systemiske kortikosteroider er de viktigste risikofaktorene (5). Risikoen er størst den første måneden etter transplantasjon, men også senere i forløpet hos pasienter med GvHD. Gjærsopp, hovedsakelig Candida albicans er dominerende agens, mens andel muggsoppinfeksjoner er økende og nærmer seg halvparten av infeksjonene. Aspergillus sp. (oftest A. fumigatus) er det vanligste muggsoppagens, men andre muggsoppinfeksjoner, blant annet mucormykose, er økende (4). Mucormykose responderer dårlig på antimykotisk behandling, og det kreves ofte omfattende kirurgi for å få infeksjonskontroll. Den totale insidensen for invasive soppinfeksjoner ser ut til å være noe fallende, antageligvis fordi alle pasienter mottar profylakse med et triazol (flukonazol eller posakonazol). Overlevelsen ved etablert infeksjon er blitt bedre, og bedret diagnostikk og behandling bidrar trolig til dette.

Pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jirovecii* (PCP) forekommer oftest senere i forløpet (ofte seks måneder til to år etter transplantasjonen), i tilfeller hvor pasienten enda ikke har oppnådd tilstrekkelig T-cellefunksjon. Profylakse med trimetoprim/sulfametoksazol gis fra stabil benmargsfunksjon, vanligvis fire til seks uker etter transplantasjonen, til pasientene har avsluttet systemisk immunsuppresjon og CD4-tall er over 200 x10^6/L, som regel minst seks måneder etter transplantasjonen. Dapson, pentamidin-inhalasjoner eller atovakvon kan benyttes ved dårlig benmargsfunksjon eller intoleranse for trimetoprim/sulfametoksazol (6).

Virusinfeksjoner

Reaktivering av herpesvirus er en viktig komplikasjon ved stamcelletransplantasjon. Lymfopeni og immunhemmende medikamenter er de viktigste risikofaktorene og kan vedvare i flere år. Før rutineprofylakse ble innført var disseminerte infeksjoner med herpes simplex- (HSV) eller varicella zoster-virus (VZV)



Figur 1. Tidsforløp for utviklingen av leukocyttall etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

vanlige problem, men forekommer nå sjeldent (7). Profylakse med aciklovir eller valaciklovir anbefales i minst ett år etter transplantasjonen for alle som er seropositive for varicella zoster, noe svært få voksne pasienter ikke er. Noen pasienter vil etter seponering oppleve tilbakevendende HSV-reaktivering og vil dermed trenge profylaktisk behandling på ubestemt tid, mens VZV-reaktiveringer oftest skjer bare én gang.

I underkant av 70% av voksne norske pasienter er seropositive for CMV, og halvparten vil oppleve CMV-reaktivering i løpet av de fire første månedene (4) etter transplantasjonen. Organaffeksjon, spesielt pneumoni, kolitt og retinitt, forhindres i stor grad ved å systematisk monitorere viremi og sette inn behandling før klinisk sykdom oppstår (preemptiv behandling) (8). CMV-DNA i plasma analyseres minst én gang i uken når enten pasient eller donor er CMV-seropositive. Ved påvist viremi startes ganciklovir/valganciklovir eller foskarnet, men behandlingen er forbundet med betydelige bivirkninger, spesielt tidlig etter transplantasjonen. Profylakse med letermovir kan forhindre tidlig reaktivering og har vist overlevelsesgevinst i en stor klinisk studie (9).

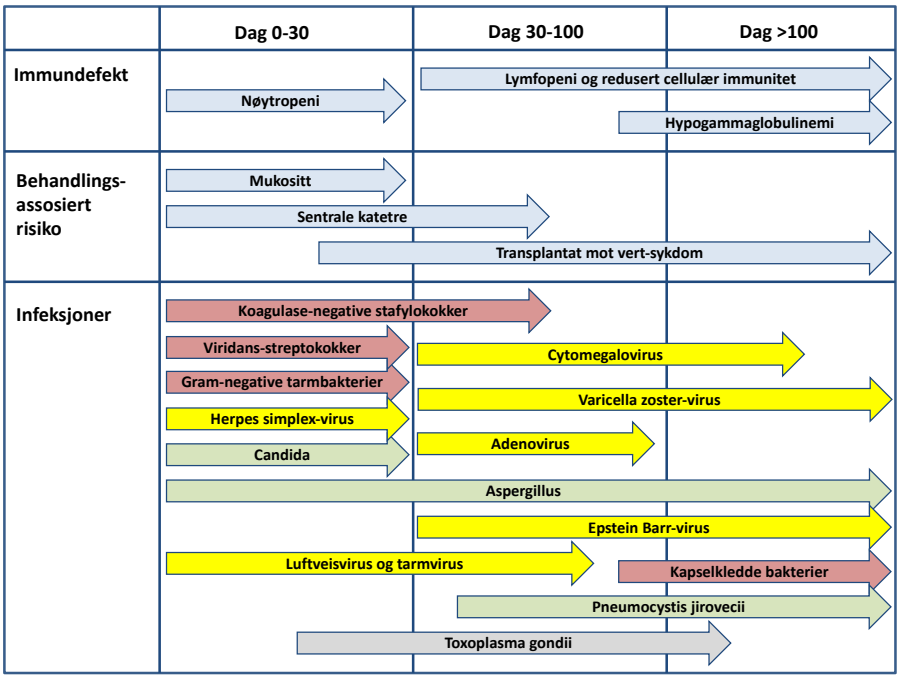
EBV-reaktivering var tidligere sjelden, men forekomsten har økt betydelig etter at flere pasienter nå behandles med antitymocytt immunglobulin (T-celledeplesjon) for å forebygge GvHD. EBV kan både forårsake et hyperinflammatorisk syndrom og post-transplantasjons lymfoproliferativ sykdom. Monitorering av EBV-viremi og preemptive tiltak kan redusere risikoen for alvorlig forløp. Tiltakene er reduksjon av immunhemmende behandling og eventuelt B-celledepleterende behandling (CD20-antistoff, rituksimab) (10).

Reaktivering av polyomavirus (først og fremst BK-virus, sjelden JC-virus) og humant herpesvirus-6 kan gi hemorragisk cystitt (BKV) og encefalitt (JCV, HHV6). Effektive strategier for profylakse eller preemptiv behandling finnes ikke (7). Viktigste tiltak for å forhindre disse infeksjonene er å unngå unødvendig langvarig og intensiv immunhemmende behandling.

Adenovirus-infeksjon forekommer relativt hyppig hos barn, sjeldnere hos voksne, gir oftest kolitt, er som regel forårsaket av nysmitte, men kan også reaktiveres fra bærertilstand (7).

Reaktivering fra bærertilstand av viral hepatitt, hovedsakelig hepatitt B, er en relevant problemstilling, men sees heldigvis sjelden ved bruk av profylakse med entekavir eller tenofovir (11).

Infeksjoner med vanlige luftveisvirus forekommer hyppig hos transplanterte, som i befolkningen ellers. I de aller fleste tilfellene er forløpene milde, men alvorlige infeksjoner med influensavirus, parainfluensavirus, RS-virus, metapneumovirus, koronavirus med flere forekommer. Risikoen for alvorlig forløp og død av Covid-19-infeksjon er rapportert å være betydelig forhøyet (12), men smittebølgen med omikron-varianten som rammet pasienter i Norge vinteren og våren 2022 ga i hovedsak mild sykdom.



Figur 2.

Andre

Rundt 10% av befolkningen har latent infeksjon med parasitten *Toxoplasma gondii* som kan gi reaktiveringer med encefalitt og pneumonitt, nesten alltid i løpet av de første tre til seks månedene etter transplantasjonen. En sjelden gang sees også primærinfeksjon etter inntak av utilstrekkelig varmebehandlet kjøtt. Profylakse med trimetoprim/sulfametoksazol mot PCP gir også effektiv beskyttelse mot toksoplasmose, og reaktivering sees hovedsakelig hos pasienter som får alternativ eller ingen PCP profylakse (13).

Vaksinasjon

Etter hematopoietisk stamcelletransplantasjon bør pasienten for alle praktiske formål oppfattes som uvaksinert. Vaksinasjonsprogrammet er av stor nytte for pasienten, siden det finnes trygge og effektive vaksiner mot blant annet pneumokokker, influensa og hepatitt B (14).

Revaksinasjon mot difteri, stivkrampe, kikhoste, poliomyelitt, og *Haemophilus influenzae serotype B* anbefales fra seks måneder etter transplantasjonen. Revaksinasjon med Covid-19-vaksine startes tre måneder etter transplantasjonen, og revaksinering med totalt fire doser anbefales.

Grunnet økt risiko for systemisk pneumokokksykdom anbefales tre doser pneumokokk konjugatvaksine fra tre måneder etter transplantasjonen. Hos pasienter med GvHD anbefales ytterligere en dose konjugatvaksine 12 måneder etter transplantasjonen, mens polysakkarid-vaksine anbefales til andre. Årlig influensavaksine anbefales med start fra fire måneder etter transplantasjonen.

Levende vaksiner er som hovedregel kontraindisert, men kan tilbys pasienter som to år etter transplantasjonen ikke har GvHD eller bruker immunsuppresjon. Varicellavaksine (Varivax eller Varilrix) er aktuelt til pasienter som ikke har gjennomgått vannkopper eller ikke har antistoffer mot varicella zoster virus. Zostavax skal ikke brukes, mens sikkerhet og effekt av den rekombinante zoster-vaksinen (Shingrix) foreløpig ikke er godt nok dokumentert i denne pasientgruppen. Vaksine mot meslinger (MMR) er aktuelt hos pasienter som ikke har antistoffer mot morbillivirus,

Folkehelseinstituttets vaksinasjonsveileder er oppdatert i 2022 for immunsvikt, inkludert stamcelletransplantasjon (15). Vaksinasjonene utføres i primærhelsetjenesten. Anbefalte vaksiner er refundert via blåreseptordningen §4. Unge kvinner vil miste beskyttelse mot humant papillomavirus (HPV) og kan ha nytte av ny HPV vaksinering. Inntil videre er dessverre kostnader for revaksinering med HPV-vaksine ikke dekket av noen refusjonsordninger.

Konklusjon

Infeksjoner er, sammen med GvHD, den hyppigste årsaken til behandlingsrelaterte komplikasjoner og dødsfall hos pasienter etter allogen stamcelletransplantasjon. Identifikasjon av risikopasienter, riktig bruk av medikamentell profylakse, monitorering av relevante agens, rask og omfattende utredning, bred empirisk behandling og innsmalning etter påvist infeksjon, er alle sentrale elementer i en vellykket stamcelletransplantasjon. Økende forekomst av resistente bakterier og sopp er en vesentlig utfordring, både i dag og for fremtiden. Vaksinering etter transplantasjon er viktig for å forhindre allmennfarlige smittsomme sykdommer.

Referanser:

1. Mikulska M. Infection Control and Isolation Procedures. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al., editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham (CH): Springer. Copyright 2019, EBMT and the Author(s). 2019: 189-95.
2. Mikulska M. Neutropenic Fever. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al., editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham (CH): Springer. Copyright 2019, EBMT and the Author(s). 2019: 259-64.
3. Antibiotika i sykehus - Nasjonal faglig retningslinje: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/febril-noytropeni.
4. Kvalitetsregister Allo-tx. Oslo universitetssykehus.
5. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017; 102: 433-44.
6. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2397-404.
7. Ljungman P, Styczynski J, Einsele H. Viral Infections. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al., editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham (CH): Springer. Copyright 2019, EBMT and the Author(s). 2019: 281-90.
8. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis 2019; 19: e260-e72.
9. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med 2017; 377: 2433-44.
10. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. Haematologica 2016; 101: 803-11.
11. Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). Lancet Infect Dis 2016; 16: 606-17.
12. Sharma A, Bhatt NS, St Martin A, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. Lancet Haematol 2021; 8: e185-e93.
13. Martino R. Other Life-Threatening Infections. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al., editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham (CH): Springer. Copyright 2019, EBMT and the Author(s). 2019: 291-9.
14. de la Cámara R. Vaccinations. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al., editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham (CH): Springer. Copyright 2019, EBMT and the Author(s). 2019: 207-19.
15. Vaksinasjon ved immunsvikt: https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksinasjon-ved-sykdom/vaksinasjon-ved-medfodt-immunsvikt/?term=&h=1#stamcelletransplantasjon-inkludert-hmas.

Hizentra®

Humant normalt immunglobulin (SCIg) 20 % oppløsning

Sekundær immunsvikt (SID) er et økende problem og anslås å være 30 ganger vanligere enn primære immunsviktsykdommer.[1]

Hovedproblemet for pasienter med ubehandlet SID og PID er infeksjoner som følge av nedsatt immunrespons og hypogammaglobulinemi.[2]

Hizentra (Humant normalt immunglobulin (SCIg 20%)) er nå indisert som substitusjonsterapi for voksne, barn og ungdom (0-18 år) ved: Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter med alvorlige og tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF, proven specific antibody failure)* eller et serum IgG-nivå på <4 g/liter.

- **20 % SCIg** med høy infusjons-hastighet og jevnt plasmanivå uavhengig av doseringsintervall[3]
- **Stabilisert med prolin** Kan oppbevares i **rom-temperatur** (30 måneder)
- **Fleksibel dosering og administrering** gir en pasientilpasset behandling
- Det **første og i dag eneste** subkutane immunglobulinproduktet med indikasjon **kronisk inflammatorisk polynevropati (CIDP)**[4]
- Skal ikke gis intravasukulært og ikke brukes ved **hyperprolinemi type I eller II**.

Hizentra® (normalt, humant immunglobulin) 200 mg/ml, injeksjonsvæske, oppløsning. Til subkutan bruk.

Indikasjon: Substitusjonsterapi for voksne, barn og ungdom (0-18 år) ved: Primær immunsviktsyndrom med nedsatt antistoffproduksjon. Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter med alvorlige og tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF) eller et serum IgG-nivå på <4 g/liter. Immunmodulerende terapi hos voksne, barn og ungdom (0-18 år): Behandling av pasienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati (CIDP) som vedlikeholdsterapi etter stabilisering med IVIg.

Dosering: Behandling skal startes og overvåkes av lege med erfaring fra behandling av immunsvikt/CIDP med SCIg. Substitusjonsterapi: Individuell, avhengig av klinisk respons og serum IgG-nivå. Veiledende dosering: Doseringsregimet bør gi et bunnivå for IgG (målt før neste infusjon) på minst 6 g/lite eller innenfor normalt referanseområde for populasjonens alder. Immunmodulerende terapi ved CIDP: Anbefalt dose er 0,2-0,4 g/kg s.c. pr. uke, gitt 1-2 ganger i 1-2 påfølgende dager. Dosen justeres ut fra klinisk respons til maks. 0,4 g/kg pr. uke. For veiledende doseringsregimer for begge indikasjoner se SPC pkt. 4.2. **Pakninger og pris (AUP):** 5 ml (hetteglass): kr 820,00. 10 ml (hetteglass): kr 1603,80. 10x10 ml (hetteglass): 15711,40. 20 ml (hetteglass): 3171,30. 50 ml (hetteglass): 7873,80. Reseptgruppe C. Refusjon H.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene eller ved hyperprolinemi type I eller II. Skal ikke gis intravaskulært. **Forsiktighetsregler:** Pasienter skal overvåkes nøye og observeres med tanke på bivirkninger gjennom hele infusjonsperioden. Kan i sjeldne tilfeller føre til plutselig blodtrykksfall og i isolerte tilfeller, anafylaktisk sjokk, selv når pasienten ikke har vist tegn til overfølsomhet ved tidligere administrering. Spesiell forsiktighet utvises hos pasienter med anti-IgA-antistoffer. Forsiktighet utvises hos pasienter med risikofaktorer for trombotiske hendelser. **Sammendrag av bivirkningsprofil:** Bivirkninger som frysninger, hodepine, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderat ryggsmerte kan forekomme, samt lokale reaksjoner på infusjonsstedet. For utfyllende informasjon om dosering, kontraindikasjoner, advarsler og forsiktighetsregler, interaksjoner og bivirkninger se Hizentra SPC, godkjent av EMA/SLV 11/2021.

*PSAF = manglende evne til å oppnå minst en fordobling i IgG-antistofftiter etter antigenvaksiner med pneumokokkpolysakkarid og polypeptid.

1. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: Causes, diagnosis, and management. Front Immunol. 2019;10:33. doi: 10.3389/fimmu.2019.00033.
2. Hilal T, Gea-Banacloche JC, Leis JF. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. Blood reviews 2018;32:387–99.
3. Sidhu J, et al. Enhancing Patient Flexibility of Subcutaneous Immunoglobulin G Dosing: Pharmacokinetic Outcomes of Various Maintenance and Loading Regimens in the Treatment of Primary Immunodeficiency.Biol Ther 2014;4:41–55.
4. www.felleskatalogen.no

CSL Behring

Nordisk hovedkontor: CSL Behring AB | Box 712 | SE-182 17 Danderyd | Tel: +46 8 544 966 70 | Fax: +46 8 622 68 38 | Mail: info@cslbehring.se | www.cslbehring.no
Kontaktadresse i Norge: | Postboks 80 | NO-3166 Tolvsrød | Tel: +47 941 99 939

SWE-HIZ-0093

Hjemmesykehus for stamcelletransplanterte

Ved stamcelletransplantasjon er sykehusoppholdet langvarig, og tradisjonelt har beskyttende isolasjon vært ansett som nødvendig i perioden med behandlingsindusert benmargssvikt. Siden 2019 har vi tilbudt pasienter å være hjemme i denne perioden, og vi har erfart at dette er fullt mulig og er god behandling. Pasienter og pårørende er svært godt fornøyde med behandlingstilbudet.

Geir E. Tjønnfjord, avdelingsleder, Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus og professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo
Grethe Solvang, seksjonsleder, Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus
Ellen Hammering, sykepleier, Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus
Katri Johanna Pöysä, enhetsleder, Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus
Kristin Lien Selvaag, prosjektmedarbeider, Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus

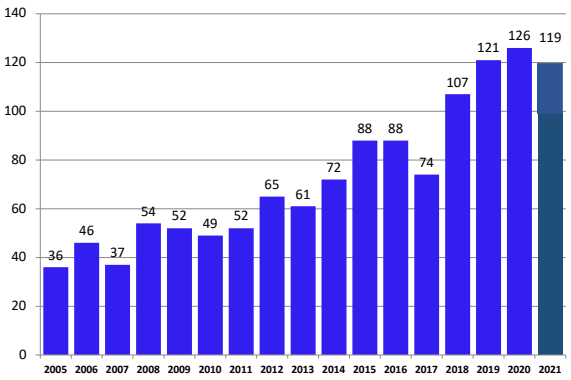
Geir E. Tjønnfjord

Stamcelletransplantasjon har vært et etablert behandlingstilbud ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet siden 1985. Primært var det allogen stamcelletransplantasjon, men ganske snart ble det etablert tilbud om autolog stamcelletransplantasjon som vi i Norge omtaler som høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS). Etter benmargsødeleggende forbehandling (kondisjonering) med høye doser kjemoterapi og/eller stråleterapi utvikler pasientene alvorlig benmargssvikt, og infeksjoner med bakterier, sopp og virus er vanlig. Beskyttende isolasjon i perioden med alvorlig pancytopeni ble ansett som nødvendig (1,2). Ved innleggelsen ble pasientene «låst inne på cella», og døra ble først åpnet igjen etter ca. 4-5 uker, da benmargsfunksjonen var i ferd med å ta seg opp.

Til tross for protektiv isolasjon forble infeksjoner en viktig årsak til morbiditet og mortalitet etter stamcelletransplantasjon, og infeksjonene var oftest forårsaket av pasientens egen mikrobiologiske flora. Russell og medarbeidere rapporterte i 1992 om sine positive erfaringer med å la pasientene forlate sykerommene og sykehuset, og pasienter som bodde nær sykehuset fikk overnatte hjemme (3). Da Rikshospitalet flyttet fra Oslo sentrum til Gaustad i 2000 var stamcelletransplantasjonsenheten lagt på bakkeplan slik at pasientene enkelt skulle kunne gå direkte ut i naturen fra pasientrommene. Dessverre viste det seg at dette var en sikkerhetsrisiko, og dørene ble stengt av sykehusets sikkerhetsavdeling.

Til tross for at de fleste pasientene som kommer for stamcelletransplantasjon er oppgående og sjølhjulpne ved innleggelsen, blir de raskt passivisert og sengeliggende. Det medfører økt risiko for ulike komplikasjoner etter transplantasjonen. Fra 1998 ble pasienter som gjennomgikk allogen stamcelletransplantasjon ved Huddinge universitetssjukhus, Stockholm, og som bodde i nærheten av sykehuset gitt muligheten for å motta behandling hjemme i etterkant av transplantasjonen (4). Ganske snart kunne våre svenske kolleger vise at det ikke bare var trygt å behandle pasientene hjemme, men at behandlingsrelatert mortalitet var lavere enn hos pasienter behandlet på sykehus uten at risikoen for tilbakefall eller transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) var økt (5,6).

Etter at Rikshospitalet flyttet til Gaustad i 2000, økte stamcelletransplantasjonsaktiviteten ganske betydelig, spesielt etter 2015. Avdelingens arealbehov økte tilsvarende (figur 1). Dette vakte vår interesse for å se nærmere på muligheten for å kunne behandle pasientene hjemme etter at de hadde mottatt transplantatet. Etter et seminar med kollegene fra Huddinge universitetssjukehus våren 2018 bestemte vi oss for å etablere hjemmebehandling for stamcelletransplanterte også ved Oslo universitetssykehus. Etter et vellykket pilotforsøk sent i 2018 var vi i gang i 2019.



Figur 1: Antall allo-HSCT ved OUS for pasienter >18 år i løpet av årene 2005-2021.

Figur 1. Utvikling av allogen stamcelletransplantasjon 2005-2019

Metoder

Pasienter og seleksjon til behandling hjemme

Alle pasienter som bodde innenfor en times kjøretid fra sykehuset og som skulle gjennomgå allogen eller autolog stamcelletransplantasjon ble vurdert for å motta behandling hjemme. Forutsetningene for å kunne motta behandling hjemme var som følger: i) pasientene ble vurdert å være sjølhjulpne med daglige aktiviteter, ii) pasientene måtte forstå og snakke norsk eller engelsk, iii) kunne følge instruksjoner, iv) de måtte ha en omsorgsperson (familiemedlem eller venn) som var villig til å bo sammen med dem og kunne varsle sykehuset viss det oppstod kritiske situasjoner og v) boligen var i en hygienisk tilstand som ikke representerte en infeksjonsrisiko.

Tilbudet ble svært godt tatt imot både av pasienter og pårørende.

Fordi de fleste av pasientene som kommer til stamcelletransplantasjon bor lengre fra sykehuset enn en times kjørevei, så vi oss om etter muligheter for å tilby også disse pasientene behandling «hjemme». Vi kom i kontakt med Selvaag Bolig AS som stilte fire 3-romsleiligheter til disposisjon i en prosjektperiode på 5 år. Vi fikk IKEA til å innrede leilighetene, og fra våren 2020 kunne vi tilby hjemmebehandling til alle pasientene som kom til stamcelletransplantasjon.

Tabell 1: Hjemmebehandling ved stamcelletransplantasjon
Antall pasienter, kjønn og type transplantasjon

	2018	2019	2020	2021	2022*
Antall pasienter	1	20	46	66	33
Kvinner		7	21	25	20
Menn	1	13	25	41	13
Allogen stamcelletx.	1	8	29	48	26
HMAS (totalt)		12	16	18	7
Myelomatose		12	15	17	5
AML			1	1	2
CAR-T			1	1	
Eget hjem	1	20	23	33	18
Leilighet Skårersletta			23	33	15

* Fram til 10.08.22

Informasjon til pasient og omsorgsperson(er)
Alle pasienter og omsorgspersoner ble informert om tilbudet i forbindelse med utredningsoppholdet før transplantasjonen. De måtte ta stilling til om de ønsket ordinær sykehusbehandling eller behandling hjemme i rimelig tid før transplantasjonen. Det ble presisert at omsorgspersonens oppgave var å være selskap for pasienten og bidra til en så normal livsførsel som mulig. De var ikke forventet å ha helsefaglige oppgaver utover å kunne måle blodtrykk, puls og respirasjonsfrekvens. Hovedoppgaven var å være behjelpelige med å kontakte sykehuset viss det ble nødvendig. Pasienten var alltid velkomne tilbake til sykehuset dersom de eller omsorgspersonen ønsket å avbryte hjemmebehandlingen.

Kondisjonering
Kondisjoneringen før transplantasjonen foregår vanligvis over flere dager og består av kjemoterapi eller kjemoterapi i kombinasjon med stråleterapi. Pasientene er inneliggende i sengeposten under kondisjoneringen. Kondisjoneringen bidrar til ytterligere reduksjon av restsykdom før transplantasjonen og er dessuten nødvendig for at transplantatet skal «slå rot» hos pasienten.

GvHD-profylakse og stamcellegivere
GvHD-profylakse til pasienter behandlet hjemme var lik GVHD-profylaksen som ble gitt til pasientene som var innlagt i sengeposten under behandlingsforløpet.

Stamcelledonor kunne være et HLA-identisk familiemedlem eller en HLA-identisk ubeslektet giver.

Hjemmebehandling
Pasientene reiste hjem eller til leilighetene samme dag eller dagen etter at de hadde fått infundert stamcellene. En erfaren sykepleier fra sengeposten besøkte pasienten en gang, unntaksvis to ganger daglig. Sykepleieren kontrollerte vitale tegn som kroppstemperatur, blodtrykk, puls, respirasjonshastighet, vekt og inspiserte munnhule og hud med tanke på mukositt, herpes lesjoner, soppinfeksjon og GvHD. Sykepleieren tok også blodprøver og administrerte blodprodukter, immunsupprimerende legemidler, væske og antimikrobielle midler intravenøst. Etter behov kunne sykepleier kontakte behandlingsansvarlig overlege per telefon.

Om ettermiddagen ble pasientene kontaktet av behandlingsansvarlig overlege, laboratorieresultater og klinisk status ble diskutert og eventuelle nødvendige justeringer av behandlingen ble avtalt.

Pasientene ble bedt om å kontrollere puls, blodtrykk, temperatur, respirasjonsfrekvens, vekt og O_2-metning minst to ganger daglig og hver kveld før sengetid skulle de kontakte ansvarshavende sykepleier ved sengeposten og avgi en kort rapport om sin tilstand. Ved temperatur >38°C eller andre tegn på infeksjon ble pasientene instruert om å ta kontakt med sykehuset og komme for en vurdering hos vakthavende lege. Viss pasienten var kjekk og empirisk antibakteriell behandling med ceftriakson en gang daglig ble ansett adekvat, kunne pasienten reise hjem. I motsatt fall ble pasienten innlagt til situasjonen var avklart. Før eventuell innleggelse i sykehuset ble alltid sengeposten kontaktet først, og ansvarshavende sykepleier kontaktet AMK for transport.

Infeksjonsprofylakse
Infeksjonsprofylakse var som følger: i) ciprofloksasin, ii) valaciklovir 500 mg to ganger daglig, iii) fluconazol 400 mg daglig og iv) sulfametoksazol og trimetoprim så snart nøytrofile granulocytter var >0,5x10⁹/l.

Resultater

Utvikling
Etter en forsiktig start i 2018/2019 har tilbudet om hjemmebehandling etter transplantasjonen blitt tatt imot av flere og flere pasienter, med en foreløpig topp i 2021 (tabell 1). Prognosen for 2022 tilsier en liten nedgang sammenlignet med 2021.

Pasientpopulasjonen
Behandling i hjemmesykehus ble primært etablert som et tilbud for pasienter som gjennomgår allogen stamcelletransplantasjon. Det ble ganske raskt klart at dette kunne være et aktuelt tilbud også til pasienter som gjennomgår høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) og immunterapi med genmodifiserte T-lymfocytter (CAR-T) (tabell 1). Rekrutteringen til tilbudet om behandling hjemme har

Figur 2: Besøk av sykepleier hos pasient i eget hjem

Figur 3: Glimt fra leilighetene avdelingen disponerer på Skårersletta, Lørenskog

vært over all forventing, og det har vært avgjørende for utviklingen at vi har kunnet tilby pasienter fra hele landet behandling «hjemme». Så langt har 166 pasienter fått tilbud om hjemmebehandling, 93 menn og 73 kvinner. Nittisju pasienter har vært aktuelle for behandling i eget hjem (figur 2), mens 71 pasienter har blitt ivaretatt i leilighetene vi disponerer på Skårersletta, Lørenskog (figur 3).

Hjemmebehandling

Noen pasienter som hadde takket ja til tilbudet om hjemmebehandling kom aldri i gang med denne fordi de ved avsluttet kondisjonering ikke var i stand til å ivareta egenomsorg. Andre pasienter var «hjemme» under hele behandlingsperioden, mens noen utviklet tegn til infeksjon og kom til vurdering hos behandlingsansvarlig lege. Disse pasientene startet empirisk sepsis-behandling; noen pasienter var i meget god allmenntilstand og ble sendt hjem etter oppstart av behandling med ceftriakson en gang daglig, mens andre startet konvensjonell sepsisbehandling og ble observert i sengeposten i et eller flere døgn før de eventuelt kunne fortsette behandlingen «hjemme».

Ingen pasienter døde mens de har vært behandlet «hjemme», og det har heller ikke vært registrert andre alvorlige medisinske hendelser hos disse pasientene.

Forbruket av antibiotika, smertestillende midler og parenteral ernæring har vært klart lavere for pasientene som er behandlet hjemme sammenlignet med de som behandles i sykehuset.

Tilbakemeldinger fra pasienter og pårørende

Vi har gjennomført intervjuer av et utvalg av pasienter og pårørende i etterkant av behandlingsoppholdet hjemme. Mange av pasientene hadde erfaring med behandling på sykehus for den aktuelle sykdommen, men ikke alle. Tilbakemeldingene har vært utelukkende positive, og alle respondentene har gitt uttrykk for at de ville gjort det samme valget om igjen. Pasientene var langt mer aktive enn på sykehuset fordi det var enklere å komme seg ut, planlegge dagen og gjennomføre nødvendige rutiner.

Diskusjon

Å behandle pasientene «hjemme» gjennom perioden med benmargssvikt etter stamcelletransplantasjon er mulig. Vår erfaring så langt er at det er trygt og at tilbudet blir godt mottatt av pasienter og pårørende. Det er i samsvar med andres erfaringer (4,5).

Våre svenske kollegaers erfaringer er dessuten at hjemmebehandling gir lavere mortalitet, mindre GvHD, færre infeksjoner og er dessuten vesentlig billigere enn behandling på sykehus (5-8).

Til tross for lang og god erfaring med hjemmebehandling har de ved Huddinge sjukhus ikke kommet opp i et større antall pasienter enn 10-15 per år, og dette har vært stabilt over mange år. Vi har derimot kunnet tilby en langt større andel av våre pasienter hjemmebehandling fordi vi fra våren 2020 har hatt tilgang til fire 3-romsleiligheter som pasienter og pårørende fra hele landet kan benytte. Samarbeidet med private aktører har vært avgjørende for å få etablert dette tilbudet.

Vi tror også at økningen av pasienter behandlet i hjemmesykehus i 2020 og 2021 ble ”hjulpet fram” av Covid-19 pandemien. Mange pårørende ble bevisste på at arbeidsoppgaver kunne gjennomføres fra hjemmet, da hjemmekontor ble vanlig. Det ga mulighet for å kunne være omsorgsperson og samtidig være i jobb.

Hjemmesykehus for stamcelletransplanterte er kommet for å bli, og vi jobber nå med å gjøre en vitenskapelig evaluering av behandlingstilbudet gjennom et pågående PhD-prosjekt.

Referanser:

1 Buckner CD, Clift RA, Sanders JE et. Protective environment for marrow transplant recipients: a prospective study. Ann Int Med, 1978;89:893-901

2 Scherertz RJ, Belani A, Kramer BS et al. Impact of air filtration on nosocomial Aspergillus infections: unique risk for bone marrow recipients. Am J Med, 1987;83:709-718

3 Russell JA, Poon M-C, Jones AR et al. Allogeneic bone marrow transplantation without protective isolation in adults with malignant disease. Lancet, 1992;339:38-40

4 Svahn B-M, Bjurman B, Myrback K-E et al. Is it safe to treast allogeneic stem cell transplant recipients at home during the pancytopenic phase? A preliminary report. Bone Marrrow Transplant, 2000;26:1057-1060

5 Svahn B-M, Remberger M, Myrback K-E et al. Home care during the pancytopenic phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is advantageous compared with hospital care. Blood 2002;100(13):4317-4324

6 Svahn B-M, Ringden O, Remberger M. Long-term follow-up of patients treated at home during the pancytopenic phase after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant, 2005;36:511-516

7 Ringden O, Remberger M, Holmberg K et al. Many days at home during neutropenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation correlates with low incidence of acute Graft-versus-Host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19:314-20

8 Svahn B-M, Alvin O, Ringden O et al. Cost of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transplantation 2006;82:147-53

BLENREP▼
belantamab
mafodotin

BLENREP er godkjent av Beslutningsforum

Fra 15/9-22 er BLENREP innført til behandling av residiverende/refraktær myelomatose.

BLENREP gis som monoterapi og er et antistoff-legemiddel-konjugat (ADC) målrettet mot B-celle modningsantigenet (BCMA) til pasienter som har fått minst fire tidligere behandlinger og er refraktære mot minst en proteosomhemmer, en ImiD og et CD38 antistoff.[1]

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

Korneale bivirkninger er rapportert hos 71% av pasientene: keratopati eller mikrocystelignende epiteliale endringer i korneal epitelium med eller uten: endringer i synet, - uklart syn, - symptomer på tørre øyne. De som tidligere har hatt tørre øyne, er mer utsatt for å utvikle endringer i korneaepitel.
Oftalmisk undersøkelse (inkludert synsprøve og undersøkelse med spaltelampe) utført av øyespesialist skal utføres før oppstart og de tre påfølgende behandlingssyklusene, og som klinisk indisert under behandling

Bruk opplæringsmateriell om korneale bivirkninger for helsepersonell og pasienter (www.felleskatalogen.no)

Se preparatomtalen om bivirkningshåndtering og full informasjon før forskrivning av Blenrep. Ved uønskede medisinske hendelser, kontakt GSK på telefon 22 70 20 00

Maksimalpris: 100 mg (hetteglass) 95 882,40 kr.

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen, 0319 Oslo
Telefon 22 70 20 00 - gskpro.com/nb-no

Referanse: 1. Preparatomtale BLENREP, juni 2022.
©2022 GSK or licensor.
PM-NO-BLM-JRNA-220001 september 2022

Nye T-cellebaserte immunterapier:

CAR-T-celler og T-celle bispesifikke antistoffer

De nye T-cellebaserte immunterapiene som har kommet lengst i klinisk utvikling, er behandling for B-celle maligniteter; B-celle akutt lymfoblastisk leukemi (B-ALL), B-celle non-Hodgkins lymfom og myelomatose. Ved Oslo Universitetssykehus behandles lymfomer ved Avdeling for kreftbehandling, mens B-ALL og myelomatose behandles ved Avdeling for blodsykdommer.

Ingerid Weum Abrahamsen, overlege, PhD., Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus

Ingerid Weum Abrahamsen

CAR-T-celler og T-celle-bispesifikke antistoffer – 2 ulike måter å bruke pasientens egne T-celler til å behandle kreft

Kimær antigenreseptor (CAR) T-celler er genmodifiserte T-celler. Genet som settes inn i pasientens T-celler koder for en kunstig reseptor. Denne består av en intracellulær del som aktiverer T-cellen og en ekstracellulær del (antistoffderivert) som kan binde et overflateprotein på kreftcellen (jf. figur nr. 1).

Fremstillingen av CAR-T-celler er en kompleks prosess. Først høstes T-celler fra pasienten med leukaferese. Gensekvensen for den kimære antigenreseptoren settes så inn i pasientens T-celler ex-vivo ved hjelp av virus. Etter dette er det flere skritt der man sikrer at reseptoren er satt inn i tilstrekkelig antall T-celler og at T-cellene fungerer som de skal. Fremstillingsprosessen er gitt et handelsnavn basert på gensekvensen med suffikset «cel» for å indikere cellulær terapi, f.eks. Idecabtagene vicleucel. CAR-T-celleprodukter har i tillegg ofte et kortnavn, f.eks. ide-cel.

Før pasienten får CAR-T-cellene, får de en cellegiftkur som reduserer antall lymfocytter (lymfodeplesjon) og bidrar til bedre ekspansjon av CAR-T-cellene. Etter at CAR-T cellene er gitt, er målet at de skal leve videre i pasienten og sikre vedvarende antitumor effekt. Behandlingen gis derfor vanligvis kun en gang [1].

T-celle-bispesifikke antistoffer er rekombinante antistoffer som binder CD3 på T-cellen og et overflateprotein på kreftcellen. Bindingen aktiverer T-cellen slik at den kan drepe målcellen (jf. figur nr. 2). Hvis det rekombinante antistoffet har en Fc-del, har det lengre halveringstid og kan gis ukentlig. Alternativt gis det som kontinuerlig infusjon.

Med T-celle bispesifikke antistoffer forsøker man på samme måte som ved CAR-T behandling å oppnå T-cellemediert tumordrap. En fordel med bispesifikke antistoffer er at man unngår ressurs- og tidkrevende produksjon av pasientegne genmodifiserte celler. Ulempen er at behandlingen må gjentas regelmessig til progresjon eller til annen behandling gis (for eksempel allogen stamcelletransplantasjon ved ALL). Andelen pasienter som har effekt av behandlingen er generelt lavere enn ved CAR-T-cellebehandling [2]. (Tabell 1)

CAR-T-celler og T-celle-bispesifikke antistoffer er rettet mot overflateproteiner

For å utvikle denne type immunterapi er det nødvendig å finne overflateproteiner (antigener) som er uttrykt bare på kreftcellen, eventuelt også på celler vi kan klare oss uten. Flere B-celleantigener har vist seg svært egnede. B-ALL utrykker for eksempel CD19 og B-celle lymfomer CD19 og CD20. Effektiv immunterapi rettet mot disse antigenene vil også fjerne pasientens friske B-celler, men dette kan håndteres ved å gi intravenøs immunglobulin .

BCMA er et annet overflateprotein uttrykt på modne B-celler, plasmaceller og på myelomatoseceller. Her vil også såkalt «on target – off tumor»-effekt fjerne pasientens friske plasmaceller, noe som også kan gi hypogammaglobulinemi. De første T-cellebaserte immunterapiene er rettet mot CD19 ved ALL, CD19 og CD20 ved lymfom og BCMA ved myelomatose. Terapier rettet mot ulike andre overflateproteiner er under utprøving [1].

Komplikasjoner etter CAR-T-celler og T-celle bispesifikke antistoffer

Den mest kjente bivirkningen av T-cellerettet immunterapi er cytokinstorm (cytokine release syndrome, CRS) Både etter CAR-T-celler og bispesifikke antistoffer får flertallet av pasientene denne bivirkningen.CRS skyldes aktivering av immunforsvaret (T-celler og makrofager). Dette gir en feberreaksjon som kan utvikle seg til en alvorlig tilstand med multiorgansvikt. Diagnosen CRS stilles klinisk og oftest på basis av feber og typiske tidspunkter for CRS under slik behandling. Tilstanden kan være

Tabell 1. Eksempler på CAR-T-celleterapi og T-celle-bispesifikke antistoffer

CAR-T-celleterapi				
Medikament	**Handelsnavn**	**Tumorantigen**	**Godkjent indikasjon**	**Godkjent i Norge**
Tisagenlecleucel	Kymriah	CD19	B- Akutt lymfoblastisk leukemi	Ja
Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	CD19	Storcellet B-celle lymfom	Ja
Idecabtagene vicleucel	Abcema	BCMA	Myelomatose	Til vurdering
Ciltacabtagene autoleucel	Carvykti	BCMA	Myelomatose	Til vurdering
T-celle-bispesifikke antistoffer				
Medikament	**Handelsnavn**	**Tumorantigen**	**Godkjent indikasjon**	**Godkjent i Norge**
Blinatumumab	Blincyto	CD19	B- Akutt lymfoblastisk leukemi	Ja
Mosunetuzumab	Lunsumio	CD20	Follikulært lymfom	Til vurdering
Teclistamab	Tecvayli	BCMA	Myelomatose	Til vurdering

vanskelig å skille fra infeksjon/sepsis og noen ganger må begge tilstander behandles samtidig. CRS behandles etter alvorlighetsgrad. I tillegg til nødvendig støttebehandling, gis tocilizumab (IL-6 reseptorhemmer) og kortikosteroider.

Nevrotoksisitet er mindre hyppig og forekommer typisk under eller etter CRS. Tilstanden kan gi nedsatt konsentrasjon og forvirring. Alvorlige former kan gi redusert bevissthet og hjerneødem [3].

Immunterapi for B-akutt lymfoblastisk leukemi

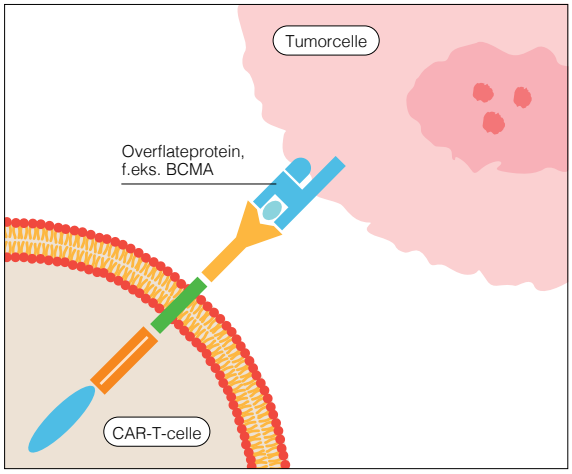
CAR-T-cellebehandling for B-ALL hos barn og unge opp til 25 år, har vært godkjent i Norge siden desember 2018. Godkjenningen kom som et resultat av ELIANA-studien, der Oslo Universitetssykehus deltok som eneste senter i Norden. Studien inkluderte pasienter med tilbakefall eller refraktær akutt lymfoblastisk leukemi og 3 voksne pasienter fikk CAR-T-celler i Oslo. Studien viste ca. 80% respons, ca. 60% komplett respons og 70% var i live etter 1,5 år. Produktet heter i dag tisagenlecleucel (Kymriah) og er pasientegne CAR-T-celler rettet mot CD19 [4].

Indikasjonen for tisagenlecleucel i dag er pasienter opp til 25 år med B-ALL som er refraktær, i tilbakefall etter allogen stamcelletransplantasjon eller med to eller flere tilbakefall. For aldersgruppen mellom 18 og 25 år er det ikke mange aktuelle pasienter, men disse har i praksis få andre behandlingsalternativer.

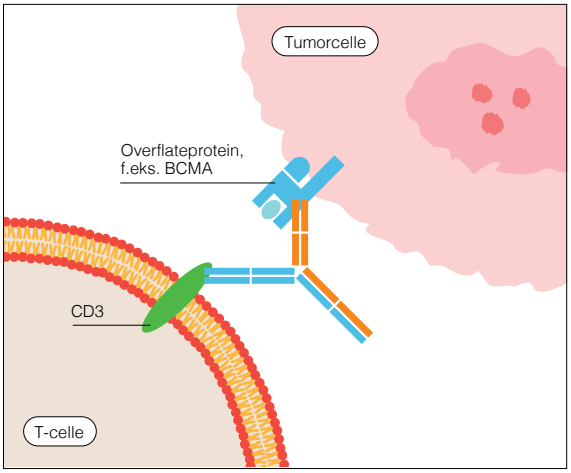
Blinatumumab (Blincyto) er et T-celle-bispesifikt antistoff som binder CD19 og CD3. Det gis som kontinuerlig infusjon. For voksne pasienter er blinatumumab godkjent som tilbakefallsbehandling for B-ALL før allogen stamcelletransplantasjon (såkalt bro til transplantasjon). Medikamentet gis også til en gruppe pasienter som oppnår komplett remisjon med standard cellegiftbehandling, men som har forbigående tegn til restsykdom og dermed økt risiko for tilbakefall [5].

Immunterapi ved lymfomer

CD19 uttrykkes også hos flere typer B-celle lymfom. To forskjellige CAR-T produkter tisagenlecleucel (Kymriah) og Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) har effekt ved diffust storcellet B-celle lymfom. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) ble nylig godkjent av Nye Metoder med indikasjonen residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom som har fått to eller flere linjer med systemisk behandling. Behandlingen har allerede vært i bruk i andre land i Norden i flere år. I ZUMA-1 studien oppnådde 82 % av pasientene respons. Etter 27 måneders oppfølging er median overlevelse mer enn 2 år [6].



Figur 1: CART-T - Bispesifikke antistoffer celle: Skjematisk fremstilling av interaksjon mellom CAR-T-celle og tumorcelle



Figur 2: Bispesifikke antistoffer - Fremstilling av hvordan bispesifikke antistoffer kobler sammen tumorceller og pasientens T-celler.

Mosunetuzumab er et bispesifikt antistoff som binder CD20 og CD3. Hos pasienter med follikulært lymfom som hadde fått mer enn 2 tidligere behandlinger oppnådde ca. 60% av pasientene komplett respons. CRS er vanlig, men er hovedsakelig lavgradig. Mosunetuzumab er godkjent av Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) til bruk ved follikulært lymfom som har fått minst to tidligere behandlingslinjer og er nylig innmeldt til vurdering hos Nye Metoder [7].

Immunterapi for myelomatose

Foreløpig er ikke T-cellebasert immunterapi for myelomatose godkjent i Norge. Imidlertid er to ulike CAR-T-celleprodukter (ide-cel (Abcema) og ciltacaptagene-autoleucel (cilta-cel, Carvyktil)) og et T-celle-bispesifikt antistoff (teclistamab, Tecvayli) godkjent i USA (FDA) og av det europeiske legemiddelverket EMA. Disse produktene er innmeldt til vurdering hos Nye Metoder. I tillegg er det en rekke andre produkter i klinisk utprøving og som nærmer seg godkjenning.

Flere av disse immunterapiene for myelomatose har vært gitt til pasienter i legemiddelutprøvinger ved Avdeling for blodsykdommer, OUS. Dette er et samarbeid mellom Oslo Myelomatose Senter og Sengepost for blodsykdommer. Vi har deltatt i en fase 3 studie for utprøving av CAR-T-celleproduktet ide-cel (KarMMa-3). Ide-cel er rettet mot BCMA. 7 pasienter har fått behandling med ide-cel ved OUS. I denne studien behandlet vi pasienter som hadde progresjon etter 2-4 tidligere behandlingslinjer, inkludert bl.a. daratumumab. Nesten alle pasientene hos oss hadde effekt av behandlingen og hos om lag halvparten har denne effekten vart i over 1,5 år. Omtrent alle pasientene fikk CRS, men CRS var lavgradig og enkelt å behandle. Resultatene fra denne studien er ennå ikke publisert, mens fase 2 studien ble publisert i 2021 [8].

Vi deltar også i to studier med ciltacel, CARTITUDE-5 og -6 (den siste er ikke åpnet ennå). Begge disse studiene tester cilta-cel for nyoppdaget myelomatose etter induksjonsbehandling, henholdsvis randomisert mot vedlikeholdsbehandling og mot høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS). De første pasientene som skal få cilta-cel ved OUS vil trolig få behandling i starten av 2023.

Cilta-cel er godkjent av FDA og EMA på basis av CARTITUDE-1. I denne studien ble pasienter som hadde progresjon etter mer enn 3 tidligere behandlingslinjer behandlet med cila-cel. 98% av pasientene hadde effekt av behandlingen. Etter 28 måneders oppfølging er median overlevelse ikke nådd (55% progresjonsfri overlevelse og 70% total overlevelse) [9].

Teclistamab er det første T-celle bispesifikke antistoffet som er godkjent for myelomatose av FDA og EMA. Hos pasienter som hadde fått median fem tidligere behandlingslinjer, hadde 63% effekt [10].

Flere andre T-celle-bispesifikke antistoffer for myelomatose er testet ved OUS i legemiddelutprøvinger. Pasientene er vanligvis innlagt i forbindelse med de første infusjonene og får så senere infusjoner poliklinisk. Dette skyldes at risiko for CRS er størst ved de første behandlingene. Vi har nå fire slike studier som er åpne og i løpet av 2023 vil vi ha seks. Det er fem ulike bispesifikke antistoffer som skal testes.

Infeksjonskomplikasjoner etter CAR-T og T-celle-bispesifikke antistoffer

CAR-T og T-celle-bispesifikke antistoffer kan også gi langvarige cytopenier og økt infeksjonstendens. Dette er av betydning for oppfølgingen av pasientene. Vellykket B-cellerettet immunterapi gir gjerne hypogammaglobulinemi og immunglobulinsubstitusjon anbefales ved IgG < 4 g/L. Pasientene kan også ha T-celledefekter med økt risiko for reaktivering av CMV og EBV samt økt risiko for alvorlige forløp av COVID-19, influensa, RS-virus, parvovirus, adenovirus og andre virale infeksjoner.

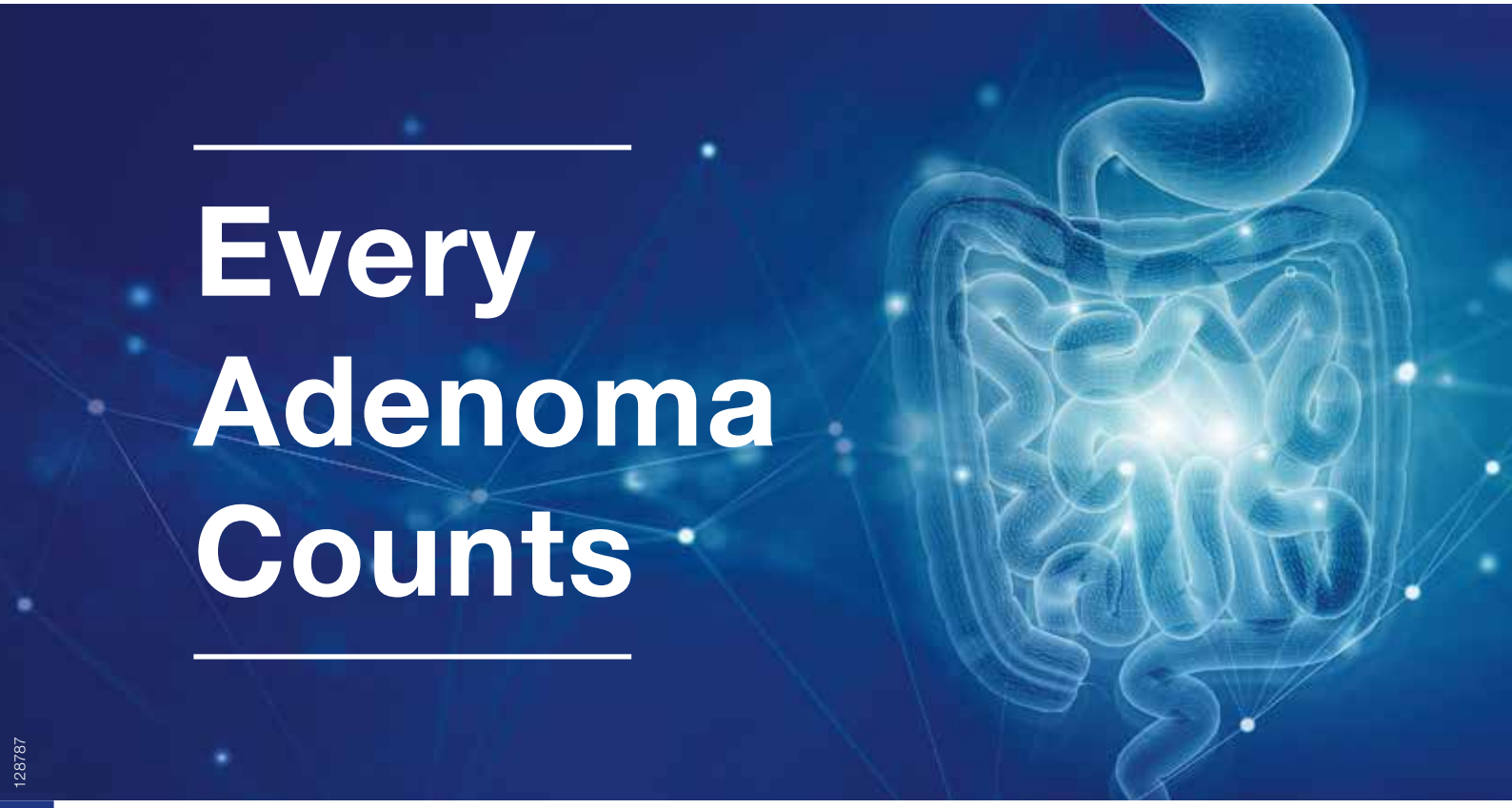
Erfaringene så langt er at denne risikoen er større ved bispesifikke antistoffer enn ved CAR-T-celler. Man tror at dette kan forklares av at svært mange T-celler aktiveres ved bispesifikke antistoffer, mens ved CAR-T-cellebehandling er det hovedsakelig de modifiserte (CAR) T-cellene som aktiveres. Ved tegn til infeksjon hos pasienter som har fått CAR-T-celler eller bispesifikke antistoffer kan det være nødvendig med bred diagnostikk.

Pasientene kan ha også ha behov for transfusjoner og vekstfaktor (G-CSF). Pasienter som har fått behandling med CAR-T-celler og bispesifikke antistoffer, bør ha infeksjonsprofylakse for varicella zoster-reaktivering og pneumocystis jiroveci [11, 12].

Referanser:

1. Zhang, X., et al., CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current Opportunities and Challenges. Front Immunol, 2022. 13: p. 927153.
2. Shah, N., et al., B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. Leukemia, 2020. 34(4): p. 985-1005.
3. Neelapu, S.S., et al., Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol, 2018. 15(1): p. 47-62.
4. Maude, S.L., et al., Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med, 2018. 378(5): p. 439-448.
5. Kantarjian, H., E. Jabbour, and M.S. Topp, Blinatumomab for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med, 2017. 376(23): p. e49.
6. Locke, F.L., et al., Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol, 2019. 20(1): p. 31-42.
7. Budde, L.E., et al., Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol, 2022. 23(8): p. 1055-1065.
8. Munshi, N.C., et al., Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med, 2021. 384(8): p. 705-716.
9. Martin, T., et al., Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. J Clin Oncol, 2022: p. JCO2200842.
10. Moreau, P., S. Girgis, and J.D. Goldberg, Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Reply. N Engl J Med, 2022. 387(18): p. 1722-1723.
11. Hayden, P.J., et al., Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). Ann Oncol, 2022. 33(3): p. 259-275.
12. Mohan, M., et al., Risk of infections with B-cell maturation antigen-directed immunotherapy in multiple myeloma. Blood Adv, 2022. 6(8): p. 2466-2470.

OLYMPUS



Every Adenoma Counts

128787

The Tools You Can Trust

Technological advances help improve the uptake and accuracy of screening – because in the fight against CRC - every adenoma counts.

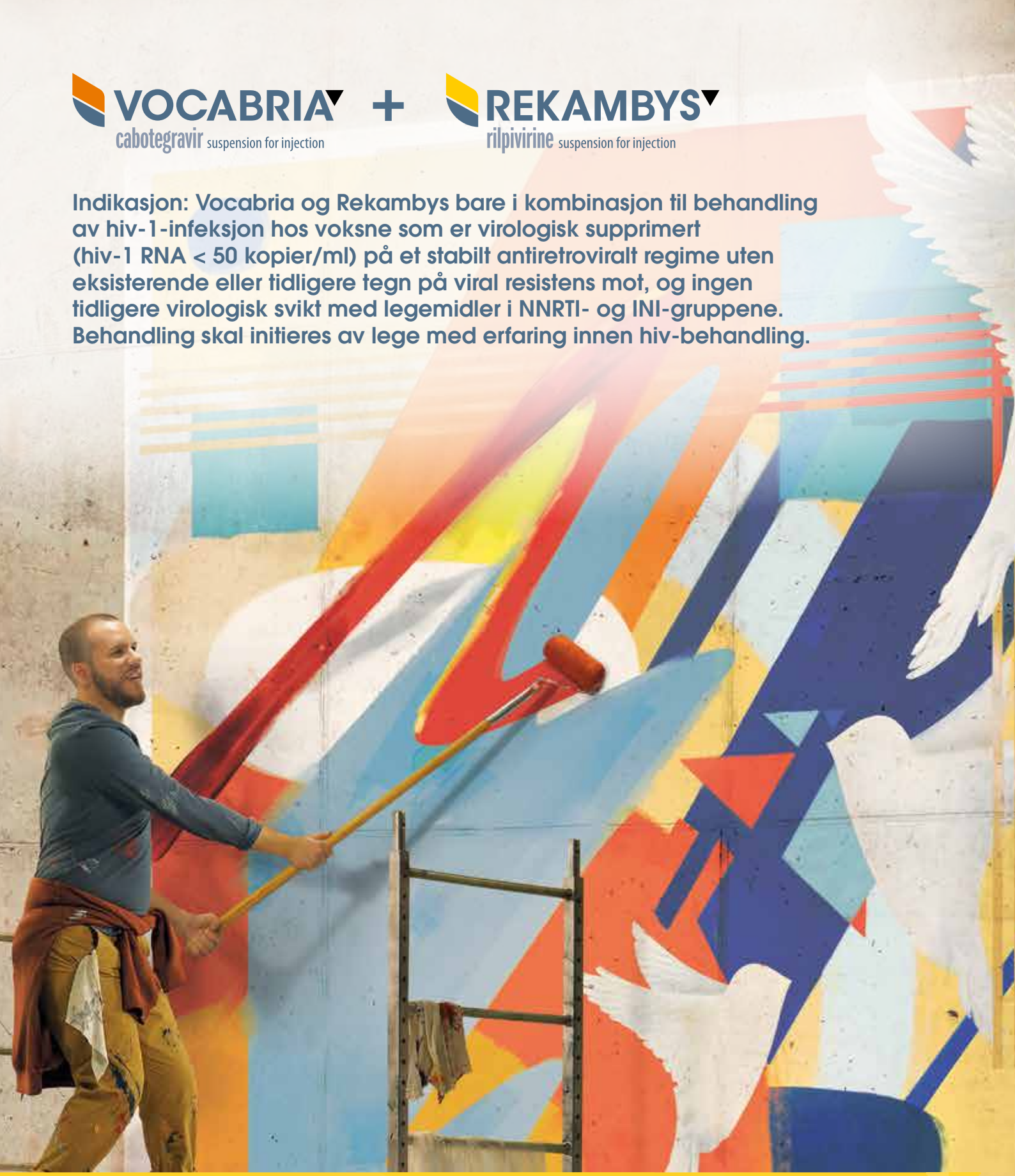
Advanced technologies aim to overcome the challenges of colonoscopy and enable endoscopists to meet or exceed quality benchmarks. Increasing accessibility to difficult-to-reach areas under the folds of the mucosa using devices such as the Olympus ENDOCUFF VISION™ can help. When combined with Olympus' AI-powered ENDO-AID CADe and advanced visualization technologies such as TXI and EDOF, ADRs may be improved – reducing the risk of interval CRCs.

Scan the QR code and follow us on LinkedIn

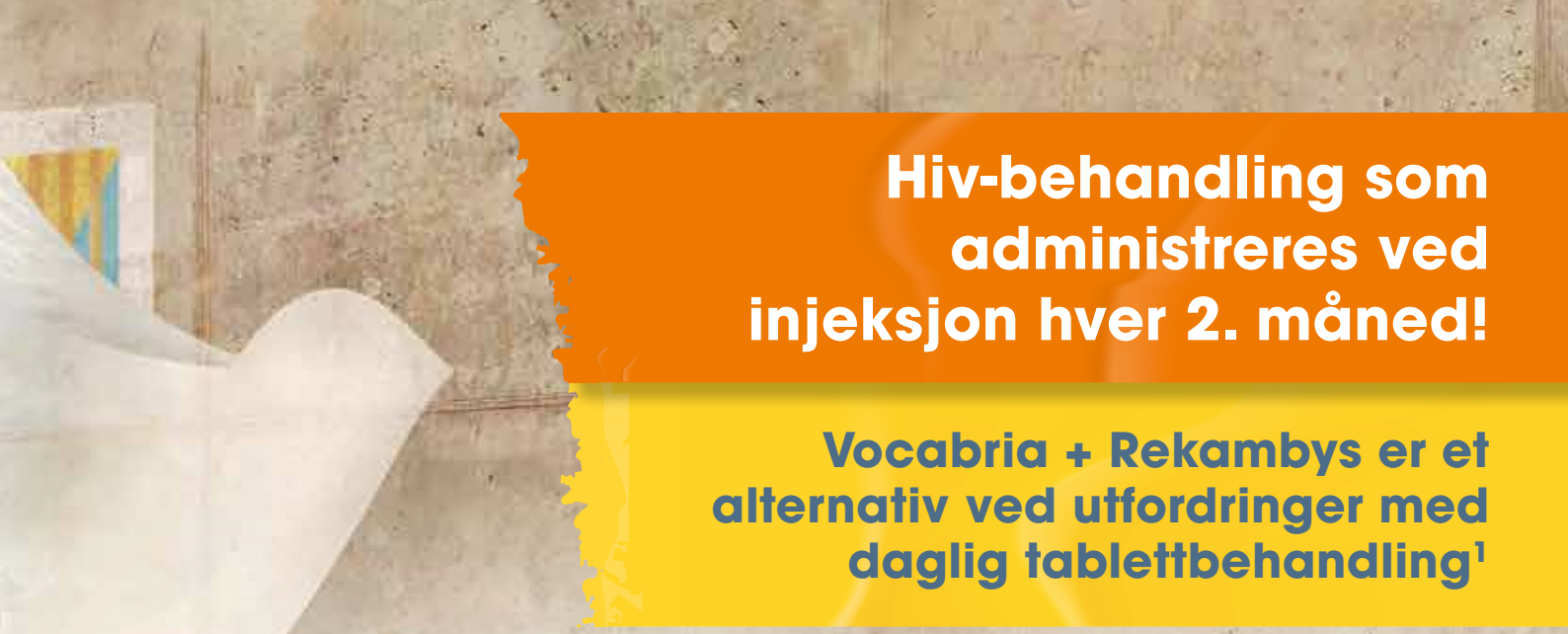
OLYMPUS EUROPA SE & CO. KG
Postbox 10 49 08, 20034 Hamburg, Germany | Phone: +49 40 23773-0 | www.olympus-europa.com

VOCABRIA cabotegravir suspension for injection + REKAMBYS rilpivirine suspension for injection

Indikasjon: Vocabria og Rekambys bare i kombinasjon til behandling av hiv-1-infeksjon hos voksne som er virologisk supprimert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med legemidler i NNRTI- og INI-gruppene. Behandling skal initieres av lege med erfaring innen hiv-behandling.



Fra 01.05.2021 har Beslutningsforum innført Vocabria-injeksjon i kombinasjon med Rekambys-injeksjon til behandling av hiv-infeksjon hos voksne som er virologisk supprimert på et stabilt antiretroviralt regime og som er motivert for behandling, men som har utfordringer med daglig tablettbehandling.[1]



Hiv-behandling som administreres ved injeksjon hver 2. måned!

Vocabria + Rekambys er et alternativ ved utfordringer med daglig tablettbehandling[1]

Behandling med Vocabria + Rekambys kan innledes med enten tabletter eller depotinjeksjon. De to alternativene for innledende behandling er ulike og ved oppstart er det viktig at du som behandler følger detaljert framgangsmåte som beskrevet i preparatomtalene. Etter den innledende fasen foregår behandlinger med Vocabria + Rekambys injeksjoner annenhver måned. Følg doseringsanvisning i preparatomtalene nøye.

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

Overfølsomhetsreaksjoner med Vocabria i form av utslett, konstitusjonelle funn og noen ganger organsvekkelse, inkl. leverskade, er rapportert. Seponeres umiddelbart ved mistanke om overfølsomhetsreaksjon. Levertoksisitet med Vocabria er sett hos et begrenset antall pasienter med eller uten kjent preeksisterende leversykdom. Overvåkning av kjemiske leverprøver anbefales, og seponer Vocabria ved mistanke om levertoksisitet. Vocabria er kontraindisert ved samtidig bruk med rifampicin, rifapentin, karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin eller fenobarbital.

Rekambys er kontraindisert ved samtidig bruk med karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin, rifapentin, systemiske glukokortikoidet deksametason, unntatt som enkeltdosebehandling, johannesurt (Hypericum perforatum). Rekambys skal brukes med forsiktighet ved samtidig administrasjon av et legemiddel med kjent risiko for torsade de pointes.

Les preparatomtalene for Vocabria + Rekambys før forskrivning. Ved uønskede medisinske hendelser, kontakt GSK på telefon 22 70 20 00.

Reseptgruppe C
Pakninger og maksimalpriser: VOCABRIA Injeksjon: 3 ml (hettegl.) 17302,80 kr. Tabletter: 30 stk. (boks) 9390,90 kr. REKAMBYS 3 ml (hettegl.) 7118,70 kr.
Refusjon: 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. Legemidlene inngår i LIS 1915 HIV-anbefalinger.

Referanse: 1. Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (22.03.2021) (https://nyemetoder.no/metoder/kabotegravir-vocabria, sett 22.04.22).

REKAMBYS (rilpivirine long acting), including the trademark, is owned by the Janssen Pharmaceutical Companies and used under license by the ViiV Healthcare group of companies. All other trademarks are owned by the ViiV Healthcare group.
©2022 ViiV Healthcare group of companies or its licensor. September 2022, PM-NO-CBR-JRNA-220001

GSK × ViiV Healthcare

Arrangørene av Høstmøtet Indremedisin 2022: fra venstre Maria Seferowicz, Maya Bass og Cecilie Nordmo.

Ole Kristian H. Furulund

Maya Bass

Rapport fra Indremedisinsk Høstmøte 2022

Første halvdel av Indremedisinsk Høstmøte 2022 tok for seg den faglig organisatoriske utviklingen innen indremedisin i Norden de senere år, med innlegg fra våre søsterforeninger i Island, Danmark og Sverige samt Norge. Deretter var det foredrag om intensivkardiologi, forhåndssamtaler, akutte onkologiske tilstander, allogen stamcelletransplantasjon, BRASH-syndrom med mer. Fikk du ikke med deg disse spennende faglige innleggene, les denne rapporten og kom på neste Indremedisinske Høstmøte i 2023. Da vil du igjen kunne få innblikk i det som skjer innen de forskjellige indremedisinske fagfelt møte kolleger fra hele landet og nyte utmerket lunsj i hyggelige omgivelser på Hotel Bristol.

Ole Kristian H. Furulund, redaksjonen Indremedisineren
Maya Bass, Høstmøtekomiteen og redaksjonen i Indremedisineren

Den faglig organisatoriske utviklingen i indremedisin i Norden

Tidligere president i det islandske selskapet for indremedisin, *Runolfur Palsson*, fortalte at det er 6 mindre lokalsykehus på Island, med Landspitali i Reykjavik som universitetssykehus. Utfordringene er at lokalsykehusene er vanskelig å bemanne, det er mangel på akutte sykehussenger, overbelastning på akuttmottak og mangel på spesialister. Det har blitt en økende erkjennelse av behovet for generalist kompetanse i helsevesenet for å møte de utfordringene man står ovenfor.

Lederen for Svensk Internmedicinsk förening (SIM), *Anna-Clara Collén* ved Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg fortalte at landet har 70 lokalsykehus, 7 universitetssykehus og 44.000 leger. Tidligere hadde man i Sverige hatt indremedisin som en basisspesialitet med ulike grenspesialiteter slik man har hatt i Norge, men dette ble endret da man fra politisk side mente det tok for lang tid å utdanne ferdige spesialister. Man fikk redusert Allmäntjenstgöring (AT) fra 21 måneder til cirka 12 måneder Bastjänstgöring (BT) med målstyrt Spesialisttjänstgöring (ST) på 5,5 år. Det er bekymring for at dette

Ledere av islandsk, svensk, dansk og norsk forening for indremedisin.

Deilig dessert ved lunsj

gikk utover generalistkompetansen, med økt risiko for overdiagnostikk og overbehandling samt vansker med å bemanne vakt-systemet. Og ikke minst, at det blir flere og flere leger som kommer til å si «ikke min pasient».

Formand i Dansk selskab for Intern Medicin (DSIM), *Pia N. Kannegaard*, fortalte at man også i Danmark hadde gått fra å ha indremedisinske generalist avdelinger. I 2004 ble spesialiteten intern medicin lagt ned, slik at DSIM ble en paraplyorganisasjon for de 9 spesialitetene: intern medicin geriatri, intern medicin nefrologi osv. Utdanningen var bygd opp med 6 års universitetsutdanning, etterfulgt av 2 x ½ års klinisk basistjeneste (KBU), introduksjonsstilling på 1 år med påfølgende hovedutdanning på 5 år. Problemene med dagens ordning er at flere måtte ta introduksjonsstilling i en annen spesialitet enn de ønsket grunnet system med loddtrekning og at dette kunne gjøre det vanskelig for dem å ta den spesialiteten de ønsket etterpå, da avdelingene ønsket kandidater som hadde tatt relevant introduksjonsstilling. Enkelte spesialiteter hadde også nedprioritert «common trunk» og oppprioritert spesialistutdanningen. Også i Danmark er det bekymring for at fremtidens spesialister vil mangle nødvendig breddekompetanse.

Med nedleggelse av medisinske avdelinger, er det også uklart hvem som skal ta seg av de eldre pasientene som har mange samtidige og kroniske sykdommer: En hjertespesialist for å ta seg av pasientens atrieflimmer, en lungespesialist/infeksjonsmedisiner for å ta seg av pasientens lungebetennelse, en revmatolog og endokrinolog for å håndtere pasientens kompresjonsbrudd i ryggen samt en geriater for å håndtere pasientens delir? En løsning kan være å øke generalistkompetansen, og/eller endre organiseringen slik at eldre pasienter mottas på egne avdelinger med økt tverrfaglig samarbeid til beste for pasientene.

Leder i Norsk indremedisinsk forening (NIF), *Trond Vartdal*, pekte på at en spesialist i indremedisin ”kan brukes til det aller meste” på et sykehus og er vesentlig for å sikre pasientene som «ikke passer inn i en boks» riktig behandling. Generalistkompetansen er også vesentlig for å sikre akuttfunksjonene ved de fleste sykehusene i landet. Man kan ikke ha 5-10 parallelle vaktlag ved ethvert sykehus i landet: En for kardiologi, en for lungemedisin, en for geriatri osv. Trolig vil man måtte prioritere hardere i årene som kommer, rett og slett fordi det ikke vil være nok hender og hoder til å ivareta befolkningens behov.

Intensivkardiologi: Nye 50 år med aortaballongpumpe?

Lege i spesialisering ved hjerteavdelingen ved Oslo Universitetssykehus (OUS), Rikshospitalet, *Espen E. Moe*, pekte bl.a. på at det ikke fantes egne retningslinjer for akutt kardiologi, at pasientene med akutte kardiologiske tilstander er en heterogen gruppe som oftest er for syke til å bli inkludert i kliniske studier og at evidensen for behandlingen derfor som oftest er dårlig dokumentert. Et eksempel er aorta-ballong pumpen, som man fortsatt legger 50 -100 av i året ved OUS, til tross for at nytten av denne behandlingen ikke er vitenskapelig dokumentert. Videre gjennomgikk han noen av de få studiene publisert de siste 12 måneder som omhandler akutt kardiologi. Blant nyhetene i feltet er undersøkelser som tyder på at man ikke nødvendigvis måtte ta alle pasienter som hadde fått plutselig hjertestans rett til koronar angiografi (TOMAHAWK-studien), at det var økende fokus på å ta i bruk SGLT-2 hemmere i akutt kardiologien (EMPULSE-studien) og at behandling med andre midler (f.eks. Diamox) kan være et alternativ for å avvanne hjertesvikt-pasienter (ADVOR-studien).

Trond Vartdal, leder av Norsk indremedisinsk forening

En skal tidlig krøkes...

Implementering av forhåndssamtaler

Lege og stipendiat *Siri Færden Westby*, ved senter for medisinsk etikk ved OUS, fortalte at forhåndssamtaler er et viktig kommunikasjonsverktøy for å få frem pasientens ønsker og verdier, slik at fremtidige beslutninger om helsehjelp skal gis i samsvar med disse. I en tid der man i stadig økende grad kan forlenge livet til pasienter med alvorlige sykdommer, er behovet for å vite hvor langt pasienten ønsker å gå, blitt stadig viktigere. Samtidig er det ingen klare retningslinjer for dette og det kan være vanskelig for helsepersonell å ta opp slike problemstillinger når pasienten er blitt alvorlig syk. Dette kan medføre at man som helsepersonell velger en mer omfattende behandling enn det pasienten ønsker. Det er derfor behov for å forske mer på dette, der man kartlegger graden av implementering av slike forhåndssamtaler, identifiserer de viktigste "hemmere og fremmere" og utvikler nye former for implementeringsstøtte.

Akutte onkologiske tilstander

Overlege *Kathrine Vandraas* ved OUS Ullevål tok for seg 3 kasuistikker om hhv. pasient med medulla kompresjon, vena cava superior syndrom og immunologiske bivirkninger av immunterapi mot kreft. Steroider (deksametason) er førstelinjebehandling ved alle disse tilstandene, 16 mg/døgn ved medulla kompresjon og vena cava superior syndrom og 1-4 mg/kg/døgn ved immunologisk bivirkninger. Ved medulla kompresjon kunne det i tillegg være aktuelt med stråling og pasienter med vena cava superior syndrom kunne ha nytte av øyeblikkelig hjelp stenting. Ved alle disse tilstandene var det viktig å konferere med vakthavende onkolog!

Årsmøte i Norsk Indremedisinsk Forening (NIF)

Leder i NIF *Trond Vartdal* gikk gjennom styrets arbeid i perioden frem til Årsmøtet. Han pekte bl.a. på at man jobbet med spesialistutdanningen i indremedisin, svarte på aktuelle høringer samt tok stilling til tildeling av forskningsmidler og reisestøtte til relevante kurs og konferanser. Videre hadde man deltatt i faglandsrådet, ECIM 2022 og hatt et fellesmøte med Norsk kirurgisk forening. Flere av styrets medlemmer har vært involvert i utgivelsen av Indremedisineren og organisering av Høstmøtet 2022.

Vartdal gikk også igjennom regnskapet, og la frem budsjettet. Til tross for fall i medlemsinntekster, var økonomien foreløpig god. NIF ønsket å fortsette videreføring av støtte til deltakelse på MIRCIM, EFIM, ACP og WCIM for medlemmer og gi forskningsstøtte og dekke faglige aktiviteter for LIS. Honorar og kontingent ble foreslått uendret. Forslag til budsjett for neste år ble vedtatt ved akklamasjon.

Tidligere leder av Spesialitetskomiteen i indremedisin, *Per Mathisen*, gikk igjennom spesialitetskomiteens arbeid det siste året. Han pekte bl.a. på at komiteen fortsetter sitt arbeid med godkjenning av utdanningsvirksomheter og at de fleste søknadene hadde blitt avvist i første runde. Han nevnte flere utfordringer knyttet til spesialiteten, slik som mangel på utdanningsstillinger i indremedisin, rekrutteringsvansker til LIS 3 indremedisin og manglende mulighet for parallelle utdanningsløp. Det ble pekt på behovet for å rekruttere inn representanter til komiteen fra flere deler av landet utenom Østlandet.

Etter dette var det lagt opp til sosialt samvær og lett, men god servering, men flere av deltakerne hadde dessverre gått og fikk ikke med seg denne hyggelige stunden.

Dag Henrik Reikvam, overlege PhD, OUS, Ullevål

Ingrid Nermoen, overlege Ahus

Allogen stamcelletransplantasjon ved OUS

Overlege dr. med. *Tobias Gedde-Dahl d.y.* pekte bl.a. på at utvikling innen genetikk har ført til reklassifisering av mange sykdommer, slik at allogen stamcelletransplantasjon kunne benyttes ved flere tilstander som malign sykdom, immunopatier, enkelte genetiske sykdommer og autoimmunitet. Antall allogene stamcelletransplantasjoner hadde økt fra 36 i 2005 til 119 per 26. oktober 2021 og resultatene viste bedre 1-års overlevelsen og redusert transplantasjonsrelatert dødelighet. Man bruker nå i økende grad ubeslektede givere og tilsvarende gjelder sanking av stamceller fra perifert blod. Bruk av antithymocyttglobulin (ATG) hadde gjort at akutt og kronisk transplantat-mot-vert-sykdom hadde gått ned.

Alt om BRASH-syndromet

Overlege *Melita Kosjerina* gikk igjennom BRASH-syndromet. Syndromet ble først beskrevet i 2016 av dr. Joshua Farkas, og er et akronym for Bradycardy, Renal failure, AV-nodal blockade, Shock og Hyperkalemia. Den eksakte patofysiologiske mekanisme er ikke kjent, men syndromet utløses ofte av AV-knute hemmere kombinert med ACE-hemmere/ARB. Den samlede effekten av hemming av AV-knute og hyperkalemi gir alvorlig bradycardy. Dette medfører fall i cardiac output, med påfølgende fall i nyreperfusjonen og forverring av den akutte nyreskaden så vel hyperkalemien. Behandlingen består derfor i å pause AV-knute blokkere og potensielle nefrotoksiske medikamenter.

Ny strategi for leversykdommer

Overlege Ph.d. *Mette Vesterhus* holdt et engasjert foredrag om behovet for en ny strategi for håndtering av kroniske leversykdommer. Økende forbruk av alkohol kombinert med økende fedme i befolkningen gjør at antall personer med NAFLD, NASH og cirrhose øker. Mange av disse tilstandene kan forebygges, hvis de detekteres og man starter behandlingen tidlig. Det er derfor viktig å benytte nye diagnostiske verktøy, f.eks. Fib-4 kombinert med elastografi for å oppdage flere pasienter i risikosonen og forebygge en epidemi av disse tilstandene i tiden fremover.

Kronisk hepatitt infeksjon – oppdatering av retningslinjer

Overlege Ph.D. *Dag Henrik Reikvam* påpekte at HBV og HCV er den vanligste årsaken til mortalitet av virushepatitter. Ubehandlet vil ¼ av alle pasientene dø av leverkomplikasjoner i form cirrose og hepatocellulært carcinom (HCC). Alle pasienter med akutt eller kronisk hepatitt B (HBs Ag positiv) skulle henvises til spesialist for å få igangsatt behandling.

SGLT-2 hemmere ved akutte innleggelser og operasjoner

Overlege *Ingrid Nermoen* viste til at SGLT-2 hemmere er en relativt ny gruppe medikamenter som i økende grad blir brukt til behandling av T2DM, hjertesvikt og nyresvikt. I 2015 advarte Statens legemiddelverk om at pasienter kunne få euglykemisk ketoacidose som bivirkning til behandlingen. Ved Ahus hadde man sett en økning av pasienter med denne tilstanden, slik at man etter hvert fikk økt oppmerksomhet på å undersøke for dette i akuttmottak. En rask metode for å avdekke tilstanden er å ta en blodgass.

Hematologiske komplikasjoner etter Astra Zeneca vaksinasjon

Overlege Ph.D *Pål Andre Holme* gjorde rede for sykehistorien til de 5 pasientene som vekket mistanken om at Astra Zeneca vaksinen mot Covid-19 kunne forårsake vaksine indusert hematologisk trombotisk trombocytopeni (VIIT). Til tross for behandling i form av IVIG (immunmodulerende behandling med intravenøst immunglobulin),

Øistein Svanes, overlege lungeavdelingen, Sykehuset Østfold

Ingjerd Manner, overlege PhD, OUS, Ullevål

Leder av Dansk selskap for internmedicin

Mange deltakere i ulike aldre som deltok på Høstmøtet 2022

steroider og blodplate-transfusjoner klarte man ikke å forhindre at flere av pasientene døde. Tilstanden er sjelden, men prognosen er fortsatt alvorlig og flere land har etterhvert gått bort fra å benytte Astra Zeneca vaksinen. Holme viste til betydningen av at flere forskningsmiljøer jobbet sammen for å finne frem til denne sammenhengen og at mange her til lands jobbet natt og dag for å bidra til avklaringen.

Nye retningslinjer for KOLS-behandling

Overlege *Øistein Svanes* påpekte at retningslinjen for KOLS-behandling ble revidert i 2022 og at den nye retningslinjen gjør diagnosen mer presis og har som mål å unngå overdiagnose hos eldre. Spirometri er fortsatt det viktigste verktøyet for diagnostisering og gradering. Tidspunktet for røykeslutt har betydning for prognosen. Trening er viktig og det er aldri for sent å starte. Pasientene skal få tilbud om årlig influensa- og pneumokokk vaksine samt mulighet til å delta på lungerehabilitering.

Dilemmaer rundt kronisk nyresykdom i eldre år

Overlege Ph.D. Ingjerd Manner pekte på viktigheten av det geriatriske perspektiv: Gir dager til livet liv til dagene? Nefrontapet hos eldre gir lav reserve og økt risiko for akutt nyreskade. Det er nødvendig å dosejustere medisiner, unngå overbehandling av skrøpelige pasienter og underbehandling av spreke eldre. Eldre utgjør en økende andel av pasientene som får nyreerstattende behandling. Dialyse forlenger ikke livet ved høyere grad av skrøpelighet, derfor er det avgjørende å vurdere skrøpelighet før man vurderer tilbud om dialyse. Pasientene bør få informasjon om andre mulige behandlingsalternativer og tas med i valget av den best egnede.

Det tas forbehold om innholdet da dette er basert på hukommelse og notater fra foredragene

NYHET!

Praluent®
alirokumab

PRALUENT – GODKJENT PÅ BLÅ RESEPT MED NYE REFUSJONSKRITERIER

fra 1. januar 2023[1]

	Familiær hyperkolesterolemi*	Hyperkolesterolemi ved etablert aterosklerotisk sykdom ** (sekundærprevensjon)
LDL-C >2,6 mmol/l * **	FH - sekundærprevensjon	Med en av følgende risikofaktorer: • med tilbakevendende CV-hendelser • gjennomgått hjerteinfarkt • diabetes mellitus
LDL-C >3,6 mmol/l * **	FH - primærprevensjon	Uten tilleggsrisiko
Spesialistkrav:	Forskrivning er begrenset til spesialister i indremedisin, kardiologi, endokrinologi, geriatri, pediatri, nevrologi eller leger ved et offentlig sykehus.	

* Gentest må være utført
** Sekundærprofylakse etter akutt koronarsykdom (hjerteinfarkt, ustabil angina med sykehusinnleggelse), koronar- eller annen arteriell revaskularisering, angina pectoris, ischemisk hjerneslag eller symptomatisk perifer arteriell sykdom
*** under pågående behandling med maksimalt tolererbare doser av statin og/eller ezetimib. 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). For brukere som ikke tåler statiner (statinintoleranse): Minst 3 forhåndsgodkjente statiner (ATC-kode C10AA) og ezetimib (Ezetrol). Rosuvavastin eller atorvastatin i laveste dose skal være forsøkt. Ved kontraindikasjoner, jf. punkt 4.3 i SPC, mot statiner skal ezetimib (Ezetrol) være forsøkt.

Ref 1: Konkurranse: 2380 PCSK9-hemmere. https://www.mercell.com/nb-no/anbud/180342386/konkurranse-2380-pcsk9-hemmere-anbud.aspx (14.11.2022)

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

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning *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.[1]

PRALUENT er indisert ved:
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 lipidsenkende 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 lipidsenkende 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: 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).

Utvalgt sikkerhetsinformasjon:

Bivirkninger: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Generelle: Reaksjon på injeksjonsstedet inkl. erytem/rødhet, kløe, hevelse, smerter/ømhet. Hud: Kløe. Luftveier: Tegn og symptomer fra de øvre luftveiene inkl. smerter i orofarynks, rhinoré, nysing. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Hud: Nummulært eksem, urtikaria. Immunsystemet: Overfølsomhet, overfølsomhetsvaskulitt. *Ukjent frekvens:* Generelle: Influensalignende sykdom. Hud: Angioødem. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon**. Interaksjoner:** Klinisk relevante interaksjoner forventes ikke.
Pakninger og listepriser:
75 mg/ml: 2 stk. kr 4638,90. 6 stk. kr 13855,50. 150 mg/ml: 2 stk. kr 4638,90. 6 stk kr 13855,50. 300 mg/2 ml: 3 stk. kr 13855,50.
Refusjonsprisen er rabattert: Anbudskode: 2380.
Basert på SPC godkjent av SLV: 10.06.2022

For fullstendig informasjon les godkjent FK-tekst eller SPC for Praluent

sanofi-aventis Norge AS - Pb 133, 1325 Lysaker - Tel.: 67 10 71 00
www.sanofi.no - www.praluent.no

sanofi

Grafisk fremstillt av Sanofi

MAT-NO-2200506, v1.0 11.2022

EFIM
www.efim.org

21st European Congress of Internal Medicine (ECIM)

joint with the

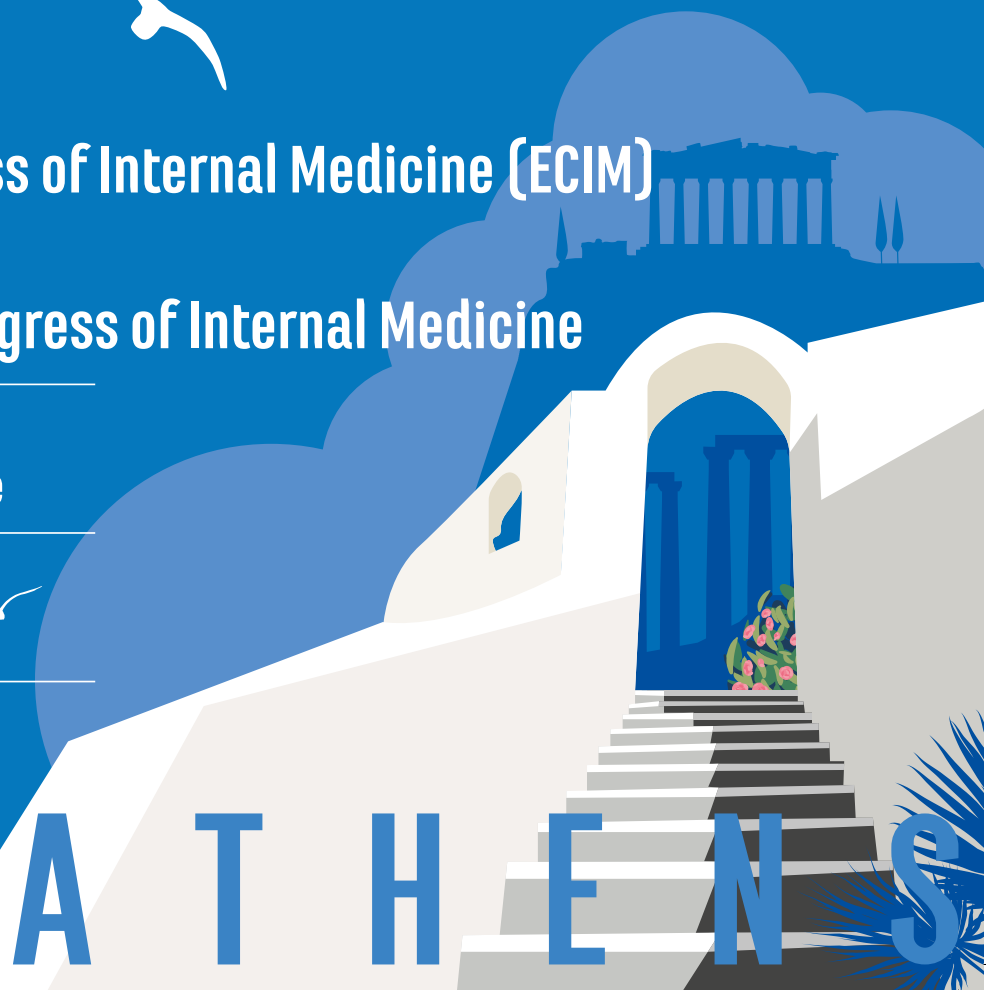
12th International Congress of Internal Medicine

Internal Medicine - a Bridge Between Health and Disease

15-18 March, 2023
Athens, Greece

Save the Date

efim.org/ecim2023



TRIXEO AEROSPHERE®
(budesonid, formoterol, glykopyrronium)
Inhalasjonsaerosol

TRIXEO AEROSPHERE® (formoterol fumaratdihydrat, glykopyrroniumbromid, budesonid). Viktig informasjon (utvalg). Indikasjon: Vedlikeholdsbehandling hos voksne med moderat til alvorlig kols som ikke er adekvat behandlet med en kombinasjon av et inhalert kortikosteroid og en langtidsvirkende β2agonist, eller med en kombinasjon av en langtidsvirkende β2agonist og en langtidsvirkende muskarinantagonist. **Dosering:** Anbefalt og maks. dose er 2 inhalasjoner 2 ganger daglig (2 inhalasjoner morgen og 2 inhalasjoner kveld). **Vanlige bivirkninger:** Oral candidainfeksjon, pneumoni, hyperglykemi, angst, insomni, hodepine, palpitasjoner, dysfoni, hoste, kvalme, muskelspasmer, urinveisinfeksjon. Forsiktighetsregler (utvalg): Ikke indisert til å behandle akutte tilfeller av bronkospasme, dvs. som akutt -behandling. Brukes med forsiktighet hos pasienter med klinisk signifikante ukontrollerte og alvorlige kardiovaskulære sykdommer. Systemiske effekter kan forekomme, særlig ved høye doser forskrevet over lange perioder, slik som Cushings, binyresuppresjon, nedsatt bentetthet, katarakt og glaukom. Ved forverring av sykdom anbefales det ikke å stoppe behandlingen brått. Utvis forsiktighet når andre betaadrenerge legemidler forskrives samtidig. For fullstendig informasjon les SPC 19.05.2022 på www.felleskatalogen.no. **Refusjonsberettiget bruk[4]:** Vedlikeholdsbehandling ved kols, i henhold til preparatomtale. Refusjonskoder, ICPC: R95 kronisk obstruktiv lungesykdom, ICD: J44 annen kronisk obstruktiv lungesykdom. **Reseptgruppe C. Pakninger og priser:** Trixeo Aerosphere 5 µg/7,2 µg/160 µg: 120 doser (hvit inhalator, varenr. 401446) kr. 735,90. 3 x 120 doser (hvit inhalator, varenr. 047454) kr. 2051,60 Trixeo Aerosphere 5 µg/7,2 µg/160 µg: 120 doser (gul inhalator, Evocap, varenr. 446225) kr. 735,90. 3 x 120 doser (gul inhalator, Evocap, varenr. 162095) kr. 2051,60 Inhalatorer (hvite) med varenr. 401446 og 047454 vil etter hvert utgå og finnes samtidig på markedet en periode med de nye inhalatorene (gule, Evocap) som har varenr. 446225 og 162095. Se Trixeo Aerosphere felleskatalogtekst, www.felleskatalogen.no (sjekket 27.10.2022)

Referanser:
1. Trixeo Aerospehere SPC 19.05.2022 pkt. 5.1 **2.** Trixeo Aerospehere SPC 19.05.2022 pkt. 4.4 **3.** Trixeo Aerospehere SPC 19.05.2022 pkt. 4.1 **4.** Felleskatalogtekst for Trixeo Aerosphere www.felleskatalogen.no (sjekket 27.10.2022).

Les mer på AZconnect.no

https://qr.short.az/liph1

AstraZeneca

AstraZeneca AS · www.astrazeneca.no
Box 6050 Etterstad · 0601 Oslo

NO-8943-04-2022-TRX

FOR HELSEPERSONELL

TRIXEO®

(BUDESONID/GLYKOPYRRONIUM/FORMOTEROL)

SIGNIFIKANT REDUKSJON AV MODERATE OG ALVORLIGE KOLSFORVERRINGER[1]

Ikke indisert til å behandle akutte tilfeller av bronkospasme, dvs. som akuttbehandling[2]

Brukes med forsiktighet ved klinisk signifikant ukontrollert og alvorlig kardiovaskulær sykdom[2]

24%

REDUKSJON (RRR)

I RATEN AV MODERATE ELLER ALVORLIGE FORVERRINGER vs LAMA/LABA (formoterol/glykopyrrionium)[1]

(95% CI: 17, 31; p<0,0001).
Frekvens: 1,08 vs 1,42 hendelser/pasientår[1]
TRIXEO vs ICS/LABA (budesonid/formoterol) viste en reduksjon på 13%. RR: 0.87; (0.79–0.95), p=0,003[1]

20%

REDUKSJON (RRR)

AV ALVORLIGE FORVERRINGER (SOM RESULTERTE I SYKEHUSINNLEGGELSE ELLER DØD) VS ICS/LABA[1]

(95% CI: 3,34; p=0,002) sammenlignet med budesonid/formoterol MDI. Frekvens: 0,13 vs 0,16 hendelser pr. pasientår. Ingen reduksjon av sykehusinnleggelser eller død vs LAMA/LABA (formoterol/glykopyrrionium)[1]

NO-9654-10-2022-TRX

RRR: relative risikoreduksjon. ICS=inhalert kortikosteroid, LAMA=langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist, LABA=langtidsvirkende beta2-agonist

Indikasjon for Trixeo:[3] Vedlikeholdsbehandling hos voksne med moderat til alvorlig kols som ikke er adekvat behandlet med en kombinasjon av et inhalert kortikosteroid og en langtidsvirkende β2-agonist, eller med en kombinasjon av en langtidsvirkende β2-agonist og en langtidsvirkende muskarinantagonist.

TRIXEO
AEROSPHERE®
(budesonid, formoterol, glykopyrronium)
Inhalasjonsaerosol

AstraZeneca

AstraZeneca AS · www.astrazeneca.no
Box 6050 Etterstad · 0601 Oslo

Morgensol over SØ. Foto: Anders Dyreborg Nielsen

Enkeltrom klargjort til 2 senger.
Foto: Espen Vollan

Korridor på hjerteavdelingen.
Foto: Espen Vollan

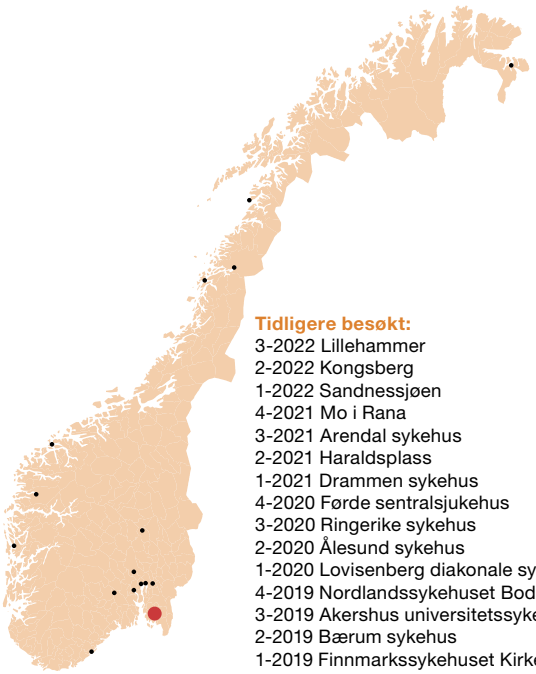
Foto: Lars Magnus Aker

Anders Dyreborg Nielsen

Klinikk for medisin ved Sykehuset Østfold

I et hjørne av Norge, hvor høyeste «fjelltopp» troner hele 331 meter over havet, ligger et lite, men nybygd sykehus flott til ved skog, vann og med E6 som nærmeste nabo.

Anders Dyreborg Nielsen, LIS3 Geriatri



Tidligere besøkt:
3-2022 Lillehammer
2-2022 Kongsberg
1-2022 Sandnessjøen
4-2021 Mo i Rana
3-2021 Arendal sykehus
2-2021 Haraldsplass
1-2021 Drammen sykehus
4-2020 Førde sentralsjukehus
3-2020 Ringerike sykehus
2-2020 Ålesund sykehus
1-2020 Lovisenberg diakonale sykehus
4-2019 Nordlandssykehuset Bodø
3-2019 Akershus universitetssykehus
2-2019 Bærum sykehus
1-2019 Finnmarkssykehuset Kirkenes

På Sykehuset Østfold (SØ) ivaretas behandling fra fødsel til død. Sykehuset har mer enn 5.000 ansatte, hvorav legegruppen totalt utgjør ca. 950 personer. Sykehuset dekker alle de 10 indremedisinske hovedspesialitetene, og de er organisert i Klinikk for medisin med unntak av hematologi, som hører til kreftavdelingen.

Per nå er vi 60 LIS, hvorav tre er gjennomstrømningsstillinger for allmennmedisin, onkologi og revmatologi. De resterende 57 fordeler seg jevnt på de forskjellige spesialitetene. I LIS-gruppen er vi delt i to primærvaktsjikt og to sekundærvaktsjikt. Fordelingen er 14 leger i hvert av primærvaktsjiktene, 12 i sekundær 1 og 16 i sekundær 2 samt 4 dagstillinger. Av de 57 LIS er 51 fast ansatt, mens resten er vikarer for LIS i gjennomstrømningsstilling ved OUS. Overlegene er ansatt på fagspesifikke avdelinger, mens LIS er ansatt på en egen avdeling. Totalt er det ca.170 medisinske leger på SØ.

Alle fire LIS-vaktsjikt bidrar i det døgnkontinuerlige akuttmedisinske arbeid, og det er derfor alltid minimum fire LIS 2/3 på vakt i tillegg til to LIS1-leger. På hverdagene har vi i tillegg 2-4 mellomvakter fra både LIS1 og primærvaktsjiktene til stede. Primærvaktene og sekundær 1 dekker sengepostene resten av tiden, mens sekundær 2 brukes til poliklinikk og opplæring i spesialistoppgaver- og funksjoner. Overleger i akuttmedisin bidrar med spesialistkompetanse i akuttmottaket på hverdager fra kl. 8-20, mens vi på natt har tilkallingsvakt på hjertemedisin, nyremedisin og gastro-

Helse- og omsorgsministeren med på vakt. Foto: Kai Steffen Østensen

Mærrapanna, Fredrikstad. Foto: Anders Dyreborg Nielsen

Elgåfossen på grensen til Sverige. Foto: Anders Dyreborg Nielsen

Kveldstur på Oslofjorden. Foto: Anders Dyreborg Nielsen

medisin. De øvrige spesialiteter har tertiærvakter på dagtid.

Vi har 160 senger, men med et budsjettert belegg på 111 % i 2022 er der ofte flere innlagte pasienter enn det. Hvert sengetun ble opprinnelig bygget for 9 pasienter, men kan ha innlagt opp til 13 pasienter ved bruk av ombygde enkeltrom til tomannsrom. Hver virkedag går to LIS 1/2/3 og en overlege visitt per tun. Fra desember 2022 skal vi få 18 nye sengeplasser og vi håper i samme omgang å få fire nye LIS 2/3-stillinger, med omgjøring til 4x 16-delt vaktplan.

Østfold og Vestby sine innbyggere bidrar daglig til spennende, interessante og tidvis faglig og etisk vanskelige pasientcaser. Det er ingen hemmelighet at befolkningen i Østfold har flere sykdommer enn den gjennomsnittlige norske befolkning. Pasientene har ofte komorbiditeter og livsstil som gjør at du må behandle flere sykdommer samtidig, og du blir utfordret på din medisinske kunnskap i trygge rammer. Vi innlegger i gjennomsnitt 60 pasienter hvert døgn på medisinske sengeposter, i tillegg til omtrent 25 pasienter som vi "snur" i akuttmottak eller som kan skrives ut etter en natt på observasjonsposten. De pasienter vi ikke selv klarer å behandle, overflyttes OUS.

Avdelingen bidrar aktivt til den offentlige debatt om legers arbeidsforhold. I desember 2021 var Aftenposten med på vakt, hvilket ble til en 6 siders avisartikkel. I juni 2022 var helse- og omsorgsminister Ingvild Kjerkol med på vakt for å oppleve hverdagen for leger.

Oslofjorden mot vest og Sverige mot sør og øst avgrenser det tidligere og snart gjenoppståtte Østfold fylke, som er sykehusets opptaksfelt, i tillegg til Vestby kommune i Follo-området. SØ ligger en timinutters biltur unna Norges 5. største byområde med litt over 115.000 innbyggere i Nedre Glommaregionen, som består av de to nabokommunene Fredrikstad og Sarpsborg. Både Oslo og Gøteborg er tilgjengelig innenfor overkommelig tid i bil, og vi har en del kollegaer som daglig pendler fra Oslo.

Østfold gir nærhet til både skjærgård, by og skog, og det gir mange fine muligheter for aktiviteter utenom jobb. Vi har ikke mye snø, men i stedet fine somre med mye sol og gode bademuligheter. Mange har oppdaget hytteparadiset Hvaler sør for Fredrikstad, men det finnes også mange fine områder i umiddelbar nærhet på den andre siden av grensen. Storbyene Gøteborg og København kan nås med bil innenfor 2 og 5 timer, i tillegg til at skjærgården i Bohus Län byr på mange fine turmuligheter. Byene i Østfold gjennomgår i disse år en rivende utvikling og det skapes mange fine byrom med gode restauranter, kulturtilbud og utesteder. Brygga i Fredrikstad har fått mange fine uteplasser, hvor man med nærhet til «Ælva» kan nyte god mat og et glass.

Vi anbefaler alle å komme forbi og se hvilke fine muligheter vårt sykehus og område kan by på. Vi er aldri langt fra hverandre på SØ, og der er både varme og hjerterom og plass til nye kollegaer.

Bergen by night. Foto: GettyImage

Foreningsnytt lungemedisin

Høstens vakreste eventyr for oss lungeleger er Norsk forening for lungemedisin (NFL) sitt Høstmøte. Dette er uten tvil vårt viktigste møtepunkt hvor kollegaer fra nær og fjern samles. Tradisjonelt har møtet funnet sted i Oslo, men etter vår forrige leder, Aina Akerø, i sin vishet besluttet å flytte møtet til periferien annethvert år, fikk nåværende leder, Rune Nielsen gleden av å invitere alle til sin egen by. Årets høstmøte fant dermed sted på Radisson Blu Royal Hotel, Bergen.

Ved Bernt Aarli

Bernt Aarli

Det faglige programmet hadde fokus på interstitielle lungesykdommer. Temaet er svært tidsaktuelt siden en oppdatert internasjonal veileder ble publisert i mai [1]. Michael Durheim åpnet med en glitrende oversikt. Hvorfor skal vi bruke tid på å sortere ut de ulike undergruppene av lungefibrose? Ja, hvorfor skal vi det? Det har blitt ganske mange etter hvert. Som han selv sa det, hvis hans sønner tok en neve med 3-4 kjeks og la dem på bordet under bokstavkjeksfrokosten, så kunne han nesten uten unntak sette dem sammen til en interstitiell lunge-sykdom (ILS). Akronymene har blitt mange, men når riktig behandling så til de grader påvirker overlevelse, da må vi forholde oss til alle bokstav-kjekskombinasjoner. Radiolog Marit Hedger hadde innlegg om HRCT og hvilke radiologiske mønster vi skal se etter. Det ble riktig oversiktlig etter hvert, så Marit måtte advare oss hvis vi ble for kjepphøye og prøvde gå radiologene i næringen. Da ville de måtte svare med å finne opp enda flere nye ord, som om ikke halo, head cheeze og atoll sign skulle være nok. Revmatolog Liv Turid Bertelsen tok opp revmatiske lidelser hvor en svær andel kan ha interstitiell lungesykdom som en del av bildet. Vi ser det ved systemisk sklerose, myositt/antisyntetasesyndrom, Sjøgren, SLE, IPAF og ved revmatoid artritt. For endel av disse tilstandene er ILS viktigste dødsårsak. Siste innlegg i denne bolken hadde Anders Tøndel med siste nytt om behandlingen av ILS og problemer som oppstår hvis anbefalt behandling er utilgjengelig med avslag i Beslutningsforum.

Det faglige programmet ble fulgt av generalforsamlingen. NFL har nå 419 medlemmer. 247 er aktive spesialister. Et kupp for medlemmer er at kontingenten inkluderer medlemskap i European Respiratory Society

med alle fordeler det medfører. Det siste året har foreningen blant annet arbeidet med covid-19, nasjonal faglig retningslinje for kols, norsk sarkoidoseveileder, screening for lungekreft og en rekke høringer. Det var ingen overraskelser i årsmelding, regnskap, noter eller budsjett som ble godtatt ved akklamasjon. Deretter ble det avholdt valg for en rekke funksjoner i foreningen, valgkomite, spesialistkomiteen, kvalitetsutvalget, utvalg for arbeidsmedisin og fagutvalg for utdanningskandidater. Det var med stor glede vi kunne hedre Sigurd Steinshamn som nytt æresmedlem i foreningen for sin langvarige innsats i styret og andre funksjoner i NFL, se bilde.

Vi har fortsatt underskudd på lungeleger og er svært glad for de 12 nye lungespesialistene som fikk godkjennelse i løpet av året. Fire var til stede på Høstmøtet og ble tildelt diplom for godkjent spesialitet i lungesykdommer.

Priser

Hvert år deles det ut en rekke prestisjefulle priser. Det gis priser for forskningsformidling i høyt rangerte tidsskrift, pris for beste kasuistikk og for beste frie foredrag. I tillegg ble det delt ut 7 stipend til forskning innen lungemedisin. Prisene for beste artikler ble gitt til: Christina Due Svendsen, Ingunn Skjørten og Kristel Knudsen.[2-4] Beste foredrag ble vunnet av Phoung Phoung Diep, og beste kasuistikk gikk til Irja Alida Oppedal som presenterte en uvanlig sykehistorie med en pasient som hadde et lungeabscesslignende funn hvor grundigere sykehistorie avdekket menstruasjonsrelatert hemoptyse og det til slutt ble påvist endometriose.

Miljøet på St Olav/NTNU fikk to priser med stipend til Åsne Myklebust for VIRAS – virus og astma og Lars Akerøy med prosjektet KOLS med hypoxemi: Effekter av oksygen og trening på hjertefunksjon og lungesirkulasjon. Et stort stipend fra Sarkoidoseforeningen ble tildelt Astrid Gjervold Lunde fra UNN/NTNU for: Sarkoidose: Betydning av genetikk og biomarkører for sykdomsforløp og overlevelse.

To stipender gikk til AHUS med Gunnar Einvik for kols og søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser og Kirill Neumann som fikk stipendet i lungesykdommer. Øyvind Ervik fra sykehuset Evanger/NTNU fikk stipend for prosjektet: Morgendagens ultralyd om påvisning av mediastinal lymfeknutespredning ved lungekreft. Det siste stipendet gikk til Tomas Eagan på HUS/UiB for prosjektet: Immunprofilering av nedre luftveier hos pasienter med sarkoidose.

Etter prisutdelingen fulgte et spennende foredrag av Audun Os om erfaringene Norsk senter for cystisk fibrose har hatt med innføringen av CFTR modulerende behandling. Da snakker vi om Kaftrio som ble godkjent av Beslutningsforum på forsommeren. Behandlingen har gitt dramatisk bedring på mange områder. Pasienter i kø for lungetransplantasjon har blitt tatt av listen. Behandlingen er årsakskorrigerende og gir bedring av alt fra FEV_1 og svetteklorid til livskvalitet. Medisinen har vært godt tolerert med relativt lite bivirkninger. Det faglige programmet ble avsluttet av Aina Akerø som fortalte om effekten av sirolimus ved behandling av lymfangioleiomyomatose.

Eventyret ble toppet med festmiddag hvor Lungeavdelingen i Bergen troppet opp med et teater om liv og død da tuberkulosen herjet landet. Det ble høytlesing fra Hamsund, dans, en svært levende sketsj og flerstemt sang. På tross av at høstmøtet ble flyttet fra Oslo til periferien, ble oppmøtet blant de beste i NFLs historie med hele 189 deltagere. Med spennende program, godt oppmøte, priser og underholdning, ble årets høstmøte en stor suksess.

1. Raghu, G., et al., Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med, 2022. 205(9): p. e18-e47.
2. Ingul, C.B., et al., Changes in cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 to 12 months after COVID-19. Eur Respir J, 2022.
3. Knudsen, K.S., et al., The lower airways microbiome and antimicrobial peptides in idiopathic pulmonary fibrosis differ from chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One, 2022. 17(1): p. e0262082.
4. Svendsen, C.D., et al., Factors associated with coronary heart disease in COPD patients and controls. PLoS One, 2022. 17(4): p. e0265682.

Nytt æresmedlem i NFL Sigurd Steinshamn. Foto: Bernt Aarli.

Nye lungespesialister. Fra venstre: Elise Hammer Bekkevold, Astrid Gjervold Lunde, Magnus Krekvik. Stephan Kerboeuf Kollmannskog. Foto: Rune Nielsen

Irja Alida Oppedal mottar pris for beste kasuistikk av president i NFL Rune Nielsen. Foto: Bernt Aarli.

Underholdningsinnslaget. På bildet ser vi Marianne Aanerud og Bernt Aarli

Siste nytt fra Norsk endokrinologisk forening

Trine Finnes

Neurodiab 2022

Internasjonale medisinske konferanser gjennomføres ikke så ofte i Norge, men den 15-18. september i år gikk Neurodiab av stabelen på Hotell Norge i Bergen. Møtet er det største innen fagfeltet diabetisk nevropati, og samlet 124 deltagere fra hele verden. Et høyt antall innsendte abstrakter og stort engasjement understreker at mange så frem til endelig å kunne møtes fysisk. Lokale arrangører Eirik Søfteland og Sondre Meling var både stolte og glade over at møtet ble en suksess, ikke minst takket være Diabetesforbundet som hjalp til med praktiske oppgaver. Konferansen var også helt avhengige av den gode responsen fra sponsorer, her stilte de norske firmaene velvillig opp. Konferansen startet med et informasjonsmøte om nevropati, for personer med diabetes eller deres pårørende. Vi hadde regnet med 30-50 deltagere, men mistet tellingen på 200, forteller Søfteland. Dette understreker viktighetene av fokus på nevropati for pasientene våre, og var en fantastisk inspirasjon for fagfolkene som engasjerer seg i temaet.

Prisutdeling på verdens diabetesdag

Astra-Zeneca og Norsk Endokrinologisk Forening lyser årlig ut forskningsmidler ment for å stimulere til klinisk forskning i Norge innen terapiområdet diabetes. Årets vinner post-doc Sindre Lee-Ødegård ved UiO har søkt om midler for å gjennomføre proteom-kartlegging hos 60 personer med risiko for type 2 diabetes, nærmere bestemt kvinner av sør-asiatisk eller nordisk opprinnelse med tidligere svangerskapsdiabetes. Målet er å forbedre patofysiologisk forståelse, risiko-stratifisering og å identifisere mulige nye intervensjonsmuligheter. Bedømmelseskomiteen vurderte prosjektet til å være gjennomførbart og understreker søkerens solide publikasjonsliste i tillegg til at han kommer fra et faglig sterkt miljø. Lee-Ødegård satser nå på et prosjekt som tilhører et spennende felt innen presisjonsmedisin, med potensiale for nye funn som på sikt kan ha klinisk nytte.

Selve prisutdelingen foregikk på diabetesteam-møtet på Aker under ledelse av Kari Anne Sveen på selveste diabetesdagen den 14.11. Hele 20 personer var tilstede i rommet og fikk med seg en fin oversikt over prosjektet. Kåre Birkeland bidro med innspill og kommentarer. Dette ble en fin markering av diabetesdagen for alle som hadde anledning til å være tilstede.

Vintermøte i Trondheim 8.-10. mars 2023

Vintermøtet i endokrinologi går på rundgang mellom Tromsø, Bergen, Oslo og Trondheim - to år på hvert sted før man roterer. Etter et vellykket arrangement på Røros i mars i år, inviterer Trondheimsmiljøet med Bjørn Olav Åsvold i spissen denne gangen til vintermøte på Radisson Blu Royal Garden Hotel sentralt i Trondheim onsdag 8. – fredag 10. mars 2023. Blant temaene blir osteoporose og metabolske beinsykdommer, multippel endokrin neoplasi, spiseforstyrrelser ved diabetes, moderne lipidbehandling og vedvarende symptomer ved autoimmun thyreoideasykdom. Som før blir det også frie foredrag og presentasjon av årets doktorgrader. Fredagen blir felles med barneendokrinologene. Foreløpig program og lenke til påmeldingsside sendes til medlemmer og legges ut på nettsiden. Som vanlig blir det et formøte for de involverte for revisjon av utvalgte kapitler Nasjonal Veileder i Endokrinologi. Vi gleder oss.

Med vennlig hilsen

Trine Finnes,
Leder,
Norsk endokrinologisk forening

Endelig samlet igjen til Neurodiab 2022
(foto: Eirik Søfteland)

Lykkelig prismottaker flankert av Kari Anne Sveen, fungerende leder for diabetespoliklinikken Aker, OUS og Atle Egeland fra Astra Zeneca

Reisebrev

Endo-Bridge 2022 – Bridging the world of endocrinology

Sindre Lee-Ødegård

Jeg fikk i år gleden av å delta på «Endo-Bridge». Dette er et initiativ fra verdens ledende endokrinologiske foreninger, deriblant amerikanske «Endocrine Society» og europeiske «European Society of Endocrinology» (ESE), med mål om å heve og standardisere kompetansenivået i endokrinologi på tvers av landegrenser og kontinenter.

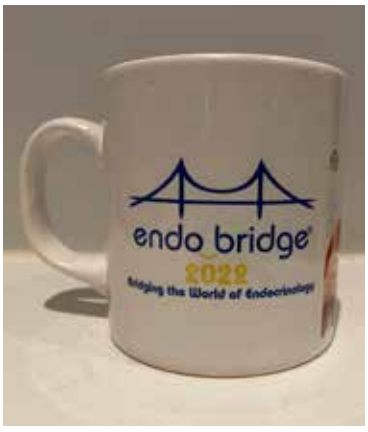
Konferansen holdes årlig i Antalya i Tyrkia, på et flott «all-inclusive» 5-stjernes hotell. Den gjennomføres på engelsk. ESE inviterer hver av de tilknyttede nasjonale foreningene til å nominere en representant til å delta på «Early Career Endocrinologist» (ECE)-sesjonen. Norsk endokrinologisk forening valgte i år for første gang å ta imot nominasjoner fra det norske endokrinologiske miljøet for å sende en norsk representant. Som eneste nominerte var jeg takknemlig for tilbudet. Her møtes leger i spesialisering og ferske spesialister for å sette søkelys på ett tema som de eldre og mer erfarne overlegene synes er viktig. Årets tema var trening og ernæring. Livsstilintervensjoner kan forebygge og behandle mange endokrinologiske problemstillinger, slik som det metabolske syndrom, men også osteoporose. Bare én økt med intens trening kan øke insulinfølsomheten med over 200%, noe som er langt mer effektivt enn noen eksisterende medisin, og uten bivirkninger. Riktig trening kan også bl.a. bidra til å oppnå høy «peak bone mass», samt å vedlikeholde denne gjennom livet for å unngå frakturer. Dessverre er denne kunnskapen mindre kjent blant endokrinologer.

Den påfølgende 3-dagers konferansen dekker alle store tema innen klinisk endokrinologi med oppsummering av årets viktigste forskning, oppdaterte retningslinjer og presentasjon av både nye og eldre landemerkestudier innenfor hver sykdomskategori. I tillegg til tematiske foredragssesjoner blir det holdt parallellsesjoner med gjennomgang av kasuistikker med søkelys på kompliserte pasienter og sjeldne tilstander. Undertegnende har bl.a. nå lært om Cushing's-syndrom som følge av ACTH-produserende feokromocytom, hypotalamisk fedme (og hvorfor GLP-1-agonister fungerer utmerket på disse pasientene), og hypofysitt etter behandling med «immune checkpoint inhibitors».

En viktig nyhet er at *diabetes insipidus* mest sannsynlig vil bytte navn. Dette etter flere større undersøkelser som har avdekket at mange leger forveksler «*insipidus*» med «*mellitus*». Dette minnet undertegnende, da LIS1, om et kirurgisk morgenmøte hvor en av nattens innlagte pasienter hadde kjent *diabetes insipidus*. En erfaren kirurgisk LIS utbrøt raskt at det ikke er noe problem, det er jo bare å starte med Metformin. Dette kunne nok dessverre skjedd på hvilken som helst avdeling. Noen sier også bare diabetes. Sånn sett er det nok lurt at *diabetes insipidus* kan bli omdøpt til «ADH mangel» for sentral *diabetes insipidus* og kanskje «ADH resistens» for nefrogen *diabetes insipidus.*

Jeg hadde stort utbytte av konferansen som ga meg et bredt innblikk i flere endokrinologiske problemstillinger, samt dypdykk i vanskelige/sjeldne kasus. Jeg fikk også nyttige tips om gode nettressurser, slik som ESE sine retningslinjer og «Endocrine Society» sitt «Endocrine Board Review». Det var også svært interessant å se hvordan forbedring av endokrinologien er avhengig av god forskning og ikke minst politiske/økonomiske rammer. Jeg anbefaler alle kolleger å delta på «Endo-Bridge» minst én gang i løpet av karrieren.

Sindre Lee-Ødegård
LIS, OUS



Svingende blodsukker ved bruk av Insulatard®?

Bytt til Xultophy®

Langtidsvirkende insulinanalog og GLP-1-analog i én penn til behandling av diabetes type 2

Reduserer HbA1c[1]*

Reduserer kroppsvekt[1]**

Reduserer risiko for hypoglykemi[1]***

Sammenlignet med Lantus® (insulin glargin 100 enheter/ml)[1]

Avslutt nåværende behandling med Insulatard®
start opp med **Xultophy® 16 dosetrinn[2]**

Maksimal daglig dose av Xultophy® er 50 dosetrinn[2]

***** -1,8% vs -1,1% reduksjon i HbA1c. Estimert forskjell: -0,59 (95% KI: -0,74; -0,45), p<0,0001. ****** -1,4 kg vs. 1,8 kg endring i kroppsvekt. Estimert differanse: -3,2 kg (95% KI: -3,77; -2,64), p<0,0001. ******* 57% lavere forekomst. 2,23 vs 5,05 per pasientår. Estimert ratio: 0,43 (95% KI: 0,30; 0,61), p<0,0001.

novo nordisk®

Indikasjon[3]

Xultophy® er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 for å forbedre glykemisk kontroll som tillegg til diett, fysisk aktivitet og andre orale legemidler til behandling av diabetes. For resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll og populasjoner som ble undersøkt, se SPC pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[4]

- **Gastrointestinale bivirkninger**, inkludert kvalme, oppkast og diare er vanlige (≥1/100 til <1/10 brukere). Forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen og reduseres vanligvis i løpet av få dager eller uker med fortsatt behandling. Ta forhåndsregler for å unngå væskemangel
- **Hypoglykemi** er en hyppig rapportert bivirkning (≥1/10 brukere). For høy dose i forhold til behovet, utelatelse av et måltid eller ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet kan gi hypoglykemi. Vurdér dosereduksjon av sulfonylurea ved samtidig bruk
- **Øyesykdom:** Intensivering av behandling med insulin, en komponent av Xultophy®, med umiddelbar forbedret glykemisk kontroll kan være forbundet med en forbigående forverring av diabetisk retinopati, mens langvarig forbedret glykemisk kontroll reduserer risikoen for progresjon av diabetisk retinopati.
- **Hud- og underhudssykdommer:** Pasienter må instrueres i å utføre kontinuerlig rotering av injeksjonssted for å redusere risikoen for å utvikle lipodystrofi og kutan amyloidose. Det har blitt rapportert hypoglykemi etter plutselig endring i injeksjonssted til et område uten reaksjoner. Overvåking av blodglukose anbefales etter endring av injeksjonssted fra et område med reaksjoner til et område uten reaksjoner, og dosejustering av antidiabetika kan vurderes.

	Xultophy® kan benyttes	Xultophy® anbefales ikke
Alder	**Voksne, inkludert eldre** Hos eldre (≥65 år): Måling av glukose må intensiveres, og dosen justeres individuelt	**Barn/ungdom under 18 år**
Nyrefunksjon	**Lett, moderat eller alvorlig nedsatt.** Måling av glukose må intensiveres, og dosen justeres individuelt	**Terminal nyresykdom** (eGFR < 15)
Hjertesvikt	**NYHA klasse I-III**	**NYHA klasse IV**
Leverfunksjon	**Mild og moderat nedsatt** Måling av glukose må intensiveres, og dosen justeres individuelt.	**Alvorlig nedsatt**

Skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

Dosering[2]

Xultophy® gis én gang daglig ved subkutan administrasjon.
Xultophy® skal doseres i overensstemmelse med pasientens individuelle behov. Dosejustering gjøres basert på fastende plasmaglukose.
Ved overgang fra behandling med basalinsulin eller GLP-1-analog er anbefalt startdose av Xultophy® 16 dosetrinn.
Maksimal daglig dose av Xultophy® er 50 dosetrinn.

1 DOSETRINN = **1 enhet insulin degludec + 0,036 mg liraglutid**

50 DOSETRINN = **50 enheter insulin degludec + 1,8 mg liraglutid**

Reseptgruppe, refusjonsvilkår og pris[5,6]

C **Langtidsvirkende insulinanalog + GLP-1-analog. ATC-nr.: A10A E56**
Refusjonsberettiget bruk
Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med metformin når metformin kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr	ICD		Vilkår nr
T90	Diabetes type 2	225	E11	Diabetes mellitus type 2	225

Vilkår:

225	Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Pakninger og priser:
3 × 3 ml (ferdigfylt penn) kr 1399,30 (pris per september 2021)

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

Referanser: 1. Xultophy® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 24.09.2020). **2.** Xultophy® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 24.09.2020). **3.** Xultophy® SPC, avsnitt 4.1 (sist oppdatert 24.09.2020). **4.** Xultophy® SPC, avsnitt 4.2, 4.4, og 4.8 (sist oppdatert 24.09.2020). **5.** https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10ae56-1 (lest 21.09.2021). **6.** https://www.felleskatalogen.no/medisin/xultophy-novo-nordisk-631221 (lest 21.09.2021).

Skann QR-koden for å komme direkte til instruksjonsfilm på www.felleskatalogen.no

NO21XUM00019 september 2021

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

Xultophy®
insulin degludec/liraglutid

Nytt fra Norsk forening for geriatri

Paal Naalsund

27. oktober ble årets versjon av Geriatrisk Høstmøte gjennomført, med påfølgende årsmøte og middag for medlemmene. Det var 90 deltagere på høstmøtet, 43 på årsmøtet og cirka 50 medlemmer deltok på middagen. Ikke dårlig for en forening med 277 medlemmer!

Høstmøtet hadde et variert program, som er godt beskrevet i en egen artikkel i denne utgaven av Indremedisineren. Programmet var blant annet krydret med en vellykket kasuistikk-konkurranse og en tidsreise i den norske geriatriens historie ved to av våre flotte veteraner.

På årsmøtet ble hovedpunkter fra årets aktiviteter oppsummert. Jeg vil her fremheve to viktige aktiviteter opp mot myndighetene:

1) Som jeg skrev i mitt innlegg i februar, har vår forening vært aktive i å hindre at vedtaket i Stortinget om å fjerne den obligatoriske utvidede helseattesten for bilkjøring ved fylte 80 år, gjennomføres. I samarbeidet foreningen med Norsk forening for Allmennmedisin, ved leder Marte Kvittum Tangen og med Demensforeningen i Nasjonalforeningen for Folkehelsen på laget, bidro vårt arbeid til at vedtaket ble trukket tilbake. Dette sikrer en fortsatt Helseattest som har betydning både for å kartlegge helsen til våre 80 åringer og ikke minst for trafikksikkerheten i Norge!

2) I samarbeid med Nasjonalforeningen for folkehelsen og Demensforeningen, holdt vi også et seminar under Arendalsuken i august med temaet «Er sykehusene demensuvennlige?». Deltagere i debatten var blant annet en statssekretær i helseutvalget fra Høyre, og rådgiveren for helseministeren fra Arbeiderpartiet, adm.dir ved OUS, en representant fra arkitektenes landsforbund, og en fra sykepleierforbundet. Det var godt oppmøte, og en god debatt. Det er planlagt videre samarbeid med Demensforeningen rundt demensvennlige/ aldersvennlige sykehus; det er et mål på sikt om å få dette inn i oppdragsdokumentet til Helseforetakene!

Årsmøtet ble avsluttet med gode diskusjoner av to viktige tema:

Seleksjon av geriatriske pasienter ved norske sykehus.
Det geriatriske fagmiljøet har i sommer startet arbeidet med å lage en nasjonal retningslinje/ prioriteringsveileder. Bakgrunnen er at det er for få geriatriske senger i norske sykehus; det er viktig å prioritere de som har størst nytte av akuttgeriatrisk behandling og bred geriatriske vurdering.

- Følgende av våre pasienter bør prioriteres:
1) Nyoppstått funksjonssvikt i løpet av dager/uker med svikt i daglig funksjon og økt hjelpebehov.
2) Nyoppstått rask forverring av funksjonsnivå med falltendens og/ eller redusert mobilitet.
3) Raskt økende kognitiv svikt/ delirium, der utløsende årsak ikke er kjent.

Generelt prioriteres pasienter som er hjemmeboende, og pasienter som har utsikter til å fortsatt bo hjemme etter endt behandlingsforløp, med evt tillegg av videre opphold sykehjem/ rehabilitering.

Så lenge vi ikke har tilstrekkelig med geriatriske senger, vil endel pasientgrupper ikke kunne prioriteres, selv om de vil få best behandling ved en geriatrisk enhet: Dette gjelder eldre med primær rusproblematikk, pasienter som i sin habitualtilstand er alvorlig skrøpelige (Clinical Frailty Scale skår >6), pasienter som nylig har vært innlagt og har gjennomgått tverrfaglig kartlegging i avdeling for geriatri, og pasienter som har fast sykehjemsplass eller bor i omsorgsbolig med kontinuerlig omsorg.

I diskusjonen ble det framhevet at det er vanskelig å forsvare nedprioriteringen av de skrøpeligste. Ideelt sett bør vi også ha noen senger «øremerket» til disse, da de får best behandling ved en geriatrisk enhet. Blant annet er ofte behov for avklaring rundt behandlingsnivå og god komptense i palliasjon, begge deler er sentrale i geriatrifaget. Flere på møtet understreket at vi må være forsiktige med å «reservere oss bort» fra en pasientgruppe som utgjør en stor del av faget vårt.

Hvordan skal vi bygge opp det geriatriske tilbudet ved norske sykehus:
Hvordan skal vi bygge opp det geriatriske tilbudet ved norske sykehus, med flere overlegestillinger, utdanningsstillinger for LIS, og ikke minst flere senger og mer robuste avdelinger? Det er ikke tvil om behovet, ikke minst med den voksende eldrepopulasjonen, og det økende antallet eldre med komplekse sykdomsbilder.

En viktig vei videre, er å videreutvikle samarbeid og samhandling med andre spesialiteter. Geriatrisk

Styret NFG, minus Susanne Hernes(Fagdir/Arendal), fv: Elisabeth Egstad (Kristiansund), Paal Naalsund (Haraldsplass), Julia Kubiak (UNN), Kristin Mork Hamre (AHUS) og Håkon Ihle- Hansen (Bærum/Viken)

vurdering, inkludert skrøpelighets-vurdering, etterspørres i økende grad av andre fagfelt. Et eksempel er ortogeriatri, hvor studier viser at tverrfaglig behandling med deltakelse av både ortoped og geriater gir bedre funksjon og er mer kostnadseffektivt, sammenlignet med standardbehand-ling ved hoftebrudd.

Vi ser også økt etterspørsel forut for kirurgi, med preoperative vurderinger, inkl TAVI, og geriatrisk vurdering i forkant av oppstart av onkologisk behandling (onkogeriatri).

Ved oppstart av avansert og krevende behandling til eldre og komplekse pasienter generelt, f.eks dialyse, anbefaler vi at man vurderer å gjøre en skrøpelighetsvurdering. En geriatrisk vurdering med kartlegging av skrøpelighet og risikofaktorer, gir også mulighet for prehabilitering og rehabilitering.

Vi forventer et større samarbeid på tvers av spesialitet/gren-spesialitet i årene som kommer i takt med at pasientene våre stadig blir eldre og mer komplekse.

En forutsetning for å kunne imøte-komme dette er at det etableres flere utdanningsstillinger og overlege-stillinger innen geriatri på norske sykehus!

Vennlig hilsen
Paal Naalsund
Leder NFG-10/11-22

Geriatrisk høstmøte 2022

Den femte utgaven av Geriatrisk høstmøte ble avholdt i Legenes Hus den 27 oktober med 87 deltakere og dermed ny deltakerrekord! Store deler av landet var representert, fra Tromsø i nord til Kristiansand i sør. Programmet var variert og preget av praktiske foredrag med klinisk nyttig informasjon og interessante diskusjoner!

Stina Aam MD Phd, overlege Avdeling for geriatri St.Olavs hospital
Julia Kubiak MD, stipendiat, geriatrisk avdeling Universitetssykehuset Nord-Norge

Geriatrisk høstmøte ble for første gang arrangerte i Legenes Hus. Høstmøtet ble etterfulgt av årsmøte i Norsk Forening for Geriatri og hyggelig og sosialt samvær på kvelden.

Stina Aam

Julia Kubiak

Hjernehelse

Hva er hjernehelse og hva gjør vi med dårlig hjernehelse? Kathinka Alme ved Haraldsplass Diakonale sykehus lærte oss om det vaskulære bidraget til kognitiv svikt ved å introdusere oss for VasCog- kriteriene (The International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders) og DSM-5-kriteriene for vaskulær mild og major nevrokognitiv lidelse, tradisjonelt omtalt som mild kognitiv svikt og demens. Kjennetegnene som ble trukket frem for vaskulær kognitiv svikt var frontal eksekutiv svikt, prossesshastighet og at gjenkalling blir mer påvirket enn innlæring sammenlignet med f.eks Alzheimers s sykdom. Det ble også poengtert at man i de nye kriteriene benytter betegnelsen "lidelse" istedenfor "sykdom".

Ragnhild Munthe-Kaas ved Kongsberg sykehus presenterte ferske forskningsresultater fra sin PhD hvor hun fant at andelen pasienter som var skrøpelige i en norsk hjerneslag-populasjon (median alder 75 år) var høy – faktisk >80% av pasientene ble vurdert som skrøpelige før slaget ved Frailty Index (FI). Hun fant også at skrøpelighet (FI) hos hjerneslag-pasienter er en sterk og bedre prediktor, sammenlignet enn den mer brukte modified Rankon Scale (mRS), for kognitiv svikt 3 måneder etter hjerneslaget.

Georgios Vlachos ved Oslo Universitetssykehus, som nylig har levert sin PhD-avhandling, har studert skjulte utfall i en litt yngre hjerneslagpopulasjon (18-70 år) med milde hjernelag. Han fant at pasientene strever med mange symptomer, der spesielt svikt i eksekutive funksjoner, psykomotorisk tempo, angst, depresjon og fatigue var hyppig forekommende. Milde hjerneslag påvirker også arbeidslivet, da man så at 40% i hans studie ikke kom tilbake i fulltidsarbeid innen et år. Det er viktig å screene pasientene både for angst, depresjon og fatique som et ledd i god oppfølging.

Per Nordnes, stipendiat ved Sykehuset Sørlandet, presenterte den pågående studien REACT MCI hvor man studerer effekten av hjernetrening ved mild kognitiv svikt. Studien er en randomisert kontrollert studie hvor hjernetreningen foregår på datamaskin, og programvaren adapterer vanskelighetsgraden til deltakerens nivå, slik at man alltid

Martin Lerstang Mikkelsen, vinner av årets kasuistikk konkurranse.

Som tidligere år ble møtet avrundet med et møte med noen som har betydd mye for geriatrifaget, i år Renate Pettersen og Lill Mensen. Takk for bidraget!

jobber på sitt maksimale ferdighetsnivå. Pasienter med mild kognitiv svikt kan delta i studien uavhengig av etiologi for den kognitive svikten. Studien har som mål å inkludere 213 deltakere og har til nå inkludert 63. Deltakere fra hele landet er velkomne og Nordnes oppfordret til å ta kontakt ved interesse!

Ut fra diskusjonen i salen, tror vi at det vaskulære bidraget til kognitiv svikt tidligere kan ha vært litt neglisjert. Ved å anvende nye kriterier for vaskulær kognitiv svikt, kan det hende leger i Norge vil diagnostisere flere pasienter med vaskulær kognitiv svikt, samt flere med blandingsetiologi med vaskulær kognitiv svikt og nevrodegenerativ svikt. Det var enighet om at det er viktig at vi følger Helsedirektoratets anbefaling og vurderer kognitiv funksjon ved 3 måneders kontroll etter hjerneslag for å fange de pasientene som trenger utredning og tiltak. Til glede for oss geriatere og til fordel for pasientene, vil trolig skrøpelighetsvurdering få en større plass i slagmedisinen i fremtiden som et nyttig prognostisk verktøy. Vi ser fram til å høre resultater fra studien om hjernetrening.

Nefrogeriatri

«Gir dager til livet liv til dagene?» Ingjerd Manner ved nyremedisinsk avdeling ved Oslo Universitetssykehus Ullevål holdt et spennende innlegg om dilemmaer rundt dialysebehandling hos skrøpelige eldre. Vi fikk et innblikk i det å balansere nytte og byrde hos pasienter med endestadium nyresvikt for å unngå både over- og underbehandling.

Hvem lever lengst? Er det pasienten eller nyrene?

Forelesningen ble åpnet med refleksjonen «Vi skal ta kloke valg på vegne av pasienten, men det letteste er etterpåklokskap da vi tok feil valg». Ved valg av perspektiv veies livslengde mot livskvalitet. Vi fikk lære at eldre har mer langsom progresjon av kronisk nyresykdom enn yngre, og at de eldste eldre er de som progredierer mest langsomt. Vi kan derfor stille oss spørsmålet; hvem lever lengst? Er det pasienten eller nyrene? Hos eldre trenger man ofte ikke ta samtalen for tidlig da det kan bidra til unødvendig bekymring. Fordeler og ulemper med dialyse er viktig å formidle til pasientene, slik at de kan ta et informert samvalg. Forløpet av kronisk nyresvikt er uforutsigbart, men ved endestadium nyresykdom vet vi at prognosen er dårlig.

Nyreerstattende behandling og skrøpelighetvurdering

Median alder for nyretransplantasjon er 60 år, men spesielt blant de med nyreerstattende behandling i Norge, er det høy andel eldre i dialyse. Antall pasienter med peritonealdialyse (PD) har doblet seg siden 2015, og dette er ofte gjennomførbart til en akseptabel omkostning. Den skrøpelige eldre pasienten skal ikke transplanteres, men det kan være aktuelt med hemodialyse, PD eller konservativ behandling. Ved konservativ behandling er man proaktiv og følger pasienten tett. Ved nyreavdelingen på Ullevål har man erfart at det er svært nyttig med skrøpelighetsvurdering for å få tatt et informert samvalg om riktig behandling til riktig pasient. I tillegg var erfaringen at pasienten ofte er skrøpeligere enn vi tror. Da skrøpelighet er den beste prediktoren for livskvalitet ved dialyse er dette viktig å kartlegge når nyreerstattende behandling skal vurderes opp mot konservativ tilnærming, slik at livskvaliteten blir det primære fokuset i livets sluttfase. Som mål på skrøpelighet benyttes Mini-Cog for

Høstmøtekomiteen, fra venstre Håkon Ihle-Hansen, Magnhild Skramestø Dejgaard, Guri Hagberg og Marius Myrstad.

å måle kognitiv svikt og blant annet ganghastighet som mål på fysisk funksjon.

Samvalg, evaluering og avslutning av behandlingen
Når man får tatt et godt behandlingsvalg sammen med pasienten, må man klargjøre målene for behandlingen. Et åpenbart forbedringsområde er evaluering av behandlingen etter en tid, for å se om man har oppnådd målene, til hvilken omkostning, og vurdere om man skal avslutte behandling.

Kasuistikk konkurranse

I kasuistikkonkurransen fikk vi presentert tre kasuistikker hvor den første ble forbilledlig presentert av Martin Lerstang Mikkelsen, OUS Ullevål, og omhandlet samtykkevurdering hos en pasient av utenlandsk opprinnelse som ønsket å flytte tilbake til hjemlandet. Kasuistikken problematiserte isolasjon grunnet manglende kontaktnett og språkbarriere opp mot forsvarlig helsetilbud og ivaretakelse i hjemlandet, samt pasientens evne til å vurdere sin situasjon og organisere ivaretakelse av egen helse.

Anders Bugge, alderspsykiatrisk avdeling, Diakonhjemmet, presenterte en utfordrende medisinsk og etisk kasuistikk der atferdsmessige og psykologiske symptomer dominerte det kliniske bildet ved demenslidelse. Kasuistikken berørte vanskelige tema som vurdering av livskvalitet, uholdbar lidelse der medikamenter ikke strekker til og de etiske aspektene ved å ta avgjørelsen om «når nok er nok».

Tredje og siste bidrag i kasuistikkonkurransen ble presentert av Ina Marie Gundegjerde, Bærum Sykehus. Hun presenterte en fascinerende kasus om den diagnostiske prosessen og fallgruvene hos en pasient med afasi og mistanke om hjerneslag, der det å låse seg til en mistenkt diagnose kan føre til at viktige differensialdiagnoser, som encefalitt i dette tilfelle, blir avdekket forsinket.

Martin Lerstang Mikkelsen fikk prisen for beste presentasjon. Juryens begrunnelse var at han på en god måte klarte vise det ekstraordinære i det ordinære med hjelp av et så enkelt spørsmål som om en pasient med kognitiv svikt kunne flytte.

Oppdatering fra faggruppene

Vi fikk en oppdatering om aktiviteter og faglige nyheter fra norsk forening for geriatri sine faggrupper for hjerneslag, palliasjon, skrøpelighetsvudering og demens. Hjerneslag presenterte et prosjekt hvor man har benyttet måling av hjerneslagets størrelse ved National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) prehospitalt for få implementere et felles språk i hele slagkjeden. Det er utviklet en egen app samt opplæringsprogram for NIHSS, som skal implementeres i flere deler av landet fremover. Palliasjon har utarbeidet anbefalinger for veiledere og fagprosedyrer for palliativ behandling hos eldre. Faggruppe for skrøpelighetsvurdering har holdt kurs i preoperativ vurdering og optimalisering av eldre pasienter, samt avholdt et geriatrisk onkologisk høstseminar hvor ønsker for veien videre er å søke kvalitetsmidler fra legeforeningen og utarbeide en nasjonal prosedyre. Faggruppe for demens oppdaterte oss om siste nytt på immunmodulerende behandling ved Alzheimers sykdom;en pressemelding med informasjon om at det monoklonale antistoffet lecanumab har vist effekt på progresjon av kognitiv svikt i en studie. Det blir spennende å se publikasjoner fra studien. I tillegg presenterte faggruppen et alternativ til utredning av kognitiv svikt ved poliklinikk for geriatri ved St. Olavs hospital; digitale samarbeidsmøter med primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten. Dette kan være nyttig for å støtte primærhelsetjenesten i diagnostikk ved basal demensutredning, som ifølge den

nasjonale veilederen for demens skal foregå i primærhelsetjenesten.

Hjertesviktbehandling til de skrøpelige

Kaspar Broch ved kardiologisk avdeling ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet engasjerte publikum med en oppdatering innenfor hjertesvikt hos eldre. Tilstanden ble definert som "de eldres sykdom", og vi ble minnet på at menn er overrepresentert i gruppen. Det er forsket mye på hjertesvikt blant eldre, men de multimorbide, skrøpelige er ikke inkludert i studiene. Jamfør de europeiske retningslinjene for diagnostisering og behandling av hjertesvikt publisert i 2021, så kategoriseres kronisk hjertesvikt som hjertesvikt med redusert EF (HFrEF), hjertesvikt med lett redusert EF (HFmrEF) og hjertesvikt med bevart EF (HFpEF). I retningslinjene er det dessverre bare 10 linjer som omhandler hjertesviktbehandling ved skrøpelighet. Som for hjertesviktbehandling hos yngre, gjelder også hos eldre prinsippene om behandling med ACE-hemmere, betablokkere, mineralkortikoid reseptor-antagonister og SGLT-2-hemmere.

Angiotensin II-reseptorblokkeren og neprilysin-hemmeren Entresto har vist effekt hos eldre, men også økt antall bivirkninger. Kunsten blir derfor å velge ut de pasientene som vil tåle de ulike medikamentene. I det siste har bruken av SGLT-2 hemmer økt innenfor kardiologien, da det er vist god effekt i behandlingen av hjertesvikt hos pasienter med og uten diabetes mellitus type 2, uavhengig av bevart eller redusert EF.

Inntil nylig har det vært få medikamenter som har vist effekt ved HFpEF. Disse pasientene er en meget heterogen pasientgruppe sammenlignet med HFrEF og det er trolig derfor medikamentbehandling for pasienter med HFpEF har vært utfordrende. Her har SGLT-2 hemmer som nevnt vist effekt i begge grupper. I diskusjonen ble det påpekt at Emperor- og Deliver-studiene har hatt mye strengere kriterier for å diagnostisere HFpEF enn de europeiske retningslinjene. Dette kan medføre at mange flere i klinikken diagnostiseres med HFpEF og dermed ikke får samme gode effekt av legemidlene som vist i studiene. I kommentarer fra salen ble det også påpekt at studiene viste at antallet innleggelser grunnet hjertesvikt minsket i behandlinggruppene, men ikke det totale antallet innleggelser. For eldre vil trolig det totale antallet innleggelser være av størst betydning. Det er heller ikke vist effekt på mortalitet i studiene. Konklusjonen ble at det er viktig at SGLT-2 hemmer blir startet på rett indikasjon ved sikker hjertesvikt, økt proBNP og symptomer, spesielt hos de eldre der effekt av behandling for hjertesvikt må veies opp mot bivirkningsprofilen med økt fare for dehydrering og infeksjoner.

To pionerer innen norsk geriatri

Dagen ble avrundet med en tidsreise gjennom geriatriens siste 30 år i Norge sammen med pionierene Renate Pettersen og Lill Mensen. Vi fikk høre om Marjory Warren som etablerte Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) - og kvinnenes bidrag til å forme geriatrien i dens "ungdomsfase". I Norge ble Norsk Geriatrisk Forening etablert i 1974, og geriatri ble en grenspesialitet innenfor indremedisin det samme året. Den første geriatriske avdelingen i landet ble etablert ved Ullevål sykehus. I 1980 ble den første randomiserte studien ved en geriatrisk sykehusenhet gjennomført, og i 1987 fikk Norge sin første professor i geriatri. Det var mye lærdom å hente fra deres inspirerende tale om et ungt fagfelts utforming, og opp og nedturer de har opplevd på veien.

Oppsummering

Først og fremst vil vi takke Høstmøtekomiteen ved Magnhild Skramestø Dejgaard, Marius Myrstad, Guri Hagberg og Håkon Ihle-Hansen, samt Pål Naalsund, leder av Norsk forening for geriatri, for et meget godt gjennomført høstmøte med et variert og faglig oppdatert program. Med deltakerrekord og stort engasjement fra publikum i diskusjoner omkring presenterte tema, tror jeg vi alle følte at geriatrien fortsatt er et raskt voksende fag med mange ildsjeler som på lik linje med Renate Pettersen og Lill Mensen i sin tid bidrar til verdig ivaretakelse av en aldrende populasjon. Oppdatert og inspirert gleder oss allerede til neste års Høstmøte, mens vi i påvente implementerer årets lærdommer inn i arbeidshverdagen.

To ortopeder på stranden, Jan-Erik Gjertsen, leder for det nasjonale hoftebruddregisteret, og Målfrid Kristoffersen, begge jobber på Haukeland.

Reisebrev:
Fragility Fracture Network (FFN)
Global Congress i Melbourne 19-22.10.22

Fragility Fracture Network er organisasjonen for oss som er interessert i å bedre forebyggingen og behandlingen av osteoporotiske brudd, som for det meste rammer eldre personer. En tverrfaglig norsk delegasjon reiste til den andre siden av jorden for å lære mer om bedre behandling og forebygging av brudd hos eldre. Og i 2023 skal denne kongressen arrangeres i Oslo!

Ved Anette Hylen Ranhoff

Fragility Fracture Network (FFN) ble stiftet i 2011 og er en tverrfaglig organisasjon som samler ortopeder, geriatere, endokrinologer, osteoporoseeksperter, fysioterapeuter, sykepleiere og ernæringsfysiologer.

FFN Norge ble stiftet i 2018, og samme år sto FFN, sammen med andre faglige organisasjoner, bak publikasjonen "A global call to action to improve the care of people with fragility fractures" (1). Budskapet er at vi står foran en stor økning av osteoporotiske brudd når den eldre delen av befolkningen øker, og særlig i lav- og middelinntekts land. Svaret på dette er implementering av en systematisk behandling av brudd-pasientene med mål om at de skal oppnå best mulig funksjon og raskt få forebyggende tiltak som hindrer nye brudd.

FFNs visjon er en verden der alle som får osteoporotiske brudd oppnår optimal bedring av funksjon og livskvalitet uten flere brudd (*fragility-fracturenetwork*).

Kongressen i Melbourne hadde en profil der FFNs fire pilarer var dekket; akutt behandling, rehabilitering, sekundærforebygging og global fagpolitikk.

Hoftebrudd er den mest alvorlige tilstanden, og var tema for en rekke sesjoner. Professor Xavier Griffin (UK) presenterte resultater fra nylige Cochrane systematiske oversikter (*www.bonejointhealth.ac.uk/cochrane-systematic-review-programme-in-hip-fracture/*). Et viktig behandlingsprinsipp med god evidens er ved innkomst å sette nerveblokkade mot smerter. Det gir først og fremst redusert smerte og

dermed mindre behov for opiater, men også redusert risiko for delirium og lungebetennelse.

Når det gjelder anestesimetode så er det ikke vist noen forskjell i utfall mellom generell anestesi og regional anestesi (som regel spinal), verken i systematisk oversikt av studier eller i det britiske hoftebruddregisteret (*www.nhfd.co.uk/*). Dette kan være et argument for å velge generell anestesi til pasienter som bruker direktevirkende antikoagulantia (DOAK), for å unngå lang ventetid på kirurgi fordi vi frykter spinale hematomer ved spinal anestesi.

Data fra det norske hoftebruddregisteret ble presentert på kongressen av ortopedene Jan-Erik Gjertsen (leder for registeret) og Målfrid Kristoffersen. Vi kan være stolte av dette registeret. Det ble presentert data om behandling av pasienter med kognitiv svikt og resultater som viser at pasienter som behandles etter et standardisert forløp i henhold til den Norske retningslinjen for tverrfaglig behandling av hoftebrudd, oppnår bedre 30-dagers overlevelse. Ortoped Lene Bergendal Solberg fra Oslo Universitetssykehus presenterte resultater fra sammenlikning av to modeller for ortogeriatri, hvor modellen med fullt integrert tverrfaglig geriatri ga bedre effekt enn en modell med systematisk tilsyn av geriater i en ortopedisk enhet. Leder for FFN Norge, ortoped Frede Frihagen holdt flere innlegg som viste hvilken ledende fagperson han er. Det var inspirerende å oppleve disse ortopedenes interesse for de gamle bruddpasientene.

Et av høydepunktene på kongressen var presentasjonen av de nye globale retningslinjene for utredning og forebygging av fall hos eldre (2). De inneholder en nyttig algoritme for vurdering av fallrisiko og bør implementeres så snart som mulig i geriatriske og ortogeriatriske enheter i Norge.

Det område som oftest ble nevnt med behov for mer forskning og forbedring var rehabilitering av personer med demens. Så det er en oppfordring også til det norske fagmiljøet.

Kongressen og oppholdet i Australia med vår og blomstring, kenguruer, koalabjørner og mye hyggelige folk, var en vitamininnsprøyting og stor inspirasjon til å lage en god FFN kongress i Oslo neste år. Vi er en lokal organisasjonskomite utgått fra FFN Norge som ledes av Frede Frihagen. Geriatere med interesse for eldre med brudd kan bare sette av dagene og forberede innsending av forslag til «workshops» og abstrakter!

Anette Hylen Ranhoff

1. Dreinhöfer KE, Mitchewll PJ, Bégué Tet al; on behalf of: the Fragility Fracture Network (FFN); European Geriatric Medicine Society (EuGMS); European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology (EFORT); International Collaboration of Orthopaedic Nursing (ICON); International Geriatric Fracture Society (IGFS); International Osteoporosis Foundation (IOF). A global call to action to improve the care of people with fragility fractures. Injury. 2018 Aug;49(8):1393-1397. doi: 10.1016/j.injury.2018.06.032. Epub 2018 Jun 23. PMID: 29983172.
2. Montero-Odasso M, van der Velde N, Martin FC et al.; Task Force on Global Guidelines for Falls in Older Adults. World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. Age Ageing. 2022 Sep 2;51(9):afac205. doi: 10.1093/ageing/afac205. PMID: 36178003; PMCID: PMC9523684.

Dovato
dolutegravir/lamivudine

Dovato er indisert for behandling av hiv-infeksjon hos voksne og ungdom >12 år med vekt ≥40 kg, med ingen kjent eller mistenkt resistens mot integrasehemmerklassen eller lamivudin.

Hiv-behandling med kun 2 virkestoff[1]

3-års data på behandlingsnaive og behandlingserfarne pasienter viser vedvarende virussuppresjon og høy barriere mot resistens*[2-4]

Dovato er anbefalt som førstelinje-behandling i norske retningslinjer[1]

Forutsetninger: HBsAg negativ, ingen primær resistens mot virkestoffene, antatt god etterlevelse, bruk av prevensjon hvis kvinne i fertil alder.[1]
Kan brukes i "test-and-treat" situasjoner.[1]

***GEMINI-1 og GEMINI-2** er identiske fase III, randomiserte, dobbeltblinde, parallellgruppe, multisenter, non-inferiority studier. Effekt og sikkerhet av DTG 50 mg + 3TC 300 mg én gang daglig ble sammenlignet med DTG 50 mg + TDF/FTC 300 mg/200 mg hos behandlingsnaive, HBV-negative voksne hiv-pasienter med virusmengde ≤ 500 000 kopier/ml. Non-inferiority vist i andel med hiv-1 RNA <50 kopier/ml ved uke 48 (primært endepunkt): 91 % (655/716) i DTG + 3TC gruppen og 93 % (669/717) i DTG + TDF/FTC gruppen (behandlingsforskjell -1,7 %, 95 % KI: -4.4; 1,1), ved uke 144: 82 % (n=716) DTG + 3TC vs. 84 % (n=717) DTG + TDF/FTC (behandlingsforskjell -1,8 %, 95 % KI: -5,8; 2,1).[2]

***TANGO** er en fase III, randomisert, åpen, multisenter, parallellgruppe, non-inferiority studie. Effekt og sikkerhet evaluert ved bytte fra et 3- eller 4-komponent TAF-basert regime til Dovato (DTG 50 mg + 3TC 300 mg) én gang daglig hos behandlingserfarne, HBV-negative voksne hiv-pasienter med hiv-1 RNA <50 kopier/ml i >6 måneder. Deltagerne hadde initialt et stabilt TAF-basert regime (TAF/FTC + PI eller INI eller NNRTI) uten bevis på resistens mot NRTI- eller INSTI-klassen. Non-inferiority vist i andel med hiv-1 RNA ≥50 kopier/ml ved uke 48 (primært endepunkt): 0,3 % (1/369) på Dovato vs. 0,5 % (2/372) på et TAF-basert regime (behandlingsforskjell -0.3 %, 95 % KI: -1,2; 0,7), ved uke 144: 0,3% (1/369) v.s 1,3 % (5/372) (behandlingsforskjell -1,1, 95 % KI, -2,4; 0,2).[3]

Referanser: 1. Norsk Forening for Infeksjonsmedisin, Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv 2022 (www.legeforeningen.no/contentassets/9c25406fe07149f193c5a62473c4ebf9/hivretningslinjer2022.pdf sett 07.12.2022). **2.** Cahn P, et al. AIDS. 2022;36(1):39-48. **3.** Osiyemi O, et al. Clin Infect Dis. 2022;75(6):975-86. doi: 10.1093/cid/ciac036. **4.** Sykehusinnkjøp-anbefalinger for ARV behandling av hiv for perioden 01.12.2022-30.11.2024. (https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/HIV/HIV.pdf sett 07.12.2022).

Dovato kan forskrives i tråd med gjeldende anbudsanbefaling.

Se LIS avtaledokument for perioden 01.12.2022-30.11.2024[4]

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

- Kontraindisert ved samtidig bruk av legemidler med smalt terapeutisk vindu som er substrat for OCT2 inkl., men ikke begrenset til, fampridin (også kjent som dalfampridin).
- Overfølsomhetsreaksjoner som hudutslett, konstitusjonelle funn og noen ganger organdysfunksjon, inkl. alvorlige leverreaksjoner, er rapportert. Seponeres umiddelbart ved mistanke om overfølsomhetsreaksjon.
- Sikkerhet og effekt mht. Dovato og graviditet er ikke studert. Det er sett en liten økning av nevralrørsdefekter ved eksponering for dolutegravir ved unnfangelsestidspunkt, sammenlignet med behandling uten dolutegravir.

Les preparatomtalen før forskrivning.
Ved uønskede medisinske hendelser, kontakt GSK på telefon 22 70 20 00.

Reseptgruppe: C
Pakning og maksimalpris: 30 tabletter (dolutegravir 50mg/lamivudin 300 mg): 10 885,90 kr.
Refusjon: H-resept. *Refusjonsberettiget bruk:* Der det er utarbeidet nasjonale handlingsprogrammer/nasjonal faglig retningslinje og/eller anbefalinger fra RHF/LIS spesialistgruppe skal rekvirering gjøres i tråd med disse. Dovato inngår i Sykehusinnkjøp HIV-anbefalinger. *Vilkår:* (216) Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist.

gskpro.no/dovato

GSK × ViiV Healthcare

Getting ahead of HIV together

Trademarks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.
©2022 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.
PM-NO-DLL-ADVT-220001 Desember 2022

Lyst til å delta i redaksjonen?

Styret og redaksjonene takker alle forfattere og bidragsytere som har sørget for at vi har kunnet utgi 4 utgaver av Indremedisineren i 2022.

Redaksjonens mål er at Indremedisineren skal bidra til faglig utvikling og gi et innblikk i den siste utvikling innenfor det indremedisinske fagområdet.

Tilbakemeldingene fra medlemmer er at de er fornøyd med Indremedisineren. Det er et fagtidsskrift de leser og som de er stolte av.

For å fortsette suksessen trenger vi å styrke redaksjonen med et par nye medlemmer

Lyst til å delta i redaksjonen?
Vi ønsker interesserte og engasjerte leger som liker å lese og skrive, er faglig engasjerte, er interessert i å få nye kontakter og kunne bidra i dette viktige arbeidet for NIF.

Arbeidet består i å fremskaffe relevante artikler innenfor relevante temaer,
og å følge prosessen fram til utgivelse.
Redaksjonen utvikler også eget stoff.
Du er fint om du har bakgrunn med publiseringsaktivitet.

Vi håndterer både papirutgaven og nettsiden indremedisineren.no.

For nærmere info, ta kontakt med:
Redaktør Stephen Hewitt
e-post: stehewi@online.no,
tlf 913 72 199.

WILD-TYPE

ESTIM ATTR-CM

www.estimattr.no

wtATTR-CM estimATTR bruker en algoritme skapt med kunstig intelligens-/ maskinlæring for å estimere sannsynligheten for wtATTR-CM hos hypotetiske hjertesviktpasienter.

Med tre enkle trinn:

Få en **mistankeindeks** og en **estimert sannsynlighet** for wtATTR-CM hos hypotetiske pasienter basert på dine valg.

Besøk www.estimattr.no for å lære om kombinasjoner av kliniske tilstander som er assosiert med wtATTR-CM.

www.estimattr.no

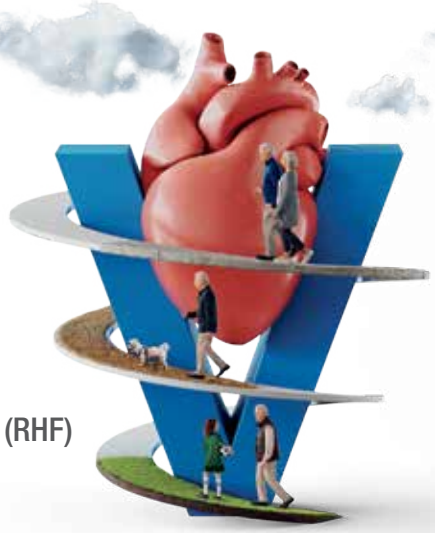
▼ Vyndaqel 61 mg er indisert til behandling av villtype eller arvelig transtyretin amyloid kardiomyopati (ATTR-CM). **Anbefalt dosering** er 1 kapsel 1 gang daglig. Forsiktighet anbefales ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kan gi interaksjoner ved klinisk relevante konsentrasjoner med BCRP-substrater.
Bivirkninger: Flatulens og økte leverfunksjonsverdier ble sett, men årsakssammenheng er ikke fastslått.
Pakning: Myke kapsler, 30 stk., **Reseptgruppe:** C.
Refusjon: H-resept. ICD-10: E85
Før forskrivning, konsulter preparatomtalen på www.legemiddelsok.no

PP-VYN-NOR-0267 November 2022

Pfizer Rare Disease

Pfizer AS - Postboks 3 - 1324 Lysaker - Besøksadresse: Drammensveien 288
Telefon 67526100 - www.pfizer.no

NYHET!



GODKJENT I BESLUTNINGSFORUM[1]

▼ Vyndaqel (tafamidis) er nå på H-resept, finansiert av det regionale helseforetaket (RHF)

Refusjonsberettiget bruk:

1. Oppstart av behandling kan kun gjøres av kardiolog med erfaring i behandling av transtyretin amyloidose (ATTR), ansatt ved universitetssykehus eller annet helseforetak med kardiologisk enhet med kompetanse på behandling for denne pasientgruppen.
2. Pasienten må ha en sikkert diagnostisert ATTR kardiomyopati, vanligvis med nukleær-medisinsk påvist amyloid i myokard.
   Pasienten skal ved oppstart være i NYHA-klasse I eller II.
3. Pasienten skal ha en forventet gjenstående levetid betydelig over 18 måneder.
4. Ved progresjon til vedvarende (minst 6 måneder) NYHA-klasse III, skal beslutning om å fortsette behandlingen tas i samråd med kardiolog med erfaring i behandling av ATTR, ansatt ved universitetssykehus eller annet helseforetak med kardiologisk enhet med kompetanse på behandling for denne pasientgruppen.
5. Ved rask progresjon til vedvarende NYHA-klasse III i løpet av 6 måneder etter initiert behandling, bør behandlingen avsluttes.

▼ Vyndaqel 61 mg er indisert til behandling av villtype eller arvelig transtyretin amyloid kardiomyopati (ATTR-CM). **Anbefalt dosering** er 1 kapsel 1 gang daglig. Forsiktighet anbefales ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kan gi interaksjoner ved klinisk relevante konsentrasjoner med BCRP-substrater. ***Bivirkninger:*** Flatulens og økte leverfunksjonsverdier ble sett, men årsakssammenheng er ikke fastslått.

Pakning: Myke kapsler, 30 stk., **Reseptgruppe:** C.

Refusjon: H-resept. ICD-10: E85

Vyndaqel® (tafamidis)

Skann QR kodene for fem års overlevelsesdata[2]

www.pfi.sr/lte-data
Last ned fem års overlevelsesdata (pdf)

www.pfi.sr/lte-pres
Presentasjon av 5 års overlevelsesdata (video 7 min)

1. Nye metoder. Tafamidis (Vyndaqel) - Indikasjon II. https://nyemetoder.no/metoder/tafamidis-vyndaqel-indikasjon-ii/ Lest 21/6 2022.
2. Elliot P, Drachman BM, Gottlieb SS, et. al. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2022;15:e008193. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193.

Pfizer Rare Disease