IM 10 ÅR

Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 1 • 2019

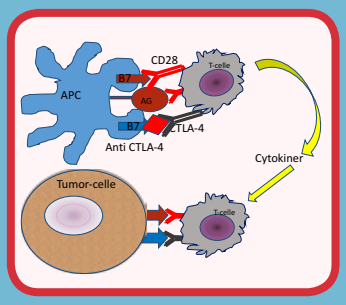
Tema: 10 år

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

Hemodialyse som hjemmebehandling
s. 10



Endokrin svikt ved onkologisk immunterapi
s. 21

Medisinsk avdeling ved Finnmarkssykehuset, klinikk Kirkenes
s. 46

Velkommen til årets Høstmøte 17.-18. 10. 2019

Vi kan love interessante foredrag, Gode diskusjoner og sosialt samvær.
Arrangeres som vanlig på hotel Bristol.
Sett av datoene i dag!

18th European Congress of INTERNAL MEDICINE

EFIM
European Federation of Internal Medicine

29-31 August, 2019
Lisbon

President of ECIM 2019: Luís Campos, Lisbon, Portugal
EFIM President: Nicola Montano, Milan, Italy

www.efim.org/ecim2019

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

Kåre Birkeland
Formann
OUS Rikshospitalet,
k.i.birkeland@medisin.uio.no

Knut Lundin
OUS Rikshospitalet

Elisabeth K. Vesterbekkmo
St. Olavs Hospital

Vikas Sarna
OUS Ullevål
Styremedlem for NYI

Bjørn Jørgensen
Drammen Sykehus
Spesialistkomiteen i indremedisin

Trond Vartdal
OUS Rikshospitalet
Høsmøtekomiteen

Stephen Hewitt
OUS Aker
Indremedisineren

Redaksjon:

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

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

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

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

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

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

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

Tekniske data
Opplag 3 300 eks
Utfallende trykk 210 x 297 + 5 mm
Bladformat 210 x 297 mm = A4

Utgivelsesplan

	Forfatterfrister	Bestillingsfrist/ Materiellfrist annonsører	Levering Posten
Nr. 2 2019	10.05	25.05	15.06
Nr. 3 2019	01.09	15.09	08.10
Nr. 4 2019	01.11	15.11	15.12

Forsideillustrasjon:

Annonsepriser

Bakside	17.400	1/1 side	14.200
Omslagsside	15.000	1/2 side	9.500

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås 20% rabatt.

Annonseformat
Bredde x Høyde
1/1 side 210 mm x 297 mm + 5 mm
1/2 side liggende 210 mm x 148,5 mm + 5 mm
1/2 side stående 105 mm x 297 mm + 5 mm
Bakside 210 mm x 230 mm + 5 mm

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

Layout, produksjon og annonsesalg
Cox Oslo AS / Kongens gate 6, 7 etg.
Pb. 39 Sentrum, 0153 Oslo / Tlf. 92 84 84 02
E-post: ragnar.madsen@cox.no / www.cox.no

Faste spalter

Redaktøren 4
Leder 5

Fagartikler:

Hemodialyse som hjemmebehandling 10
Hjertestans hos idrettsutøvere 14
Endoskopiskolen for gastroenterologiske prosedyrer 18
Endokrin svikt ved onkologisk immunterapi 21

Siste 10 år i faget:

Antibiotikaresistens i Norge i endring 26
Slagbehandling 2019 – indremedisinere er viktige 30

Indremedisineren 10 år:

«Indremedisineren» over 10 år. 35
Indremedisineren gjennom 10 år 38
«Indremedisineren» er blitt 10 år. 38
Indremedisineren – et kvalitesblad 39
Indremedisineren, redaksjonen 40
Norske Yngre Indremedisinere 42

Foreningsnytt

Medisinsk avdeling ved Finnmarkssykehuset, klinikk Kirkenes 46
Fakta om Finland eller – En hilsen fra indremedisinsk vinterskole 48
World Congress of Internal Medicine 2018 52

Vi retter en stor takk til alle bidragsytere i Indremedisineren nr. 1!

Kjære kolleger!

I forbindelse med dette jubileumsnummer har jeg fått anledning til å gå gjennom mange av våre tidligere utgaver av Indremedisineren. Det er godt å kunne se at bladet har holdt god kvalitet disse årene og imponerende å se det spenn av innhold vi har hatt. Mange erfarne og etablerte personer i faget og andre har bidratt. Miljøer engasjert i forskning har stått for mye av fagstoffet, som vi er veldig takknemmelige for. Disse miljøene er viktige for alle. Det er gledelig å følge kontinuiteten for Norske yngre indremedisinere (NYI), som har skrevet og deltatt med entusiasme. Vi har hatt flere inspirerende bokomtaler og kongressreferater. Fortsatt tilstreber vi at terskel og takhøyde skal tillate en alment interessert indremedisiner å bidra.

En av mine ambisjoner for å delta i dette arbeidet, var anledningen det ville gi til å gå gjennom artikler innenfor fagområdet. Indremedisineren har derfor ikke bare blitt liggende i en haug blant andre blader. Under redaksjonsarbeidet tvinges vi til å tenke både innhold og presentasjon ved gjennomgang av manus, og vi forsøker peke på eventuelle tunge setninger og avsnitt. De senere årene har nok artiklene kommet inn mer og mer bearbeidede, noe som letter vår jobb i dette. Arbeidet har vært berikende og bidratt også i vår faglige oppdatering.

De fleste tilbakemeldingene tyder på at Indremedisineren har truffet målgruppen, det er mange som sier at de leser bladet. Indremedisinere er en lesevillig faggruppe, men vi er samtidig travle. Bladet er av begrenset omfang, og artiklene er gjerne på 2-4 sider ispedd illustrasjoner for å lette lesingen og forståelsen. Det er et mål at det skal føles lett å ta frem bladet og å lese artiklene.

Det har vært et privilegium å kunne være med i driften og utviklingen av Indremedisineren. Da jeg overtok som redaktør i 2012, opplevdes det som om bladets fortsatte eksistens sto på spill. Takk ikke minst til Ole Kristian Furulund, og i løpet av tiden enkelte andre, som meldte seg til tjeneste. I ettertid er det litt overraskende å tenke på at bladet er såpass ungt. Flere av de opprinnelige grenforeningene har jo tilsvarende eldre blad. Indremedisinerens fokus må nødvendigvis være mer overgripende, til nytte for alle indremedisinske spesialiteter.

Vi trekker i dette jubileumsnummeret frem noen fagartikler fra den første tiden, og innenfor tema med betydelig utvikling de siste 10 årene. Forfatterne er her bedt om å skrive om utviklingen de siste 10 årene - innen henholdsvis antibiotikaresistens og hjerneslag. Vi har hatt flere bidrag innen disse tema opp gjennom årene, men artiklene her speiler altså utviklingen. Det er god lesning, og svært interessant å observere dynamikken i faget. Vi håper å kunne rekruttere tilsvarende artikler fra de andre spesialiteter i de kommende numre i 2019. Videre har leder Vikas Sarna i NYI skrevet om deres tid med Indremedisineren. Vi har ambisjoner om å presentere ulike medisinske sykehusavdelinger/-klinikker rundt om i landet; først ut er Kirkenes i dette nummer. Sentrale personer fra bladets første dager og dagens redaksjonsmedlemmer gir også uttrykk for noen av sine tanker rundt Indremedisineren og indremedisinen generelt. Riktig god lesning!

På vegne av redaksjonen
Vennlig hilsen
Stephen Hewitt

Kjære medlemmer!

Det er med stolthet, stor glede og takk til alle redaksjonsmedlemmer og bidragsytere at vi med dette nummer av bladet kan feire 10-års jubileum for Indremedisineren! Et blikk på overskriftene gjennom denne perioden viser stor bredde i faglig innhold og tilbakemeldingene til redaksjonen tyder på at bladet leses med stor interesse av mange kolleger.

Vi lever i paradoksenes tid, også innen faget: Spesialiseringen av indremedisinen, med krav om høyspesialisert kompetanse, fordypning og fare for fragmentering. Samtidig domineres hverdagen av mye som er felles gods, ikke bare knyttet til legeprofesjonen generelt som kommunikasjon, empati og omsorg for det hele menneske, men felles utfordringer for den indremedisinske pasienten på tvers av grenene.

Noen eksempler, som godt kunne flerfoldiggjøres. Livsstilsfaktorer som alkohol, røyking, fysisk inaktivitet og overvekt som disponerer for mange indremedisinske sykdommer. Røyking er dominerende risikofaktor for KOLS og lungekreft og øker risikoen for aterosklerotiske hjerte-/karsykdommer dramatisk. Mindre tenker vi kanskje på at røyking også øker risikoen for type 2 diabetes med minst 50% og er en viktig risikofaktor for endokrin oftalmopati ved Graves' hypertyreose. Røyking er heldigvis på retur, men er fortsatt alt for utbredt, særlig i utsatte grupper for eksempel de med lav utdannelse. Overvekt og fedme fortsetter å øke og foreløpige tall fra HUNT4 undersøkelsen slått opp i dagspressen indikerer at 60-70% av den voksne befolkningen nå har overvekt eller fedme. Det øker ikke bare forekomsten av diabetes og risikoen for hjerte-karsykdommer, men også for søvnapne, non-alkoholisk steatohepatitt og flere kreftsykdommer.

For det andre, er en fellesnevner for mange indremedisinske sykdommer kronisiteten og viktigheten av godt organisert, langvarig og sammenhengende oppfølging. Og ikke minst, betydningen av motiverte og samarbeidende pasienter, god egenbehandling og etterlevelse av forskrevet behandling. Manglende «adherence» til medikamentell behandling er skremmende ofte årsak til behandlingssvikt, for eksempel ved hypertensjon og diabetes. Det utfordrer oss til god informasjon, motiverende holdning og fokus på kommunikasjonen i konsultasjonen.

Det siste fellestrekket for flere indremedisinske sykdommer jeg vil nevne her er betydningen av inflammasjon i patogenesen for mange og ganske ulike sykdommer og implikasjonene for behandling. Fra å være infeksjonsmedisinerens og revmatismelegenes hjemmebane har inflammasjon og immunreaksjoner blitt sentrale i hematologi og onkologi og er stadig mer aktuelle i årsakskjeden ved insulinresistens, type 2 diabetes og aterosklerose.

Eksemplene over peker på viktige berøringspunkter mellom noen spesialiteter og på muligheter for å lære av hverandre på tvers av spesialitetene. Dessuten åpner dette perspektivet for å ta i bruk behandlingstiltak fra ett område på helt andre områder. Vi har også sett hvordan for eksempel immunologisk kreftbehandling gir uventede immunmedierte endokrinologiske bivirkninger.

Indremedisineren har vært en høyt prioritert satsning for Norsk indremedisinsk forening og en viktig felles arena for mange spesialiteter gjennom 10 år. Vi vil fortsatt satse på dette tidsskriftet, og tror den skriftlige versjonen fortsatt ønskes av mange i vår digitale tidsalder. Vi håper våre medlemmer vil bruke bladet – både til personlig informasjon og læring, men også ved å hjelpe oss til å utvikle det til å bli enda bedre og mer aktuelt.

Kåre Birkeland,
Leder Norsk
indremedisinsk forening (NIF)

Jardiance® (empagliflozin) ▼ Synjardy® (empagliflozin/metformin HCl) ▼ Glyxambi® (empagliflozin/linagliptin)

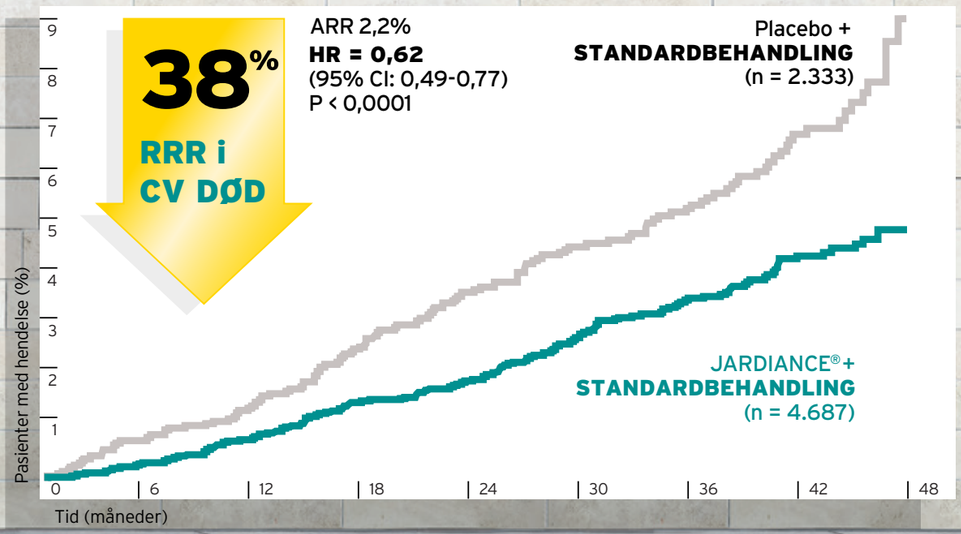
Hos pasienter med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær (CV) sykdom*, på toppen av standardbehandling

▼JARDIANCE® REDUSERER KARDIOVASKULÆR DØD[1,2]

Nasjonal faglig retningslinje for diabetes oppdatert september 2018[3]

For diabetes type 2-pasienter MED kjent hjerte- og karsykdom som bruker metformin anbefaler retningslinjen legemidler som har dokumentert effekt på hjerte- og karhendelser: SGLT2-hemmer (Jardiance® (empagliflozin)) eller GLP-1-analog (liraglutid).

Hos personer med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær sykdom, reduserte **JARDIANCE®** når gitt på toppen av standardbehandling, primærendepunktet (sammensatt av kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slag) med HR 0,86 (95 % KI 0,74-0,99), p=0,0382. Effekten var drevet av en signifikant reduksjon i kardiovaskulær død (se figur) uten signifikant påvirkning av ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slag (hhv HR 0,87 (0,70-1,09) og 1,24 (0,92-1,67))*[1,2].



Figur: Tid til tilfelle av kardiovaskulær død

Grafisk fremstilt av Boehringer Ingelheim

Bivirkninger: Genital infeksjon, urinveisinfeksjon, volumdeplesjon, hypoglykemi (ved kombinasjon med insulin eller sulfonylurea) og ketoacidose (sjelden).

JARDIANCE® er ikke anbefalt for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt, leversvikt, pasienter ≥85 år, gravide, ammende, type 1-diabetes, eller tilbehandling av ketoacidose.

INDIKASJON: Til voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet. Gis som monoterapi når metformin er uegnet pga. intoleranse, eller i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for informasjon om kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som er studert.

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

Refusjonskoder: ICPC kode T90: Diabetes type 2. ICD kode E11: Diabetes mellitus type 2.

Vilkår: 232 Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.[4]

RRR: Relativ Risikoreduksjon
AAR: Absolutt risikoreduksjon

*Om EMPA-REG OUTCOME®-studien: dobbeltblind, placebokontrollert sammenligning av Jardiance 10 mg og 25 mg versus placebo som tillegg til standard behandling hos pasienter med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær sykdom (koronarsykdom, perifer arteriesykdom eller gjennomgått hjerteinfarkt eller hjerneslag). Totalt ble 7020 pasienter behandlet og fulgt i 3,1 år (median). Gjennomsnittsalderen var 63 år, gjennomsnitt HbA1c 8,1 %, og 71,5 % menn.[1,2]

Jardance, Boehringer Ingelheim Antidiabetikum, SGLT2-hemmer. ATC-nr.: A10B K03 **CT**

TABLETTER, filmdrasjerte 10 mg og 25 mg: *Hver tablett inneh.:* Empagliflozin 10 mg, resp. 25 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Til voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet. Gis som monoterapi når metformin er uegnet pga. intoleranse, eller i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for informasjon om kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som er studert.

Dosering: Maks. daglig dose er 25 mg. Ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. ***Monoterapi og kombinasjonsbehandling:*** Anbefalt startdose er 10 mg 1 gang daglig. Dosen kan økes til 25 mg 1 gang daglig hvis 10 mg 1 gang daglig tolereres godt. ***Glemt dose:*** Uteglemt dose skal tas så snart pasienten husker det. Det bør ikke tas dobbel dose i løpet av 1 dag. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. begrenset erfaring. *Nedsatt nyrefunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon. Skal ikke initieres ved estimert GFR (eGFR) <60 ml/minutt/1,73 m^2. Dosen bør justeres til eller opprettholdes på 10 mg 1 gang daglig dersom empagliflozin tolereres godt. Skal seponeres ved eGFR <45 ml/minutt/1,73 m^2. *Barn:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått, ingen tilgjengelige data. *Eldre:* Dosejustering er ikke nødvendig pga. alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdeplesjon bør vurderes. Behandling bør ikke initieres hos eldre >85 år pga. begrenset klinisk erfaring.

Administrering: Tas med eller uten mat. Svelges hele med vann.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: *Diabetisk ketoacidose (DKA):* Sjeldne, inkl. livstruende og fatale, tilfeller av DKA er sett ved behandling med SGLT2-hemmere, inkl. empagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økt blodglukoseverdi (<14 mmol/liter). Risiko for DKA må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose ved slike symptomer, uavhengig av blodglukosenivå. Ved mistenkt eller diagnostisert DKA skal empagliflozin seponeres umiddelbart. Behandling skal avbrytes ved større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. Behandlingen kan gjenopptas når tilstanden er stabilisert. Før oppstart med empagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose (se SPC). SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er påvist og løst. *Nedsatt nyrefunksjon:* Den glykemiske effekten avhenger av nyrefunksjonen. Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før behandlingsstart, minst årlig under behandlingen og ved tilleggsbehandling med legemiddel som kan redusere nyrefunksjonen. Skal ikke initieres ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Seponering anbefales ved utvikling av redusert nyrefunksjon (eGFR <45 ml/minutt/1,73 m^2 eller CICR <45 ml/minutt). Skal ikke brukes ved terminal nyresvikt (ESRD) eller ved dialyse, da effekt ikke er forventet. *Lever:* Leverskade er rapportert, men årsakssammenheng er ikke fastslått. *Ved risiko for volumdeplesjon:* Basert på virkningsmekanismen kan osmotisk diurese sammen med terapeutisk glukosuri gi en liten reduksjon i blodtrykket. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter hvor blodtrykksfall kan utgjøre en risiko (f.eks. ved kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter på antihypertensiv behandling med tidligere hypotensjon eller pasienter >75 år). Nøye overvåkning av volumstatus og elektrolytter anbefales ved tilstander som kan føre til væsketap. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes til væsketapet er korrigert. *Urinveisinfeksjon:* Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes ved kompliserte urinveisinfeksjoner. *Amputasjon av underekstremiteter:* Økt forekomst av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i pågående langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette utgjør en klasseeffekt. For å redusere risikoen skal pasienten veiledes om rutinemessig forebyggende fotpleie. *Hjertesvikt:* Begrenset erfaring ved hjertesvikt NYHA klasse I-II, og ingen erfaring ved NYHA klasse III-IV. *Øvrig:* Pga. virkningsmekanismen vil pasienter teste positivt for glukose i urinen. Inneholder laktose og skal ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Pasienten bør informeres om risiko for hypoglykemi, spesielt ved bruk sammen med sulfonylurea eller insulin.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se A10B K03. Empagliflozin kan øke diuretisk effekt av tiazid og loopdiuretika, og kan øke risiko for dehydrering og hypotensjon. Samtidig bruk med insulin eller insulinstimulerende legemidler, som sulfonylurea, kan øke risikoen for hypoglykemi, og lavere dose av insulin eller insulinstimulerende legemiddel kan være nødvendig. In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. Empagliflozin er substrat for P-gp, BCRP, opptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Effekt av UGT-induksjon på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig bruk med kjente UGT-induktorer bør unngås pga. mulig risiko for redusert effekt. Ingen klinisk relevante endringer er sett ved samtidig administrering med probenecid, en hemmer av UGT-enzymer og OAT3. Interaksjonsstudie med gemfibrozil, en in vitro-hemmer av OAT3- og OATP1B1/1B3-transportører, viste ingen klinisk relevante endringer. Hemming av OATP1B1/1B3-transportører ved samtidig administrering av rifampicin viste ingen klinisk relevante endringer. Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til empagliflozin ikke påvirkes av samtidig bruk av metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydroklortiazid, og at empagliflozin ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoksin, diuretika og orale prevensjonsmidler.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Ingen data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist negative effekter på postnatal utvikling, men ingen skadelige effekter på tidlig fosterutvikling. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amming. *Fertilitet:* Effekt på human fertilitet er ukjent. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter.

Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Pruritus (generell), utslett. Infeksiøse: Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner, urinveisinfeksjon (inkl. pyelonefritt, urosepsis). Nyre/urinveier: Økt urinering. Stoffskifte/ernæring: Tørste. Undersøkelser: Økte serumlipider. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Volumdeplesjon. Hud: Urticaria. Nyre/urinveier: Dysuri. Undersøkelser: Økt serumkreatinin/redusert glomerulær filtrasjonsrate, økt hematokrit. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Stoffskifte/ernæring: Diabetisk ketoacidose. Ukjent frekvens: Hud: Angioødem.

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Enkeltdoser opptil 800 mg viste ingen toksisitet hos friske, og gjentatte daglige doser på opptil 100 mg viste ingen toksisitet hos pasienter med diabetes mellitus type 2. *Behandling:* Iht. klinisk status. Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt. Se *Giftinformasjonens anbefalinger:* A10B K03

Egenskaper: *Virkningsmekanisme:* Reversibel, potent og selektiv, kompetitiv hemmer av natriumglukose-kotransportør 2. Forbedrer glykemisk kontroll ved diabetes mellitus type 2 ved å redusere renal glukosereabsorpsjon. Uavhengig av betacellefunksjon og insulin, som bidrar til lav risiko for hypoglykemi. *Absorpsjon:* Hurtig. T_{max} er 1,5 time. Samtidig inntak av et fett- og kaloririkt måltid senker C_{max} og AUC med hhv. ca. 37% og ca. 16% sammenlignet med fastende tilstand. Ingen klinisk relevant effekt forventes som følge av disse endringene. *Proteinbinding:* Ca. 86%. *Fordeling:* Vd_{ss} ca. 73,8 liter. *Halveringstid:* Beregnet tilsynelatende terminal eliminasjons $t_{1/2}$ er ca. 12,4 timer og tilsynelatende clearance ca. 10,6 liter/time. Ca. 22% akkumulering ved steady state, mht. AUC i plasma. *Metabolisme:* In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. De mest hyppige metabolittene er glukuronidkonjugatene 2-, 3- og 6-O-glukuronid. Systemisk eksponering av hver av disse er <10% av totalt legemiddelrelatert materiale. *Utskillelse:* Hos friske gjenfinnes 41% i feces (primært uendret substans) og 54% i urin (50% som uendret substans).

Pakinger og priser: Jardiance, TABLETTER, filmdrasjerte: *Styrke, 10mg:* **30stk.** (blister), *Varenr.:* 384125, *pris kr.:* 458,30, **90stk.** (blister), *varenr.:* 027051, *pris kr.:* 1302,40. *Styrke, 25mg:* **30stk.** (blister), *Varenr.:* 045475, *pris kr.:* 458,30, **90stk.** (blister), *Varenr.:* 585516, *pris kr.:* 1302,40.

Refusjon: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukker-senkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale.
Refusjonskoder: ICPC kode T90: Diabetes type 2.
ICD kode E11: Diabetes mellitus type 2.
Vilkår: 232 Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Sist endret: 10.12.2018
Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 31.05.2018

JAR190204

Boehringer Ingelheim Norway KS
Postboks 405, 1383 Asker
Tlf: 66 76 13 00

jardiance.no / synjardy.no / glyxambi.no

Boehringer Ingelheim

Velkommen til årets Høstmøte

17.-18. oktober 2019

Vi kan love interessante foredrag, gode diskusjoner og sosialt samvær.

Arrangeres som vanlig på hotel Bristol.

Sett av datoene i dag!

Omtale av fagartiklene

I løpet av de 10 årene Indremedisineren har eksistert, har vi prøvd å rekruttere artikkelforfattere fra de ulike spesialitetene innen indremedisin. Dette nummeret er intet unntak, og fagartiklene er denne gang fra nyremedisin, kardiologi, gastroenterologi og endokrinologi. I tillegg har vi 2 jubileumsartikler fra henholdsvis infeksjonsmedisin og slagmedisin, som vi håper leserne vil finne interessante:

I den første fagartikkelen gjør Helga Skaare rede for ***hjemmehemodialyse (HHD)*** som et behandlingsalternativ til pasienter med dialysetrengende nyresykdom. Å måtte gå i hemodialyse tre ganger i uken, påvirker livskvaliteten. Skaare gjennomgår på en utmerket måte hva HHD er, hvilke fordeler, risiki og krav HHD er forbundet med, og erfaringene man har gjort seg ved Akershus Universitetssykehus. Stor takk til pasientene som med bilder viser hvordan livet med HHD kan arte seg, og aksepterte å dele disse med leserne. Et bilde sier mer enn tusen ord…

Hjertestans hos idrettsutøvere er tidvis tema i pressen, og de senere år har det vært et økende fokus rundt dette i forskningen. Øyvind Lie går igjennom hva forskningen viser oss om ***hjertestans hos idrettsutøvere***. Artikkelen gir en fin oversikt over epidemiologi, demografisk variasjon, etiologi og screening for hjertestans hos idrettsutøvere. Viktigst er kanskje at det er mange fordeler med trening og at risikoen for plutselig død blant idrettsutøvere er betydelig lavere enn fordelene.

I den tredje fagartikkelen presenterer Birgitte Seip, Ole Darre-Næss m.fl. ***endoskopiskolen for gastroenterologiske prosedyrer***. I artikkelen pekes på at endoskopiske prosedyrer er en sentral del av gastroenterologien, og det å kunne utføre slike undersøkelser på en kvalitativ god måte, er helt avgjørende for diagnostikk og behandling. Dette gjelder f.eks. koloskopi ved screening for kolonkreft, der ferdigheter er avgjørende for å kunne utføre dette på en kvalitativ god måte.

Det har etter hvert kommet flere immunmodulerende legemidler som kan benyttes ved ulike former for kreft. I fjerde fagartikkel skriver Anders Palmstrøm Jørgensen at ***endokrin svikt ved onkologisk immunoterapi*** er en mulig bivirkning: Bruk av nivulomab og ipilimumab ved metastaserende melanom, kan bl.a. medføre hypofysitt, og utvikling av akutt binyrebarksvikt med behov for kortisol. Dette er viktig å kjenne til for indremedisinere, slik at man kan igangsette nødvendig akuttbehandling.

I lys av 10-års jubileet har vi valgt å trekke frem noen av våre tidligere artikler. I løpet av disse årene har bl.a. antibiotikaresistens og hjerneslag vært områder med utvikling, og egnede tema å trekke frem i et historisk perspektiv.

Anne-Sofie Furberg og Gunnar Skov Simonsen presenterer ***utviklingen innen antibiotikaresistens***. I artikkelen påpekes bla. at forekomsten av MRSA-infeksjoner og kolonisering har økt. Videre er det stor bekymring knyttet til gentamicin-resistens, og karbapenemase-produserende E. coli, K. pneumoniae, Acinetobacter og Pseudomonas aeruginosa utgjør et økende problem. Den mest dramatiske økningen i antibiotikaresistens, står tarmbakteriene for. Sikkert er: Det blir ikke mindre viktig med antibiotikaresistens i årene som kommer, og, ikke minst, at det er viktig å begrense bruken av bredspektrede antibiotika!

Behandlingen av ***Hjerneslag*** har også vært i en rivende utvikling de senere år. En som virkelig har fulgt utviklingen er Bent Indredavik, som i sin fagartikkel gir en oppdatert og god oversikt over hvor mange og hvem som rammes av hjerneslag i Norge. Prognosen synes i bedring, og det vises til nye retningslinjer, pakkeforløp og kvalitetsindikatorer for hjerneslagbehandlingen. Indredavik viser til betydningen av informasjonskampanjer, behandling i slagenheter, trombolyse og trombektomi, samtidig som spørsmål reises om behandlingen skal sentraliseres eller desentraliseres. Et sentralt poeng er at indremedisinere fortsatt bør være sentrale aktører i hjerneslagbehandlingen i Norge.

Til sist takker redaksjonen nok en gang artikkelforfatterne for gode fagartikler, og vi håper vi vil fortsette å få mange gode fagartikler i de 10 årene som kommer.

Med vennlig hilsen
redaksjonen ved Ole Kristian H. Furulund

Ole Kristian H. Furulund

Hemodialyse som hjemmebehandling

Hemodialysepasienter er omfattende syke og mottar en omfattende, avansert og tidkrevende behandling som ofte har stor påvirkning på livskvaliteten. En utvalgt gruppe av pasienter bør tilbys opplæring til hjemmehemodialyse. Det er best både for pasientene, sykehuset og samfunnet.

Helga Skaare, overlege, avdeling for nyresykdommer, Akershus Universitetssykehus

Helga Skaare

Dialyse er livsnødvendig behandling ved sterkt nedsatt nyrefunksjon. Tidspunkt for oppstart av dialyse vurderes på bakgrunn av blodprøver og uremiske symptomer. Oftest vil pasienten ha GFR <10 ml/min og uremiske symptomer som kvalme, anoreksi, asteni eller kløe. Akutte problemstillinger som hyperkalemi eller grav acidose der medisinsk behandling ikke hjelper, eller akutte uremiske komplikasjoner som uremisk encefalopati, -nevropati, eller –perikarditt krever akutt dialyseoppstart.

Hvem er egnet for hjemme-HD? (adaptert fra Rioux et al (12))

Potensielle kandidater:

- Pasienter som fysisk og kognitivt kapable til å ivareta behandlingen, er motiverte for opplæring, og har en bolig som kan tilpasses HHD
- Pasienter som ønsker å være i jobb eller utdanning
- Pasienter hvor PD ikke har fungert, og pasienten ønsker å fortsette hjemmebehandling
- Gravide dialysepasienter
- Pasienter med følgende tilstander:
  - o Persisterende hyperfosfatemi
  - o Høyresidig hjertesvikt
  - o Refraktær overhydrering
  - o Vanskelig kontrollerbar hypertensjon
  - o Alvorlig søvnapnø
  - o Blodtrykksfall, muskelkramper eller kvalme ved konvensjonell HD
  - o Uremiske symptomer ved konvensjonell HD
  - o De som bruker lang tid på å komme seg etter konvensjonell HD

Kontraindikasjoner:

- Ustabile medisinske/psykiatriske tilstander (for eksempel ukontrollert arytmi, krampetilstander, plutselig bevissthetstap, ukontrollert psykose eller angst, pågående rusmisbruk)
- Mangel på patent blodtilgang

Former for dialyse

Kronisk dialyse har tradisjonelt vært delt i to hovedtyper:

1) Peritonealdialyse som foregår daglig i pasientens hjem; enten automatisert PD (APD – nattmaskin), kontinuerlig ambulatorisk PD (CAPD – manuelle poseskift), eller en kombinasjon av disse
2) Hemodialyse som foregår på sykehuset tre dager per uke (senter-HD), eller som hjemmehemodialyse (HHD) hos et mindretall.

Både PD og HHD kan og foregå assistert, dvs. utføres med hjelp av andre personer. PD har de siste årene vært ansett som den primære hjemmebehandlingen, men ikke alle kan behandles med PD. Dette gjelder for eksempel pasienter som har gjennomgått flere peritonitter, de som har mye arrdannelse etter abdominalkirurgi, hatt langvarig PD eller pasienter som skal ha kombinert nyre/pancreastransplantasjon. For en del pasienter i HD er HHD et bedre behandlingsalternativ.

HHD er ikke en ny behandlingsform, verken i Norge eller internasjonalt. På 1970-tallet var HHD utbredt, men i takt med økende antall dialyseplasser, økt bruk av PD, endrede refusjonsordninger og økt antall nyretransplantasjoner, falt behovet for HHD (1-2). Bruken av HHD varierer i verden, med særlig høy forekomst i Australia, New Zealand, Danmark og Finland (3). I Norge var det i 2017 registrert 29 HHD-pasienter og 1232 pasienter i konvensjonell HD (A. Åsberg, Norsk Nyreregister, personlig meddelelse).

Livet i hemodialyse

Pasienter i kronisk hemodialyse er ofte sterkt preget både av nyresykdommen og behandlingen av den. For hemodialyse er det viktig å erkjenne at dagens standardtilbud med om lag fire timer HD tre dager per uke er en minimumsbehandling i de fleste tilfeller. Pasienter i dialyse kan ha plager som tretthet, svimmelhet, søvnforstyrrelser, muskelkramper, anoreksi, kvalme, endret lukt/smakssans, seksuell dysfunksjon, infertilitet, depresjon og kognitiv dysfunksjon. Disse plagene kan være forårsaket av dialysebehandlingen i seg selv, eller at pasienten får for lite dialyse. Pasientene pålegges ofte væskerestriksjon ned mot 1000 ml/døgn, og en rekke kostrestriksjoner som er viktige, men kan gi malnutrisjon. Det er oftest en uttalt polyfarmasi med gjennomsnittlig 10-12 ulike faste preparater per dag. Pasienter i hemodialyse opplever redusert livskvalitet og tap av autonomi. Dødeligheten for dialysepasienter er svært høy. I 2017 var det i Norge 1564 pasienter i kronisk dialyse (1261 i HD og 303 i PD). Det samme året døde 268 dialysepasienter - altså en mortalitet på 17 % (4).

Dialysepopulasjonen har endret seg markant de siste tiårene. Fra Norsk Nyreregisters årsrapport 2017 (4) fremgår det at antallet personer i HD har steget fra 212 i 1990 til 1261 i 2017. Den største veksten har kommet i aldersgruppen >70 år. I samme tidsperiode har andelen pasienter som ble ansett som transplantasjonskandidater ved oppstart av nyreerstattende behandling falt fra 81 % til 63 %. Dialyse er dermed en livsvarig behandling for en stadig større andel av pasientene.

> Fra både pasientenes, sykehusets og samfunnets ståsted er det store fordeler ved hjemmedialyse.

Fordeler med HHD

Den store fordelen ved HHD ligger i økt dialysetid. Ett senter skiller seg ut i verden: I Tassin utenfor Lyon, Frankrike, har man i over 40 år tilbudt langt mer dialysetid enn andre sentre. Der er standardbehandling 8 timer 3 dager per uke, mens standarden i det meste av verden er 4 timer 3 dager per uke. "Tassin-erfaringene" er et velkjent begrep i nefrologien, idet pasientene ved Tassin-senteret har en uovertruffen overlevelse og et medikamentforbruk som er langt lavere enn andre behandlingssteder.

Mens sykehusdialyse typisk varer 12 timer per uke, anbefaler vi et langt høyere antall timer per uke for HHD-pasienter. Dette kan oppnås ved hyppige dagdialyser (3-4 timer 5-6 ganger per uke) eller ved nattdialyse (5-6 netter hver uke, eller minimum annenhver natt). Flere timer i hemodialyse, reduksjon av vektøkning mellom dialysene, og unngåelse av tredagers dialysepauser er sterkt assosiert med økt overlevelse i HD (3,5). Økt tid i dialyse gir en bedre hemodynamisk situasjon for pasienten. Ved hyppigere og lengre dialysetid unngås store vektsvingninger og væskeoverskudd. Dette gir en bedre kardial funksjon pga. bedre blodtrykkskontroll, lavere venstre ventrikkelmasse og lavere risiko for blodtrykksfall og kardial stunning (6-8). Behovet for antihypertensiva, fosfatbinder og erytropoietin (EPO) avtar ofte (6-9). Med hyppigere dialyse slipper pasienten langt på vei de omfattende kost- og drikkerestriksjonene som sykehusdialysepasientene må forholde seg til. Det er også vår erfaring at pasienten føler seg bedre ved hyppig dialyse, også selv om antall dialysetimer ikke økes mye. Vi opplever at når pasientene kommer over 15-18 timer dialyse per uke ønsker de ikke å gå tilbake selv om de bruker mer tid i dialyse.

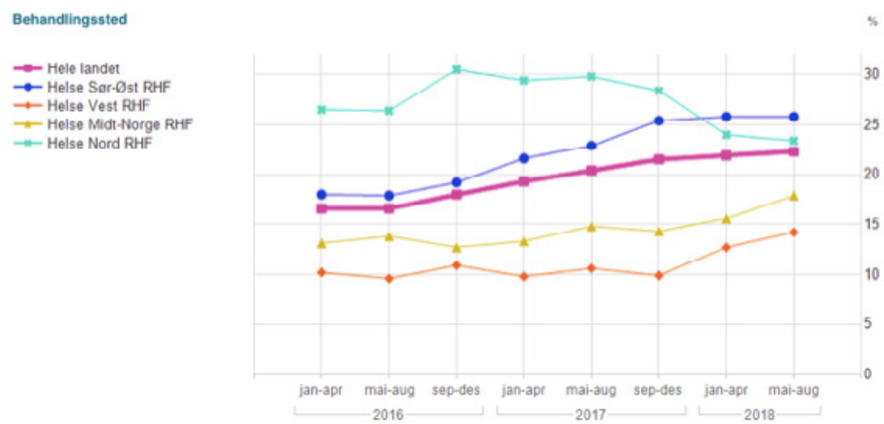
I dagens fulle dialyseavdelinger er HHD eneste realistiske mulighet for å få økt dialysetiden på varig basis. Pasienten får noe av sin frihet og fleksibilitet tilbake ved å styre dialysetidspunktene selv. Da kan dialysebehandlingen tilpasses hverdagen, og ikke omvendt. Man slipper lange og slitsomme transporter til og fra behandling, og den institusjonalisering og fremmedgjørelse som sykehus ofte gir. HHD lar seg lettere kombinere med jobb og utdanning enn HD gjør. En stadig større andel av HD-pasientene skal forbli i dialyse livslangt og har åpenbar glede av å tilbringe større del av tiden i sitt hjem fremfor på sykehus.

Fordelene for samfunnet er også mange. Friskere dialysepasienter som kommer seg ut i jobb, bruker færre medisiner, er mindre innlagt, bruker mindre pasienttransport og mindre helsepersonellressurser er en stor besparelse. Samtidig frigis dialyseplasser og dialyseareal på sykehuset.

Selvdialyseenheten ved Ahus

Vår selvdialyseenhet behandler pasienter vi tror kan ivareta hele eller deler av hemodialysebehandlingen selv. Mange problemstillinger som

Andel pasienter med kronisk nyresvikt som får hjemmedialyse



> Dialysebehandlingen tilpasses hverdagen, og ikke omvendt.

anses som ”vanskelige” i konvensjonell HD kan håndteres godt i hjemmet (se boks). Pasientene får systematisk opplæring og overtar gradvis ansvar for behandlingen selv; en prosess som oftest tar flere måneder. Det er ønskelig at pasienten har AV-fistel, men det er ikke et ufravikelig krav. I vår enhet har vi hovedsakelig valgt å bruke vanlige hemodialysemaskiner til HHD (Baxter AK-98).

Assistert HHD

Dersom pasienten ønsker HHD men ikke klarer å ivareta det selv, vil det være aktuelt med assistert HHD. Assistenten gjennomgår samme opplæring som pasienten, og vil typisk være ektefelle, familiemedlem eller en nær venn. Dette skiller seg fra PD, hvor assistansen oftest kommer fra hjemmetjenesten. Den ulike tilnærmingen skyldes at HHD-opplæring er mer omfattende og individualisert, med direkte håndtering av stor blodtilgang. Disse behovene vil være vanskelige å imøtegå for hjemmetjenesten. Vår erfaring er at assistert HHD gjør HHD mulig for en langt større gruppe pasienter, særlig blant de eldre pasientene med komorbiditet, mobilitetsvansker og hvor transplantasjon ikke er mulig.

Krav for HHD

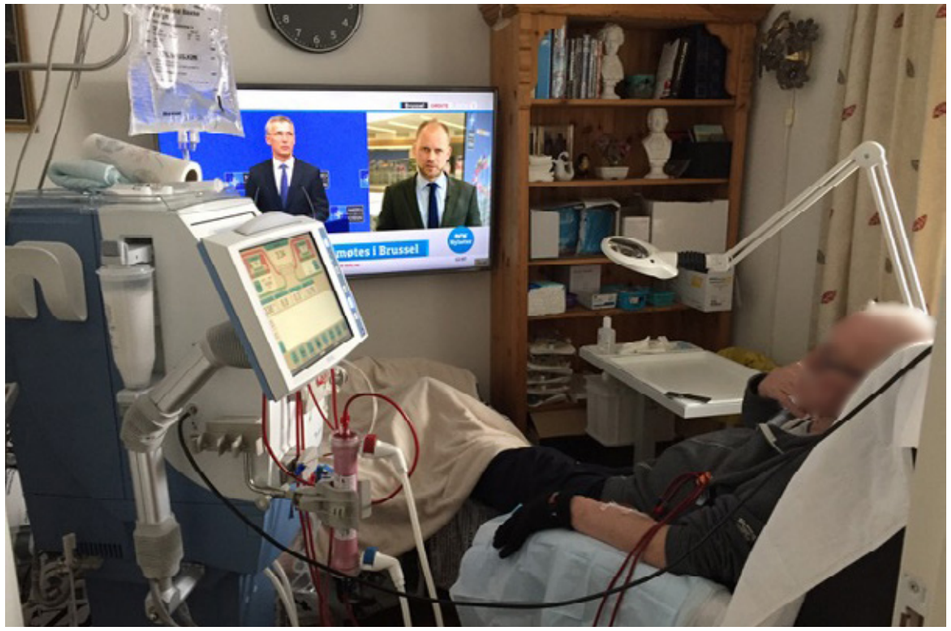
Pasientens bopel må være egnet, og hjemmebesøk med tekniker og rørlegger utføres tidlig i forløpet. Etter hjemreise følges pasientene tett med blodprøver og kontroller. Det må forventes betydelig redusert behov for antihypertensiva og fosfatbinder når dialysetiden økes. Kontrollintervallet trappes gradvis ned til hver tredje måned for stabile pasienter. Pasientene skal ha lav terskel for kontakt med dialyseavdelingen, hvor det til en hver tid er reservert plass for HHD-pasienter med behov for senter-dialyse for en kortere eller lengre periode. Dette kan f.eks være ved fistelproblematikk, assistent på ferie etc.

Risiki ved HHD

Risikoen ved HHD består hovedsakelig i infeksjon, fistelkomplikasjoner og alvorlig blødning. Forekomsten er ikke godt kartlagt (10). På grunn av risiko for alvorlige infeksjoner er god hygiene et absolutt krav. Faren for fistelkomplikasjoner som f.eks aneurismedannelse øker med antall kanyleringer, hvorfor god opplæring er avgjørende. Blødninger forekommer ved brudd i dialysekretsen, og det er viktig å ta forhåndsregler slik at dette ikke inntreffer.

Erfaringer fra Ahus

På Ahus har vi tilbudt HHD siden 2010. Fra 2017 har hjemsendelsesprosessen blitt satt i system og vi har opplevd en stor økning i antall HHD-pasienter. Av totalt 92 pasienter i selvdialyseprosjektet



har 65 pasienter fullført opplæring per januar 2018. De som ikke har fullført har oftest blitt transplantert før opplæring var ferdig, vært uegnet pga. manglende motivasjon eller andre forhold, eller byttet til PD. De to siste årene har vi sendt hjem 16 pasienter med HHD (4 før 2017) og 6 pasienter (3 før 2017) har oppfylt kravene for HHD, men av ulike årsaker ønsket å bli i senter-HD med fullt ansvar for egen behandling. De øvrige 36 pasientene har blitt lært opp til å håndtere all behandling foruten blodtilgang. Det har ikke vært alvorlige infeksjoner, blødninger eller andre alvorlige hendelser hos hjemmepasientene.

Vi lærer opp alle HHD-kandidater, også selv om tiden til transplantasjon kan bli kort. Av våre hittil 20 HHD-pasienter har 17 vært transplantasjonskandidater og 9 har fått nyre etter å ha stått på venteliste. Disse pasientene var hjemme med HHD i median 11 måneder (1-23 mnd). Opplæring i HHD og installasjon av maskin krever ressurser, men vi opplever at HHD er så mye bedre for pasientene at dette utmerket godt kan forsvares.

Konklusjon

Fra både pasientens, sykehusets og samfunnets ståsted er det store fordeler ved hjemmedialyse. I bestillingsdokumentet fra Helsedirektoratet angis det at ”Hjemmedialyse gir pasientene fordeler som redusert reisevei og opphold på sykehus/institusjon. I tillegg vil pasienten ha større fleksibilitet og mulighet for selv å bestemme når behandlingen skal utføres. Dette vil kunne gi pasienten bedre livskvalitet”. Som en erkjennelse av dette er det en målsetning at hjemmedialyse skal tilbys til minst 30 % av dialysepasientene (11). Ahus har p.t. 36-37 % og landsgjennomsnittet er om lag 22 %. Om målet skal nås i hele landet må bedre økonomiske løsninger på plass, men vi må også endre tankegang. Vi må ha en ”hjem først”-politikk. Deretter kan vi vurdere om PD eller HHD er den beste modalitet, med erkjennelse av at begge kan foregå assistert i hjemmet. I fremtiden håper vi at senterdialyse vil være et alternativ kun for de pasientene som er for syke for hjemmebehandling, eller ikke har mulighet for assistanse.

Bildene av pasientene viser hvordan livet kan være med hjemmehemodialyse. Bildene er gjengitt med pasientenes tillatelse, og redaksjonen takker for adgang til å bruke bildene i Indremedisineren

Referanser

1. Holdaas H, Westlie L. En renessanse for hjemmehemodialyse? Tidsskr Nor Lægeforen nr 21, 2006; 126: 2785
2. Rolie PR, Paulsen D, Akснes H, Thorud LO. Hjemmehemodialyse som alternativ til senterdialyse. Tidsskr Nor Lægeforen nr 21, 2006; 126: 2795-7
3. Lockridge R, Cornelis T, Van Eps C. Prescriptions for home hemodialysis. Hemodial Int 2015;19 Suppl 1:S112-27. doi: 10.1111/hdi.12279
4. http://nephro.no/nnr/AARSRAPPORT_NNR_2017.pdf
5. Marshall MR, Polkinghorne KR, Kerr PG, et al. Intensive Hemodialysis and Mortality Risk in Australian and New Zealand Populations. Am J Kidney Dis 2016;67(4):617-28. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.025
6. The FHN Trial Group. In-center Hemodialysis Six Times per Week versus Three Times per Week. N Engl J Med 2019;363:2287-300
7. Ok E, Duman S, Asci G, et al. Comparison of 4- and 8-h dialysis sessions in thrice-weekly in-centre haemodialysis: a prospective, case-controlled study. Nephrol Dial Transplant 2011;26(4):1287-96. doi: 10.1093/ndt/gfq724
8. Jun M, Jardine MJ, Gray N, et al. Outcomes of extended-hours hemodialysis performed predominantly at home. Am J Kidney Dis 2013;61(2):247-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.08.032
9. Lacson E, Jr., Xu J, Suri RS, et al. Survival with three-times weekly in-center nocturnal versus conventional hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2012;23(4):687-95. doi: 10.1681/ASN.2011070674
10. Wong B, Zimmerman D, Reintjes F et al. Procedure-Related Serious Adverse Events Among Home Hemodialysis Patients: A Quality Assurance Perspective. Am J Kidney Dis. 2014;63(2):251-258
11. https://helsenorge.no/kvalitet-seksjon/Sider/Kvalitetsindikatorer-rapporter.aspx?kiid=KI_Nyre_hjemmedialyse
12. Rioux JP, Marshall MR, Faratro R, et al. Patient selection and training for home hemodialysis. Hemodial Int 2015;19 Suppl 1:S71-9. doi: 10.1111/hdi.12254

Hjertestans hos idrettsutøvere

Det vekker stor oppsikt når en antatt frisk idrettsutøver får hjertestans. Skjedde det nå igjen? Ja, sjeldne ting skjer fra tid til annen. Vi må øke kompetansen og spre kunnskapen for å gjøre det sjeldne sjeldnere. Er det farlig å trene? Nei, tvert imot, med noen viktige unntak.

Øyvind H Lie, Lege PhD, Kardiologisk avdeling, OUS Rikshospitalet

Øyvind H Lie
(Foto: Øystein Horgmo, UiO)

De fysiologiske endringene i hjertet som kreves for å oppnå store idrettslige prestasjoner har forbløffet medisinere i hundre år. Konstellasjonen av dilaterte hjertekamre og relativ bradykardi i kontekst av hyppig gjentatt intens fysisk aktivitet omtales som «idrettshjerte», og er anerkjent som en godartet og reversibel kardiell remodellering. Assosiasjonen mellom trening og fordelaktig helse er også ettertrykkelig dokumentert, f. eks er det vist at 15000 olympiske medaljevinnere levde lenger enn en matchet kohort fra den generelle befolkningen[1]. En systematisk oversikt og metaanalyse av 34 randomiserte studier på treningsintervensjon etter hjerteinfarkt rapporterte 50% redusert odds for re-infarkt og 25% redusert total mortalitet[2]. HF-ACTION studien rapporterte redusert risiko for død hos hjertesviktpasienter etter justering for kjente prognostiske markører (sekundært endepunkt)[3]. Trening er også assosiert med lavere forekomst av enkelte krefttyper, fordelaktig lipidprofil og økt insulinfølsomhet, bedre kognitiv funksjon og mindre depresjonssymptomer[4]. Idrettsutøvere gjenspeiler sunn livsførsel og god helse. Når de antatt friskeste av oss dør plutselig, i offentlighetens påsyn, er det hjerteskjærende kontraintuitivt.

Epidemiologi

Inkonsekvent metodologi gjør det nærmest umulig å gi et meningsfylt samlet estimat av forekomst av hjertestans hos idrettsutøvere. Det råder ingen klar konsensus om hvem som skal defineres som en idrettsutøver, og det er også stor variasjon i definisjon av studienes endepunkt. Snakker vi om plutselig hjertedød eller inkluderer vi også vellykket gjenopplivning fra hjertestans? Skal vi registrere hjertestans utenfor sportsarenaen? Data samles fra forsikringssaker, mediesøk eller registra, og totalpopulasjon, brøkens nevner, er gjerne generert under en antakelse av at en valgt andel av den totale befolkingen er idrettsutøvere. Det eksisterer svært lite data fra prospektive gruppestudier.

Insidensen av hjertestans hos idrettsutøvere er derfor usikker og kontroversiell. Estimatene spriker fra 6,8 per 100.000 atlet-år i en stor prospektiv studie fra vår samtid til godt under 1 per 100.000 per atlet-år. For å sette disse anslagene i perspektiv: dette svarer omtrentlig til insidensratene for sjeldne krefttformer som glioblastom og malignt feokromocytom. At det forekommer sjeldent er dog bare delvis interessant om man ikke samtidig studerer insidens av hjertestans i en sammenlignbar bakgrunnsbefolkning. Er hjertestans vanligere hos idrettsaktive enn hos den øvrige populasjonen? Noen studier mener å kunne rapportere det. Over 2000 videregående skoler i USA deltok i en stor prospektiv studie som sammenlignet forekomst av hjertestans hos atleter versus ikke-atleter[5]. 26 elever fikk hjertestans på skolens område, hvorav 18 var atleter (relativ risiko 3,7, 95% konfidensintervall fra 1,6 til 8,4). Det er oppsiktsvekkende at bare 4 av elevene i den studien døde av sin hjertestans.

Italienerne er aktive innen forskning på idrettshjertestans, og de oppgav også høyere hjertestansrate hos ikke-screenede atleter enn hos ikke-atleter i en pionerpublikasjon (3,6 mot 0,8 per 100.000 person-år, ikke angitt spredning)[6].

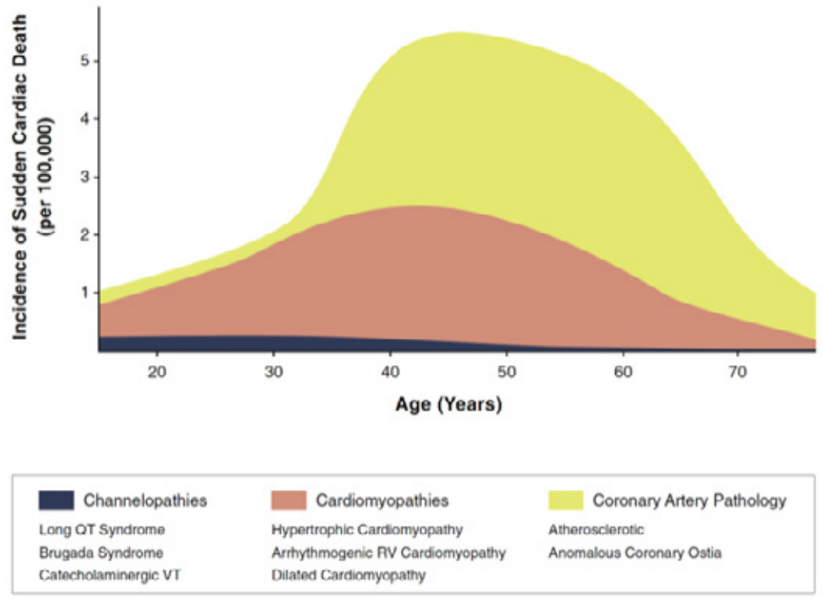
Demografisk variasjon

Visse demografiske faktorer er assosiert med høyere forekomst av hjertestans i idrett: Menn har høyere risiko enn kvinner. I en italiensk studie var insidensrate-ratio 2,3 mens andre studier antyder femdoblet risiko.

Etnisitet spiller trolig også en rolle. Det var høyere insidensrate hos afroamerikanske idrettsutøvere enn hvite idrettsutøvere (insidensrate-ratio 5,4), selv om det foreligger lite nyanserte data[7].

Det har også blitt foreslått at enkelte idretter er farligere enn andre. I Frankrike forekommer hjertestans hyppigst hos syklister. Andre europeiske land rapporterer høyest forekomst i fotball. Fra USA rapporteres hjertestans oftest i forbindelse med basketball[8]. Det er liten grunn til å tro at dette reflekterer annet enn den lokale idrettskulturen. Insidensen øker dog med alder, men økningen er ikke lineær. Idrettsutøverens alder er også tett knyttet til hjertestansens underliggende etiologi.

> Når de antatt friskeste av oss dør plutselig, i offentlighetens påsyn, er det hjerteskjærende kontraintuitivt.



Figur – Omtrentlig fremstilling av insidensraten for plutselig hjertedød hos idrettsutøvere, gruppert etter etiologi. Fra La Gerche A et al. J Am Coll Cardiol Img 2013;6:993-1007. Figuren trykkes med tillatelse.

Etiologi

Årsakene for hjertestans hos idrettsutøvere varierer med alder og geografi. Generelt kan man dele etiologien inn i tre forskjellige grupper: kanalopatier, kardiomyopatier og strukturelle tilstander. I yngre år er kardiomyopatiene ansvarlig for brorparten av tilfellene, mens de strukturelle lidelser dominerer etter fylte 35 år (Figur)[9].

Kanalopatiene er ionekanalsykdommer som manifesterer seg som arytmisyndromer uten åpenbare funksjonelle eller strukturelle unormalheter. Lang QT-tid syndrom (LQTS) er kanskje mest kjent av disse, med en prevalens rundt 1 av 2000 individer. Spesielt er LQTS type 1 og 2 forbundet med hjertestans i idrett, ettersom de arytmogene triggere er knyttet til fysisk aktivitet, stress og høye lyder. Disse pasientene rådes til å avstå fra idrett, men effekten av dette er usikker. Den eneste studien på området inkluderte 350 pasienter der alle ble rådet til å avstå fra idrett. 130 av dem valgte allikevel å fortsette, og av disse var det bare én hendelse på 650 altet-år (denne var også knyttet til mangelfull medikament-compliance)[10]. En annen svært aktuell kanalopati er katekolaminerg polymorf ventrikkeltachycardi (CPVT), som trolig har en prevalens omkring 1 per 10000 i våre verdensstrøk. I denne tilstanden er adrenalin i seg selv den arytmogene trigger, og det er derfor bred enighet om at trening og konkurranseidrett medfører høy risiko hos disse pasientene. Brugada syndrom nevnes også som en mulig årsak, men det foreligger verken dokumentasjon eller klart rasjonale for at idrettsutøvere med Brugada skal løpe større risiko enn sedate Brugadapasienter.

Kardiomyopatier er primære hjertemuskelsykdommer som i hovedsak opptrer som autosomalt dominant arvelige tilstander med variabel penetrans og uttrykk. Arytmogen kardiomyopati (AC, tidligere kjent som ARVC/D grunnet feilaktige antakelser om isolert høyre ventrikkel sykdom og dysplasi) er trolig den aller vanligste årsaken til hjertestans hos idrettsutøvere på våre trakter[11,12]. Med prevalens omkring 1 av 2000 individer er tilstanden vanligere enn tidligere antatt. AC skyldes dysfunksjonelle kardielle desmosomer. Disse er normalt ansvarlige for å ankre sammen tilgrensende kardiomyocytter for å sørge for rask formidling av elektriske impulser, mellomcellulær kommunikasjon og muskulær integritet. Dysfunksjonelle desmosomer medfører svikt i slike mellomcellulære koblinger, noe som fremskyndes under høyt mekanisk stress. Dette driver også den karakteristiske fettfibrøse erstatningen av hjertemuskel i AC. De dødelige arytmiene kan gjerne manifestere seg før det foreligger

> Når det vites så mye om årsakene for hjertestans i idrett kunne man tro at det er en grei sak å plukke ut individer som løper risiko

strukturell sykdom, hvilket fremhever at AC også kan oppføre seg som en kanalopati i tidlige stadier. Tilstanden er svært arytmogen, og det er godt etablert at trening er farlig for pasienter med AC eller med genetisk anlegg for å utvikle sykdommen[13,14]. Høy treningsintensitet er trolig sterkere forbundet med dårlig utkomme enn lang treningsvarighet[15]. I senere år er det også gitt mye oppmerksomhet til en mulig variant av AC som er rent treningsutløst[16]. Den teorien baserer seg på at om defekte desmosomer kan ryke kan også de friske ryke om det mekaniske stresset er tilstrekkelig høyt.

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) er den vanligste primære hjertemuskelsykdommen, og forekommer i 1 av 500 individer. Det var tidligere antatt at dette var den fremste årsaken til hjertestans i idrett, men rapporter fra vår samtid støtter ikke helt opp om dette[11]. Derimot er HCM rapportert som den fremste årsaken i Nord-Amerika, spesielt blant afroamerikanske college-atleter[8]. Her til lands er det ikke sett noen assosiasjon mellom treningsvaner og fenotypisk uttrykk, og slett ikke med mer arytmi hos de fysisk aktive pasientene[17]. Lignende rapporter fra andre sentra har utfordret de etablerte sannheter om at HCM-pasienter må avstå fra trening og konkurranse, og en større randomisert studie pågår med ambisjon om å kaste lys på dette sentrale spørsmålet. De helt ferske retningslinjer går langt i å anbefale at bærere av mutasjoner assosiert med HCM og asymptomatiske HCM-pasienter kan tillates å drive idrettslig aktivitet[18].

Dilatert kardiomyopati (DCM) er en heterogen gruppe av tilstander som manifesterer seg med dilatasjon og funksjonsnedsettelse av hjertet. Mutasjoner i Lamin A/C-genet er den vanligste arvelige årsaken for DCM her til lands. Denne subtypen er karakterisert av nærmest komplett penetrans av atrieflimmer, AV-blokk og ventrikulær arytmi samt varierende gjennombrudd av sykdom i skjelettmuskulatur (limb-girdle muskeldystrofi). Det kan tenkes at konkurranseidrett fremskynder sykdomsdebut hos pasienter med Lamin A/C-assosiert DCM[19], men totalt sett er DCM en svært uvanlig årsak til hjertestans i idrett[20].

Strukturelle årsaker til hjertestans er en bred klinisk paraply over forskjellige medfødte og ervervede tilstander. Koronarsykdom er en sjelden årsak til hjertetans hos idrettsutøvere under 35 år. At det er sjelden betyr at det forekommer, slik vi er godt kjent med her til lands. I den eldre aldersgruppen skyldes imidlertid minst 60% av tilfellene ervervet koronarsykdom. Koronarsykdom manifesterer seg hos idrettsutøvere akkurat som hos pasienter forøvrig: de har brystsmerter med utstråling som kan reproduseres ved fysisk aktivitet, samt påfallende formsvikt. Det foreligger rapporter på overhyppighet av koronar kalk blant idrettsutøvere[21], og det er fremsatt teorier om at koronar høytrykksperfusjon under stadige kraftige anstrengelser kan være traumatisk for åreveggen. Dette er dog trolig stabile forkalkede plakk, og det er ingen holdepunkter for at trening øker forekomst av symptomatisk koronarsykdom, snarere tvert imot[22].

Myokarditt er ofte referert som en viktig årsak for plutselig hjertedød hos idrettsutøvere. En tidlig kartlegging av etiologi her til lands rapporterte at halvparten av et tyvetalls hendelser skyldtes myokarditt[23], men i de store internasjonale registra forekommer det forbløffende sjelden[11,24]. Det kan være flere årsaker til dette, men viktig kunnskap av nyere dato er at AC oppfører seg inflammatorisk både klinisk og histologisk i det tidlige arytmogene stadiet. Derfor er det viktig at både klinikeren og patologen kjenner til denne differensialdiagnostikken, ikke minst med tanke på de familiære implikasjonene av AC-diagnose.

Mitralprolaps har blitt rapportert som mulig årsak for hjertestans under idrett[12]. Dette fenomenet eksisterer imidlertid som en uskyldig tilstand hos rundt 2% av befolkningen. 188 italienske idrettsutøvere med mitralprolaps ble fulgt prospektivt i 8 år uten at noen hadde arytmiske hendelser[25]. Derfor er det interessant når andre fenomener knyttet til tilstanden blir assosiert med livstruende arytmi. Mitral-annulær disjunksjon (MAD) var assosiert med farlig arytmi uavhengig av prolaps i en fersk studie[26], men rollen til MAD ved hjertestans i idrett er ikke kjent.

Screening

Når det vites så mye om årsakene for hjertestans i idrett kunne man tro at det er en grei sak å plukke ut individer som løper risiko. I en stor prospektiv engelsk kohort hadde 10600 16 år gamle fotballspillere normal screening. Av disse døde 6 (derav 2 AC, 1 HCM og 1 DCM) etter median 6,8 år[27]. I den ferske rapporten fra kollegaene ved Olympiatoppen hadde 3 av drøyt 600 fotballspillere hjertestans i løpet av 8 års oppfølging[28]. Man må spørre seg hvorfor det er slik.

Kanalopatiene kan gjerne presentere normalt 12-kanalers EKG. Kardiomyopatiene har betydelig overlapp med det som kan påregnes som normale fenomener i et idrettshjerte[4]. De er også progressive sykdommer der en tilforlatelig undersøkelse i 16-års alder sier lite om senere fravær av fenotype. Dette er spesielt godt dokumentert for AC, der serieundersøkelser må påregnes for å identifisere en progresjon mot sykdom[29]. Det er også betydelig operatøravhengighet ved screening for sjeldne hjertelidelser. Dette gjelder både ved bruk av EKG og bildediagnostikk. I løpet av de siste årene har det kommet til hende nye verktøy som gir grunn til å håpe på mindre variasjon i målinger mellom operatører, men implementeringen av både nye EKG-algoritmer og moderne deformasjonsanalyser med ekkokardiografi er tungrodd.

Screening ble første gang rapportert å være effektivt fra pionersenteret i Italia, der insidensraten av plutselig død hos idrettsutøvere falt fra 3,6 til 0,4 per 100.000 atlet-år fra 1979 til 20046. I denne perioden hadde de rullet ut obligatorisk hjertescreening før deltakelse i konkurranseidrett. Det kan imidlertid ha avstedkommet en rekke konfunderende elementer i samme periode, f.eks. obligatorisk utplassering av automatiske hjertestartere på idrettsarenaer og helsestudio. Man kan åpenbart ikke trekke slutninger om kausalitet. Allikevel anbefaler både de europeiske og amerikanske fagsamfunn screening, hvorav de europeiske retningslinjene er noe mer liberale der de anbefaler at screening av symptomer og sykehistorie suppleres med EKG hos eliteutøvere[30].

Siden har det eksistert betydelig kontrovers omkring rasjonalet for å bedrive slik screening. Fra Danmark ble det i 2010 rapportert svært lav insidens av plutselig hjertedød i idrett[31]. De besluttet å ikke slutte seg til anbefalingen etter at deres insidensrate ble funnet å være numerisk lavere enn for tilsvarende populasjon av ikke-atleter, og de så det ikke rettferdiggjort i et folkehelseperspektiv.

Slik eksisterer det endel usikkerhet omkring verdien av denne praksisen. Skal man så gjennomføre en randomisert kontrollert studie av screeningintervensjon? Et grovt estimat antyder at man da må inkludere 1,3 millioner toppidrettsutøver-år i to like grupper for å ha styrke for halvering av insidensraten for plutselig hjertedød, hvilket er utopi. Anbefalingen knyttet til screening før deltakelse i toppidrett erkjenner seg å være basert på svak dokumentasjon og eksperters mening, som igjen baserer seg på anekdoter og anvendt patofysiologisk kunnskap. Med andre ord er det ikke sikkert den er verdiløs.

Konklusjoner

Det er udiskutabelt at trening er helsefremmende. Risikoen for plutselig hjertedød i idrett blekner i forhold til de tallrike gevinster som ser ut til å eksistere. Hjertestans i idrett forekommer sjeldent, trolig et sted mellom 1 og 7 per 100.000 atlet-år, men er ikke mindre tragisk av den grunn. Dokumentasjonen er variabel, og det ville kreve store, stabile populasjoner med lang oppfølgingstid for å generere mer robuste data. Hos unge idrettsutøvere skyldes hjertestans som regel arvelig sykdom, mens koronarsykdom er klart vanligste årsak over 35 år. Screening før deltakelse i konkurranseidrett på høyere nivå anbefales i store deler av verden, men i hvilken grad denne praksisen reduserer insidensen av hjertestans er kontroversielt. Om presisjonen i screening skal økes må opplegget trolig individualiseres, og man må vurdere gjentatte undersøkelser for å plukke opp progressive tilstander. Med en slik praksis følger betydelig økt kostnad, samt flere falske positive screeninger med de ulemper og den risiko det medfører. Derfor fremstår det som et primært anliggende å spre kunnskap om forekomst, etiologi, bekymringsverdige familietrær, varselsymptomer og usikkerheten ved screening til målgruppen. Slik inviteres de til å ta del i beslutninger omkring helse og idrettsdeltakelse, og utstyres med forutsetninger for å drive kontinuerlig selv-screening.

Referanser

1. Clarke PM, Walter SJ, Hayen A, Mallon WJ, Heijmans J, Studdert DM. Survival of the fittest: retrospective cohort study of the longevity of Olympic medallists in the modern era. BMJ. 2012;345:e8308.
2. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacity of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am H Journ. 2011;162(4):571-584.e572.
3. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301(14):1439-1450.
4. Sharma S, Merghani A, Mont L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. Eur Heart J. 2015;36(23):1445-1453.
5. Toresdahl BG, Rao AL, Harmon KG, Drezner JA. Incidence of sudden cardiac arrest in high school student athletes on school campus. Heart rhythm. 2014;11(7):1190-1194.
6. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. JAMA. 2006;296(13):1593-1601.
7. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, Ahluwalia A, Rutten-Ramos S. Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. J Am Coll Cardiol. 2014;63(16):1636-1643.
8. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. Circulation. 2009;119(8):1085-1092.
9. La Gerche A, Baggish AL, Knuuti J, et al. Cardiac imaging and stress testing asymptomatic athletes to identify those at risk of sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol Img. 2013;6(9):993-1007.
10. Johnson JN, Ackerman MJ. Competitive sports participation in athletes with congenital long QT syndrome. JAMA. 2012;308(8):764-765.
11. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, et al. Etiology of Sudden Death in Sports: Insights From a United Kingdom Regional Registry. J Am Coll Cardiol. 2016;67(18):2108-2115.
12. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? J Am Coll Cardiol. 2003;42(11):1959-1963.
13. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. Eur J Heart Fail. 2014;16(12):1337-1344.
14. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. J Am Coll Cardiol. 2013;62(14):1290-1297.
15. Lie ØH, Dejgaard LA, Saberniak J, et al. Harmful Effects of Exercise Intensity and Exercise Duration in Patients With Arrhythmogenic Cardiomyopathy. JACC Clin Electrophysiol. 2018;4(6):744-753.
16. La Gerche A, Claessen G, Dymarkowski S, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction is associated with ventricular arrhythmias in endurance athletes. Eur Heart J. 2015;36(30):1998-2010.
17. Dejgaard LA, Haland TF, Lie ØH, et al. Vigorous exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2018;250:157-163.
18. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J. 2019;40(1):19-33.
19. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiolaminopathies. J Am Coll Cardiol. 2008;52(15):1250-1260.
20. Maron BJ. Sudden death in young athletes. N Engl J Med. 2003;349(11):1064-1075.
21. Merghani A, Maestrini V, Rosmini S, et al. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Disease in Masters Endurance Athletes With a Low Atherosclerotic Risk Profile. Circulation. 2017;136(2):126-137.
22. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. JAMA. 2002;288(16):1994-2000.
23. Solberg EE, Gjertsen F, Haugstad E, Kolsrud L. Sudden death in sports among young adults in Norway. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17(3):337-341.
24. Basso C, Carturan E, Corrado D, Thiene G. Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity. Cardiol clin. 2007;25(3):423-429, vi.
25. Caselli S, Mango F, Clark J, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Athletes With Mitral Valve Prolapse. Circulation. 2018;137(19):2080-2082.
26. Dejgaard LA, Skjolsvik ET, Lie OH, et al. The Mitral Annulus Disjunction Arrhythmic Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2018;72(14):1600-1609.
27. Malhotra A, Dhutia H, Finocchiaro G, et al. Outcomes of Cardiac Screening in Adolescent Soccer Players. N Engl J Med. 2018;379(6):524-534.
28. Berge HM, Andersen TE, Bahr R. Cardiovascular incidents in male professional football players with negative preparticipation cardiac screening results: an 8-year follow-up. Br J Sports Med. 2018. E-pub ahead of print, DOI 10.1136/bjsports-2018-099845.
29. te Riele AS, James CA, Rastegar N, et al. Yield of serial evaluation in at-risk family members of patients with ARVD/C. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(3):293-301.
30. Corrado D, Schmied C, Basso C, et al. Risk of sports: do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes? Eur Heart J. 2011;32(8):934-944.
31. Holst AG, Winkel BG, Theilade J, et al. Incidence and etiology of sports-related sudden cardiac death in Denmark--implications for preparticipation screening. Heart rhythm. 2010;7(10):1365-1371.

Endoskopiskolen for gastroenterologiske prosedyrer

Endoskopiskolen ble etablert i Helse Sør-Øst, og har fra 2018 fått i oppdrag å utvikle og implementere pedagogisk kompetanse innen endoskopiopplæring for hele landet. Skolens målsetting baserer seg på følgende prinsipper: «Kvalitet i undersøkelsene, kvalitet i opplæringen og effektiv opplæring i en travel klinisk hverdag»

Birgitte Seip[1,2], Ole Darre-Næss[3,4], Kjetil Garborg[4], Knut Eyvind Hofseth[4], Gert Huppertz-Hauss[5], Anita Jørgensen[2], Stine Langbråten[2], Tanja Owen[6], Marius Vinje[3]
[1]Sykehuset i Vestfold [2]Kreftregisteret [3]Vestre Viken Bærum, [4]OUS Rikshospitalet, [5]Sykehuset Telemark [6]Sykehuset i Østfold Kontakt: bseip@online.no

Birgitte Seip

Lære bort koloskopi

I gastroenterologiens verden handler mye om å bli god i praktiske prosedyrer. Ofte sammenlikner vi det med andre komplekse oppgaver som å knytte skolisser. Vi er ekspert på å knytte våre egne sko, men har du forsøkt å lære det bort? Vi har lært ved å se på andre, prøve og feile og etter 6 år i barnehagen har de fleste byttet ut borrelåsen med skolisser i 1.klasse. Det har tatt mange år å bli ekspert. Koloskopi er en kompleks prosedyre, som tradisjonelt er blitt lært bort på samme måte og det har tatt mange år å bli ekspert.

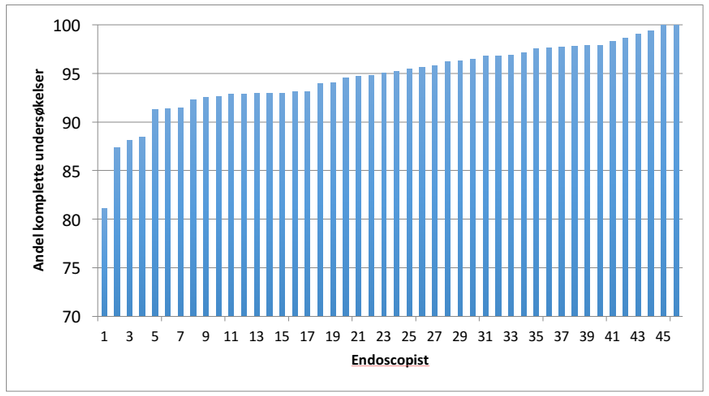
Rammeverk for koloskopiundervisning.

Da tarmscreening skulle innføres i England i 2006 fant de at kvaliteten på undersøkelsene var for dårlig og kapasiteten var for lav [1]. De utviklet Global Rating Scale [2]; et system for å kvalitetssikre alle ledd fra innkalling av pasient, selve undersøkelsen, og oppfølgningen etterpå i screeningprogrammet og i sykehus. I tillegg til at rammene for selve undersøkelsen ble definert, ble det også gjort en grundig jobb for å lage et undervisningsopplegg for effektiv og kvalitetssikret opplæringen av nye koloskopører[3].

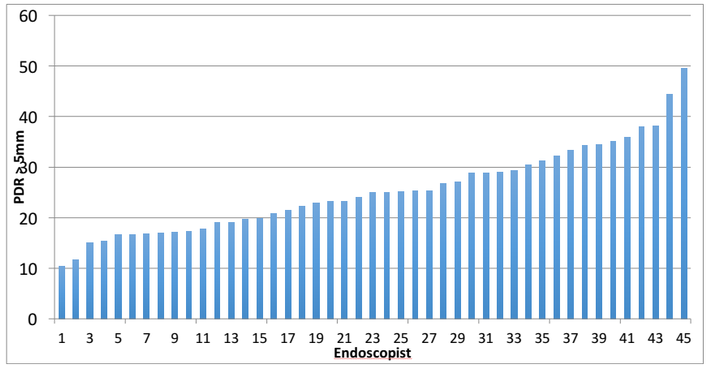
Koloskopikvaliteten i Norge

Gastronet er det nasjonale kvalitetsregisteret for koloskopier[4]. Det har vært en utfordring å få komplette registreringer, men vi vet fra studier på slike registre at det er de enkleste undersøkelsene som blir registrert. Kvalitetsmålene er blant annet andel komplette undersøkelser ≥ 90 %, polyppdeteksjonsrate ≥ 25 % og andel sterke smerter ≤ 15 % [5]. Som vist i figur 1 (a - c) er det en del skopører som ikke oppnår disse kvalitetsmålene. Dette kan ha mange årsaker, som for kort tid til hver undersøkelse, mange forstyrrelser på endoskopirommet, dårlig tømnings-kvalitet og sist men ikke minst for dårlig skopiteknikk. Med systematisk opplæring vet vi at man kan oppnå bedre resultater [6].

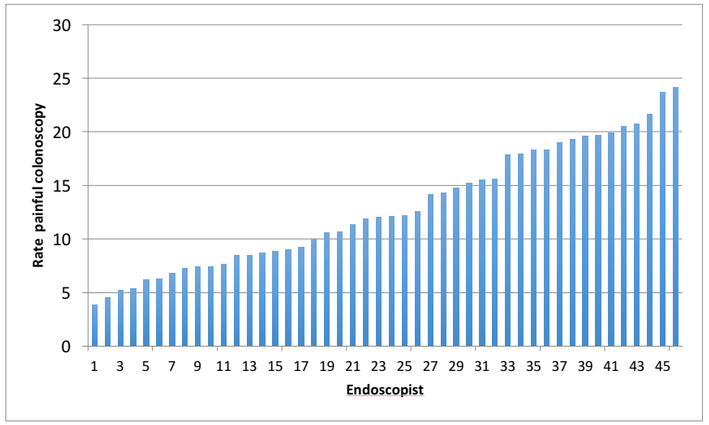
Koloskopiinstruktørkurset – Praktisk trening og bevisstgjøring i egen skopiteknikk. For å instruere kollegaer må du kjenne din egen teknikk, forstå hva som skjer og sikre at læringen skjer på din voksne kollegas premisser. Her fra kurs på Rikshospitalet. Foto: Birgitte Seip



Figur 1a Komplette undersøkelser er en forutsetning for å fange opp forstadier til kreft. Det er krav om at cøkumintubasjonsraten skal være over 90 % for at en skopør skal kunne starte opp med tarmkreftscreening. Fire at skopørene som ble registrert med mer enn 100 koloskopier i 2016 hadde for lav andel komplette undersøkelser til å kunne starte opp med tarmkreftscreening Figur: Birgitte Seip



Figur 1b Tarmkreftscreening handler om å identifisere forstadier til kreft (polypper). Det er derfor krav om en polypp deteksjonsrate på over 25 % i en populasjon med symptomatiske pasienter før man kan starte med screening koloskopier. I tallene fra Gastronet i 2016 var det ca. halvparten som nådde dette målet og kunne kvalifisert seg som screeningskopører Figur: Birgitte Seip



Figur 1c. Smertefulle skopier kan hindre at pasienter som bør til kontroll ikke kommer tilbake til anbefalt oppfølgning. Det var overraskende mange skopører som hadde for høy andel smertefulle undersøkelser i 2016 registreringene. Vi vet at flere faktorer kan påvirke hvorfor pasienter opplever undersøkelsene som smertefulle, alt fra mottak, stemning i rommet, til undersøkelsesteknikk og opplæringen du har fått påvirker dette, noe som Endoskopiskolen føler et spesielt ansvar for å forbedre. Figur: Birgitte Seip

Figur 2: Endoskopiskolens 3 målsettinger og kurs som er utviklet for å oppfylle disse. Vi jobber også med å finne gode måter å evaluere kursene på. Figur: Birgitte Seip

Tarmscreening med positive bivirkninger

Tarmscreening er en stor investering både fra befolkningen som deltar og for helsevesenet både når det gjelder utstyr og personell. For at investeringen skal lede til bedre helse og mindre tykktarmskreft må kvaliteten være god i alle ledd. Endoskopiskolen har i oppdrag å kvalitetssikre screening, men har ambisjoner som går utover dette. De tre kursene som endoskopiskolen tilbyr har derfor tre målsettinger; å forbedre tekniske ferdigheter i koloskopi, tilby pedagogisk kompetanse i koloskopiundervisning med lederforankring for å sikre gode rammer for undervisningen. Vist i figur 2. For mer praktisk informasjon om kursene, se nettsiden vår endoskopiskolen.no, som vil bli lansert i løpet av våren.

Relevant for alle fag som bygger på mester-svenn overføring av kunnskap De som skal lære å knytte skolisser er vanligvis små barn. Endoskopiopplæring baserer seg på pedagogiske prinsipper for opplæring av voksne. Voksne bærer med seg kunnskap, erfaring og evner til logisk tenkning, som man kan bygge på og bruke for å effektivisere opplæringen av nye kollegaer. Det vil kreve investeringer i kompetanse og utstyr, lederforankring, endringsvilje, engasjement og samarbeid både innad i eget fagmiljø og på tvers. Ønsker du et samarbeid med oss, har du erfaringer du vil dele eller har andre innspill til Endoskopiskolen, så er det bare å ta kontakt.

Endoskopiskolens første fase. Bilde fra koloskopiinstruktørkurs på Rikshospitalet. På bildet fra venstre: Tanja Owen, Don MacIntosh, Ole Darre-Næss, Kjetil Garborg, Anita Jørgensen, Vemund Paulsen, Thomas de Lange, Lene Larssen, Birgitte Seip, John Anderson, Roland Valori. Foto: Thomas de Lange

Referanser

1. Ball JE, Osbourne J, Jowett S, Pellen M, Welfare MR: **Quality improvement programme to achieve acceptable colonoscopy completion rates: prospective before and after study.** *BMJ (Clinical research ed)* 2004, **329**(7467):665-667.
2. MacIntosh D, Dube C, Hollingworth R, Veldhuyzen van Zanten S, Daniels S, Ghattas G: **The endoscopy Global Rating Scale-Canada: development and implementation of a quality improvement tool.** *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2013, **27**(2):74-82.
3. Valori RM, Johnston DJ: **Leadership and team building in gastrointestinal endoscopy.** *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2016, **30**(3):497-509.
4. Moritz V, Bretthauer M, Holme O, Wang Fagerland M, Loberg M, Glomsaker T, de Lange T, Seip B, Sandvei P, Hoff G: **Time trends in quality indicators of colonoscopy.** *United European gastroenterology journal* 2016, **4**(1):110-120.
5. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, Hoff G, Jover R, Suchanek S, Ferlitsch M *et al:* **Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative.** *United European gastroenterology journal* 2017, **5**(3):309-334.
6. Kaminski MF, Anderson J, Valori R, Kraszewska E, Rupinski M, Pachlewski J, Wronska E, Bretthauer M, Thomas-Gibson S, Kuipers EJ *et al:* **Leadership training to improve adenoma detection rate in screening colonoscopy: a randomised trial.** *Gut* 2016, **65**(4):616-624.

Endokrin svikt ved onkologisk immunterapi

Artikkelen er basert på et innlegg holdt på høstmøtet i Norsk indremedisinsk forening 18. oktober 2018. Onkologisk immunterapi har gitt nytt håp til pasienter med alvorlige kreftformer som malignt melanom. Behandlingen har imidlertid potensielt alvorlige bivirkninger som alle leger bør kjenne til. Rask diagnose og behandling av kortisolmangel kan i enkelte tilfeller være livreddende.

Anders Palmstrøm Jørgensen, overlege ved seksjon for spesiell endokrinologi, avdeling for endokrinologi, sykelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet.

Nobelprisen i fysiologi og medisin 2018

Tasuko Honjo (f.-42) fra universitetet i Kyoto og James P Allison (f.-48) fra University of Texas delte i 2018 Nobelprisen i fysiologi og medisin for sine oppdagelser av regulatoriske mekanismer i immunsystemet. Honjo har identifisert og beskrevet "programmed cell death protein 1" (PD-1). Allison er blant de første til å forstå og beskrive T-celle antigenreseptor-kompleks generelt og "cytotoxic T-lymphocyte antigen-4" (CTLA-4) spesielt.

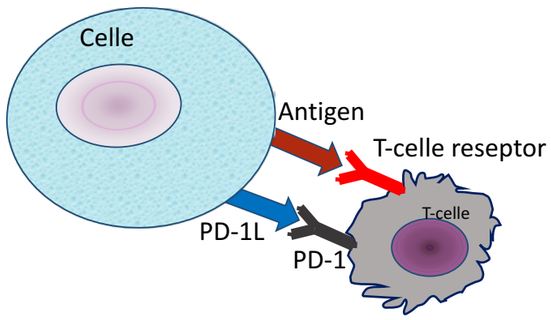
"Immune checkpoint" hemmere

Et velfungerende immunsystem forutsetter balanse i stimulerende og hemmende signalveier. Manglende aktivering av immunsystemet gir immunsvikt, mens et for aktivt immunsystem kan gi autoimmune sykdommer. Immunforsvaret vårt identifiser og dreper virus og bakterier, og det har en viktig oppgave i kampen mot kreftceller. Det er en gammel drøm å kunne aktivere immunsystemet til målrettet kreftbehandling. PD-1 og CTLA-4 reseptor-ligand systemene er viktige regulatoriske bremser i immunsystemet vårt (figur 1 og 2), som blant annet hindrer selvdestruksjon. En slik regulatorisk brems kalles på engelsk "immune checkpoint" eller immun-kontrollpunkt på norsk. Honjo og Allisons forskning har gjort det mulig å utvikle antistoffer som blokkerer disse signalveiene og dermed forsterker immunresponsene. Det er i dag utviklet "immune checkpoint hemmere" både mot CTLA-4 reseptor og mot PD-1 reseptor og PD-1 ligand som nå brukes i behandling av kreft (figur 1 og 2).

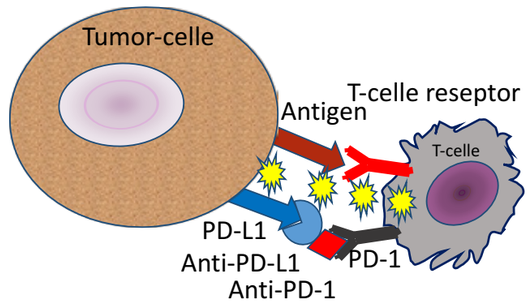
Revolusjonerende behandling av metastatisk malignt melanom

Metastatisk malignt melanom er kreft med svært dårlig prognose. I 2010 ble det i New England Journal of Medicine publisert en studie hvor CTLA-4 antistoffet ipilimumab ga signifikant bedre overlevelse enn annen behandling (1). I 2015 ble det i samme tidsskrift publisert en studie av kombinert behandling med antistoffer mot to «immun checkpoints», PD-1 og CTLA-4, ved metastatisk malignt melanom (2). Kombinasjonsbehandlingen ga revolusjonerende resultater med mer enn 50 prosent progresjonsfri overlevelse etter 15 måneder. Per 2018 har Food and Drug Administration i USA (FDA) godkjent 6 ulike antistoffer mot CTLA-4, PD-1 og PDL-1 til behandling av malignt melanom, ikke-småcellet lungekreft, nyrekreft,

Anders Palmstrøm Jørgensen

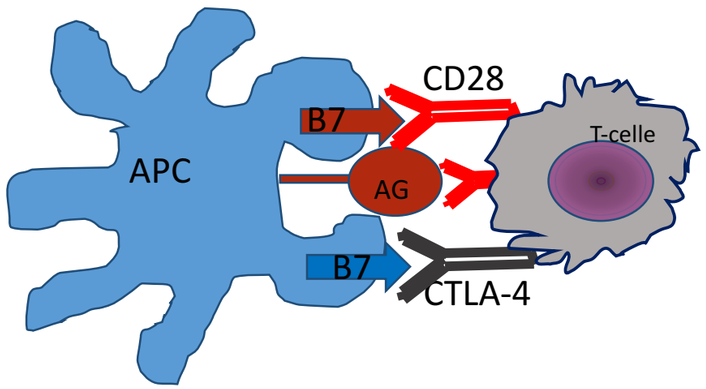


Figur 1a. PD-1 ligand binder PD-1 reseptor på en T-celle og hindrer celledrap når T-cellen har gjenkjent antigen på cellen.

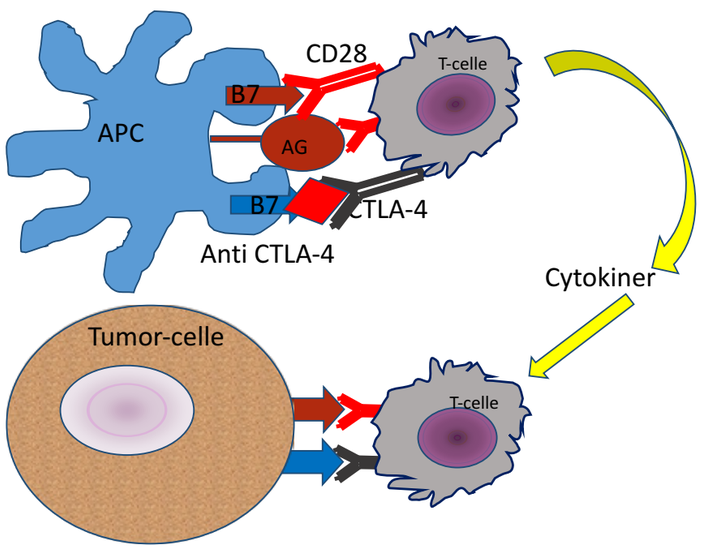


Figur 1b. Når binding av PD-ligand 1 til PD-1 reseptor blokkeres av antistoff rettet mot liganden eller reseptoren vil antigenbinding utløse en cytotoksisk T-cellerespons. Tumorcellen drepes.

> Å kunne aktivere immunsystemet til målrettet kreftbehandling er en gammel drøm



Figur 2a. En regulatorisk T-celle gjenkjenner et antigen (AG) på en antigenpresenterende celle (APC), mens samtidig binding av CTLA-4 hindrer en immunrespons.



Figur 2b. Blokkering av CTLA-4 med antistoff utløser frigjøring av cytokiner fra en regulatorisk T-celle etter gjenkjenning av antigen. Cytokiner stimulerer en cytotoksisk t-celle til drap av tumorcelle.

Hodgkins lymfom, Merkel cellekreft og urothelial kreft.

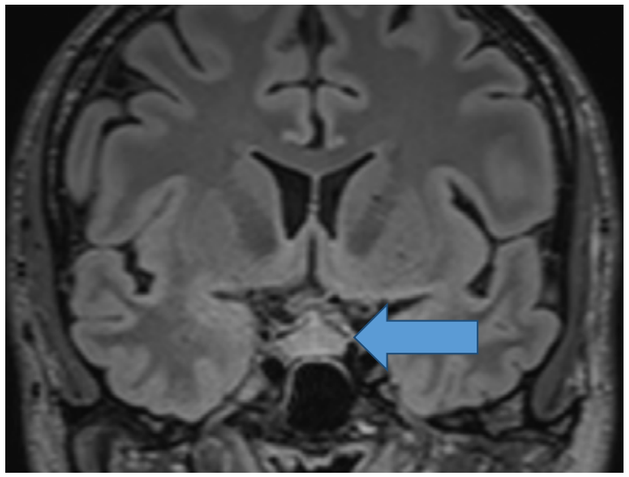
Alt har sin pris

Å ta bort naturlige bremser i immunforsvaret kan gi uønskede bieffekter. Alvorlige bivirkninger av behandlingen er dessverre relativt vanlige. Alvorlig kolitt kan kreve høye doser steroider for å hindre fatale komplikasjoner. Andre kjente bivirkninger er karditt, pneumonitt, artritt, meningitt, vaskulitt, nefritt, nevritt, anemi, leukopeni og trombopeni.

Det endokrine systemet går heller ikke fri. I de initiale studiene med ipilimumab var dosene høyere enn det som brukes i dag, og ti prosent av pasientene utviklet hypofysitt under behandlingen. Tyreoiditt med både hyper- og hypotyreose er svært vanlige bivirkninger. Det positive for pasientene er at prognosen for dem som får autoimmune bivirkninger ser ut til å være bedre hva gjelder kreftsykdommen (3).

Hypofysitt

Lymfocyttisk hypofysitt er en sjelden autoimmun tilstand med angitt insidens på 1 per 9 millioner per år. Den reelle forekomsten er nok vesentlig høyere. Ved behandling med nivulomab (PD-1 antistoff) vil mindre enn en prosent av pasientene utvikle hypofysitt, mens ipilimumab gir denne bivirkningen hos 2-6 % av pasientene (4). Tilstanden debuterer med akutt hodepine og i tillegg har pasientene tegn på kortisolmangel med kvalme, hypotensjon og asteni. Sepsis og intracerebrale katastrofer må utelukkes, men diagnostikken må ikke forsinke livsviktig behandling med glukokortikoider. MR av hode og hypofysen vil ved hypofysitt vise en forstørret kontrastladende hypofyse uten utvidelse av sella gropen. Oppad mot synsnervekrysningen vil hypofysen ved hypofysitt ofte ha form som en takvinkel, men sikre radiologiske kriterier for diagnosen finnes ikke (figur 3). I akuttfasen vil hypofysens hormonelle akser være påvirket og gi et bilde av total hypofyseforlappssvikt. Synsbanepåvirkning sees sjelden, og svikt i baklapp med polyuri er heller ikke vanlig. I løpet av måneder vil hevelsen i hypofysen gå tilbake. Nesten alle pasientene utvikler varig ACTH-mangel og dermed sekundær binyrebarksvikt (5). De øvrige hypofyseaksene vil som regel normaliseres.



Figur 3. Forstørret kontrastladende hypofyse med «teltformet» tak. Sammen med anamnese, klinikk og blodprøver kan dette gi mistanke om hypofysitt. (Pasienten har samtykket til publikasjon av bildet).

LIVSVIKTIG INFORMASJON OM

KORTISOL MANGEL

DENNE PASIENTEN TRENGER DAGLIG ERSTATNINGSBEHANDLING MED KORTISON.

Ved feber, oppkast, diaré eller annen større påkjenning, f eks operasjon, infeksjon eller større ulykke må tilførselen av kortison økes.

Ved feber over 38°C – ta dobbel dose kortison.

Om oppkast/diaré gjør at tablettene ikke beholdes – oppsøk lege snarest for umiddelbar tilførsel av Solu-Cortef 100 mg iv/im og saltvannsinfusjon.

Norsk endokrinologisk forening

Figur 4. Alle pasienter med kortisolmangel skal utstyres med informasjonskort. Kontakt ROAS-registeret ved Helse-Bergen for å få tilsendt kort.

Behandling av svikt i hypofyse-kortisol aksen kan redde liv

Akutt binyrebarksvikt kan være en livstruende tilstand som krever rask behandling med glukokortikoider (intravenøst eller intramuskulært) og intravenøs væske, se nasjonal veileder i endokrinologi (www.endokrinologi.no). Når diagnosen er stilt, er behandlingen enkel å gjennomføre. Alle indremedisinere og onkologer bør være godt kjent med denne alvorlige bivirkning av moderne kreftbehandling. Når det akutte bildet klinger av, trappes glukokortikoid-dosen ned til vanlige doser for erstatningsbehandling, for eksempel kortison 25 mg ½ tablett morgen og midt på dagen. Dosene økes på vanlig måte ved infeksjonssykdommer eller annet stress. Pasientene må få skriftlig informasjon om kortisolmangel, og de skal utstyres med steroidmangelkort (figur 4). Dersom man i forløpet ønsker å vurdere om egenproduksjon av kortisol er normalisert kan en måle medikamentfastende kortisol i morgenprøve, eller gjøre en synachten test.

Ved kraftig hodepine i akuttfasen kan glukokortikoider i høy dose dempe symptomene, men behandlingen forhindrer ikke ACTH-svikten. Det er derimot data som taler for at glukokortikoider i stor dose reduserer effekten på kreftsykdommen (6).

Andre endokrine bivirkninger

Spesielt PD-1 antistoff gir risiko for tyreoideasykdom. Hypotyreose kan opptre raskt og behandles på vanlig måte med levotyroksin tabletter. Forløpet av hypertyreose minner om det en ser ved subakutt tyreoiditt med initialt svært høyt stoffskifte, som i løpet av uker går over i hypotyreose (7). I akuttfasen vil ofte symptomatisk behandling med betablokker være tilstrekkelig. Hypertyreosen skyldes stor lekkasje av hormoner fra tyreoidea som i liten grad påvirkes av tyreostatika.

Pasientene er som regel TRAS og anti-TPO negative. Scintigrafi av tyreoidea viser redusert opptak.

Det er i tillegg rapportert bivirkninger med primær binyrebarksvikt og diabetes mellitus. Diabetes mellitus på bakgrunn av øycelleinflammasjon skyldes insulinmangel som kan debutere med ketoacidose. Ketoacidose er en akutt medisinsk tilstand som krever rask diagnostikk og behandling.

Konklusjon

Moderne onkologisk immunterapi har bedret prognosen for enkelte kreftformer dramatisk. Behandlingen har høy frekvens av alvorlige bivirkninger som alle leger bør kjenne til. Når pasienter som mottar slik behandling blir akutt syke må kortisolmangel mistenkes og behandling iverksettes uten forsinkelse. Pasienten med kortisolmangel må få tildelt kortisolmangelkort.

Referanser

1. Hodi FS et al; Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):711-23
2. Postow MA er al; Nivulomab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med. 2015 May 21;372(21):2006-17
3. Faje AT et al; Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):4078-85
4. Spain L et al; Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. Cancer Treat Rev. 2016 Mar;44:51-60
5. Albrell F et al; Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. Cancer Treat Rev. 2016 Mar;44:51-60
6. Faje AT et al; High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. Cancer. 2018 Sep 15;124(18):3706-3714.
7. de Filette Jet al; Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab.J Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov;101(11):4431-4439

Ozempic® (semaglutid): Dosering, refusjonsvilkår og utvalgt sikkerhetsinformasjon[1,2]

Ozempic® skal administreres én gang per uke, subkutant i abdomen, i låret, eller i overarmen, når som helst på dagen til måltid eller utenom måltid[1]

START	TITRÉR	VEDLIKEHOLD
0,25 mg én gang pr uke i 4 uker	**0,5 mg** én gang pr uke i minst 4 uker	**0,5 mg** én gang pr uke eller **1 mg** én gang pr uke for ytterligere glykemisk kontroll

Refusjonsberettiget bruk[2]

Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene.

Refusjonskode:

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

Vilkår:

232 Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[1]

Gastrointestinale bivirkninger: Hyppigst rapporterte bivirkninger er gastrointestinale, inkludert kvalme (svært vanlig ≥1/10), diaré (svært vanlig ≥1/10) og oppkast (vanlig ≥1/100 til <1/10). De fleste tilfellene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad og av kort varighet.

Hypoglykemi: Kombinasjon med SU-preparater eller insulin kan øke risiko for hypoglykemi. Vurder dosereduksjon av SU/insulin ved oppstart.

Diabetisk retinopati: Rask forbedring av glukosekontroll er blitt forbundet med midlertidig forverring av diabetisk retinopati. Økt risiko observert hos pasienter med eksisterende diabetisk retinopati som behandles med insulin og Ozempic®, og forsiktighet bør utvises.

	Kan benyttes uten dosejustering	Anbefales ikke
Alder	**Ikke nødvendig med dosejustering** Begrenset erfaring hos pasienter ≥75 år	**Barn/ungdom under 18 år**
Nyrefunksjon	**Lett, moderat eller alvorlig nedsatt** Begrenset erfaring med alvorlig nedsatt nyrefunksjon	**Terminal nyresykdom***
Hjertesvikt	**NYHA klasse I-III**	**NYHA klasse IV**
Leverfunksjon	**Mild, moderat og alvorlig nedsatt** Begrenset erfaring ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, forsiktighet bør utvises	

* eGFR (ml/min 1,73 m²) < 15

Referanser: 1. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 18.10.2018) **2.** https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10bj06-2 (01.02.2019)

▼Ozempic «Novo Nordisk»

C *Antidiabetikum, GLP-1-reseptoragonist.* ATC-nr.: A10B J06

T **INJEKSJONSVÆSKE, opplösning i ferdigfylt penn *0,25 mg, 0,5 mg og 1 mg:*** *Hver dose (0,19 ml, resp. 0,37 ml og 0,74 ml) inneh.:* Semaglutid 0,25 mg (1,34 mg/ml), resp. 0,5 mg (1,34 mg/ml) og 1 mg (1,34 mg/ml), dinatriumfosfatdihydrat, propylenglykol, fenol, saltsyre/natriumhydroksid (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker. 0,25 mg-penn inneholder 1,5 ml opplösning og gir 4 doser å 0,25 mg. 0,5 mg-penn inneholder 1,5 ml opplösning og gir 4 doser å 0,5 mg. 1 mg-penn inneholder 3 ml opplösning og gir 4 doser å 1 mg.
Indikasjoner: Behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet: -Som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner. -I tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som ble undersøkt. **Dosering:** Startdose 0,25 mg 1 gang pr. uke. Etter 4 uker skal dosen økes til 0,5 mg 1 gang pr. uke. Etter minst 4 uker med dose 0,5 mg 1 gang pr. uke kan dosen økes til 1 mg 1 gang pr. uke for å bedre glykemisk kontroll ytterligere. 0,25 mg er ikke en vedlikeholdsdose. Ukentlige doser >1 mg anbefales ikke. Når semaglutid gis i tillegg til eksisterende behandling med metformin og/eller tiazolidindion, kan gjeldende dose av metformin og/eller tiazolidindion beholdes uendret. Når semaglutid gis i tillegg til eksisterende behandling med sulfonylurea eller insulin, bør det vurderes å redusere dosen av sulfonylurea eller insulin for å redusere risikoen for hypoglykemi. Egenmålinger av blodglukose for å justere semaglutiddosen er ikke nødvendig. Ved oppstart av behandling med semaglutid i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, kan det imidlertid være nødvendig med egenmålinger av blodglukose for å justere dosen av sulfonylurea eller insulin, dette for å redusere risikoen for hypoglykemi. ***Glemt dose:*** Injiseres så snart som mulig, og innen 5 dager etter at dosen ble glemt. Hvis det er gått >5 dager, skal glemt dose utelates, og neste dose injiseres på den opprinnelige planlagte dagen. I begge tilfeller kan vanlig regime med dosering 1 gang pr. uke gjenopptas. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Dosejustering ikke nødvendig. Forsiktighet bør utvises ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. begrenset erfaring. *Nedsatt nyrefunksjon:* Dosejustering ikke nødvendig. Begrenset erfaring ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Anbefales ikke ved terminal nyresykdom. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen data. *Eldre:* Dosejustering pga. alder ikke nødvendig. Begrenset erfaring hos eldre ≥75 år. ***Tilberedning/Håndtering:*** Skal ikke brukes dersom preparatet ikke fremstår som klart og fargeløst eller nesten fargeløst. Skal kun brukes av én person. Bruksanvisningen i pakningsvedlegget må følges nøye. Pennene kan administreres med nåler opptil en lengde på 8 mm og er utformet til bruk sammen med NovoFine eller NovoTwist engangsnåler. NovoFine Plus-nåler 4 stk. er inkludert i hver pakning. Injeksjonsnålen skal alltid fjernes etter hver injeksjon, pennen skal oppbevares uten påsatt injeksjonsnål. Dette kan forhindre tette nåler, urenheter, infeksjon, lekkasje av opplösningen og unøyaktig dosering. *Blandbarhet:* Skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter. ***Administrering:*** Gis 1 gang pr. uke når som helst i löpet av dagen, til eller utenom måltid. Skal injiseres s.c. i abdomen, låret eller overarmen. Injeksjonsstedet kan endres uten å justere dosen. Skal ikke gis i.v. eller i.m. Dagen for ukentlig administrering kan om nødvendig endres så lenge tiden mellom de 2 dosene er minst 3 dager (>72 timer). Etter at ny doseringsdag er valgt, skal regimet med dosering 1 gang pr. uke fortsettes. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Semaglutid er ikke et erstatningspreparat for insulin. Ingen erfaring hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, NYHA klasse IV, og semaglutid anbefales derfor ikke til disse. Bruk av GLP-1-reseptoragonister kan være forbundet med gastrointestinale bivirkninger. Dette bør tas i betraktning ved nedsatt nyrefunksjon, da kvalme, oppkast og diaré kan forårsake dehydrering, noe som kan gi svekket nyrefunksjon. Akutt pankreatitt er sett ved bruk av GLP-1-reseptoragonister. Pasienten bør informeres om typiske symptomer. Ved mistanke om pankreatitt bør semaglutid seponeres; dersom pankreatitt bekreftes, bør behandlingen ikke gjenopptas. Forsiktighet bør utvises ved tidligere pankreatitt. Kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan gi økt risiko for hypoglykemi. Risikoen kan reduseres ved å minske dosen sulfonylurea eller insulin når semaglutidbehandling initieres. Hos pasienter med diabetisk retinopati som behandles med insulin og semaglutid er det sett økt risiko for å utvikle komplikasjoner av diabetisk retinopati, forsiktighet bør utvises hos pasienter med diabetisk retinopati som behandles med insulin. Disse pasientene bør følges opp nøye og behandles iht. kliniske retningslinjer. Rask forbedring av glukosekontroll er forbundet med midlertidig forverring av diabetisk retinopati, men andre mekanismer kan ikke utelukkes. *Hjelpestoffer:* Inneholder <1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. praktisk talt natriumfritt. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Ingen/ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Semaglutid forsinker magetömming og kan potensielt påvirke absorpsjonshastigheten av orale legemidler som gis samtidig. Semaglutid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får orale legemidler som krever hurtig gastrointestinal absorpsjon. Ved oppstart av semaglutid hos pasienter på warfarin/andre kumarinderivater anbefales hyppig INR-monitorering. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Begrensede data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisk effekt. Skal ikke brukes under graviditet. Hvis en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen seponeres. Pga. lang halveringstid skal semaglutid seponeres minst 2 måneder før en planlagt graviditet. *Amming:* Utskilles i melk hos rotte. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes, skal ikke brukes ved amming. *Fertilitet:* Kvinner i fertil alder anbefales å bruke prevensjon. Effekten på fertilitet hos mennesker er ukjent. Semaglutid påvirket ikke fertiliteten hos hannrotter. Hos hunnrotter sees en økning i brunstperiodens lengde og en liten reduksjon i antall egglösninger ved doser forbundet med vekttap hos moren. **Bivirkninger:** Hyppigst er gastrointestinale bivirkninger, som generelt er milde eller moderate i alvorlighetsgrad og av kort varighet. *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, diaré. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved bruk sammen med insulin eller sulfonylurea. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Oppkast, magesmerte, abdominal distensjon, forstoppelse, dyspepsi, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom, eruktasjon, flatulens. Lever/galle: Gallesten. Nevrologiske: Svimmelhet. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved bruk sammen med andre orale antidiabetika, redusert appetitt. Undersøkelser: Økt lipase, økt amylase, vekttap. Øye: Komplikasjoner av diabetisk retinopati. Øvrige: Tretthet. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Økt hjertefrekvens. Nevrologiske: Dysgeusi. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. **Overdosering/Forgiftning:** Overdoser på opptil 4 mg i én enkelt dose, og opptil 4 mg på én uke, er rapportert i studier. Vanligste bivirkning var kvalme. Alle pasientene ble restituert uten komplikasjoner. *Behandling:* Egnet støttebehandling iht. kliniske tegn og symptomer. En lengre periode med observasjon og behandling for disse symptomene kan være nødvendig, tatt i betraktning semaglutid sin lange halveringstid på ca. 1 uke. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. 94% sekvenshomologi for hormonet humant GLP-1. *Virkningsmekanisme:* GLP-1-reseptoragonist med forlenget effekt som bindes selektivt til og aktiverer GLP-1-reseptoren, målet for endogent GLP-1. Hovedmekanismen bak forlenget effekt er binding til albumin, denne bindingen resulterer i redusert renal clearance og beskyttelse mot metabolsk nedbrytning. Dessuten stabiliseres semaglutid mot nedbrytning av DPP-4-enzymet. Semaglutid reduserer blodglukose på en glukoseavhengig måte ved å stimulere insulinsekresjon og senke glukagonsekresjon når blodglukosen er høy. Mekanismen med blodglukosesenking involverer også en mindre forsinkelse i magetömming i den tidlige postprandiale fasen. Ved hypoglykemi reduserer semaglutid insulinutskillelse, og svekker ikke glukagonutskillelse. Semaglutid reduserer fastende og postprandial glukosekonsentrasjon og HbA1c. Semaglutid reduserer kroppsvekt og kroppsfettmasse via nedsatt energiinntak, som involverer en generelt redusert appetitt og reduserer i tillegg preferansen for mat med høyt fettinnhold. Semaglutid er vist å redusere risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser med 26%. Se SPC for ytterligere informasjon. *Absorpsjon:* Tmax 1-3 dager. Steady state nås etter 4-5 uker. Absolutt biotilgjengelighet er 89%. *Proteinbinding:* >99%. *Fordeling:* Gjennomsnittlig Vd ca. 12,5 liter. *Halveringstid:* Ca. 1 uke. Semaglutid vil være til stede i sirkulasjonen i ca. 5 uker etter siste dose. Clearance ca. 0,05 liter/time. *Metabolisme:* Semaglutid blir i høy grad metabolisert ved proteolytisk spalting av peptidkjeden og sekvensiell betaoksidasjon av fettsyresidekjeden. Enzymet nøytral endopeptidase (NEP) antas å være involvert i metabolismen. *Utskillelse:* Ca. 2/3 utskilles i urin (3% uomdannet) og ca. 1/3 i feces. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Holdes borte fra kjøleelementet. Skal ikke fryses, og skal ikke brukes dersom preparatet har vært frosset. *Etter første gangs bruk:* Oppbevares ved høyst 30°C eller i kjøleskap (2-8°C). La pennehetten sitte på når pennen ikke er i bruk, for å beskytte den mot lys. Holdbarhet etter å ha blitt tatt i bruk: 6 uker. **Pakninger og priser:** ***0,25 mg:*** 1,5 ml (ferdigfylt penn) kr 1161,40. ***0,5 mg:*** 1,5 ml (ferdigfylt penn) kr 1161,40. ***1 mg:*** 3 ml (ferdigfylt penn) kr 1161,40.
Refusjon: ***A10B J06_Semaglutid***
Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene.
Refusjonskode:

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

Vilkår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin
Sist endret: 21.09.2018. **Basert på SPC godkjent av SLV:** 18.10.2018. **Pris per** februar 2019. **Refusjon per** februar 2019

Ozempic® er et registrert varemerke tilhørende Novo Nordisk A/S. NO/SM/0918/0334 Februar 2019

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

1 GANG PER UKE ▼OZEMPIC® semaglutid injeksjon

NYHET

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

Tilgjengelig på blå resept til behandling av voksne med diabetes type 2 etter metformin[2]

- har vist bedre glykemisk kontroll og større vektreduksjon enn Januvia®, Bydureon®, Trulicity® og Lantus®[3*]
- har vist reduksjon i alvorlige kardiovaskulære hendelser[3**]

STØRRE HBA_{1C}-REDUKSJON[3*†]

13-20 mmol/mol (1,2-1,8%)[‡]

STØRRE VEKTREDUKSJON[3*†#]

3,5-6,5 KG[‡]

REDUKSJON I ALVORLIGE KARDIOVASKULÆRE HENDELSER[3†]**

26% RRR[##]

Indikasjoner[5] Ozempic® er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet:
– Som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner
– I tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes.
For resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som ble undersøkt, se SPC avsnitt 4.4, 4.5 og 5.1.

****Kardiovaskulær sikkerhetsstudie:** 3297 pasienter med type 2-diabetes og høy kardiovaskulær risiko ble tilfeldig randomisert til Ozempic® eller placebo, begge i tillegg til standardbehandling for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer for å nå behandlingsmål.[4]
Primært endepunkt: Kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt, ikke-fatalt hjerneslag (HR 0,74 95% KI 0,58-0,95, p=0,001 for non-inferiority, p=0,02 for superiority, testing for overlegenhet var ikke forhåndsdefinert) 26% relativ og 2,3% absolutt risikoreduksjon.[4]

Ozempic® er et registrert varemerke tilhørende Novo Nordisk A/S. NO/SM/0918/0334 Februar 2019

\# **Ozempic® er ikke indisert for vekttap**
\## Relativ risikoreduksjon
* Behandling med Ozempic® viste vedvarende, statistisk overlegen og klinisk relevant reduksjon i HbA_{1c} og kroppsvekt i opptil 2 år sammenlignet med placebo og behandling med Januvia®, Lantus®, Trulicity® og Bydureon®.[3]
† Ozempic® vedlikeholdsdose 0,5 og 1 mg. Dosen kan økes til 1 mg én gang per uke for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere.[1]
‡ Intervallene viser gjennomsnittsverdier fra ulike studier.[3]

Referanser: 1. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 18.10.2018) **2.** https://www.felleskatalogen.no/t/medisin/blaarev-register/a10bj06-1 (01.02.2019) **3.** Ozempic® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 18.10.2018) **4.** Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844 **5.** Ozempic® SPC avsnitt 4.1 (sist oppdatert 18.10.2018)

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

1 GANG PER UKE ▼OZEMPIC® semaglutid injeksjon

Antibiotikaresistens i Norge i endring

Antibiotikaresistens er erklært som en hovedtrussel mot liv og helse for hele verdens befolkning. Store nasjonale og internasjonale handlingsprogram er etablert for å bremse og redusere utbredelsen av mikrober med resistensegenskaper og gener som koder for dette. Norge er blant landene med lavest forekomst av antibiotikaresistens, men utviklingen følger likevel trender i Europa og verden for øvrig. I løpet av det siste tiåret har det norske resistensbildet endret seg betydelig, og det er viktigere enn noen gang å kjenne til hvilke problembakterier vi kan stå overfor i infeksjonsbehandling og smittevern.

Anne-Sofie Furberg

Gunnar Skov Simonsen

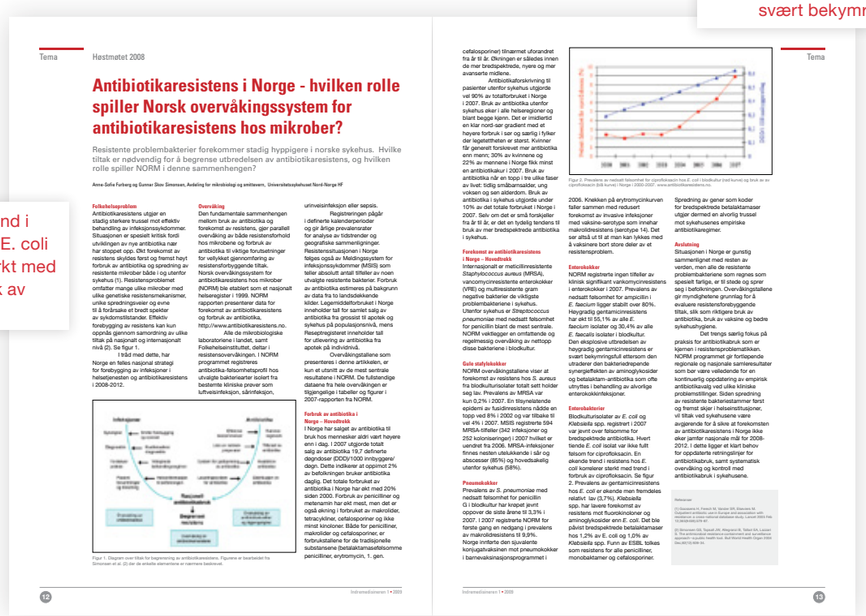
Anne-Sofie Furberg, professor, dr med, Avdeling for mikrobiologi og smittevern, Universitetssykehuset Nord-Norge UNN Tromsø, og Institutt for samfunnsmedisin, Det helsevitenskapelige fakultet, UiT Norges arktiske universitet.
Gunnar Skov Simonsen, professor, overlege, dr med, Avdeling for mikrobiologi og smittevern, Universitetssykehuset Nord-Norge UNN Tromsø, og Institutt for medisinsk biologi, Det helsevitenskapelige fakultet, UiT Norges arktiske universitet.

Utvikling i antibiotikaresistens i Norge det siste tiåret – hva sier overvåkingstallene?

Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) ble etablert som et nasjonalt helseregister i 1999. Registeret innhenter hvert år data fra alle mikrobiologiske laboratorier i Norge for utvalgte infeksjoner, bakterier og antibiotika. Data er lett tilgjengelig for publikum i nettversjonen av NORM/NORM-VET rapporten og kartprogrammet NORM-atlas (https://norm-atlas.no/). Her kan man følge utvikling av antibiotikaresistens over tid og forskjeller mellom regioner i Norge. I dette innlegget har vi fokusert på noen sentrale resistensfenomener i den siste tiårsperioden. NORM-rapporten viser hele resistensbildet, inkludert økt forekomst av resistens hos flere klinisk viktige kombinasjoner av bakterie og antimikrobielt middel som ikke nevnes her.

Meticillin-resistente gule stafylokokker (MRSA) som er motstandsdyktige mot alle betalaktam-antibiotika, var lenge kjent som det mest utbredte resistensproblemet i verden, især

> Den eksplosive utbredelsen av høygradig gentamicinresistens er svært bekymringsfull



Tema

Høstmøtet 2008

Antibiotikaresistens i Norge - hvilken rolle spiller Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober?

Resistente problembakterier forekommer stadig hyppigere i norske sykehus. Hvilke tiltak er nødvendig for å begrense utbredelsen av antibiotikaresistens, og hvilken rolle spiller NORM i denne sammenhengen?

Anne-Sofie Furberg og Gunnar Skov Simonsen, Avdeling for mikrobiologi og smittevern, Universitetssykehuset Nord-Norge HF

Folkehelseproblem

Antibiotikaresistens utgjør en stadig sterkere trussel mot effektiv behandling av infeksjonssykdommer. Situasjonen er spesielt kritisk fordi utviklingen av nye antibiotika nær har stoppet opp. Økt forekomst av resistens skyldes først og fremst høyt forbruk av antibiotika og spredning av resistente mikrobar blåkt i og utenfor sykehus (1). Resistensproblemet omfatter mange ulike mikrobar med ulike genetiske resistensmekanismer, unike spredningsveier og svært til å forårsake et bredt spektar av sykdomstilstandar. Effektiv forebygging av resistens kan kun oppnås gjennom samordning av ulike tiltak på nasjonalt og internasjonalt nivå (2). Se figur 1.

I tråd med dette, har Norge en felles nasjonal strategi for forebygging av infeksjoner i helsetjenesten og antibiotikaresistens i 2008-2012.

Overvåking

Den fundamentale sammenhengen mellom bruk av antibiotika og forekomst av resistens, gjør parallell overvåking av både resistensforhold hos mikrobene og forbruk av antibiotika til viktige forutsetninger for vellykket gjennomføring av resistensforbyggende tiltak. Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) ble etablert som et nasjonalt helseregister i 1999. NORM rapporten presenterer data for forekomst av antibiotikaresistens og forbruk av antibiotika. http://www.antibiotikaresistens.no.

Alle de mikrobiologiske laboratoriene i landet, samt Folkehelseinstituttet, deltar i resistensovervåkingen. I NORM programmet registreres antibiotika-følsomhetsprofil hos utvalgte bakteriearter isolert fra bestemte kliniske prøver som luftveisinfeksjon, sårinfeksjon, urinveisinfeksjon eller sepsis.

Registreringen pågår i definerte kalenderperioder og gir årlige prevalensrater for analyse av tidstrender og geografiske sammenligninger. Resistenssituasjonen i Norge følges også av Meldingssystem for infeksjonssykdommer (MSIS) som teller absolutt antall tilfeller av noen utvalgte resistente bakterier. Forbruk av antibiotika estimeres på bakgrunn av data fra to landsdekkende kilder. Legemiddelstatistikk i Norge inneholder tall for samlet salg av antibiotika fra grossist til apotek og sykehus på populasjonsnivå, mens Reseptregisteret inneholder tall for utlevering av antibiotika fra apotek på individnivå.

Overvåkingstallene som presenteres i denne artikkelen, er kun et utsnitt av de mest sentrale resultatene i NORM. De fullstendige dataene fra hele overvåkingen er tilgjengelige i tabeller og figurer i 2007-rapporten fra NORM.

Forbruk av antibiotika i Norge – Hovedtrekk

I Norge har salget av antibiotika til bruk hos mennesker aldri vært høyere enn i dag. I 2007 utgjorde totalt salg av antibiotika 19,7 definerte dagdoser (DDD)/1000 innbyggere/dagn. Dette indikerer at oppimot 2% av befolkningen bruker antibiotika daglig. Det totale forbruket av antibiotika i Norge har økt med 20% siden 2000. Forbruk av penicilliner og metronam har økt mest, men det er også økning i forbruket av makrolider, tetracykliner, cefalosporiner og ikke minst kinoloner. Både for penicilliner, makrolider og cefalosporiner, er forbruksstallene for de tradisjonelle substansene (betalaktamasefølsomme penicilliner, erytromycin, 1.-gen. cefalosporiner) tilnærmet uforandret fra år til år. Økningen er således innen de mer breddpektrede, nyere og mer avanserte midlene.

Antibiotikaforskrivning til pasienter utenfor sykehus utgjorde ved 90% av totalforbruket i Norge i 2007. Bruk av antibiotika utenfor sykehus øker i alle helseregioner og blant begge kjønn. Det er imidlertid en klar nord-sør gradient med et høyere forbruk i sør og særlig i fylker der legetettheten er størst. Kvinner får generelt forskrevet mer antibiotika enn menn; 30% av kvinnene og 22% av mennene i Norge fikk minst en antibiotikakur i 2007. Bruk av antibiotika når en topp i tre ulike faser av livet: tidlig småbarnsalder, ung voksen og sen alderdom. Bruk av antibiotika i sykehus utgjorde under 10% av det totale forbruket i Norge i 2007. Selv om det er små forskjeller fra år til år, er det en tydelig tendens til bruk av mer breddspektrede antibiotika i sykehus.

Forekomst av antibiotikaresistens i Norge – Hovedtrekk

Internasjonalt er meticillinresistente Staphylococcus aureus (MRSA), vancomycinresistente enterokokker (VRE) og multiresistente gram negative bakterier de viktigste problembakteriene i sykehus. Utenfor sykehus er Streptococcus pneumoniae med nedsatt følsomhet for penicillin blant de mest sentrale. NORM vektlegger en omfattende og nøytralisering overvåking av nettopp disse bakteriene i blodkultur.

Gule stafylokokker

NORM overvåkingstallene viser at forekomst av resistens hos S. aureus fra blodkulturprøver totalt sett holder seg lav. Prevalens av MRSA var kun 0,2% i 2007. Ein tilsynelatende epidemi av fusidinresistens nådde en topp ved 8% i 2002 og var tilbake til ved 4% i 2007. MSIS registerte 594 MRSA-tilfeller (342 infeksjoner og 252 koloniseringer) i 2007 hvilket er uendret fra 2006. MRSA-infeksjoner finnes nesten utelukkende i det og abscesser (86%) og hovedsakelig utenfor sykehus (58%).

Pneumokokker

Prevalens av S. pneumoniae med nedsatt følsomhet for penicillin G i blodkultur har knapet jevnt oppover de siste årene fr 3,3% i 2007. I 2007 registrerte NORM for første gang en nedgang i prevalens av makrolidresistens til 9,9%. Norge inrtarte den sjuvalente konjugatvaksinen mot pneumokokker i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006. Kneikken på eyrtromycinkurven falter sammen med reduseri forekomst av invasive infeksjoner med vaksine-serotype som innehar makrolidresistens (serotype 14). Det ser altså ut til at man kan lykkes med å vaksinere bort store deler av et resistensproblem.

Enterokokker

NORM registrerte ingeni tilfeller av klinisk signifikant vankomycinresistens i enterocockker i 2007. Prevalens av nedsatt følsomhet for ampicillin i E. faecium ligger stabilt over 80%. Høygradig gentamicinresistens har det til 55,1% av alle E. faecium isolater og 30,4% av alle E. faecalis isolater i blodkultur. Den eksplosive utbredelsen av høygradig gentamicinresistens er svært bekymringsfull ettersom den utrakter den bakteriedrepende synergieffekten av aminoglykosider og betalaktam-antibiotika som ofte utnyttes i behandling av alvorlige enterokokkinfeksjoner.

Enterobakterier

Blodkulturisolater av E. coli og Klebsiella spp. registrert i 2007 var jevnt over falsomme for breddspektrede antibiotika. Hvert tiende E. coli isolat var ikke fulll falsom for ciprofloksacin. En okende trend i resistens hos E. coli konsisner stærkt med trend i forbruk av ciprofloksacin. Se figur 2. Prevalens av gentamicinresistens hos E. coli er ekende men tremdeles relativt lav (3,7%). Klebsiella spp. har lavere forekomst av resistens mot fluorokinoloner og aminoglykosider enn E. coli. Det ble påvist breddspektrede betalaktamaser hos 1,2% av E. coli og 1,0% av Klebsiella spp. Funn av ESBL tolkes som resistens for alle penicilliner, monobaktamer og cefalosporiner.

Spredning av gener som koder for breddspektrede betalaktamaser utgjør dermed en alvorlig trussel mot sykehusenes empiriske antibiotikaregimer.

Avslutning

Situasjonen i Norge er gunstig sammenlignet med resten av verden, men alle de resistente problembakteriene som regnes som spesielt farlige, er til stede og spirer seg i beltokringen. Overvåkingstallene gir mynndighetene grunnlag for å evaluere resistensfrembyggende tiltak, slik som riktigere bruk av antibiotika, bruk av vaksine og bedre sykehushygiene.

Det trengs særlig fokus på praksis for antibiotikabruk som er kjernen i resistensproblemattikken. NORM programmet gir fortløpende regionale og nasjonale samleresultater som bør være veiledende for en kontinuerlig oppdatering av empirisk antibiotikavalg ved ulike kliniske problemstillinger. Siden spredning av resistente bakteriestammer fortil og fremst skjer i helsevårstilsjoner, vil tiltak vedi sykehusene være avgjørende for å sikre at forekomsten av antibiotikaresistens i Norge ikke øker jamfør nasjonale mål for 2008-2012. I dette ligger et klart behov for oppdaterte retningslinjer for antibiotikabruk, samt systematisk overvåking og kontroll med antibiotikabruk i sykehusene.

Tekstreferanser

(1) Gravningen H, Feriarli AB, Vestrem SR, Ellerstrøm M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2003 Feb 15;361(9356):574-81.

(2) Simonsen GS, Tapsall JW, Allegranzi B, Talbot GH, Lazzari S. The infection control response to multidrug resistant gram-negative bacteria: a public health tool. Bull World Health Organ 2009 Dec;87(12):908-14.

Figur 1. Diagram over tiltak for begrensning av antibiotikaresistens. Figurene er bearbeidet fra Simonsen et al. (2) der de enkelte alternativene er nærmere beskrevet.

Figur 2. Prevalens av nedsatt følsomhet for ciprofloksacin hos E. coli i blodkultur (rød kurve) og bruk av av ciprofloksacin (blå kurve) i Norge (2000-2007. www.antibiotikaresistens.no.

> En økende trend i resistens hos E. coli korrelerer sterkt med trend i forbruk av ciprofloxacin

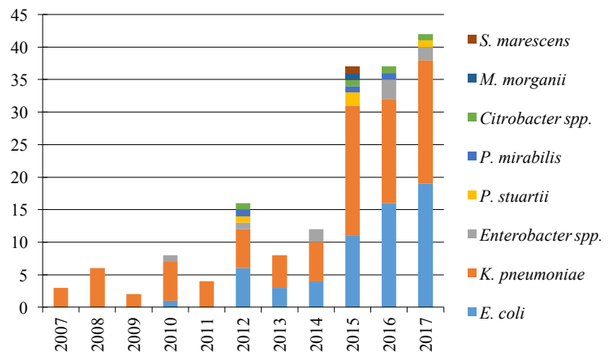
> Forekomsten av MRSA-infeksjoner og kolonisering har vært jevnt økende

i sykehus. Tall fra Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) viser at forekomsten av MRSA infeksjoner og kolonisering har vært jevnt økende i Norge i perioden 2008-2017 (1). Denne økningen skyldes først og fremst flere meldte tilfeller av MRSA kolonisering. Forekomsten av MRSA infeksjoner var svakt økende fram til 2014, men har deretter flatet ut ved 14-15 tilfeller per 100 000 person-år. Økningen i MRSA infeksjoner var delvis knyttet til immigrasjon og utenlandsreiser (2). Overvåkingen i NORM viser at andelen MRSA har vært under 1% ved infeksjoner med gule stafylokokker i blodbanen og under 1,6% ved sårinfeksjoner helt siden registreringen begynte for snart tjue år siden.

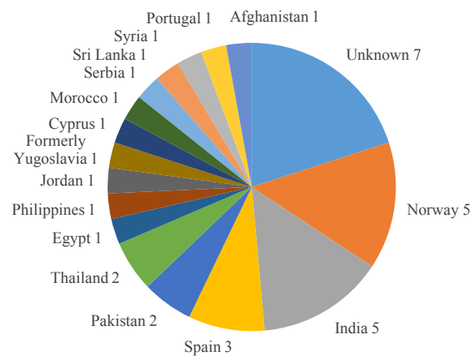
Tarmbakterier står for den mest dramatiske økningen i forekomst av antibiotikaresistens i Norge det siste tiåret. Dette skyldes stadig større utbredelse av gener som koder for produksjon av bredspektrede betalaktamaser (ESBL). ESBL-produserende bakterier er resistente mot penicilliner, monobaktamer og cefalosporiner. Overvåkingen i NORM av blodbaneinfeksjoner i perioden 2008-2017 viser økning i forekomsten av *Escherichia coli* ESBL fra 1,5% til 6,6% og *Klebsiella pneumoniae* ESBL fra 2,0% til 5,3% (1). Andel ESBL ved blodbaneinfeksjoner varierer mellom helseregionene i Norge, men generelt forekommer *E. coli* ESBL hyppigere ved de store sykehusene. Regioner med særlig høy forekomst av alvorlige infeksjoner forårsaket av *K. pneumoniae* ESBL har i samme periode rapportert utbrudd i sykehus. Den økende trenden i *E. coli* og *K pneumoniae* ESBL sees også for urinveisinfeksjoner, men forekomsten av ESBL er lavere enn ved blodbaneinfeksjoner for begge agens; i 2017 var forekomsten henholdsvis 3,0% og 3,7%.

Karbapenemase-produserende *E. coli, K. pneumoniae, Acinetobacter* og *Pseudomonas aeruginosa* er blant de mest kritiske resistensproblemene i verden. Karbapenemase kodes av gen på plasmider eller andre mobile genetiske elementer, som lett kan overføres mellom bakterier. Ved infeksjoner med slike superresistente bakterier, er det få behandlingsmuligheter og dødeligheten er høy. Karbapenem-resistente bakterier har også kommet til Norge (3), og det absolutte antallet pasienter med infeksjon eller kolonisering stiger år for år med totalt 35 tilfeller i 2017 (Figur 1) (1). Karbapenemase-produserende *E. coli* og *K. pneumoniae* utgjør ca 90% av tilfellene. To av tre tilfeller av karbapenem-resistens som ble meldt til MSIS i 2017, kunne knyttes til utenlandssmitte (Figur 2).

Det er voksende bekymring knyttet til resistens mot gentamicin. NORM data viser at gentamicin-resistens hos *E. coli* ved blodbaneinfeksjoner økte fra ca 1% til 7-8% siden tusenårsskiftet og fram til 2017. I løpet av det siste tiåret var forekomsten av høygradig gentamicin-resistens relativt stabil rundt 40-50% hos *Enterococcus faecium* og fallende fra ca 35% til ca 15% hos *Enterococcus faecalis* ved infeksjoner i blodbanen. Denne utbredte gentamicin-resistensen hos klinisk viktige bakterier truer effekten av standard empirisk regime med et aminoglykosid i kombinasjon med benzylpenicillin til behandling av sepsis hos pasienter i norske sykehus. I tillegg er en tredel av gentamicin-resistente *E. coli* ESBL-produserende. Dermed snevres behandlingsalternativene



Figur 1. Antall karbapenemase-produserende Enterobacterales isolater fordelt på bakterietyper i Norge i 2007-2017. Figur kopiert fra artikkel ved Samuelsen Ø, Sundsfjord A, Elstrøm P og Kacelnik O i NORM/NORM-VET 2017 (1).



Figur 2. Smittested for tilfeller av kolonisering eller infeksjoner med karbapenemase-produserende Enterobacterales i Norge i 2017. Figur kopiert fra artikkel ved Samuelsen Ø, Sundsfjord A, Elstrøm P og Kacelnik O i NORM/NORM-VET 2017 (1).

> Tarmbakterier står for den mest dramatiske økningen i antibiotikaresistens

ytterligere inn, og situasjonen kan på sikt bli svært problematisk.

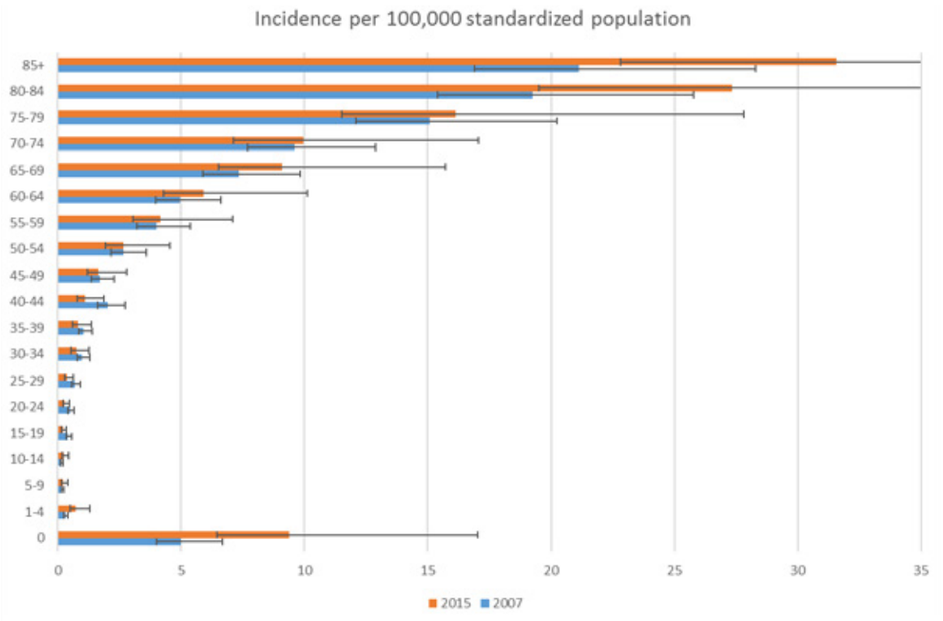
Resistens mot ciprofloxacin har nådd et kritisk høyt nivå. I 2017 var 18% av *E. coli* fra infeksjoner i blodbanen resistente mot ciprofloxacin. NORM overvåkingen viser at forekomsten av ciprofloxacin-resistens økte jevnt i takt med økende forbruk av ciprofloxacin i perioden 2000-2011. På tross av 40% fall i forbruket fra 2012 og fram til 2017, har resistensforekomsten fortsatt å stige. Det samme mønsteret sees internasjonalt. Foreløpig vet man ikke om reduksjon i bruk av ciprofloxacin vil ha effekt på resistensproblemet på befolkningsnivå. Fortsatt overvåking vil kunne svare på dette.

Studier har imidlertid vist at reduksjon av antibiotikabruk alene i liten grad påvirker forekomst av resistente bakterier både hos mennesker og dyr (4). Derfor er det behov for utvikling av nye og smartere strategier basert på kunnskap om resistensmekanismer, egenskaper hos bakterien, medikamentet, verten og miljøfaktorer.

Hvor stor er sykdomsbyrden?

En fersk studie i The Lancet Infectious Diseases viser for første gang beregninger for sykelighet og død forårsaket av infeksjoner med antibiotikaresistente bakterier blant mennesker i hele Europa (5). Beregningene er gjort for 2015 og inkluderer antibiotikaresistente bakterier som regnes å ha betydning for folkehelsa. For Europa estimerte man at slike bakterier forårsaket opptil 38000 dødsfall og 1 million helsetapsjusterte leveår – DALY (pga. for tidlig død, svekket helse eller funksjonstap), mens tilsvarende tall for Norge var 69 dødsfall og opptil 2000 helsetapsjusterte leveår (5).

Hovedtyngden av sykdom og død knyttet til antibiotikaresistens bæres av land sør og øst i Europa. Italia og Hellas har langt større beregnet sykdomsbyrde enn øvrige land, primært på grunn av karbapenem- eller kolistin-resistente bakterier. Begge landene har publisert nasjonale handlingsplaner med vekt på å begrense spredning og



Figur 3: Insidens av MRSA infeksjoner i blodbanen for ulike aldersgrupper i 2007 og 2015. Søylene viser median og 95% usikkerhetsintervall. Figur kopiert fra "Supplement to: Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis 2018; published online Nov 5. http://dx.doi.org/10.1016/ S1473-3099(18)30605-4)" og gjenbrukt her i henhold til Creative Commons Attribution License (CC BY).

> Karbapenemase-produserende *E. coli, K. pneumoniae, Acinetobacter* og *Pseudomonas aeruginosa* er blant de mest kritiske resistensproblemene i verden.

infeksjoner med disse dødelige bakteriene i sykehus i tillegg til å etablere bedre praksis for antibiotikabruk.

Fire antibiotikaresistente bakterietyper er årsak til to tredeler av sykdomsbyrden målt i helsetapsjusterte leveår i Europa; *E. coli* ESBL er mest utbredt og veier tyngst foran MRSA, fulgt av karbapenemresistent *P. aeruginosa* og *K. pneumonia* ESBL (5). Høy dødelighet ved infeksjon med karbapenem- og kolistin-resistente bakterier gjør at nærmere 40% av sykdomsbyrden kan tilskrives disse superresistente bakteriene. Både kjønn og alder er bestemmende for fordeling av sykdomsbyrden forårsaket av antibiotikaresistente bakterier; mer enn 60% av sykdomsbyrden er hos menn, og spebarn og eldre over 65 år påføres størst tap av liv og helse. Samtidig sier beregningene at om lag 75% av sykdom og død som følge av infeksjoner med antibiotikaresistente bakterier oppstår hos pasienter i sykehus eller sykehjem. Ettersom det er anslått at om lag halvparten av alle sykehusinfeksjoner kan forebygges (6), vil sykdomsbyrden forårsaket av antibiotikaresistente bakterier kunne reduseres betydelig ved styrket infeksjonsforebygging og smittevern i helsevesenet.

Studien i The Lancet Infectious Diseases viser også at sykdomsbyrden i Europa har økt for alle antibiotikaresistente bakterier i perioden 2007-2015 (5). Antall infeksjoner og dødsfall har økt raskest for karbapenem-resistente *K. pneumonia* med seksdoblet byrde, fulgt av karbapenem-resistente *E. coli*, og ESBL *E. coli* og *K. pneumonia*. Dette er dramatiske endringer i resistensbildet som krever oppmerksomhet og koordinerte tiltak over landegrensene.

Parallelt med de nye resistensutfordringene er det viktig å ha kontinuerlig fokus på MRSA og kartlegge og forstå endringer i MRSA epidemiologien. Samlede overvåkingsdata fra Europa viser at andel MRSA ved *S. aureus* infeksjoner i blodbanen gikk ned fra 27% i 2007 til 17% i 2015 (4). Samtidig har studier funnet økende insidens av MRSA infeksjoner (2,3); i Lancet-studien økte forekomsten av MRSA infeksjoner med 23% i perioden 2007-2015 (5). Ved nærmere analyse viser man at økningen i MRSA infeksjonsrisiko har funnet sted blant barn under fire år og eldre over 55 år (Figur 3). Slik kan demografisk og medisinsk utvikling med økende andel eldre mennesker og flere barn som lever etter for tidlig fødsel, bidra til en voksende befolkning av individer med forhøyet sårbarhet for *S. aureus* infeksjoner. Dette kan delvis forklare paradokset med lavere resistens og økt sykdomsbyrde for MRSA.

«En helse»

Den raske økningen av især multiresistente tarmbakterier kan innen relativt kort tid føre til en global krise i behandling av alvorlige infeksjoner. For å forebygge helsetap og for tidlig død av infeksjoner trengs nye tiltak mot antibiotikaresistens – som kan hindre at resistens oppstår og spres. I tråd med dette har det i løpet av det siste tiåret vokst fram et sterkere «En helse» perspektiv. Bakterier og resistensgener som er årsak til infeksjoner hos pasientene, gjenfinnes i stor grad også i mikrobiota i den friske befolkningen, i tillegg til hos dyr og i miljøet (7, 8). Antibiotikaresistens respekterer hverken geografiske eller biologiske barrierer. «En helse» for mennesker, dyr og miljø er derfor et helt nødvendig utgangspunkt for globalt arbeid mot antibiotikaresistens. Dette har også vært grunnlag for samlet flerfaglig norsk innsats i overvåking av antibiotikabruk og resistens både hos mennesker og dyr i den årlige NORM/NORM-VET rapporten (1).

Det er velkjent at den store fremveksten av bakterier med manglende følsomhet for antibiotika skyldes feil bruk og overforbruk av antibiotika i helsevesenet, veterinærmedisinen og landbruket, samt forurensning til miljøet. Videre spredning av antibiotikaresistente bakterier og resistensgener i vår del av verden er primært avhengig av kvaliteten og omfanget av smittevern, og oppmerksomhet rundt importsmitte ved reiser og immigrasjon. I andre deler av verden er det fremdeles store utfordringer knyttet til vannkvalitet og sanitære forhold. WHO sine mål for «En helse» og bevaring av virksomme og trygge antibiotika til behandling av infeksjoner hos mennesker og dyr vektlegger riktig diagnostikk og bruk av antibiotika, inkludert tilgang på dette (7).

Referanser

1 NORM/NORM-VET 2017. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2018. ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic).

2 Di Ruscio F, Bjørnholt JV, Leegaard TM, et al. MRSA infections in Norway: A study of the temporal evolution, 2006-2015. PLoS One. 2017 Jun 22;12(6):e0179771.

3 Elstrøm P, Astrup E, Hegstad K, et al. The fight to keep resistance at bay, epidemiology of carbapenemase producing organisms (CPOs), vancomycin resistant enterococci (VRE) and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Norway, 2006 - 2017. PLoS One. 2019 Feb 4;14(2):e0211741

4 Enne VI, Livermore DM, Stephens P, et al. Persistence of sulphonamide resistance in Escherichia coli in the UK despite national prescribing restriction. Lancet. 2001 Apr 28;357(9265):1325-8.

5 Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2019 Jan;19(1):56-66.

6 Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, et al. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011 Feb;32(2):101-14.

7 Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. Lancet. 2016 Jan 9;387(10014):176-87.

8 Berg ES, Wester AL, Ahrenfeldt J, et al. Norwegian patients and retail chicken meat share cephalosporin-resistant *Escherichia coli* and IncK/ bla_{CMY-2} resistance plasmids. Clin Microbiol Infect. 2017 Jun;23(6):407.e9-407.e15

Slagbehandling 2019 – indremedisinere er viktige

Behandling ved akutt hjerneslag har gjennomgått en rivende utvikling i de senere år. Ettersom indremedisinere står for en vesentlig del av akutt slagbehandling i Norge, er det viktig at norske indremedisinere følger med på utviklingen og er oppdaterte, slik at de fortsatt kan tilby god behandling ved akutt hjerneslag. I denne artikkelen presenteres noen av de endringer som har skjedd det siste 10 året når det gjelder hjerneslag og hjerneslagbehandling.

Bent Indredavik, professor i hjerneslagsykdommer NTNU, Avdelingssjef, Avdeling for hjerneslag (Midtnorsk slagsenter) St Olavs Hospital,
Faglig leder Norsk hjerneslagregister

Bent Indredavik

Hvor mange og hvem får hjerneslag i Norge i dag?

Aktuelle tall fra basisregisteret over hjerte- og karsykdom viser at om lag 11000 personer innlegges i sykehus med akutt hjerneslag årlig. 45 % er kvinner, og 85 % av hjerneslagene er hjerneinfarkt (1).

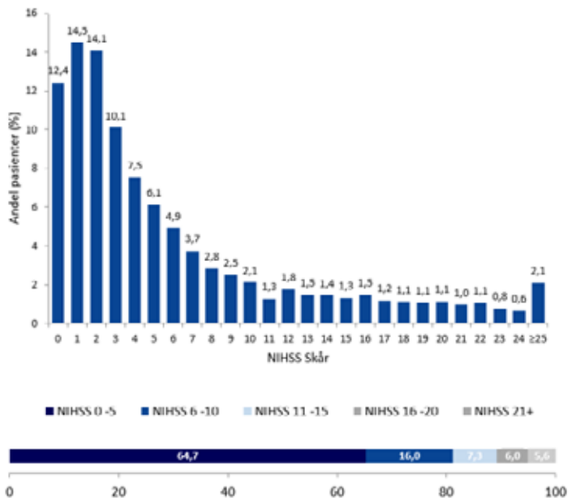
Hjerneslag er fortsatt en av våre store og alvorlige folkesykdommer, men registerdata tyder på at insidensen har vært noe avtagende i de senere år (1). Alder er fortsatt den sterkeste risikofaktor: I dag er 2 av 3 pasienter som rammes av hjerneslag over 70 år, og 1 av 4 over 85 år. Derfor vil antall hjerneslag trolig stige når de store etterkrigskull kommer opp i «slagrisiko-alder» (2). Det er også årsaken til at det er viktig at leger som skal behandle hjerneslag har god kompetanse når det gjelder de eldre aldersgrupper og deres komorbiditet. Her har indremedisinere, og i enda større grad geriatere, en kompetanse som gjør dem til verdifulle bidragsytere både ved akutt slagbehandling og i sekundær forebygging.

Risikoprofilen for slagrammede har endret seg lite det siste 10-året, bortsett fra at røyking avtar og atrieflimmer øker litt, sannsynligvis pga. mer fokus på å oppdage paroksystisk atrieflimmer. 4 av 5 slagpasienter har en eller flere av følgende risikofaktorer: Høyt blodtrykk, hyperkolesterolemi eller statinbehandling, atrieflimmer, røyking, eller diabetes (2). Dette er indremedisinske tilstander, og indremedisinerens rolle både i primær og sekundærprofylakse ved hjerneslag er godt dokumentert og anerkjent, eventuelt i samarbeid med fastlegen.

Er prognosen ved hjerneslag endret?

Prognosen ved slagpasienter har bedret seg dramatisk i de senere år med 25 % reduksjon i dødelighet fra 2012-2016. (1). Norge er nå det land hvor en slagrammet har størst sjanse til å overleve etter et akutt hjerneslag (2, 3). Tre måneder etter slaget er over 75 % av de som overlever selvstendige i daglige gjøremål. Ettersom hjerneslag har vært en dominerende årsak til alvorlig funksjonshemning, er dette svært gledelige resultater (2).

Årsakene til bedret overlevelse og funksjonsnivå er ikke tilstrekkelig klarlagt, men noe av forklaringen kan være at hjerneslagene er mindre alvorlige nå enn tidligere. *Figur 1* viser alvorligheten av slagsymptomer ved innkomst i norske sykehus i 2017 bedømt ut fra den anbefalte slagskala National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (2). To av tre pasienter med akutt hjerneslag har NIHSS skår 0-5, som vanligvis klassifiseres som lette slagsymptomer (2)



Figur 1. Andel pasienter etter ulik grad av NIHSS-skår ved sykehusinnleggelse

Noe av endringen mot lettere slag og bedre prognose kan trolig tilskrives bedre primær profylakse og kontroll med risikofaktorer i befolkningen. Det er imidlertid holdepunkter for at også bedre akutt behandling, og bedre oppfølging etter akuttfasen, har betydning. En presentasjon av de endringer i akutt behandling og sekundær profylakse som har skjedd i de seinere årene er derfor berettiget. Noen aktuelle endringer i de senere år er også oppført i tabell 1.

Slagbehandling 2019

Våre helsemyndigheter har definert klare normgivende anbefalinger for slagbehandlingen i Norge, blant annet gjennom Den reviderte nasjonale retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag fra 2017 (4), Pakkeforløp hjerneslag fra 2018 (5) og nasjonale kvalitetsindikatorer.

Dette, sammen med Norsk hjerneslagregister, som registrerer hva som gjøres, representerer viktige verktøy for å kartlegge kvalitet og identifisere uønsket variasjon og forbedringsområder.

Prehospital fase

Helsedirektoratet har investert store midler i informasjonskampanjen «Prate- Smile – Løfte» for å øke befolkningens kjennskap til akutte slagsymptomer og betydningen av å ringe 113. 80 % av befolkningen kjenner nå til de vanligste slagsymptomer, og nær 50 % av pasienter med akutt hjerneinfarkt innlegges innen 4 timer etter symptomdebut, som er raskere enn i noe annet nordisk land (2). I tillegg har nesten alle sykehus etablert trombolyse-alarm og trombolyseteam, som sikrer rask logistikk i akuttmottaket slik retningslinjene anbefaler.

Behandling i sykehus – slagenheter

Slagbehandling i sykehus skal organiseres i egne enheter – slagenheter, og dette er i løpet av det siste 10-året implementert godt i Norge. 94 % av pasienter med akutt hjerneslag behandles nå i slagenhet - en høyere andel enn i noe annet land (2). 45 av de 49 sykehus som behandler akutt hjerneslag, har slagenhet, og i 34 av disse sykehusene er akutt slagbehandling organisert i indremedisinske eller geriatriske avdelinger (2). Dette viser den store betydningen de indremedisinske fagområder har i akutt slagbehandling.

Slagenhetsbehandling er fortsatt det eneste behandlingstiltak som er dokumentert at kan redusere dødelighet ved akutt hjerneslag og bidrar derfor til vår gode overlevelse ved hjerneslag (6).

Hva som bør inngå i slagenhetsbehandling er godt dokumentert og gjelder fortsatt, men vi bør i dag ha enda mer fokus på den hyperakutte fase (6,7). Det pågår derfor en diskusjon om monitoreringen av sirkulasjon, respirasjon og fysiologiske homeostase bør være mer kontinuerlig, som ved f.eks. akutt hjerteinfarkt, eller om intermitterende monitorering er tilstrekkelig (7, 8). Utviklingen synes å gå i retning av mer kontinuerlig monitorering det første døgnet da dette trolig kan redusere enkelte komplikasjoner (8). Her trenger mange slagenheter i Norge en opprustning. Mer monitorering vil også kreve indremedisinsk ekspertise som er vant til denne type overvåkning. Det har også vært et diskusjonstema om slagenheter ved mindre sykehus oppnår like gode resulter som ved store, og dagens kunnskapsgrunnlag tyder på likeverdige behandlingsresultater (9). Ett tredje diskusjonstema er hvor tidlig og hvor intensiv mobilisering og trening bør være de første 12-48 timer etter debut av slaget. En stor randomisert studie (AVERT) (10,11) viste en negativ effekt av for intensiv trening i det første døgnet, samtidig som lite aktivitet og sengeleie også er negativt for slagrammede (7,12). Den optimale balansen er foreløpig ikke funnet, men forskning pågår.

Tabell 1. Noen viktige endringer og nye behandlingstiltak siste 10 år ved behandling av hjerneslag

Behandlingstiltak	Pasientgruppe	Årstall for god dokumentasjon
Trombolyse iv	Hjerneinfarktpasienter > 80 år < 4,5 timer fra debut Medikament. Alteplase	2012
Trombektomi Trombektomi utvidet tidsvindu	Alvorlige hjerneinfarkt med okklusjon i stor precerebral eller cerebral arterie < 6 timer fra debut Alvorlige hjerneinfarkt med okklusjon i stor precerebral eller cerebral arterie, 6 – 24 timer, basert på bildeseleksjon	2015 2018
Dobbelt platehemmende behandling i akuttfasen	TIA og små hjerneinfarkter Kombinasjon clopidogrel + acetylsalisylsyre	2018
Akutt blodtrykksreduksjon	Hjerneblødninger i de første timer etter debut. BT mål 140/90	2016
Sekundær forebygging		
Antikoagulasjon	Direkte orale antikoagulerende midler (DOAC) ved hjerneinfarkt og atrieflimmer	2015- 2018

Tabell 1

> Prognosen for slagpasienter har bedret seg dramatisk i de senere år. I dag er 75% av de som overlever hjerneslag selvstendige i daglige gjøremål 3 måneder etter slaget.

Reperfusjonsbehandling

Trombolyse ved akutt hjerneinfarkt ble godkjent i Norge i 2003 og er en effektiv behandling ved hjerneinfarkt, hvis behandlingsstart skjer innen 4,5 timer fra symptomdebut og størst effekt innen 3 timer (13). Det er publisert enkelte resultater som kan tyde på at noen få pasienter kan ha effekt utenfor dette tidsrom, men hvor stor andel er uavklart. Alteplase er foreløpig eneste godkjente medikament, tidligere aldersgrense på 80 år er nå opphevet og i Norge får nå ca. 20 % av pasienter med akutt hjerneinfarkt trombolyse (2), noe som er den høyeste trombolyse-andel i Europa. Det hersker usikkerhet om nytten av trombolyse ved meget lette slagsymptomer, der trombolyse ikke er dokumentert å påvirke selvhjulpenhet, men muligens kan redusere graden av lettere nevrologiske utfall (13). Det er i Norge ingen enighet om indikasjonsstilling for trombolyse ved lette slag. Ved noen sykehus får 80 % av pasienter som innkommer innen tidsvinduet med lette slag (NIHSS 0-5) trombolyse – ved andre kun 8 %. En slik variasjon er uholdbar, og særlig når 5-6 % av disse pasientene også får symptomgivende hjerneblødning (2). Hva som er den riktige indikasjonsstilling for trombolyse ved lette slag er imidlertid foreløpig ikke kjent.

Trombektomi. Den nyeste form for reperfusjon, eller rekanalisering, er endovaskulær kateterbasert behandling, trombektomi, som ble godkjent i Norge i 2017 (14). Meta-analyser viser en klar effekt av trombektomi på pasienter med alvorlige slagsymptomer og med samtidig påvisning av en blodpropp i en av de store arterier precerebralt eller intracerebralt (14, 15). Dokumentasjonen bygger på behandlingsstart innen 6 timer for pasienter med meget alvorlige symptomer, median NIHSS-skår 17, og få pasienter som hadde NIHSS < 10 (15). Etterhvert har indikasjonene for trombektomi beveget seg ned mot de mer moderate slag. American Heart Association anbefaler nå, på noe usikkert grunnlag, at intervensjon bør vurderes ved NIHSS >6 (16).
I øyeblikket er det ca. 350 pasienter, eller knapt 5 % av hjerneinfarkter, som blir behandlet med trombektomi i Norge. Da de fleste pasienter har lette slagsymptomer og ingen okklusjoner i store kar, så vil trombektomi i overskuelig framtid være en aktuell behandling bare for en liten andel slagpasienter og får neppe samme omfang som intervensjoner i koronar kretsløpet. Men for pasienter med okklusjon i en stor åre og alvorlige slagsymptomer er dette en meget effektiv behandling. Dagens kunnskapsgrunnlag tyder på at trombolyse forut for trombektomi er gunstig, hvis ikke kontraindikasjoner. Av og til, vil initial trombolyse også gjøre trombektomi unødvendig.

Noen få pasienter (usikkert hvor stor andel) kan synes også å ha nytte av trombektomi ved symptomer som har vedvart over 6 timer (17, 18).
For å kunne dokumentere effekt av trombektomi i denne pasientgruppen, trengs en seleksjon av pasientene ut fra avansert bildediagnostikk – det vanligste er CT perfusjon, alternativt MR. Slike undersøkelser kan gi informasjon om det fortsatt er områder med reversibel iskemi (penumbrasoner) som eventuelt kan reddes. Helsedirektoratet arbeider i øyeblikket med nye retningslinjer for trombektomi ved utvidet tidsvindu.

Sentralisering versus desentralisering

Trombolyse bør gis så raskt som mulig. Vår desentraliserte slag- og slagenhetsbehandling har vært en stor suksessfaktor og bør fortsatt være hovedregelen for akutt slagbehandling, slik at tidlig trombolyse sikres. Ved trombektomi kreves imidlertid høyspesialisert ekspertise i slagsentere som foreløpig bare er tilgengelig ved 5 universitetsklinikker. Ut fra pasientvolum er det ikke grunnlag for flere trombektomisentere, men avstander og geografi gjør det nødvendig med noen flere, og dette er under planlegging. Behandling med trombektomi fordrer et nært samarbeid mellom lokale sykehus/slagenheter og trombektomisentere. «Drip and Ship», som betyr at trombolyse starter ved lokalsykehus og pasienten så transporteres under pågående infusjon til nærmeste trombektomisenter, vil i store deler av Norge være en god organisering. I de tettest befolkede områder kan en prehospital triagering være aktuelt å vurdere, men ved endringer fra dagens desentraliserte modell med kort tid til trombolyse, bør trombolyse tider monitoreres nøye, slik at vi ikke påfører mange pasienter forsinkelse for å oppnå raskere behandling for de få.

I trombektomisentere bør høy slagkompetanse samles, og et nært samarbeid mellom slagleger med bakgrunn fra indremedisin/geriatri, nevrologi og intervensjonsradiologer og annet personell vil ha forutsetninger for å skape gode slagsentere. En slik modell er blant annet utviklet ved St. Olavs hospital hvor disse spesialister arbeider nært sammen for rask utredning og indikasjonsstilling - i nært samarbeid med de 6 lokalsykehus i vår region.

Sekundærprofylakse

Sekundærprofylakse har som mål å forebygge nye hjerneslag og andre vaskulære hendelser.

Kunnskapen om risikofaktorer og årsak til hjerneslag, samt effekt av forebyggende tiltak og forventet prognose, er grunnlaget for valg av forebyggende behandlingstiltak. Leger som behandler slagpasienter trenger derfor høy kompetanse når det gjelder utredning og oppdatert kunnskap om hvordan resultater av utredningen skal benyttes for optimal beskyttelse mot nye vaskulære hendelser Den viktigste sekundærprofylaktiske nyhet her er de direkte orale antikoagulasjonsmidler (DOAK), som gradvis nå erstatter warfarin hos pasienter med hjerneinfarkter og atrieflimmer da 75 % av de som antikoaguleres nå bruker DOAC. Nesten alle pasienter med hjerneinfarkter uten atrieflimmer får platehemmende behandling der klopidogrel øker mye og nå gis til 47 %, acetylsalisylsyre (ASA) som monoterapi benyttes hos 37 % og 26 % får kombinasjonen ASA/dipyridamol. Acetylsalisylssyre (ASA) er fortsatt mest benyttet hos over 50 %. I de første uker etter et hjerneinfarkt er nylig også kommet dokumentasjon på at kombinert bruk av ASA og klopidogrel kan være nyttig i sekundær profylakse etter små hjerneinfarkt (NIHSS 0-3) eller transitorisk iskemiske anfall(19)
En annen markert endring er en sterk økning i statinbehandling etter hjerneinfarkt. I 2017 fikk 87 % av pasienter under 80 år med hjerneinfarkt behandling med statin i sekundær profylakse(2).

Pakkeforløp hjerneslag

Hjerneslag er både en akutt sykdom og en kronisk sykdom, og det trengs en helhetlig og godt koordinert behandlingskjede. Her vil det nye Pakkeforløp hjerneslag (5) bli viktig, og slagenhetene har en sentral oppgave både i akuttfasen (fase 1) og under resten av sykehusoppholdet (fase 2), for å velge hvilket pasientforløp som er til mest nytte for den enkelte pasient etter sykehustiden, samt tilby adekvat etterkontroll.

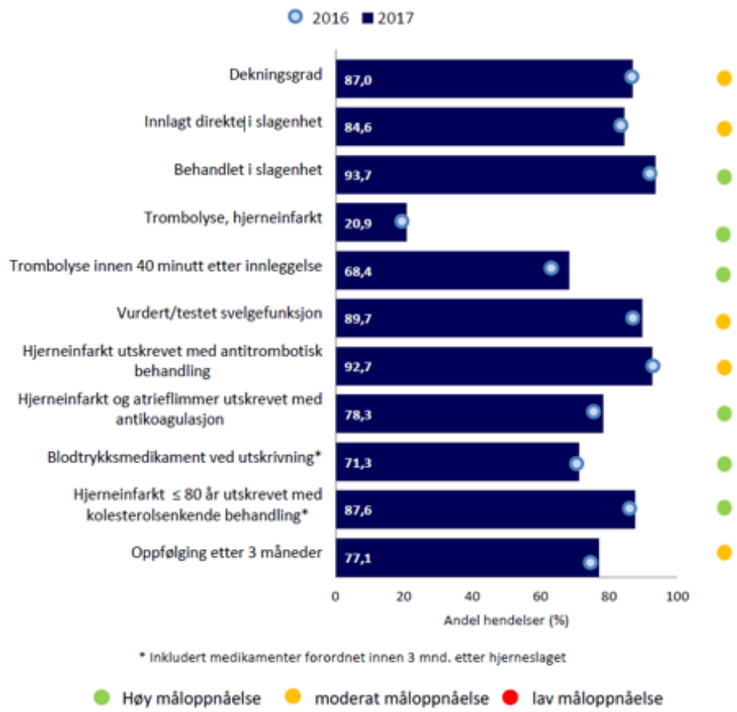
Oppsummering

Hjerneslagsykdommene er i endring mot mindre alvorlige symptomer, samtidig som stadig bedre behandlingstiltak og -tilbud utvikles.

Behandling av slagpasienter fordrer bred indremedisinsk kompetanse, og mer komplekst vil det trolig bli i fremtiden. Symptomene ved hjerneslag er nevrologiske, men årsakene, risikofaktorene og mange av komplikasjonene er indremedisinske, og det er den geriatriske pasient som først og fremst rammes. Behandlingstiltakene er i grenseland mellom nevrologi og indremedisin. Ingen av dagens legespesialiteter tilfredsstiller kravene til «god slaglege», så for å kunne tilby god behandling kreves det at aktuelle leger tilegner seg mer kompetanse. De nye spesialistreglene har klare og økte krav til «slagkompetanse» både for indremedisin og geriatri. Geriatrispesialitetens krav ligger på samme nivå som for nevrologi. Norges geografi, befolknings- og sykehusstruktur tilsier at vi fortsatt bør bygge på desentralisert slagomsorg, som til nå har vært en suksess og bidratt til at vi har en av de beste, muligens den aller beste, slagomsorgen i Europa.

Figur 2. viser måloppnåelse på viktige kvalitetsindikatorer for slagbehandling og det er få land som kan matche vår måloppnåelse.

Den høye måloppnåelsen betyr at indremedisinere og geriatere har bidratt til høy kvalitet og fortsatt bør være helt sentrale i de legetjenester som skal tilbys slagrammede.



Figur 2: De 9 kliniske kvalitetsindikatorer for slagbehandling som monitoreres via Norsk hjerneslagregister hvorav 7 er nasjonale indikatorer for helsetjenesten i Norge. I tillegg 2 indikatorer nr 1 og nr 11 som viser for dekningsgrad i forhold til Norsk pasientregister. Resultater for 2016 og 2017. Ref: Årsrapport Norsk hjerneslagregister 2017

> Trombektomi vil i overskuelig fremtid kun være aktuelt for en liten andel slagpasienter

Framtidige utfordringer for indremedisinere.

- For et godt initialt pasientforløp, vil slagenheter i overskuelig fremtid være basis i organiseringen av slagpasienters behandlingskjede, og ettersom indremedisinere driver de fleste slagenheter er det avgjørende at indremedisinere med ansvar for disse slagenheter har den nødvendige kompetanse og stadig er oppdatert når det gjelder diagnostikk, utredning, behandling, sekundære forebygging og tidlig rehabilitering
- Slagenheter synes å fungere like godt enten de er organisert i en indremedisinsk, nevrologisk eller geriatrisk avdeling hvis retningslinjer følges og den nødvendige kompetanse hos leger og annet helsepersonell er tilstede(6) sammen med en adekvat basis bemanning(7).
- Moderne slagbehandling krever dedikerte leger og selv om en god del indremedisinske slagenheter ofte er lokalisert i mindre sykehus må også her tilstrebes å ha faste leger med slag som hovedarbeidsområde.
- Moderne slagbehandling krever at det etableres et nettverk med nært samarbeid mellom slagenheter i lokalsykehus og slagsentere for rådgivning ved behov samt besutninger om når f.eks overflytting til trombektomisenter er indisert.
- Ved større sykehus med både nevrologer og indremedisinere/geriatere bør likeverdig samarbeid etableres. I dag er dette samarbeidet mangelfullt og utnytter ikke all kompetanse optimalt. Ved samarbeid vil vi lettere kunne tilby pasientenes helsetjeneste - og ikke profesjonenes/spesialitetenes helsetjeneste.
- Uønsker variasjon i kvalitet. Selv om vi nasjonalt frambyr høy kvalitet, er det betydelige og uønskede variasjoner mellom sykehus (2). Sykehusene/slagenhetene har mulighet til å få informasjon om sin kvalitet via Pakkeforløp hjerneslag og Norsk hjerneslagregister og bør bruke dette til å identifisere forbedringspotensial og iverksette nødvendige tiltak for å forbedre sin behandling.
- Utviklingen av slagbehandlingen i de seinere år har vært stor og vil fortsette i årene framover. De leger som velger å gå inn i dette fagområdet, vil oppleve en spennende og interessant legehverdag.
  Det er definitivt bruk for indremedisinerens kompetanse også i den fremtidige slagbehandlingen, og det er nok av utfordringer.

Takk til daglig leder Hild Fjærtoft og registerkoordinator Birgitte Mørch i Norsk hjerneslagregister for kvalitetssikring av data fra registeret.

Referanser

1. Hjerte- og karregisteret: Rapport for 2012–2016: https://www.fhi.no/publ/2018/hjerte--og-karregisteret-rapport-for-20122016/
2. Norsk hjerneslagregister: https://stolav.no/Medisinskekvalitetsregistre/Norsk-hjerneslagregister/Årsrapport_Norsk_hjerneslagregister%202017.pdf
3. OECD Health at a Glance 2017 https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2017_health_glance-2017-en
4. Nasjonal faglig retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag: https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjerneslag
5. Pakkeforløp for behandling og rehabilitering ved hjerneslag, fase 1 og 2: https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjerneslag-pakkeforlop-fase-1 https://helsedirektoratet.no/horinger/hjerneslag-pakkeforlop-fase-2
6. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 9. Art. No.: CD000197. DOI: 10.1002/14651858.CD000197.pub3
7. Indredavik B, Hva kjennetegner en effektiv slagenhet? Tidskr Nor Legeforen 2007: 127: 1214-1218
8. Ciccone A, Celani MG, Chiaramonte R, Rossi C, Righetti E. Continuous versus intermittent physiological monitoring for acute stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD008444. DOI: 10.1002/14651858.CD008444.pub2
9. Asplund K, Sukhova M, Wester P, Stegmayr B, Riks-stroke C. Diagnostic procedures, treatments, and outcomes in stroke patients admitted to different types of hospitals. Stroke. 2015;46:806-812
10. Bernhardt J, Langhorne P, Lindley R, et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 hours of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. Lancet 2015;386:46–55
11. Fure B, Holte HH, Hov L, Vist GE, Kateraas LH, Indredavik B Very early mobilisation in cases of acute stroke. Tidsskr Nor Legeforen. 2018 Oct 15;138(17). doi: 10.4045/tidsskr.17.0924. Print 2018 Oct 30.
12. Hokstad A, Indredavik B, Bernhardt J, Langhammer B, Gunnes M, Lundemo C, Bovim MR, Askim T. Upright activity within the first week after stroke is associated with better functional outcome and health-related quality of life: A Norwegian multi-site study. J Rehabil Med. 2016 Mar;48(3):280-6. doi: 10.2340/16501977-2051
13. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del-Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischemic stroke Cochrane database of Systematic reviews 2014.
14. Frønsdal KB, Skår Å, Stoinska-SchneiderA, Ormstad SS, Fure B. Folkehelseinstituttet Juni 2016 Mekanisk trombektomi ved akutt hjerneinfarkt
15. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A e tal. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke. A meta-analysis. JAMA 2016; 316: 1279-1288
16. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, BambakidisNC, Becker K, et al; American Heart Association Stroke Council. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49:e46–e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158
17. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, BhuvaP, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours afterstroke with a mismatch between deficit and infarct. N Engl J Med.2018;378:11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442
18. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. N Engl J Med. 2018;378:708–718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973
19. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, etal. Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. N Engl J Med 2018;379:215-25. 10.1056/NEJMoa1800410 29766750

«Indremedisineren» over 10 år.

Det hadde lenge vært et ønske i Norsk indremedisinsk forening (NIF) å få et eget tidsskrift. Nå er det gått over 10 år siden ønsket ble oppfylt. Bladet «Indremedisineren» har blitt et kjært og viktig organ for medlemmene i foreningen, som sørger for både faglig påfyll og aktuelt fagpolitisk stoff. Vårt inntrykk er at Indremedisineren har blitt tatt godt imot og er nå godt forankret som et nasjonalt fagtidsskrift.

Stephen Hewitt, Ole Kristian Furulund, Svein Ødegaard, redaksjonen

Etter 10 år kan det være nyttig å se litt tilbake. I følge intervju med tidlgere leder i NIF, Knut Lundin (IM nr 4 2009) startet kanskje det hele i en samtale med John Willy Haukeland, der ideen ble luftet om et eget foreningsblad for medlemmene. De satt begge i NIF-styret, som ledere av henholdsvis NIF og Høstmøtekomiteen. Noe tid senere hadde Knut Lundin samtaler med Ragnar Madsen i daværende DRD (nå Cox), som også produserte NGF-nytt. I sin tur responderte Svein Ødegaard på foreningens søken etter redaktør, og Stephen Hewitt meldte interesse da prosjektet ble lansert.

Det første redaksjonsmøtet fant sted på Gardermoen en november dag 2008. «Indremedisineren» ble etablert. Vi var enige om at norske indremedisinere kunne trenge et fagtidsskrift med fagartikler som viktigste innhold, samt annet stoff av interesse for foreningens medlemmer. Relevante annonser innen fagområdet var også nødvendig for å kunne få en bærekraftig økonomi.

I de senere år hadde kontakten mellom ulike fagområder (subspesialiteter) innen generell indremedisin blitt dårligere. Mange indremedisinere var redde for at fagområdet skulle forsvinne i sin opprinnelige form. Et felles tidsskrift kunne bidra til å opprettholde det tverrfaglige indremedisinske fellesskap på tvers. Vi tenkte også på publisering av de mange faglige innleggene som ble holdt rundt i landet, og som kunne være av interesse for et bredere nedslagsfelt.

Til det første nummer rekrutterte vi foredragsholdere fra det nylig avholdte Høstmøtet, og vi presenterte noe allment stoff i en foreningsdel. Ulike firmakontakter ble også etablert. Høstmøteinnleggene har senere vært en grunnstamme for fagartiklene. I de påfølgende numre presenterte vi flere aktuelle innlegg fra grenforeningene, spesialitetsarbeidet og internasjonalt arbeid i EFIM/ESIM. Enkelte faglige temaer fra det første året har blitt oppdatert senere, som multifarmasi hos eldre, diabetes og hjerneslag. Vi har dessuten formidlet referater fra de ulike høstmøtene.

De ulike grenspesialitetene, nå indremedisinske spesialiteter, har tradisjonelt stått for mange av høstmøteinnleggene, og har vært en verdifull rekrutteringsbase for artikler til bladet. Vi etablerte også tidlig kontakt med de ulike spesialitetsforeningene i Legeforeningen og har i løpet av årene rekruttert en rekke faginnlegg gjennom denne kontakten. For eksempel har flere foreningsledere stått for mange av våre gode faginnlegg, og de fleste av foreningene har blitt presentert. Flere foreninger har egne tidsskrift, og vi er takknemmelige for å kunne retrykke innlegg herfra. Forenings-samarbeid blir fort ferskvare, det har

> Blar man gjennom de ulike numre opp gjennom årene, ser vi et stort spenn av ulike temaer innen indremedisinen.

vært utfordrende å holde kontakter da styrearbeid i foreningene går på omgang og nye personer kommer til. Vi er svært glade for det samarbeidet vi har hatt, og det er en ambisjon å styrke dette.

Blar man gjennom de ulike numre opp gjennom årene, ser vi et stort spenn av ulike temaer innen indremedisinen. De aller fleste fagartiklene har vært oversikts-artikler. Fagartiklene har mest vært assorterte, dvs fra ulike fagområder i samme nummer. Kolbjørn Forfang deltok i redaksjonen etter Svein Ødegaard gikk av som redaktør og sto for vårt temanummer om de nye orale antikoagulantia (IM 2012 nr 3), som da kom på markedet. Svein Ødegaard og Unni Ånstad fulgte opp, og vi hadde en tid ulike tema som fast innhold i bladet. En grunnleggende tanke her har vært å rekruttere etablerte fagpersoner innen tema som berører flere fagområder. Som oftest har tema-utgavene blitt kombinert med enkelte andre utvalgte artikler. Mange fag-artikler er rekruttert blant stipendiater og i etterkant av disputaser.

Av helsepolitiske saker har vel spesialitetsarbeidet vært et av de viktigste. Hanne Thürmer ble valgt til ny leder av NIF på Høstmøtet i 2009, og hun arbeidet med stort engasjement som leder i hele 4 perioder. Hun har skrevet flittig og gjorde fortløpende godt rede for debatten og utviklingen som pågikk i denne saken. Foreningen fryktet en svekket faglig utdanning og indremedisinsk samarbeid ved å etablere grenspesialitetene som egne hovedspesialiteter. Hanne Thürmer viste samtidig engasjement i flere fora, som i Legeforeningen og i partipolitikken. Hun medvirket også til at Akutt- og mottaksmedisin ble definert som en indremedisinsk spesialitet, og hun fikk gjennomslag for at generell indremedisin måtte forbli en egen hovedspesialitet. Hun bidro videre i arbeidet med en nasjonal sykehusplan.

Foreningens 100-årsjubileum ble behørig feiret på Høstmøtet og i vårt påfølgende nummer. General-sekretæren bidro på vegne av Legeforeningen. Videre har begge de to forhenværende presidenter, Hans Petter Aarseth og Hege Gjessing i Legeforeningen bidratt med innlegg.

Det internasjonale samarbeidet med den europeiske indremedisinske foreningen EFIM har vært viktig. NIF har blant annet vært representert i EFIM med Knut Lundin og Monica Bivol, i tillegg til andre styre- og NIF-medlemmer som har deltatt på møter og kongresser i EFIM. Ikke minst har EFIM sin indremedisinske skole ESIM vært til stor stimulans for noen heldige av våre yngre indre-medisinere. ESIM har tatt til orde for å se indremedisinen som et helhetlig fag, noe som går igjen i mange av reisebrevene vi har mottatt disse årene. Norske yngre indremedisinere (NYI) ble etablert i 2010, og NIF tok da samtidig del i dette europeiske fellesskapet. NYI har siden utvidet sin aktivitet frem til idag. Våre yngre indremedisinere har stått for mange inspirerende innlegg opp gjennom årene. Lederne Erik Olsen og Vikas Sarna har begge bidratt aktivt i redaksjonen, Vikas er fortsatt med, og Indremedisineren har funnet en plass hos LIS-leger. NIF hadde en usedvanlig tilstrømning av yngre medlemmer fra 2010. NYI sitt arbeid har også vært trendsettende, og Legeforeningen vedtok i 2017 at alle leger i spesialisering skal tilhøre en fagmedisinsk forening.

Det er godt å konstatere at Indremedisineren har blitt holdt i hevd disse 10 årene. Vi har opp gjennom årene sett vår fremtid som utfordrende. Fortsatt får vi overveiende gode tilbakemeldinger over bladet. Vi merker samtidig at dagens unge indremedisinere nå ser Indremedisineren som en selvfølge. I dette ligger ikke minst alle de dyktige bidragsyterne, som har sluttet så stort opp om bladet, og gitt gode faglige bidrag. Vi opplever gjennomgående positiv respons på våre henvendelser om å bidra.

Redaksjonen står på mange måter sterkere, der flere nå har vært med over flere år. Stephen Hewitt overtok redaktøroppdraget i 2012, og Ole Kristian Furulund har siden vært en sterk støttespiller og avgjørende for vårt arbeid og fortsatte eksistens. Likeså har NYI ved Erik Olsen og Vikas Sarna vært avgjørende for vår identitet. Maya Bass i Høstmøte-komiteen viste interesse for Indre-medisineren for ett års tid siden, og har siden deltatt i redaksjonen med engasjement og nye impulser. I alle disse 10 årene har Ragnar Madsen i DRD/Cox stått for bladproduksjonen, og vi har fått et finere blad enn de fleste av oss hadde forventet. Ved å bla gjennom de ulike årganger, ser en også et tidsskrift i forbedring. Det er etablert egen nettside indre-medisineren.no, der alle fagartiklene legges ut og er søkbare på nett. Vi får også hjelp fra Legeforeningen, som bistår med medlemsstøtte og gir oppdaterte adresselister over medlemmene før våre utsendelser. NIF med hele sitt styre har vært vår økonomiske garantist og samstemmig støttet driften. Våre annonsører har presentert relevante produkter og gitt vesentlig støtte i dette.

Fortsatt må vår viktigste rolle være formidling av det faglige som skjer innen hele det indremedisinske fagområdet. Med større sykehus og sterkere spesialisering blir det også viktig å se hvordan de tilgrensende fagområdene utvikler seg. Våre ambisjoner er å styrke samarbeidet mellom de ulike indremedisinske spesialiteter. Vi må vurdere fremover hvordan vi kan bidra på beste måte i dette. Mange av våre indre-medisinske pasienter har ofte flere sykdommer, dette gjør det nødvendig med tverrfaglig samarbeide. Vi håper vi vil klare å ivareta vår indremedisinske arv på en god måte overfor dere, våre lesere.

> Våre ambisjoner er å styrke samarbeidet mellom de ulike indremedisinske spesialiteter.

Utlysning av midler til forskning fra Norsk Indremedisinsk Forening

Det utlyses inntil kr. 200.000- i forskningsmidler innen indremedisin for 2019/2020. Prosjekter med fokus på generell indremedisin og/eller som favner flere indremedisinske spesialiteter vil bli prioritert Et forenklet budsjett vedlegges og midlene kan anvendes ti frikjøp/lønn driftsutgifter utstyr eller reise. Summen kan deles ut til en eller fordeles på flere søknader.

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

Søker ma være medlem av NIF. Midlene utbetales til forskningskonto etter faktura til NI . Mottaker forplikter seg til å skrive et innlegg som kan publiseres i Indremedisineren innen utgangen av 2019 fra prosjektet som støttes.

Søknad sendes innen 31.august 2019 elektronisk til **k.i.birkeland@medisin.uio.no**

Indremedisineren gjennom 10 år

Knut Erik Aslaksen Lundin, overlege OUS, professor UiO

Knut Erik Aslaksen Lundin

Mine egne siste 10 år
Min eget tiår har vært preget av et karriereskifte, i hvert fall til en viss grad. Fra å være fulltids kliniker med stor forskningsaktivitet ble jeg kontaktet av Studiedekan Ingrid Os, kjent nyrelege på Ullevål i en årrekke, og jeg arbeidet fra 2013 til 2014 med den nye studieplanen for Medisinstudiet i Oslo. Fra 2015 har jeg så sittet som utdanningsleder for kliniske fag ved Det medisinske fakultet, UiO, og med en bistilling som gastroenterolog.

Indremedisinerens utvikling
Man husker meget godt starten for Indremedisineren. Jeg hadde sett behovet for et medlemsblad. Det er indremedisinere på alle sykehus, og et tidsskrift syntes å være en utmerket mulighet for felles utvikling og et faglig bindeledd. Heldigvis slo Svein Ødegaard til som første redaktør, han satte i gang med sin store kunnskap og med krum hals – og for en suksess bladet er blitt!

Er det en fremtid for Indremedisineren – og norsk indremedisin?
Indremedisinen er basis for vårt sykehusvesen. Det faglige felleskap er virkelig ryggraden i all pasient-behandling og allmennlegenes viktigste samarbeidspartnere hos store og voksende pasientgrupper. Trenden både her og inter-nasjonalt går i retning av generelle indremedisinere som håndterer mottak av nye pasienter og «vanlige sykdommer» hos inneliggende pasienter, mens de tidligere gren-spesialitetene får en mer spisset rolle inkludert den store polikliniske virksomheten. I undervisningen av kommende indremedisinere treffer jeg stadig oftere på unge som sier de vil bli nettopp generelle indre-medisinere. Den faglige tilhørigheten mellom de indremedisinske fagene kommer aldri til å forsvinne.

«Indremedisineren» er blitt 10 år.

Svein Ødegaard, professor em., dr.med. og tidligere redaktør av IM.

Svein Ødegaard

I 2008 responderte jeg på Norsk indremedisinsk forenings søken etter redaktør til et påtenkt medlemsblad for foreningen.

Etter et kort møte med Nif-ledelsen fikk jeg oppdraget, og arbeidet med å finne stoff som kunne interessere indremedisinerne begynte. Jeg nærmet meg pensjonsalderen da jeg tok på meg oppgaven og etter tre år som redaktør overlot jeg jobben til Stephen Hewitt.

Jeg forsatte som kontaktperson for redaksjonen og fikk også være redaktør for et temahefte om bruk av ultralyd i indremedisin. Ultralyd er et fag som jeg i mange år hadde forsøkt å få indremedisinerne til å interessere seg for.

Som pensjonist har jeg bla. benyttet tiden til å skrive artikler, bokkapitler og holde foredrag. Jeg har også beveget meg på grensen mellom medisin og politikk, har arbeidet en del med krigsbarn og menneske-rettigheter. Jeg er professor emeritus ved UiB og har vært medlem i ulike komitéer, vært opponent og vurdert vitenskapelige arbeider. Som nestleder i Norges eldste medisinske selskap; «Det medisinske selskap i Bergen» har jeg fått innsikt i, og blitt oppdatert på, mange medisinske områder.

«Indremedisineren - IM» er blitt et populært blad, og tilbakemeldingene er svært positive. Det er fint, både innholds- og layoutmessig. Leserne oppdateres på både indremedisinske og tilgrensende områder, og det er en fin balansegang mellom fag og foreningsnytt. I lengre tid har den generelle indremedisin vært under press både i Norge og andre land. Nasjonalt er jeg sikker på at IM har betydd en del for å holde den generelle indremedisinen i hevd og subspesialitetene samlet. Bladet bør således ha en fremtid som bindeledd mellom kolleger som til daglig ofte arbeider innen avgrensede områder av indremedisinen.

Jeg gratulerer IM med 10-årsdagen, og bladet har all grunn til å se lyst på fremtiden.

Indremedisineren – et kvalitesblad

Ragnar Madsen, daglig leder, Cox Oslo AS

Undertegnede fikk i sin tid kontakt med Knut Lundin, som etter å ha betraktet NGF-Nytt, gastolegenes fagblad, mente at dette var noe å forfølge for norske indremedisinere.

Redaksjonen på plass
Et første møte konkluderte med at han skulle bearbeide saken og finne noen som kunne ta tak i dette. Etter noen måneder hadde han fått napp og det ble innkalt til møte med redaksjonen, bestående av Svein Ødegaard, som ble den første redaktøren og Stephen Hewitt som redaksjonsmedlem. Det viste seg raskt at dette ble et «dreamteam».

Konstituering og første redaksjons-møte foregikk på et av hotellene ved Gardermoen, Svein kom jo fra Bergen. Cox Oslo hadde erfaring med andre fagmed. tidsskrifter og vi satte opp en tight plan for første utgivelse. Redaksjonen var utålmodig!

For å sikre økonomien måtte vi ha noen annonsører på plass. Her utnyttet Svein sitt store kontaktnett og vi fikk flere annonser til første utgave, flere av de har fulgt oss hele veien.

Travelt før deadline
Svein og Stephen skaffet artikler og skrev selv artikler. Vi holdt fremdrifts-planen og den første utgaven ble sendt ut etter planen.

Siden har det blitt 4 utgaver i året, altså 40 utgaver er produsert. Redaksjonen har lagt ned en kjempejobb, ikke bare skulle artikler skaffes og skrives, men man ønsket høy faglig standard, både når det gjelder innhold og presentasjon. Her har nok nåværende redaktør Stephen vært en viktig faktor, det var ikke nok med nesten løsninger – det skulle være det beste.

Og slik har det blitt, Indremedisineren holder svært høy kvalitet, er ganske lettlest og gir alle indremedisinere ny læring og oppdatering på emner man ikke daglig jobber med.

Inderemedineren basert på frivillighet
Vi som sitter i «desken» har av og til blitt litt utålmodige, da vi har utgivelsesdatoer å forholde oss til. Men redaksjonen er avhengig av å få inn artikler, korrekturlese og klargjøre for layout. Alle artikler er basert på frivillig arbeid, så man må akseptere noen utsettelser.

Det tar derfor tid å få på plass en utgave og vi på sidelinjen konstaterer at det har blir jobbet mye overtid for redaksjonen. De siste artiklene tikker kanskje inn på natten, vi vet dette er arbeid som utføres etter lange arbeidsdager. Dog, vi har overholdt alle utgivelsesdatoer så vidt jeg kan huske.

Dagens redaksjon, med Stephen om redaktør og ankerfeste, gjør en stor innsats. Håper virkelig foreningens medlemmer vet å verdsette den jobben som nedlegges!

Lykke til videre!
Indremedisineren er ikke bare viktig for faglig oppdatering og læring, men spiller en rolle som bindeledd mellom styre og det enkelte medlem. Det er et fagblad norske indremedisinere kan være stolte av!

Takk for at vi har fått være med på denne 10 års reisen!

IM 10 ÅR

Indremedisineren, redaksjonen

Ole Kristian H. Furulund

Ole Kristian H. Furulund

Faglig bakgrunn
Jeg er spesialist i indremedisin, geriatri og samfunnsmedisin, noe jeg har svært god nytte av som seniorrådgiver i Statens helsetilsyn. Jeg har vært med i Norsk indremedisinsk forening siden 2003, og har vært fast med i redaksjonen i Indremedisineren siden 2011. Redaksjonsarbeid er en givende måte å opprettholde kontakten med faget.

Interessen for indremedisin
Jeg ble interessert i indremedisin allerede under medisinstudiet i Bergen, med mange flinke og gode forelesere, som f.eks. Claus Ola Solberg, Alfred Halstensen, Eystein Huseby, Sylvi Aanderud og Bjarne Iversen. Møte med flinke indremedisinere slik som Thorbjørn Gjemdal, og alle de flinke kollegene på medisinsk avdeling i Fredrikstad i turnus, og senere Sykehuset Buskerud Drammen, og ikke minst, Aker Universitetssykehus, styrket også interessen for indremedisin. Særlig bredden i faget, å ikke bare være spesialist på et smalt område, men å kunne litt om mange sykdommer i kroppens ulike organer, og kunne gjøre noe med det, gjør indremedisin interessant, utfordrende og motiverende. Dette er også noe av grunnen til at jeg senere fattet interesse for geriatri, som virkelig er en bred indremedisinsk spesialitet.

Er det en fremtid som indremedisiner?
I lys av økende antall eldre, som har mange sykdommer, mener jeg det er og alltid vil være et stort behov for indremedisinere i fremtiden. Jeg viser til Indredavik sin utmerkede artikkel i dette nummer av Indremedisineren, som illustrerer dette poenget på en god måte.

Stephen Hewitt

Stephen Hewitt

Faglig - de siste 10 år
Min indremedisinske spesialisering ble fullført på Aker universitetssykehus ett drøytt år etter vi startet med Indremedisineren, og jeg fortsatte videre på Aker på Avdeling for endokrinologi, sykelig overvekt og forebyggende medisin. Det er ikke til å tro at et slikt sykehus mistet mesteparten av sin medisinske virksomhet. Jeg har disse årene deltatt på ESIM og var en periode med i EFIM. Jeg ble redaktør av Indremedisineren i 2013. Jeg har drevet noe forskning, og er påmeldt phd-programmet, med fokus på D-vitamin og hyperparathyroidisme.

Indremedisineren de siste 10 år
Indremedisineren er de siste 10 årene blitt etablert som et fagtidsskrift for norske indremedisinere. Bladet har gjennomgående bestått av fagartikler med/uten temaartikler sammen med foreningsnytt og annet alment stoff. Vi har hatt en fin utvikling. Det har alltid vært interessant å gå gjennom artikler før utgivelse. Samarbeid med redaksjon og forfattere, og leserresponsen, har stimulert til videre innsats.

Indremedisineren fremover
Indremedisineren fyller en plass. I jubileumsåret ønsker vi å vise noe av utviklingen disse ti årene, og å innhente noen innlegg fra ulike sykehus. Redaksjonen står sterkere, og vi vil vurdere bedre representasjon fra de ulike spesialitetene. Flere forskningsrettede artikler kan være aktuelt, særlig på tvers av spesialitetene. Oversiktsartikler og annet alment stoff vil likevel forbli viktige.

Er det en fremtid for indremedisinen?
Det er fremtid for indremedisin, som er et grunnleggende og bredt fag. Det gir god basis for alle våre spesialiteter. De fleste pasienter har sammensatte problemstillinger og trenger bred vurdering. I de fleste typer indremedisinsk praksis er generell indremedisinsk kompetanse vesentlig. Ny spesialitetsstruktur kan endre roller, men kompetansen er avgjørende for en god helsetjeneste.

Vikas K. Sarna

Faglig bakgrunn
Jeg er under spesialisering i generell indremedisin og gastromedisin og avsluttet nylig et doktorgradsarbeid om cøliaki ved immunologisk institutt ved UiO. Jeg tok medisinstudiet i Oslo, turnustjeneste ved Namsos sykehus og deretter medisinsk LIS-tjeneste ved sykehusene Lillehammer, Diakonhjemmet og nå på Ullevål.

Interessen for indremedisin
Indremedisin er kjernen i vår medisinske utdannelse og kunnskapen om faget er en viktig forutsetning for å kunne praktisere som lege. Jeg fattet interesse for indremedisinen allerede under studiet og likte meg i situasjoner som stilte krav til komplekse og helhetlige avgjørelser. Jeg ble senere aktiv i styret i Norske yngre indremedisinere i NIF. Redaksjonsarbeidet i Indremedisineren var en naturlig konsekvens av dette foreningsarbeidet.

Er det en fremtid som indremedisiner?
Svaret er ja, uten forbehold. Indremedisinske problemstillinger kommer til å dominere sykehusmedisinen, også i fremtiden. Både geografiske forhold med små og spredte sykehus, den demografiske utviklingen med flere eldre og den medisinske utviklingen med polyfarmasi tilsier en helhetlig tilnærming i regi av en generalist. Positivt er også at generell indremedisin er sidestilt med de andre medisinske spesialitetene i den nye spesialitetsstrukturen, og ikke lenger bare et steg i veien til en subspesialitet.

Vikas K. Sarna

Maya Bass

Bakgrunn
For mange av oss blir yrkesveien til underveis. Man tar valg etter valg, og målet hele veien er å bli kunnskapsrike fagpersoner.

Jeg har alltid hatt problemer med å velge et fagområde, for da måtte jeg velge bort et annet. Så valgte jeg allmennmedisin, og tenkte at da får jeg litt av alt.

Årene på Legevakten i Oslo bekreftet av valget var riktig: dagene var varierte, pasientene hadde forskjellige lidelser, fra perle i nesen til hjerteinfarkt og pneumothoraks.

Så kom tidspunktet da jeg ønsket å lære mer om den videre behandlingen. På sykehuset var alt spennende, og det som skulle bli et fordypningsår er blitt til 10.

Jeg klarte fortsatt ikke velge bort, men fant ut at ikke alle må det. Menneskekroppen er en finstemt helhet - som indremedisiner forsøker man å forstå denne helheten. Noen fascineres av enkelte organsystemer og fordyper seg i deres funksjon og dysfunksjon. Andre jobber med pasientgrupper definert ut fra alder (geriatrerne) og andre igjen - slike som meg - med enda ikke definerte pasientgrupper (akutt- og mottaksmedisinerne). Indremedisinen er vårt felles møterom, som samler oss til en helhet.

Indremedisineren
I hvert nummer av Indremedisineren har kolleger delt av sin kunnskap med oss leserne, og bidratt til å utvide vår forståelse for faget. Vi lærer av hverandre, vi lærer av å møtes: i tverrfaglige grupper rundt pasienter med kompliserte sykdomsbilder, på morgenmøteundervisningen, på Indremedisinsk Høstmøte, når vi diskuterer en artikkel fra Indremedisineren.

Som redaksjonsmedlem ønsker jeg å bidra til at disse møtene kan finne sted. For målet er å bli kunnskapsrike fagpersoner.

Maya Bass

Norske Yngre Indremedisinere

Norske Yngre Indremedisinere (NYI) er en del av Norsk Indremedisinsk forening (NIF) og representerer indremedisinske leger i spesialisering. I dette jubileumsnummeret av Indremedisineren har vi funnet plass til liten omtale og oppsummering av arbeidet så langt.

Vikas K. Sarna, lege og PhD, leder Norske yngre indremedisinere

Vikas K. Sarna

European school of internal medicine (ESIM)

ESIM er en skole organisert i regi av den europeiske indremedisinske foreningen (EFIM), og en ryggrad i arbeidet for yngre indremedisinere i Europa. Den første skolen ble arrangert i Alicante i 1998. I det første nummeret av Indremedisineren i 2008, finner vi et reisebrev fra Estoril i Portugal, skrevet av Ingrid Kleven, som deltok som norsk representant, blant annet sammen med Monica Bivol (figur 1 - IM 1/18 s. 24). Bivol har siden deltatt i EFIM og var også den som formelt etablerte den yngre delen under NIF. To andre viktige personer i foreningsarbeidet for yngre indremedisinere, Stephen Hewitt og Erik Olsen, var deltagere ved ESIM i Brighton i 2010. De organiserte det gryende arbeidet der Erik Olsen var leder for Norske yngre indremedisinere (NYI) (figur 2 - IM 3/11 s. 32). Erik Olsen etablerte kontakter innen de ulike regioner, og mange LIS meldte seg i denne tiden inn i NIF. Dette var før LIS mer eller mindre automatisk fikk tilhørighet til en fagmedisinsk forening. Undertegnede overtok ledervervet i 2013. Jeg hadde samme året deltatt på ESIM i Saas-Fee i Sveits (figur 3 - IM 1/13 s. 28).

Det er ingen tilfeldighet at man som deltager ved ESIM senere ender opp som tillitsvalgt i foreningen. Fem av seks personer i det nåværende NYI-styret er rekruttert etter ESIM-deltagelse. En viss interessemessig preseleksjon kan man jo se for seg, men entusiasmen og gleden om faget og det faglige samholdet som man opplever under oppholdet, har mye å si. Det snakkes om "the ESIM feeling"! Man trenger bare å bla seg gjennom reisebrevene i Indremedisineren fra de ti siste årene for å få en smakebit. Men det beste er å delta selv. Neste mulighet er til sommeren, i Ede i Nederland, og i januar 2010 blir det for tredje og siste gang i Levi i Finland.

Europeisk samarbeid

Young Internist group (YIG) ble opprettet som organisasjon for yngre indremedisinere i EFIM, og YIG hadde sitt første felles møte på Asker våren 2010 (figur 4 – nr 2/10 s. 36-37). Norge var således en viktig fødselshjelper for YIG. Felles møtearena har vist seg å være av stor betydning og det arrangeres nå årlig et møte på vårparten ved EFIMs hovedkvarter i Brussel, benevnt EFIM-day. I tillegg til styremøter er det faglig program, der årets hovedtema er utbrenthet. Undertegnede har vært medlem av YIG-styret de siste år og hatt gleden av å delta i et svært aktivt arbeid.

For nye inntrykk og god læring - prøv European School of Internal Medicine

figur 1

Norske Yngre Indremedisinere

figur 2

Reisebrev fra ESIM Winter School 2013 i Saas Fee

figur 3

European Young Internists Subgroup of European Federation of Internal Medicine

– ny utvikling på et europeisk nivå

figur 4

God norsk deltagelse på Euro Conference of Internal Medici (ECIM) 2017 i Milano

figur 5

Hovedarbeidet består i å delta i arbeidsgrupper og forberedelse til den europeiske indremedisinske kongressen (ECIM) som er årets høydepunkt. I år er kongressen lagt til Lisboa, den 18. i rekken, og det er fjerde gang den arrangeres uavhengig av nasjonale konferanser. I 2017 var den lagt til Milano med rekordstor norsk delegasjon (figur 5 – IM 3/17 s. 36).

Arbeid i Norge

Vår forening for yngre indremedisinere har utviklet seg med et økende engasjement siden 2009. Fra i fjor påla Legeforeningen alle fagmedisinske foreninger å etablere LIS-organisasjoner. Fra det første NYI-styret ble etablert har vårt hovedfokus vært å få på plass en infrastruktur. De fagmedisinske foreningene i Norge er relativt sett mindre aktive enn tilsvarende foreninger i andre land og har muligens kommet i skyggen av de yrkesmedisinske foreningene. NYI har vært representert i YLF landsråd og legeforeningens landsstyre, men behovet for en sterkere fagakse førte til at Legeforeningen i fjor etablerte et faglandsråd som samler alle fagmedisinske foreninger. I faglandsrådet er det et fagstyre besående av syv personer med representasjon fra indremedisinere og fra NYI.

Styret i NYI har deltatt i den fagmedisinske debatten via våre styreverv og vårt talerør; Indremedisineren. Vi deltar for tiden aktivt i utformingen av den nye veilederen for vurdering av kompetanse hos LIS i henhold til den nye spesialitetsstrukturen. Vi har vært med på å arrangere kveldskurs (figur 6 – IM 2/17 s. 46) og er nå i gang med å avvikle et todagers kurs for LIS i indremedisin ved Soria Moria. Beskrivelse av dette vil komme i en senere utgave av Indremedisineren. Jeg vil til slutt benytte anledningen til å takke tidligere styrerepresentanter, sammen med de nåværende følgende styremedlemmene: Ieva (Tromsø), Martine (Arendal), Maren (Tromsø), Eivind (Gjøvik) og Ishita (Oslo) (figur 7 IM 2/18 s.43) for en fantastisk innsats de siste årene. Vi har oppnådd mye, men det er fortsatt en lang vei å gå i en spennende tid med et nytt faglandsråd og ny spesialitetsstruktur.

Ønsker du å delta i styrearbeidet til NYI? Send en begrunnet søknad til yngreindremedisinere@gmail.com. Tidligere verv som tillitsvalgt og geografisk tilhørighet (vest, midt, sør) samt adekvat kjønnsfordeling vil bli vektlagt.

Blodutstrykksaften i Tromsø

figur 6

Norske Yngre Indremedisinere

figur 7

▼ Steglatro «MSD»

C ***Antidiabetikum.*** ATC-nr.: A10B K04

T **TABLETTER, filmdrasjerte *5 mg og 15 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Ertugliflozin 5 mg, resp. 15 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Voksne >18 år med diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet, for å bedre glykemisk kontroll. Gis som monoterapi når metformin er ansett som uegnet pga. intoleranse eller kontraindikasjoner, eller som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for informasjon om kombinasjoner og effekt på glykemisk kontroll.

Dosering: Anbefalt startdose er 5 mg 1 gang daglig. Tolereres 5 mg 1 gang daglig, kan dosen økes til 15 mg 1 gang daglig ved behov for ytterligere glykemisk kontroll. Ved kombinasjon med insulin eller insulinsekretagog, kan reduksjon av insulin- eller insulinsekretagogdosen være nødvendig for å redusere hypoglykemirisikoen. Korreksjon av volumdeplesjon anbefales før behandlingsstart. ***Glemt dose:*** Skal tas så snart pasienten husker det. 2 doser bør ikke tas på samme dag. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Ikke undersøkt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, men anbefales ikke. *Nedsatt nyrefunksjon:* Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før oppstart og deretter regelmessig. Ikke anbefalt ved eGFR <60 ml/minutt/1,73 m^2 eller Cl_{CR} <60 ml/minutt. Skal seponeres ved vedvarende eGFR <45 ml/minutt/1,73 m^2 eller Cl_{CR} vedvarende <45 ml/minutt. Bør ikke brukes ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon, terminal nyresykdom (ESRD) eller til dialysepasienter, pga. manglende forventet effekt. *Barn:* Sikkerhet og effekt ikke fastslått, ingen data. *Eldre:* Ingen dosejustering nødvendig pga. alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdeplesjon bør vurderes. Begrenset erfaring hos eldre ≥75 år. ***Administrering:*** Bør tas 1 gang daglig om morgenen. Tas med eller uten mat. Ved svelgevansker kan tabletten deles eller knuses.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1. *Hypotensjon/volumdeplesjon:* Basert på virkningsmekanismen gir ertugliflozin osmotisk diurese, som kan føre til redusert intravaskulært volum. Symptomatisk hypotensjon kan derfor opptre etter behandlingsstart, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon, hos eldre (≥65 år), ved diuretikabehandling, eller hos pasienter som behandles med antihypertensiver og tidligere har hatt hypotensjon. Før behandlingsstart bør volumstatus vurderes og korrigeres ved behov. Pasienten bør kontrolleres for tegn og symptomer etter behandlingsstart. Ved tilstander som kan føre til væsketap (f.eks. gastrointestinal sykdom) anbefales nøye overvåkning av volumstatus (f.eks. klinisk undersøkelse, blodtrykksmålinger, laboratorietester inkl. hematokrit) og elektrolytter. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes inntil væsketapet er korrigert. *Diabetisk ketoacidose (DKA):* Sjeldne, inkl. livstruende og dødelige, tilfeller av DKA er rapportert ved behandling med SGTL2-hemmere. I noen tilfeller er tilstanden atypisk, med bare moderat økte blodglukoseverdier (<14 mmol/liter). Ukjent om høyere ertugliflozindoser gir økt risiko for DKA. DKA må mistenkes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienten skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose ved slike symptomer, uavhengig av blodglukosenivå. Behandlingen skal avbrytes umiddelbart ved mistenkt eller diagnostisert DKA. Behandlingen bør avbrytes ved større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. Behandlingen kan gjenopptas når tilstanden er stabilisert. Før behandlingsstart bør pasientens anamnese vurderes for faktorer som kan predisponere for DKA, slik som lave reserver av funksjonelle betaceller (f.eks. ved type 2-diabetes og lavt C-peptid, ved latent autoimmun diabetes hos voksne eller ved pankreatitt), tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov som følge av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse. Reoppstart av behandling hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er identifisert og løst. *Amputasjoner av underekstremiteter:* Økt insidens av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Ukjent om dette er en klasseeffekt. Det er viktig å veilede pasientene om rutinemessig forebyggende fotpleie. *Nedsatt nyrefunksjon:* Effekten er avhengig av nyrefunksjonen, og er derfor redusert ved moderat nedsatt nyrefunksjon og trolig fraværende ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før oppstart og deretter regelmessig, se Dosering. *Hypoglykemi ved samtidig bruk av insulin og insulinsekretagoger:* Se Interaksjoner. *Genitale soppinfeksjoner:* I kliniske studier med SGLT2-hemmere var det høyere sannsynlighet for at pasienter med genitale soppinfeksjoner i anamnesen og uomskårede menn utviklet genitale soppinfeksjoner. Pasienten bør overvåkes og behandles hensiktsmessig. *Urinveisinfeksjoner:* Glukoseutskillelse i urinen kan være forbundet med økt risiko for urinveisinfeksjoner. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes ved behandling av pyelonefritt eller urosepsis. *Hjertesvikt:* Begrenset erfaring med hjertesvikt NYHA klasse I-II. Ingen erfaring med NYHA klasse III-IV. *Laktose:* Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. *Øvrig:* Pga. virkningsmekanismen vil glukosetesting av urinen være positiv. Alternative metoder bør brukes for å overvåke glykemisk kontroll.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Kan øke diuretisk effekt av diuretikaFor utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Kan øke diuretisk effekt av diuretika og gi økt risiko for dehydrering og hypotensjon. Kan øke risikoen for hypoglykemi ved samtidig bruk av insulin og/eller insulinsekretagog. Lavere dose insulin/insulinsekretagog kan være nødvendig. Ertugliflozin metaboliseres primært via UGT1A9 og UGT2B7. Klinisk relevante effekter forventes ikke med andre induktorer. Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til ertugliflozin ikke påvirkes av samtidig bruk av sitagliptin, metformin, glimepirid eller simvastatin, og at ertugliflozin ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til sitagliptin, metformin og glimepirid.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Begrenset mengde data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist påvirkning på renal utvikling og modning. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amming. *Fertilitet:* Effekt på human fertilitet er ukjent. Ikke sett effekt på fertilitet i dyrestudier.

Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Infeksiøse: Vulvovaginal soppinfeksjon og andre genitale soppinfeksjoner hos kvinner. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hjerte/kar: Volumdeplesjon. Infeksiøse: Candidabalanitt og andre genitale soppinfeksjoner hos menn. Kjønnsorganer/bryst: Vulvovaginal pruritus. Nyre/urinveier: Økt urinering. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Undersøkelser: Endrede serumlipider, økt hemoglobin, økt karbamid. Øvrige: Tørste. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Nyre/urinveier: Dysuri, økt blodkreatinin/redusert GFR. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Stoffskifte/ernæring: Diabetisk ketoacidose (DKA).

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Enkeltdoser opptil 300 mg, gitt oralt, og gjentatte doser opptil 100 mg daglig gitt oralt i 2 uker viste ingen toksisitet hos friske. *Behandling:* Vanlige støttetiltak iht. klinisk status. Fjerning av ertugliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt.

Egenskaper: *Virkningsmekanisme:* Potent, selektiv og reversibel SGLT2-hemmer. Øker glukoseutskillelsen i urin ved å redusere renal reabsorpsjon av filtrert glukose og senke renal glukoseterskel. *Absorpsjon:* Fastende T_{max} er 1 time. Samtidig inntak av et fett- og kaloririkt måltid reduserer C_{max} og forlenger T_{max} med hhv. 29% og 1 time, men endrer ikke AUC sammenlignet med fastende tilstand. Ingen klinisk relevant endring i effekt forventes av samtidig matinntak. Absolutt oral biotilgjengelighet etter 15 mg-dose er ca. 100%. *Proteinbinding:* Ca. 94%. *Fordeling:* Gjennomsnittlig Vd_{ss} ca. 86 liter etter i.v. dose. *Halveringstid:* Gjennomsnittlig $t_{1/2}$ er ca. 17 timer. Gjennomsnittlig systemisk plasmaclearance etter i.v. dose på 100 µg er 11 liter/time. *Metabolisme:* Viktigste metabolske reaksjonsvei er UGT1A9- og UGT2B7-mediert O-glukuronidering. CYP-mediert (oksidativ) metabolisme er minimal (12%). *Utskillelse:* Hos friske utskilles ca. 41% i feces, hvorav 34% uomdannet. Ca. 50% utskilles i urin, hvorav kun 1,5% uomdannet.

Pakninger og priser: ***5 mg:*** 28 stk. (blister) kr. 473,40. 98 stk. (blister) kr. 1561,10. ***15 mg:*** 28 stk. (blister) kr. 473,40. 98 stk. (blister) kr. 1566,30.

Sist endret: 10.07.2018

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

Refusjonskode: *ICPC:* T90 Diabetes type 2 (232). *ICD:* E11 Diabetes mellitus type 2 (232).

Vilkår: 232: Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolerte dose metformin.

MSD

MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10.

NYHET

En ny SGLT2-hemmer ved type 2-diabetes[1]

Steglatro® ▼ (ertugliflozin)

NÅR DET ER BEHOV FOR YTTERLIGERE BLODSUKKERKONTROLL[1]

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON

Indikasjoner: Voksne >18 år med diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet, for å bedre glykemisk kontroll. Gis som monoterapi når metformin er ansett som uegnet pga. intoleranse eller kontraindikasjoner, eller som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet overfor virkestoffet eller ett eller flere av hjelpestoffene.

Forsiktighet og bivirkninger: Vurder nyrefunksjonen før oppstart. Oppstart er ikke anbefalt ved eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2. Behandlingen bør avsluttes når eGFR er vedvarende < 45 ml/min/1,73 m^2. Skal ikke brukes ved type 1-diabetes, diabetisk ketoacidose, under graviditet og amming. Vanligst bivirkning er genital soppinfeksjon hos kvinner. Kan gi hypotensjon, ketoacidose. Vurder lavere dose ved samtidig bruk av sulfonylurea eller insulin for å redusere risiko for hypoglykemi. Økt insidens av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer.

Før forskrivning av Steglatro®, se preparatomtalen

MSD

MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10.

Copyright © 2018 MSD (Norge) AS. All rights reserved. DIAB-1267750-0000 08/18

Referanse

1. STEGLATRO SPC april 2018, seksjon 4.1 og 5.1

Medisinsk avdeling ved Finnmarkssykehuset, klinikk Kirkenes

Kirkenes ligger nært grensen til Russland og Finland og betraktes som Barentsregionens hovedstad. De fleste vet at Kirkenes ligger langt nord i Finnmark, men at byen ligger lenger øst enn Istanbul er det kun få som vet.

Viera Stubnova, overlege ved medisinsk avdeling, spesialist i indremedisin og nyresykdommer.

Viera Stubnova

Sykehuset

Kirkenes sykehus er en del av Finnmarkssykehuset og yter akutt medisinsk hjelp til befolkningen i Øst-Finnmark. Av Finnmarks 76 000 innbyggere bor ca. 28 000 i opptaksområdet til Kirkenes sykehus. Finnmarks befolkning utgjør kun 1,5 % av landets innbyggere, men arealet på 48 618 km² dekker 13 % av hele Norge og er større enn Danmark. Avstandene er store, fra Kirkenes til Hammerfest er det 480 km og til Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø hele 860 km. Ambulansefly og helikopter er svært vanlige og nødvendige transportmidler for å frakte pasienter til sykehusene.

Høsten 2018 flyttet vi i det Nye Kirkenes Sykehus. Bygget er flott og spennende og blant landets første med passivhusstandard. Plassert mellom to innsjøer midt i et flott turområde og med skiløypa rett bak kan vi velge mellom å gå, sykle, sparke eller gå på ski på vei til og fra jobb!

Kirkenes sykehus har 54 senger fordelt på medisinsk avdeling, kirurgisk avdeling, føde/gynekologisk avdeling, samt fysikalsk medisin og rehabiliteringsavdeling. I tillegg er voksen psykiatrisk og barne- og ungdoms psykiatrisk poliklinikk også lokalisert på sykehuset.

Medisinsk avdeling

Medisinsk avdeling består av sengepost med 24 senger, poliklinikk, dialyseavdeling og dagbehandling. Intensiv avdeling har 5 senger som vi deler med kirurgisk avdeling.

Medisinske leger

Av sykehusets 61 leger jobber 24 ved medisinsk avdeling. Overlegestaben består av 9 spesialister som dekker seks medisinske gren: 4 kardiologer (1 i 100%, 2 i 50%, 1 PhD stipendiat med 50/50 klinikk og forskning), 1 lungelege (100%), 1 nyrelege (PhD stipendiat med 50/50 klinikk og forskning), 1 gastroenterolog (50%), 1 geriater (100 %) og 1 generell indremedisiner (100%). Det er til sammen 10 LIS1 stillinger ved sykehuset hvorav 5 er tilknyttet medisinsk og 5 kirurgisk avdeling. Endringer i spesialistutdanning bringer endringer også til oss – Kirkenes sykehus har til nå vært godkjent som gruppe 2 sykehus for indremedisin. Nå ser vi frem til å kunne tilby utdanningsløp i flere medisinske gren og i 2019 øker vi antall LIS2(3) stillinger fra 7 til 10. Vi er også stolte av å kunne bidra i utdanning av 5.-års medisinstudenter fra Universitetet i Tromsø som kommer til oss hver vår og høst.

Det holdes regelmessige AHLR øvelser og nylig er det anskaffet 3 avanserte treningsdukker for å sikre ferdighetstrening i forskjellige akutte medisinske situasjoner. Vi ser frem til å utvide tilbudet om simulatortrening til å omfavne også ekkokardiografi og andre prosedyrer.

> Ambulansefly og helikopter er nødvendige og svært vanlige transportmidler

Sengepost

På sengeposten er det en egen slagenhet og palliativ enhet, mens øvrige senger er useksjonerte. Arbeidet utføres av 2 arbeidsteam bestående av overlege, LIS2 og LIS1. Det holdes ukentlige tverrfaglige møter med fysioterapeut, ergoterapeut, klinisk ernæringsfysiolog og diabetessykepleier.

Poliklinikk

Det drives utstrakt poliklinisk virksomhet ved Kirkenes sykehus innenfor hjertesykdommer, lungesykdommer, fordøyelsessykdommer, nyresykdommer, diabetes, geriatri og revmatologi. I tillegg har vi ambulerende spesialister innen nevrologi, hudsykdommer samt pediatri.

Ved hjertepoliklinikken utføres konvensjonell transtorakal og transøsofageal ekkokardiografi samt pacemaker- og ICD-kontroller. I 2019 planlegges det oppstart av stress-ekkokardiografi og ergospirometri. Skopivirksomhet består av gastro- og koloskopier samt bronkoskopier. Dialyseavdeling har plass til 6 dialysemaskiner og er samlokalisert med dagbehandling der det gis cytostatika og biologisk behandling.

Sykehusets nefrolog, revmatolog og hudlege ambulerer til spesialistpoliklinikken i Vadsø, et populært tiltak som sparer en mengde pasienter for flere timers reisevei til og fra sykehuset. I Vadsø finnes det for øvrig dialysesatelitt med plass til 3 pasienter.

Arbeidsdagen

Dagen begynner med morgenmøte med gjennomgang av pasienter på intensiv avdeling samt pasienter innlagt det siste døgnet. Påfølgende daglig demonstrasjon av radiologiske undersøkelser er gullverdt for utdanning av LIS men like viktig er diskusjon av funnene og planlegging av videre tiltak. Etter røntgenmøtet sprer vi oss til våre arbeidsoppgaver for igjen å møtes til lunsj med internundervisning, faglige diskusjoner og ikke minst hyggelig prat med kolleger.

Vaktlaget består av LIS1 som om natten dekker både medisinske og kirurgiske pasienter, LIS2 som har mellomvakt og medisinsk overlege som har en generell medisinsk bakvakt.

Da statsminister Erna Solberg åpnet i fjor høst det nye Kirkenes sykehus, fortalte hun: «Et sykehus er ingenting uten de som jobber her og som bidrar til kvalitet hver dag. Jeg håper det nye sykehuset også blir en god arbeidsplass med plass til fagstolthet til beste for Øst-Finnmarks befolkning.» Vi etterstreber å skape et trygt, faglig sterkt miljø som sikrer den beste behandling til våre pasienter, den beste utdanning av våre LIS og studenter og det beste arbeidsmiljø for oss som jobber her.

Det er fint å sparke til jobb!

morgenmøte etterfulgt av daglig demonstrasjon av radiologiske undersøkelser

Kirkenes sykehus. Foto Bernt Nilsen

Noen av de medisinske legene

Nordlysjakt. Foto: Tuomas Aro

Fakta om Finland,

eller – En hilsen fra indremedisinsk vinterskole

Hva er 51 leger i spesialisering i indremedisin fra 21 land i 28 minusgrader 170 kilometer nord for polarsirkelen?

Marianne Ask Torvik, lege i spesialisering ved medisinsk avdeling, Nordlandssykehuset Bodø

Marianne Ask Torvik

Det er European School of Internal Medicine, ESIM, vinterutgaven 2019. La meg sparke i gang dette reisebrevet med historisk innføring: ESIM så dagens lys i 1998, som internasjonal sommerskole for leger i spesialisering i indremedisin. ESIMs moderskip er European Federation of Internal Medicine, EFIM, sammen med den yngre undergruppen Young Internists. Sommerskolen ble arrangert årlig i Alicante fram til 2005, og siden har den streifet rundt i Europa. Fra og med 2011 har vinterskolen vært en kjærkommen utvidelse. Skolens mål er 1) å tilby oppdatert medisinsk kunnskap og 2) sosial og kulturell utveksling. Over tusen blivende indremedisinere har så langt vært ESIM-elever. For andre året ble vinterskolen avholdt i Levi, et vintersportseldorado nord i Finland. Jeg og Jan Håpoldøy fra Haukeland universitetssjukehus var årets heldige deltakere fra Norge.

Å gjøre kloke valg

Skolen varte i én uke. Dagene var delt opp i forelesninger, gruppearbeid og kasuistikk-presentasjoner. Det ble også arrangert ultralydtrening og EKG-mesterskap. Forelesningene favnet bredt, med tema som porfyri, antikoagulasjon, glomerulonefritter, forgiftninger, non-invasiv ventilasjon, endokrine forkledninger og graviditet som spåkule for kvinnens framtidige helse. I gruppearbeidene var den røde tråden gjennom uken å gjøre kloke valg. Jamfør norske «Gjør kloke valg», fra internasjonale «Choosing wisely». Det handler i korte trekk om å unngå overdiagnostisering og overbehandling. Eller med andre ord, ikke å skade. Ikke skade pasienter, og i forlengelsen samfunnet, gjennom å bruke helseressurser fornuftig. EFIM har også sitt eget «Choosing wisely»-prosjekt, som samler evidens og formulerer anbefalinger for vanlige indremedisinske problemstillinger. Blodtransfusjon ved kronisk sykdom og CT caput i synkopeutredning er eksempler hvor måtehold var nøkkel-

Spania, Norge, Tyskland og Israel representert i finsk skiheis.

ordet. Det ble også satt fokus på det å gjøre feil som lege, og hvordan vi takler det. Deltakere og undervisere gikk veldig godt sammen, slik at det ble interessante diskusjoner både i mindre grupper og i plenum.

Likt og ulikt

Noe av det jeg satte mest pris på denne uken, var nettopp å snakke sammen om hvordan vi tenker og jobber. Den diagnostiske tankegangen deler vi, mens praktiske forhold fører til ulik håndtering. For eksempel pasientens betalingsevne. Selv om private helsetilbud og andel nordmenn med helseforsikring øker, er pasientens økonomi fortsatt en sjelden begrensning i vår kliniske hverdag. Vi har også god og relativt enkel tilgang til de fleste medisiner og diagnostiske prosedyrer. Kan det bidra til at vi sper på med litt for mye noen ganger? Arbeidsforhold var et annet naturlig tema for diskusjon. Også her har vi det relativt sett nokså greit Norge. Det håper jeg vi fortsetter å verne om - vi har jo erfart at arbeidsgiverforeningen Spekter ikke er fremmed for å prøve seg. Videre ble forskjeller i antibiotikaresistens tydelig i gruppearbeidene. Penicillin og Gentamycin er som kjent ikke spesielt gangbar mynt sørpå. Og for å avslutte dette avsnittet med det kanskje mest bekymringsverdige: At global oppvarming dessverre ikke er en kinesisk bløff (ja, Trump har sagt det), viser seg også på finske vinterskoler. Flere deltakere fra kontinentet kunne fortelle om møter med tradisjonelt tropiske sykdommer på flyttefot nordover.

Syklisk Cushings syndrom, og andre folkesykdommer

Skoledagene ble avsluttet med kasuistikker, én fra hvert deltakerland. Disse var spennende og varierte, og ble et daglig høydepunkt. Jan presenterte på Norges vegne en glimrende kasuistikk om folkesykdommen syklisk Cushings syndrom. De øvrige kasuistikkene handlet stort sett også om dagligdagse diagnoser. Uttømmende liste: Sinus histiocytose med massiv lymfadenopati (Rosai-Dorfmans syndrom). Easinofil fasciitt (Shulmanns syndrom). PSA-negativ nevroendokrin prostatakreft. Tre i én, eller et syndrom som ikke har fått navn enda: Kombinasjonen familiær middelhavsfeber, ankyloserende spondylitt og Bechets sykdom. Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom. Libman-Sacks endokarditt ved adenocarcinom av ukjent origo. Blyforgiftning. Fibromuskulær dysplasi. Kronisk tromboembolisk

Vi var heldige med været.

Jan i solnedgang.

EKG-mesterskap.

pulmonal hypertensjon. Capnocytophaga canimorsus-sepsis (kasuistikken var forbilledlig navngitt «The Lick of Death», pass deg for hunden din). Akutt på kronisk leversvikt med hepatitt E. Visceral leishmaniasis (jamfør global oppvarming). AA-amyloidose. Lupusnefritt. Granulomatøs polyangitt. Tubelointerstitiell nefritt og uveitt. Membranøs nefropati. Autoimmun hemolytisk anemi. Osteogenesis imperfecta, type 5. Multifaktoriell hyponatremi.

De tusen saunaers land

Faktisk fakta om Finland: I tillegg til 188 000 innsjøer og 75% skogdekke, er Finland hjem til omlag 2 millioner saunaer (kilde: Finnairs inflight-magasin). Det vil si én sauna per 2,75 innbyggere. Inflight-magasinet nevnte ikke karaoke, men allerede første kvelden stiftet vi bekjentskap med denne finske tradisjonen. Den virker å være både dyptpløyende og omgripende. Det sosiale programmet på vinterskolen var med andre ord av tradisjonell finsk karakter, med fokus på både sauna og karaoke. Det ble også tid til hundekjøring, nordlysjakt på snøscooter, fri dressur i alpinbakken og langrennsturer i skogen. Deltakere og undervisere bodde sammen på et hotell like ved skiløypene, og spiste alle måltider sammen. Uken ble avsluttet med festmiddag, som blant annet innebar et obligatorisk kulturelt innslag fra hvert deltakerland. Heldigvis for den mindre kunstnerisk begavede norske delegasjonen, var innslagene av lavtersklet og romslig type. Oppsummeringsvis ble fritiden i Levi fylt med mye latter, litt kuldeskader, men mest varme – både overført (som i vennskapelig) og bokstavelig (som i sauna). Vinterskolens lokale komité var også eksemplarisk rause og kreative. Leder Kim Pettersson-Fernholm introduserte oss for eksempel til Finlands store komponist Sibelius, ved å framføre hans opus 75 «Trees» på piano.

Et større fellesskap

Så hva er 51 leger i spesialisering i indremedisin fra 21 land i 28 minusgrader 170 kilometer nord for polarsirkelen? Det er et oppkomme av faglig inspirasjon og kollegial glede. Vinterskolen ble rett og slett en erfaring jeg er veldig glad for å ha med meg videre i min spesialisering. Det ble også en betimelig introduksjon til EFIM og Young Internists sitt arbeid. I tillegg til konferanser og skoler, finnes for eksempel program for klinisk utveksling for leger i spesialisering. Sjekk ut EFIM og Young Internists sine hjemmesider for mer informasjon - de er også på Facebook. Det samme er Norske yngre indremedisinere, følg dem der for jevnlige oppdateringer. Til slutt et hjertelig TAKK til Norsk indremedisinsk forening for denne muligheten. Jeg og Jan vil anbefale alle våre LIS-kollegaer å søke seg til ESIM!

> Det ble også tid til hundekjøring, nordlysjakt på snøscooter, fri dressur i alpinbakken og langrennsturer i skogen.

Reisestipend

Norsk Indremedisinsk Forening (NIF) lyser ut reisestipender til følgende indremedisinske konferanser:

Søknad om reisestipend til NIF skal innholde motivasjonsbrev, CV og kostnadsoverslag (registrering, reise og overnatting). Uttalelse fra veileder skal vedlegges for LIS. Deltagere som sender inn abstrakt blir prioritert.

Søknad sendes til v.sarna@hotmail.com.

ACP - Philadelphia, USA, 11.04.2019 - 13.4.2019 (+ forkurs)

https://annualmeeting.acponline.org/
Søknadsfrist utgått.

MIRCIM - Krakow, Polen, 9 - 11.5.2019

Dette er et McMaster-drevet kurs med en rekke topp forelesere fra Canada og andre land. www.mircim.eu.

ECIM - Lisboa, Portugal, 29.8 - 31.8.2019

ECIM konferansene arrangeres av European Federation for Internal Medicine og går på rundgang i Europa. Topp faglig nivå. http://www.efim.org/ecim2019/

Søkere oppfordres til å sende inn abstract. Kasuistikker aksepteres som abstract.
Søknadsfrist til NIF: 30.6.18

World Congress of Internal Medicine 2018

18-21. oktober 2018 ble World Congress of Internal Medicine avholdt i eksotiske Cape Town i Sør Afrika. Vi var fem deltagere fra Norge som reiste med stipend fra Norsk Indremedisinsk Forening. Kongressen var inspirerende og en fantastisk måte å tilegne seg ny kunnskap og knytte internasjonale kontakter. I forrige nummer av Indremedisineren gav vi en smakebit fra denne opplevelsen. I denne artikkelen følger flere detaljer.

Maren Glomsrød, LIS geriatrisk avdeling, UNN Tromsø. Julia Kubiak, LIS geriatrisk avdeling og forsker, UNN Tromsø. Helena Lauvrak, LIS hjertemedisinsk avdeling, Sykehuset Vestfold Tønsberg. Ishita Barua, LIS indremedisinsk avdeling og forsker, OUS Ullevål. Ieva Martinaityte, LIS geriatrisk avdeling, UNN Tromsø

Maren Glomsrød

Antibiotika anno 2018 – M. Basetti

Antallet dødsfall relatert til antibiotikaresistens ble estimert å være rundt 700.00 globalt i 2014. Dystre spådommer sier at dette tallet vil stige til 10 millioner i 2050, og flere vil da dø grunnet infeksjoner forårsaket av antibiotikaresistente mikrober enn kreftsykdom. De siste tiårene har det kommet få nye antibiotika på markedet og IDSA (Infectious Disease Society of America) startet dermed for noen år siden initiativet 10x'20 med mål om at det skulle utvikles 10 nye antibiotika innen 2020. Vi har nå fått 11 nye antibiotika, og M. Basetti trakk i dette foredraget frem de han anså som mest lovende, da med mål om å kunne redusere bruk av resistensdrivende antibiotika som karbapenemer, quinoloner og tredjegenerasjons cefalosporiner. Ceftolazane/tazobactam og Ceftazedime/avibactam er nye alternativer for behandling av komplisert UVI, intraabdominale infeksjoner og sykehuservervet pneumoni, og dekker blant annet P. Aeruginosa og ESBL. Cefiderocol er en spennende ny cefalosporin som binder jern, fraktes aktivt over celleveggen hos gram-negative bakterier og ser ut til å kunne behandle blant annet betalaktam- og karbapenemresistente mikrober. Tebipenem er første per orale karbapenem for behandling av blant annet ESBL.
Til tross for nye typer antibiotika står vi likevel igjen med færre behandlingsvalg ettersom problemet med resistens øker, særlig i behandlingen av gram-negative mikrober.

Bilde 1: Reisefølget samlet til en bedre middag.

Sepsis – M. Singer

Førsteforfatter av Sepsis 3.0 holdt et engasjerende foredrag vedørende status for sepsis guidelines. Dessverre er evidensen bak anbefalingene ofte nokså svake, og anbefalingene av høyest kvalitet går på ting vi ikke burde gjøre. I siste versjon har man fjernet enkelte råd, eksempelvis bruk av EGDT (early goal directed therapy), og lite nytt er tilført. M. Singer er kjent for å stille spørsmål ved veletablert og akseptert praksis, og også i dette foredraget tok han oss gjennom guidelines med et kritisk blikk. Eksempelvis stilte han spørsmål ved grunnlaget for å hevde at pasienter med mistenkt sepsis skal ha antibiotika innen 1 time, og viste til at Surviving Sepsis kampanjen i USA foreløpig har anbefalt å utsette implementeringen av Hour-1 bundle, hvor nødvendige prøver tas og bredspektret antibiotika, væske og eventuelt vasopressor startes innen en time fra triage. M. Singer understreket likevel viktigheten av rask vurdering og behandling av kritisk syke pasienter, inkludert rask oppstart av antibiotikabehandling ved mistanke om alvorlige infeksjonssykdommer.

Bilde 2: Maren Glomsrød, Ishita Barua og Helena Lauvrak på Kapp det godehåp

Væske og hemodynamikk – De Backer og Vincent

Pendelen svinger mellom en restriktiv og liberal tilnærming til væskebehandling. Det kan vært vanskelig å anslå hvor mye væske en pasient trenger, og risiko for overvæsking og skade er alltid til stede. Hovedbudskapet i forelesningene var at fokuset må vekk fra standard dosering av væske hos våre pasienter, eksempelvis ved sepsis. Vi bør til enhver tid spørre oss selv hvor vi befinner oss på Frank-Starlings kurve (sammenhengen mellom endediastolisk volum og slagvolum) og tilpasse behandlingen deretter. Har vi en tilstand hvor vevsperfusjon kan tenkes å bedres av væskebehandling? Hva ønsker vi å oppnå med væskebehandlingen? Bedres tilstanden og tolereres væsken? Bruk av væskestøt (250-500 ml krystalloid iv over 10-20 minutter) for å vurdere væskerespons ble anbefalt i tilfeller hvor man er usikker på om pasienten vil ha nytte av væskebehandling. Den kliniske vurderingen kan være utfordrende, særlig når det kommer til å redusere eller stoppe væskebehandling, og vi mangler fortsatt optimale hjelpemidler. Å være væskeresponsiv er ikke ensbetydende med å trenge væske, og ødem utelukker ikke hypovolemi da årsaken til ødem kan være endret kapillær permeabilitet, endret kolloidosmotisk trykk m.m. Ekko og dynamiske tester som endring i CVP (sentralt venetrykk), PPV (pulstrykkvariasjon) / SSV (slagvolumvariasjon)-ratio og 'Passive leg raising-test' anbefales, men ingen test alene gir et sikkert svar.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – P. Gines

Cirrhose var nummer 6 på listen over dødsårsak i utviklede land i 2013. Forekomsten av NAFLD øker og prevalensen i Europa er nå estimert å nærme seg 25%. Tilstanden er reversibel i tidligere faser, men dessverre oppdages de fleste tilfellene først når pasienten utvikler dekompensert levercirrhose eller hepatocellulært carcinom (HCC). NAFLD kan progrediere til levercirrhose med assosierte komplikasjoner, gir økt risiko for HCC, er assosiert med kardiovaskulær mortalitet, øker i prevalens og er nå den vanligste årsak til levertransplantasjon i USA. Sykdommen er vanskelig å oppdage i tidlig fase da pasientene oftest ikke har symptomer og har normale blodprøver. Gines etterlyste at man undersøker muligheten for screening av befolkningen for å finne tidligere faser av NAFLD, forslagsvis med Fibroscan. Prosjektet Liverscreen undersøker nå 3000 pasienter i 3 europeiske land, og neste kohort planlegges å inkludere 40.000 pasienter.

What's hot; nephrology – R. Solomon

R. Solomon og V. Hood trakk i dette foredraget frem det de mente var fire hete potetene innen nyremedisin. Ved bruk av SGLT2-hemmere ser man et initialt fall i GFR som observert ved oppstart ACE-hemmere, men på sikt gunstig effekt på progresjon av nyresvikt hos pasienter med diabetes. Studier som ser på nytte hos ikke-diabetikere med kronisk nyresykdom og hypertensjon er på vei. RenalGuard ble videre trukket frem som lovende i forebygging av kontrastnefropati. Høy urinflow under prosedyrer med kontrastbelastning oppnås ved å gi diuretika, avvente oppstart av prosedyre til diuresen er 300 ml/t og underveis erstatte målt væsketap med NaCl for å unngå hypovolemi. Høy urinflow ser ut til å beskytte nyrene, men mekanismen er ukjent. Furosemid stress test kan brukes for å avdekke tidlig fase av akutt nyresvikt. Avslutningsvis ble det snakket om nye eksperimentelle teknikker for sanntidsmåling (real-time measurement) av GFR (mGFR) ved bruk av fluorescerende stoffer, og betydningen dette vil kunne ha i vår kliniske hverdag.

What's hot; pulmonology – J. Kolbe

En fersk studie (Bateman) sammenliknet fast daglig dose budesonid med behovsdosering av budesonid og formoterol hos pasienter med mild astma. Denne viser ingen forskjell i hyppighet av forverringer mellom de to gruppene, men symptomkontroll var noe dårligere i gruppen som mottok behovsmedikasjon. I en studie som så på langtidsutsiktene til normotensive pasienter med akutt lungeemboli med radiologiske tegn til høyre ventrikkel dysfunkjson og forhøyet troponin (submassiv LE) ved oppfølging etter 38 uker (PEITHO trial), så man ingen økt overlevelse hos pasienter som fikk trombolyse versus placebo. Man så heller ingen signifikant forskjell i dyspné i etterkant. Det ble bemerket at hele 30%

> Asymptomatisk bakterieuri er vanlig hos eldre... Studier tyder på at vi alt for ofte behandler positive kulturer som er tatt

av pasientene opplevde vedvarende subjektiv anstrengelsesdyspnø etter en submassiv lungeemboli.

Infeksjoner og vaksinasjoner hos eldre – E. Shoul og C. Feldman
Pneumonier og andre luftveisinfeksjoner er de vanligste infeksjonene hos eldre i USA, men har heldigvis falt fra 4. til 8. vanligste dødsårsak i USA siden 80-tallet. Vaksiner er mindre effektive hos eldre grunnet "immunosenescence", men både pneumokokk- og influensavaksine har vist effekt og anbefales. Basert på WHO sine råd anbefales det at minst 70% av befolkningen bør være korrekt vaksinert; så her har vi fortsatt en jobb i gjøre i Norge hvor dekningen i 2008 var 50%. Det er etablert at enkelte vaksiner har bevist effekt hos eldre, mens andre har usikker effekt. Feldman anbefaler bruk av vaksinasjonsskjema laget av CDC (Centers for Disease Control and Prevention) som har en egen fane for de over 65 år.

Herpes Zoster er ifølge Shoul undervurdert hos eldre. Risiko for Zoster-relaterte nevralgier tidobles hos pasienter over 80 år sammenlignet med hos tyveåringer og smertene resulterer ofte i dårlig søvn, depresjon og isolasjon. Zoster-vaksinen ble sterkt anbefalt.

C. Difficile infeksjoner øker globalt; det registreres flere alvorlige tilfeller og økt mortalitet. Drivere for dette er økt bakterievirulens, misbruk av antibiotika og multimorbiditet. Makrolidet Fidaksomicin ble løftet frem. Så langt er det ikke sett noen resistens, det fungerer lokalt og endrer ikke normalfloraen. Fekal transplantasjon er en alternativ behandling som bør vurderes. Det finns ikke gode nok data for å anbefale probiotika, da disse kun er vist å ha meget beskjeden effekt.

UVI hos eldre – T. Korman
Blæren har tilnærmet et sterilt miljø, men i normalfloraen finner vi noen virus og bakterier som vi enda vet lite om. Dysuri er et sensitivt, men uspesifikk symptom på UVI. Asymptomatisk bakterieuri er vanlig hos eldre, særlig hos damer. På urinstiks er kombinasjonen positive leukocytter og nitritt det mest spesifikke funnet. At lukt ikke er et tegn på UVI vektlegges. Mikroskopi og urinkultur er fortsatt gullstandard og E. coli er patogen i 2/3 kompliserte og ukompliserte UVIer.

Studier tyder på at vi alt for ofte behandler positive kulturer som er tatt. Et laboratorium i Canada har sluttet å rapportere ut svar på urinkultur automatisk. Rekvirenten får en melding om at de fleste urindyrkninger som er positiv skyldes asymptomatisk bakterieruri og at hvis man virkelig mistenker UVI må man kontakte laboratoriet for svar. Man så i studien av nesten ingen leger tok kontakt, antallet antibiotikakurer falt dramatisk uten at uønskede hendelser i form av pyelonefritt eller urospeis økte.

Jernmangelanemi ved hjertesvikt – P. Wessel
Omtrent 37 % av alle pasienter med systolisk hjertesvikt (HFrEF; heart failure with reduced ejaction fraction) er anemiske. Årsaken til anemien er som regel multifaktoriell og kan blant annet skyldes nyresvikt, kakeksi, kronisk inflammasjon, behandling med ACE-hemmere, jernmangel med mer. Anemi hos hjertesviktpasienter er en uavhengig risikofaktor for mortalitet og morbiditet, slik at det er viktig å identifisere og behandle. Han foreslår at man måler serumferritin og transferrinmetning hos alle hjertesviktpasienter i NYHA-klasse II til IV. Ved jernmangel, definert som serum-ferritin < 100 mcg/L eller transferrinmetning < 20 %, bør pasienten behandles med intravenøst jerntilskudd, uavhengig om det foreligger anemi eller ikke.

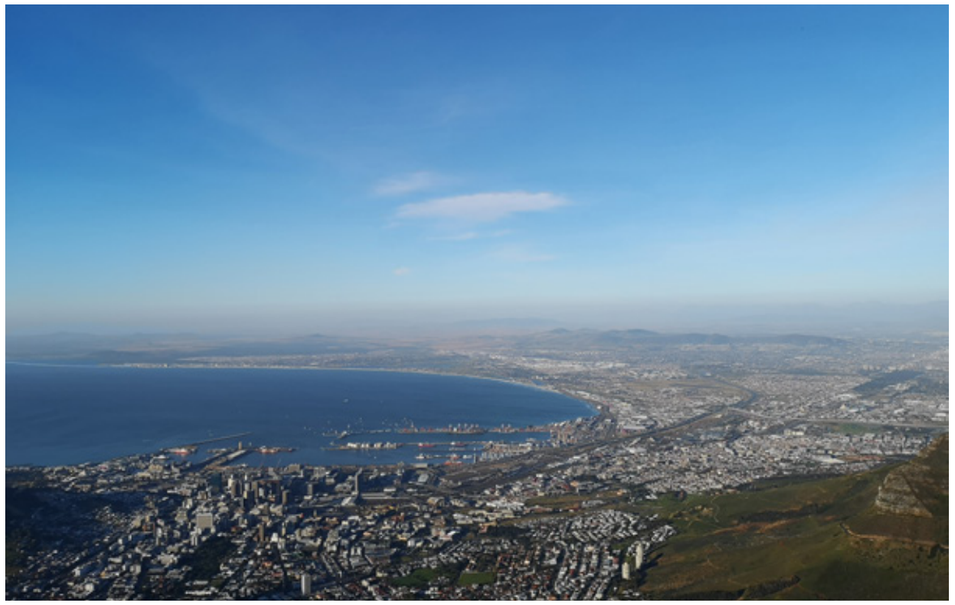
Hjertesviktbehandling anno 2018 – T. McDonagh
For pasienter med hjertesvikt med redusert venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon HFrEF har ACE-hemmere, betablokker og mineralkortikoid-reseptorantagonister klasse IA-anbefalning. Angiotensin II-reseptorblokkere (ARB) skal kun brukes hos pasienter som ikke tolererer ACE-hemmer, vanligvis på grunn av tørrhoste. ARNI (ARB + neprilysinhemmer) har foreløpig klasse IB-anbefaling, og er forbeholdt pasienter som fortsatt har symptomer til tross for optimal konvensjonell medikamentell hjertesviktbehandling. Ivabradin, som senker hjertefrekvensen ved hemming av If -kanalen i sinusknuten, nevnes som et mulig tilleggsmedikament hos pasienter med LVEF < 35 % og hjertefrekvens > 70/min, til tross for maksimal tolererbar dose betablokker. Hva gjelder pasienter med HFmrEF og HFpEF, det vil si pasienter med LVEF på henholdsvis 40-49 % og > 50 %, er behandlingen fortsatt primært symptomatisk med diuretika, samt at man i tillegg må ha fokus på å behandle utløsende årsak, slik som koronarsykdom og hypertensjon. McDonagh poengterer også viktigheten av å behandle komorbiditet hos hjertesviktpasienter, slik som jernmangel (jf. Forrige avsnitt) og diabetes. Når det gjelder behandling av type II-diabetes hos hjertesviktpasienter, er det fortsatt metformin som er førstevalget. Studier av pasienter med diabetes med kjent kardiovaskulær sykdom, har vist redusert kardiovaskulær dødlighet og færre hjertesviktrelaterte innleggelser og dødsfall ved bruk av SGLT2-hemmer. Til slutt nevner McDonagh at organiseringen av hjertesviktbehandling bør være tverrfaglig og inkludere blant annet kardiologer og hjertesviktsykepleiere.

Stabil anigna – C. Rosendroff
På kongressens tredje dag snakket Rosendorff om behandlingen av stabil koronarsykdom, hvor et av hovedpoengene var at optimal medikamentell behandling (OMT) har like god effekt som PCI + OMT på både symptomer og mortalitet ved stabil, ukomplisert angina pectoris. PCI kan imidlertid ha symptomatisk effekt ved intraktabel angina. Han understreker også viktigheten av aggressiv behandling av risikofaktorer.

Biologisk astma behandling – P. O'Byrne
Under forelesningsblokken om astma etterlyste man en mer individualisert og skreddersydd behandling basert på patogenese. Det er viktig å skille mellom allergisk, eosinofil og Th2- assosiert astma, eller typer som overlapper hverandre. Det ble også nevnt at KOLS med eosinofili i sputum kan svare på samme behandling som eosinofil astma. Ca 5% av pasienter med astma får hyppige tilbakefall til tross for optimal behandling. Type 2 astma (Th2- og ILC2-cellemediert) utgjør halvparten av dem. Det finnes nå fem biologiske midler for behandling av alvorlig type 2 astma. Omalizumab for allergisk astma, og de fire andre forbeholdt behandling av eosinofil astma. Mepolizumab og reslizumab er indisert kun for selekterte pasienter med eosinofil astma. De andre to midlene, benralizumab og dupilumab, førte til 50% risikoreduksjon for astmaforverringer. Dessverre finnes det foreløpig ingen dokumentert biologisk behandling for ikke-type 2 alvorlig astma.

Bronkial termoplasi – A. Esmail
Utover biologisk behandling ble det presentert en alternativ behandling for astma, såkalt bronkial termoplasti. Dette innebærer tre behandlinger hver 3. uke, hvor man innfører et kateter gjennom et bronkoskop og dilaterer bronkier ved å applisere sirkulær varme. Den eneste rapporterte komplikasjon til prosedyren så langt er prosedyre-relatert astmaforverring, noe som forekommer hos ca 5%. Gunstig effekt etter termoplasti med mindre eksaserbasjoner og færre sykehusinnleggelser er rapportert å vare opp til 5 år, og behandlingen er nå godkjent som behandlingsmetode internasjonalt. Mekanismen bak effekten er fortsatt ukjent. Prosedyren er kostbar, og det ble foreslått nøye utvelgelse av pasienter. Eksempelvis kvalifiserer man i i Sør Afrika til slik behandling med alvorlig astma og FEV1 under 50%.

Folkeopplysning om divertikulose – A. Sharara
Gastroenterolog A. Sharara fra American University of Beirut holdt et innlegg om vanlige misoppfatninger rundt divertikulose. Divertikler er den vanligste lesjonen man kan finne ved coloskopi, og det er estimert at rundt 15-30% av befolkningen i den vestlige verden vil utvikle divertikulose innen 50-årsalderen, og 60-70% innen 80-årsalderen, med lokalisasjon på venstre side av tykktarmen. Prevalensen er langt lavere i Afrika og Asia hvor tallet ligger på 4-5% av befolkningen, og hvor høyre side av tykktarmen er affisert i hovedsak, spesielt hos asiater. Sharara trakk frem alkohol som mulig risikofaktor og noe av forklaringen til forskjellene i forekomst blant folk i Vesten og i Afrika/Asia. Divertikler utvikler seg i deler av tykktarmslimhinnen med stort trykk jmf. Laplaces lov. Kosthold, BMI, fysisk aktivitet og avføringsmønster var ikke forbundet med divertikulose. Høyt fiberinntak reduserte ikke prevalensen av divertikulose og obstipasjon var ingen risikofaktor. Forskningen Sharara viste til tyder på at det kanskje er behov for faglige oppdateringer i retningslinjer rundt divertikuloseanbefalinger.



Bilde 3: Cape Town sett fra Table Mountain

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

posten
DISTRIBUERT AV POSTEN NORGE
NORGE P.P. PORTO BETALT

OLYMPUS

100 YEARS

OLYMPUS ESG-300

Real Power - Just got smart.

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

Argon Plasma Probe

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

www.olympus.eu/ESG300

Argon Plasma probe

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