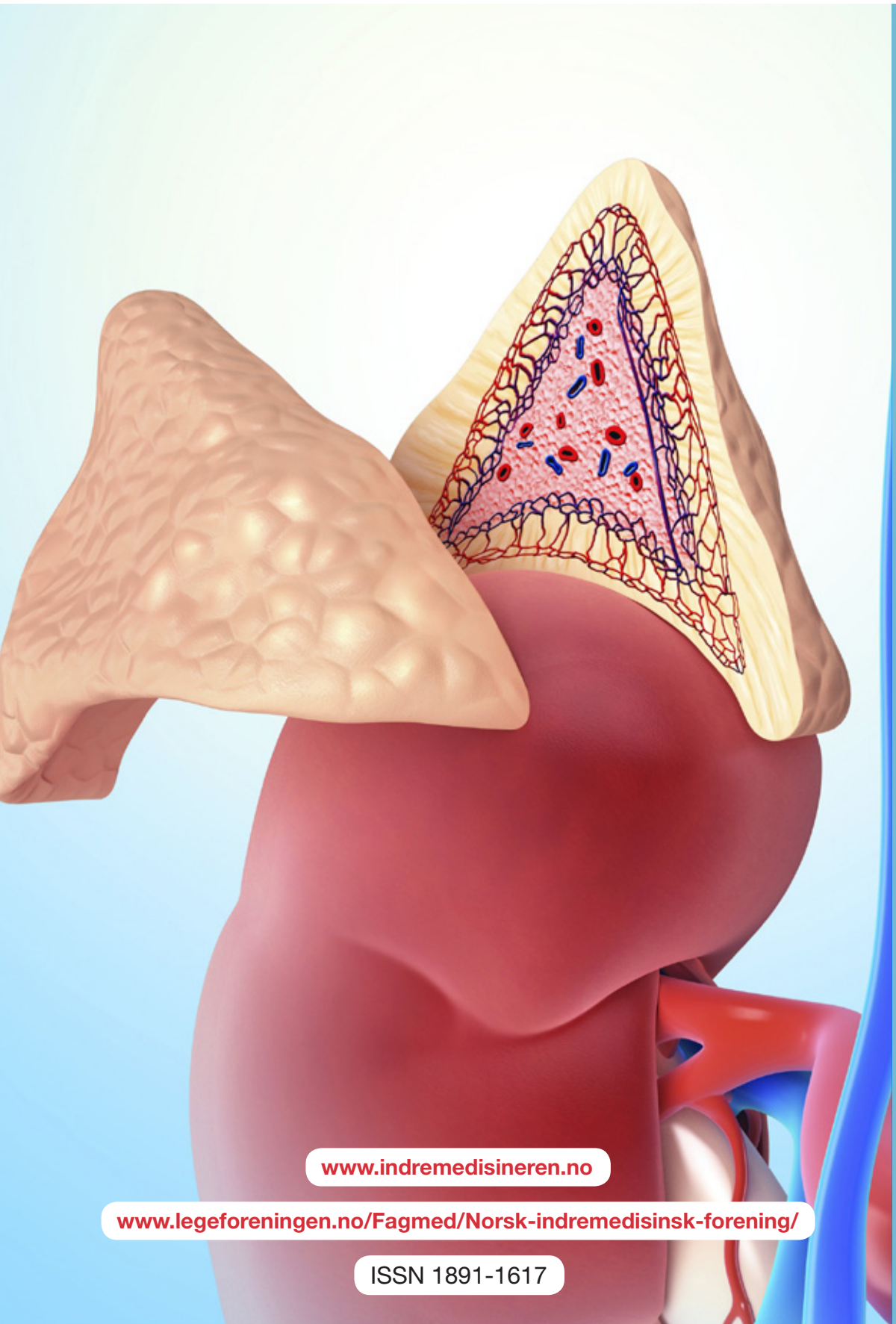
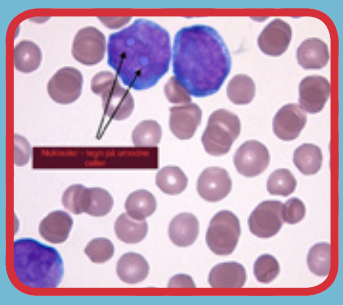
IM 10 ÅR

Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 2 • 2019





Hematologi i akuttmottaket
s. 14

Behandling etter hjerteinfarkt
s. 26

Rapport fra Den åttende norske kongressen i geriatri
s. 38

Vårmøte og kurs for leger i spesialisering i indremedisin
s. 42

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

OLYMPUS
Your Vision, Our Future

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

Indremedisineren

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

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

Knut Lundin
OUS Rikshospitalet

Elisabeth K. Vesterbekkmo
St. Olavs Hospital

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 3 500 eks
Utfallende trykk 210 x 297 + 5 mm
Bladformat 210 x 297 mm = A4

Utgivelsesplan

	Forfatterfrister	Bestillingsfrist/ Materiellfrist annonsører	Levering Posten
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:

Binyreinsidentalom med autonom kortisolsekresjon- skal vi bry oss? 10
Hematologi i akuttmottaket 14
Eliminasjon av hepatitt C innen 2023! 18
Nefrosklerose – ny innsikt i gammel diagnose 22
Medikamentell behandling og livsstilsråd etter hjerteinfarkt 26

Indremedisineren 10 år:

Indremedisin på Bærum Sykehus 34

Foreningsnytt

Rapport fra Den åttende norske kongressen i geriatri 38
Vårmøte og kurs for leger i spesialisering i indremedisin 42
Norsk Indremedisinsk Forening i Europa 44
American College of Physicians congress 2019 46
Hjerteforskningsprisen til Torbjørn Omland 49

Vi retter en stor takk til alle bidragsytere i Indremedisineren nr. 2!

Kjære kolleger!

Skiftende værlag og kulde påvirker sykdomsbilde. Norsk sommervarme er oftest godt for kroppen. En annen sak er færre sengeplasser og overfylte poster når sommerferier skal avvikles. Enkelte steder innlegges også mange sommerturister på sykehusavdelingene.

Nok en utgave av Indremedisineren er ferdigstilt, og vi håper dere finner verdi i bladet. Sommerstid kan mye roe seg faglig, mens andre sommeraktiviteter fort kan komme konkurrerende. Vi håper bladets form og innhold er attraktivt nok i en slik sammenheng.

Som vanlig har mange bidratt i dette nummer. Det er 5 interessante og gode fagartikler (se egen omtale). Vi får en kort presentasjon av medisinsk avdeling på Bærum sykehus. Deler av NIF sitt bidrag i den europeiske indremedisinske organisasjonen EFIM omtales. Vi har fått et reisebrev fra ACP, den amerikanske indremedisinske kongressen. Norske yngre indremedisinere avholdt nylig vårkurs med faglig innhold og aktiviteter, der rapport følger.

Nytt for dette nummer er et nærere samarbeid med Norsk geriatrisk forening (NGF) ved Marius Myrstad og Guri Hagberg, som vil representere geriatrien i Indremedisineren fremover. Samarbeidet starter med en rapport fra Den åttende norske kongress i geriatri. Det er imponerende å se hva som rører seg i de enkelte fagområder. En tanke med samarbeidet er at NGF med egne dedikerte sider kan gi viktig informasjon til indremedisinere i Norge om hva som skjer innen geriatrien. Det er et «stort» fagområde, mange indremedisinske pasienter er eldre, og faget spenner over et vidt indremedisinsk område, med mye interessant innhold for alle. Forhåpentlig har vi et gjensidig nytteforhold i dette, og ikke minst tilstrekkelig motivasjon og evner gode nok til å utvikle samarbeidet i mange år fremover. Takk til leder Kåre Birkeland i dette. Vi er såvidt i samtaler om en form for samarbeid også med et par andre indremedisinske fagmedisinske foreninger. Og vi er tilsvarende åpne for de andre.

Vi vil minne om at alle fagartiklene legges ut på nett og ligger åpent og søkbart tilgjengelig på nettadressen www.indremedisineren.no. Ekstra morsomt er det å få treff på artikler fra Indremedisineren i forbindelse med egne faglige søk. Arkivet er ordnet etter de enkelte utgaver, og via fanevalg kan dere finne artikler fra hvert av fagområdene. Det er muligheter å utvikle nettsiden videre.

Det har denne gangen vært ekstra godt å kjenne medarbeiderskapet i redaksjonen. Jeg retter med det en stor takk til Ole Kristian Furulund, Vikas Sarna og Maya Bass, som sammen med Ragnar Madsen i Cox, har tatt så store tak at også dette nummer fremstår som det gjør.

Riktig god sommer!

På vegne av redaksjonen

Vennlig hilsen
Stephen Hewitt
Redaktør

Den vanskelige kommunikasjonen

Vi kommuniserer i et omfang som aldri tidligere i historien. Ikke minst via elektroniske medier som epost og sms, og gjennom sosiale medier som Facebook, Twitter, Instagram osv. Men vi strever med kommunikasjonen i helsevesenet. Jeg tenker ikke først og fremst på den vanskelige samtalen og kommunikasjon mellom lege og pasient, selv om det også er høyt på agendaen. Jeg kommer tilbake til det.

Hovedpoenget i denne lederen er den vanskelige kommunikasjonen mellom helsearbeidere om pasienten. Både mellom behandlere i ulike sykehus og mellom sykehusleger og fastleger. Mens mange av oss benytter elektronisk kommunikasjon til å løse både nødvendige og mer lystbetingede oppgaver på fritiden, møter vi sterke hindringer når vi skal kommunisere elektronisk om våre pasienter.

Kommunikasjon er kanskje særlig viktig for oss indremedisinere. Vi behandler ofte pasienter med mange sykdommer. På et morgenmøte nylig tok en kollega opp en sammensatt og vanskelig problemstilling hos en av våre pasienter, som for lengst var skrevet ut til hjemmet og ble behandlet ved hjemmesykehuset. Min kollega hadde dagen før fått telefon fra behandlende lege på hjemmesykehuset om pasienten. Men problemstillingene var så komplekse og sammensatte at han ba om at problemstillingene ble presentert skriftlig, slik at han kunne konsultere kollegiet og bruke nødvendig tid for å finne fram i vår journal på pasienten. Slike helseopplysninger skal ikke sendes via epost. Vanlig postgang til og fra vårt sykehus kan ta en uke. Tenk om man lettvint og sikkert kunne kommunisere om denne pasienten elektronisk? Ikke et urimelig ønske i 2019? Gjerne med lyd og bilde direkte, begge parter med innsyn simultant i pasientens journal på de to sykehusene? Utveksle resultater av laboratorieundersøkelser, diskutere biopsisvar, røntgenundersøkelser?

Ved utskrivelse fra sykehus får fastlegen nå som oftest epikrisen elektronisk til sin journal. Men når pasienten kommer til sin fastlege, og hun gjerne ville spørre sykehuslegen hva han egentlig mente, eller skulle hatt litt flere opplysninger fra sykehusjournalen, blir det vanskelig. Må vi i nær fremtid sette av tid til elektronisk kommunikasjon mellom behandlere? Og mange pasienter fortviler over at vi ikke kan kommunisere med dem lovlig via epost eller tilsvarende. Direktoratet for e-helse har lenge arbeidet med at pasienten skal få elektronisk tilgang hjemmefra til egne laboratoriedata fra sykehusene. Det kommer nok til å skje i løpet av et år. Men får fastlegen tilgang til de samme data?

Det er klart at disse problemene vil løses og at vi vil få helt andre kommunikasjonsmuligheter mellom leger på ulike lokalisasjoner i fremtiden. Men det har allerede tatt for lang tid, uten at jeg har sett tegn til at gode løsninger er rett rundt hjørnet.

Jeg sitter i et utvalg som i disse dager legger siste hånd på et forslag om nye felles læringsmål for medisinerutdanningene i Norge. Vi har forsøkt å beskrive hva samfunnet kan forvente at den nyutdannende legen har av kunnskaper, ferdigheter og generell kompetanse. Vi har valgt å beskrive dette i syv hovedpunkter som «legens syv roller». En av disse rollene handler om legen som kommunikator. Her heter det: «Kandidaten har inngående kunnskap om relasjonsbygging og kommunikasjon som grunnlag for å forstå og håndtere situasjoner med pasienter, pårørende og samarbeidspartnere»

Undervisning i kommunikasjon i medisinstudiet er allerede betydelig styrket på de fleste fakultetene i vårt land, blant annet ved bruk av skuespillere i undervisningen. Fremtidens leger skal forhåpentligvis bli enda bedre til å kommunisere – både med pasientene, kollegene og andre samarbeidspartnere.

I et av de andre læringsmålene utvalget beskriver heter det: «Kandidaten har digital kompetanse og kan bistå i utviklingen av og bruke egnet teknologi både på individ og systemnivå»

Så får vi håpe at fremtidens leger generelt og indremedisinerne spesielt både tilegner seg nødvendige ferdigheter i kommunikasjon og får tilgang til ny teknologi som letter effektiv kommunikasjon med moderne digital teknologi i arbeidssituasjonen. Minst like lett og effektivt som de fleste i dag gjør hjemmefra.

Kåre Birkeland,
Leder Norsk
indremedisinsk forening (NIF)

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

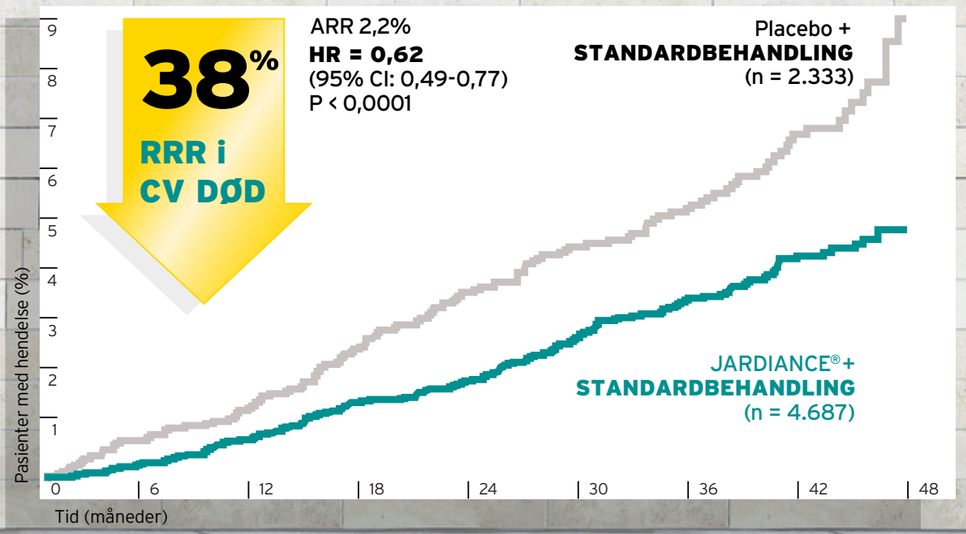
Hos pasienter med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær (CV) sykdom*, på toppen av standardbehandling

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), ketoacidose og Fourniers gangren (meget sjelden).

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

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]

Jardiance, 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. *Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren):* En sjelden men alvorlig og potensielt livstruende infeksjon, er rapportert hos pasienter som bruker SGLT2-hemmere. Urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Pasienten bør rådes til å oppsøke lege umiddelbart ved smerter, ømhet, erytem eller hevelse i genital- eller perinealområdet, fulgt av feber eller sykdomsfølelse. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør preparatet seponeres og behandling iverksettes umiddelbart (inkl. antibiotika og kirurgisk behandling). *Amputasjon av underekstremiteter:* Økt forekomst av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette utgjør en klasseeffekt. For å redusere risikoen skal pasienten veiledes om rutinemessig forebyggende fotpleie. *Hjertesvikt:* Begrenset erfaring ved hjertesvikt NYHA klasse I-II, og ingen erfaring ved NYHA klasse III-IV. *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. Inneholder 23 mg natrium pr. tablett, dvs. praktisk talt natriumfritt. Pasienten bør informeres om risiko for hypoglykemi, spesielt ved bruk sammen med sulfonylurea eller insulin.

Interaksjoner: Empagliflozin kan øke diuretisk effekt av tiazid og loopdiuretika, og kan øke risiko for dehydrering og hypotensjon. Samtidig bruk med insulin eller insulinstimulerende legemidler, som sulfonylurea, kan øke risikoen for hypoglykemi, og lavere dose av insulin eller insulinstimulerende legemiddel kan være nødvendig. In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. Empagliflozin er substrat for P-gp, BCRP, opptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Effekt av UGT-induksjon på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig bruk med ligen 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. Infeksiøse: Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren).

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:* Ihf. 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 (SGLT2). 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:* Vdss ca. 73,8 liter. *Halveringstid:* Beregnet tilsynelatende terminal eliminasjons t1/2 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 glukuronid-konjugatene 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 blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale.
Refusjonskoder: ICPC kode T90: Diabetes type 2.
ICD kode E11: Diabetes mellitus type 2.
Vilkår: 232 Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Sist endret: 25.02.2019
Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 14.02.2019

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

jardiance.no / synjardy.no / glyxambi.no

Boehringer Ingelheim

JAR190204

Indremedisinsk Høstmøte 2019

Hver eneste vår og sommer gleder Høstmøtekomiteen seg til høsten! For det er nå vi møtes, diskuterer, planlegger, inviterer...

Vi har de siste årene satt sammen et program hvor vi har annen hvert år alternert mellom innlegg om akuttmedisinske tilstander og et tema-møte. Noen av dere husker forhåpentligvis temadager som "Feber av ukjent årsak", "Metabolsk syndrom", "Glimt fra norsk indremedisinsk historie". I tillegg har vi hatt spennende foredrag under fanen "Nytt fra fagspesialitetene", hvor fagmiljøene er blitt invitert til å dele med oss andre spennende forskningsresultater, nye behandlingsmetoder eller nye utredningsmetoder som er spesifikke for fagfeltet.

I år har vi tenkt å bryte denne strukturen, og er i gang med å sette sammen et program som inneholder innlegg om både tradisjonelle indremedisinske temaer, men også om tilstander som vi indremedisinere møter i hverdagen, men som vi må samarbeide med andre fagspesialister for å utrede og behandle adekvat. Som eksempler kan vi nevne "Dermatologiske manifestasjoner ved indremedisinske tilstander", "Underernæring og re-ernæringssyndrom", "Synkope utredning".

LIS legene vil kunne ha mulighet til å "krysse av" for en del av de læringsmålene i spesialistutdanningen, ved at flere av innleggene har anvisning til et bestemt læringsmål (f. eks FIM-024, FIM-026, FIM-034).

Vi skal også høre om FIM-141 og FIM-119 m.m. For dere som ikke kommer til å finne ut hva disse kodene representerer, kan vi avsløre at programmet med full tekst vil bli publisert i neste nummer av Indremedisineren!

Hold av torsdag 17. og fredag 18. oktober (uke 42). Vi møtes på gode gamle Hotell Bristol i Oslo, som vanlig.

Velkommen!

Vennlig hilsen
Høstmøtekomiteen

Omtale av fagartiklene

I dette nummeret av Indremedisineren har vi 5 fagartikler fra henholdsvis endokrinologi, hematologi, infeksjonsmedisin/fordøyelsessykdommer, nyremedisin og hjertemedisin, og mange viktige fagområder av indremedisin er dermed dekket, i tråd med vår intensjon for Indremedisineren.

I lys av det økende antall CT-undersøkelser som foretas, påvises flere tilfeldige funn som skaper behov for nærmere diagnostisk avklaring. I den første fagartikkelen tar overlege, PhD *Grethe Åstrøm Ueland* ved Haukeland Universitetssykehus for seg dette og gjør rede for symptomer og funn, diagnostikk og behandling av ***binyreincidentalom med autonom kortisolsekresjon***. Bl.a påpekes at en økt forekomst av hjerte- og karsykdom kan være forbundet med tilstanden, at testene har begrenset spesifisitet og sensitivitet, og at behandling er omdiskutert med manglende kunnskapsgrunnlag.

I den andre fagartikkelen fokuserer overlege *Hege Frøen* på flere alvorlige tilstander innen ***hematologi i akuttmottaket,*** som man kan møte på som vakthavende lege. Kasustikker på slike tilstander gjennomgås med typiske symptomer, funn og blodprøverresultater, differensialdiagnostiske vurderinger, utredning og behandling. Særlig for vakthavende leger i akuttmottaket, er dette nyttig å lese.

I Indremedisineren nr. 4 2014, pekte stipendiat Håvard Midgard og overlege Olav Dalgård på at en viktig barriere for hepatitt C-problemet i Norge, var høye priser på de nye medikamentene mot sykdommen - men at en nullvisjon for hepatitt C var innen rekkevidde. I denne tredje fagartikkel omtaler *Håvard Midgard* og *Elin Hoff* at svært effektive legemidler mot hepatitt C er blitt tilgjengelig for alle, og at målet nå er ***eliminasjon av hepatitt C*** som folkehelseproblem i Norge ***innen 2023***. Det vil i så fall være et gledelig og viktig resultat for de syke i Norge. Viktig er også at lavere pris gir flere i verden tilgang til disse medisinene!

I den fjerde fagartikkelen gjennomgår overlege *Marius Altern Øvrehus* kliniske kriterier, mulige sykdomsmekanismer og behandling av den vanlige tilstanden ***nefrosklerose.*** I artikkelen påpekes bl.a. at det fortsatt er stor diskusjon rundt definisjon, utbredelse og årsaker til tilstanden, og at det ikke finnes noen spesifikk behandling for den. I sitt doktogradsarbeid har han også vist at individer med nefrosklerose har endringer innen flere metabolske områder, som forstyrrelser i blodtrykksregulering, åreforkalkning, arrdannelse/fibrose og oksidativt stress.

Innen indremedisin har de fleste et forhold til hjerteinfarkt. Prognosen har blitt bedre over tid. I den siste fagartikkelen gjennomgår overlege *Erik Øie,* ***medikamentell behandling og livsstilsråd etter hjerteinfarkt***. Han tar for seg ulike temaer i tilknytning til sykdommen som har vært i endring de siste årene, som retningslinjer for liggetid på sykehus, sykemelding, flyreise og førerkort, samt den medikamentelle behandlingen med blodplatehemmere, trippel antitrombotisk behandling, lipidsenking, betablokkere, mineralkortikoidreseptorantagonister og omega-3-fettsyrer. I tillegg til medikamentbehandling, gjennomgås viktige livsstilsråd som røykeslutt (!), begrensning av alkoholinntak, kost og vektkontroll, samt trening og hjerterehabilitering. Artikkelen anbefales lest av alle!

Til sist, vil redaksjonen nok en gang takke artikkelforfatterne for gode fagartikler!

Med vennlig hilsen
redaksjonen ved Ole Kristian H. Furulund

Binyreinsidentalom med autonom kortisolsekresjon – skal vi bry oss?

Autonom kortisolsekresjon skyldes overproduksjon av kortisol fra binyrer med tumor eller hyperplasi. Tilstanden foreligger hos 5 - 30% av pasienter med binyreinsidentalom, og er ofte preget av lavgradig hyperkortisolisme uten klassiske symptomer og funn på Cushings syndrom. Pasienter med autonom kortisolsekresjon kan ha en eller flere komponenter av det metabolske syndrom, og trolig derfor økt kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Grete Åstrøm Ueland, overlege dr. med, Endokrinologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus.

Grete Åstrøm Ueland

Innledning

Tilfeldig funn av tumor eller hyperplasi i binyren (binyreinsidentalom) er vanlig med den utstrakte bruken av CT og MR i helsevesenet. Opptil 5 % av befolkningen har slike binyreinsidentalom. Prevalensen er høyere hos eldre og hos pasienter med hypertensjon, diabetes type 2 og overvekt [1, 2]. I 10-15% av tilfellene er binyreincidentaomene bilaterale [3]. De fleste binyretumorer er godartede, men binyrebarkkreft og metastaser må utelukkes [2]. CT binyrer uten kontrast er den beste modaliteten for å skille mellom benigne og maligne lesjoner. Viktige kriterier for å ekskludere malignitet er tumorstørrelse under 4 cm, tumortetthet under 10-20 hounsfield enheter og rask relativ eller absolutt utvasking av kontrast ved kontrastforsterket CT [4].

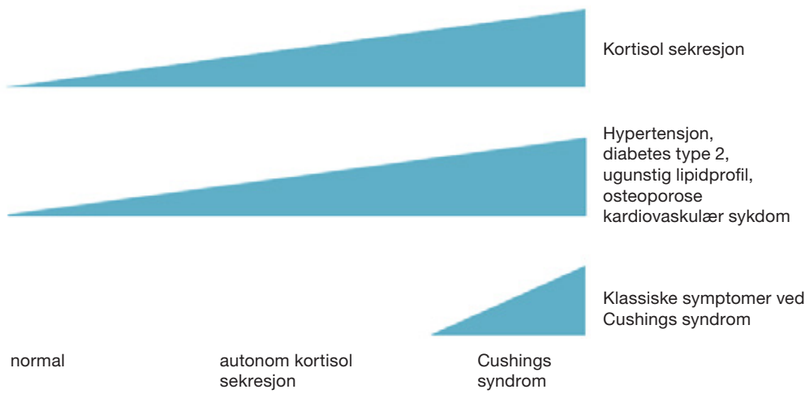
De fleste binyreinsidentalomene produserer ikke biologisk aktive steroider. Studier viser imidlertid at ca. 1 % produserer aldosteron, omlag 3 % er feokromocytom, og 5-30 % har varierende grad av kortisoloverproduksjon [5, 6]. Kortisoloverproduksjon er vanligere ved bilaterale binyretumorer/ hyperplasi enn ved unilaterale [8]. Når kortisoloverproduksjonen forårsakes av binyreadenom eller hyperplasi kalles tilstanden autonom kortisolsekresjon (AKS) [4].

Symptomer og funn

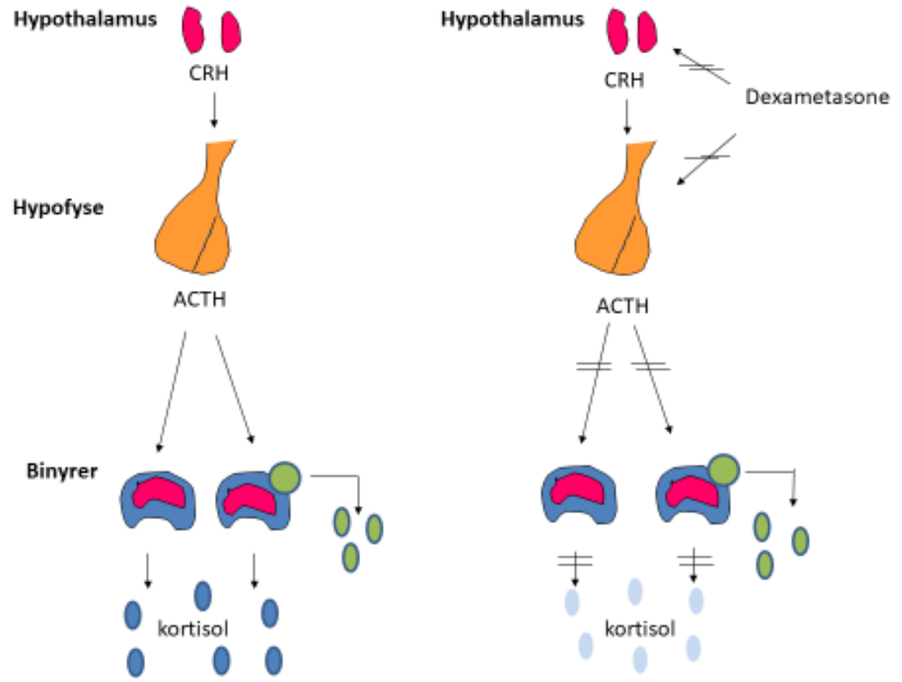
Pasienter med AKS har et varierende symptombilde fra å være helt asymptomatiske til å ha fulminant Cushings syndrom (Figur 1). Lavgradig hyperkortisolisme er assosiert med det metabolske syndrom. Flere studier har vist økt prevalens av både diabetes mellitus type 2 [5, 6] og hypertensjon [5, 9], overvekt og hyperkolesterolemi [5, 9, 10]. Den ugunstige metabolske profilen fører til økt risiko for både kardiovaskulære hendelser [5, 9, 11] og økt kardiovaskulær mortalitet [11, 12]. I tillegg har AKS negativ påvirkning på beinhelse med høyere prevalens av osteoporose og brudd sammenliknet med bakgrunnsbefolkningen [13]. Svært få pasienter med AKS utvikler fulminant Cushings syndrom[4].

Diagnostikk

AKS defineres ofte som en kombinasjon av lav plasma-ACTH i en morgenprøve (<2.5 pmol/L), og inadekvat suppresjon av kortisol etter kort deksametason suppresjonstest (DST). Kortisol mellom 50 og 140 nmol/L etter DST kalles «mulig ACS», og kortisol over 140 nmol/L



Figur 1. Økende kortisolsekresjon er assosiert med komponenter av det metabolske syndrom. Kun ved riktig høye kortisolkonsentrasjoner finner man klassiske symptom og tegn på fulminant Cushings syndrom.



Figur 2. Produksjon av kortisol fra binyrebarken stimuleres vanligvis av CRH fra hypothalamus, og ACTH fra hypofysen. Ved tilstrekkelig kortisol tilstede undertrykkes denne stimuleringen. Når man inntar dexametason vil kroppen oppleve å ha tilstrekkelig kortisol, og produksjonen av CRH og ACTH undertrykkes. Et adenom i binyren med autonom kortisolsekresjon er imidlertid uavhengig av denne overordnede kontrollen, og hemmes ikke av dexametason. Figur av Bjørn G. Nedrebø, modifisert og gjengitt med tillatelse.

kalles ACS [4]. Figur 2 demonstrerer deksametasons virkning på den kortikotrope akse, med tilstedeværelse av en tumor i binyren som produserer for mye kortisol. DST har lav diagnostisk spesifisitet (80%) og gir dermed mange falskt positive prøvesvar. Lav biotilgjengelighet av deksametason (pga. dårlig absorbsjon eller rask omsetning) og bruk av østrogener (p-piller) er de viktigste feilkildene, og medfører fare for overdiagnostisering av AKS. Lav biotilgjengelighet kan utelukkes ved samtidig måling av deksametason og kortisol under DST [14]. Tilbud om dexamethasonmåling er tilgjengelig ved Hormonlaboratoriet, Haukeland Universitetssykehus i Bergen, og vil snart bli det også ved Hormonlaboratoriet på Aker, Oslo Universitetssykehus.

Også ACTH-analysen er beheftet med usikkerhet. Analytisk kryssreaktivitet og interferens kan lede til at man måler falsk forhøyet verdi og dermed overser pasienter med lav/ supprimert ACTH. Dette kan føre til underdiagnostikk av AKS [15, 16].

Spyttkortisol tatt om kvelden er mye brukt i diagnostikken av fulminant Cushings syndrom. Testen er imidlertid ikke godt validert for AKS og inngår ikke i den anbefalte utredningsalgoritmen for binyreinsidentalom [4]. Døgnurinmåling av kortisolsekresjon, som er ansett som gullstandard for diagnostikk av fulminant Cushings syndrom, er for lite sensitiv til å identifisere pasienter med AKS [17].

I fremtiden vil nok steroid profilering (simultan måling av mange forløpere og nedbrytningsprodukt i kortisolsyntesen) i blod og urin, samt genetiske analyser bli et viktig tilskudd til utredningen.

Behandling:

Den mest hensiktsmessige behandlingen av pasienter med AKS er fremdeles under debatt. Flere mindre studier har vist bedring i metabolske parametre ved adrenalektomi sammenliknet med konservativ behandling av de komorbide tilstandene [18-21]. Medikamentell behandling som hemmer kortisolsekresjonen er lite utprøvd ved AKS. Erfaring fra fulminant Cushings syndrom er at det kan være vanskelig å titrere og monitorere slik behandling og at faren for bivirkninger er stor.

Dessverre er kunnskapsgrunnlaget vårt dårlig for hva som er best behandling av AKS. De fleste studier er retrospektive eller tverrsnittundersøkelser med ulike definisjoner av AKS, ulike endepunkter og kort oppfølgingstid. Kun en randomisert kontrollert studie er publisert [20].

> Den ugunstige metabolske profilen fører til økt risiko for både kardiovaskulære hendelser og økt kardiovaskulær mortalitet. I tillegg har AKS negativ påvirkning på beinhelse med høyere prevalens av osteoporose og brudd

Denne fulgte 23 opererte og 22 konservativt behandlede pasienter med binyreinsidentalom og AKS over 7 år. Studien fant bedret metabolsk profil i den opererte gruppen. Prospektive kontrollerte studier med lang tids oppfølging og harde endepunkt (kardiovaskulære hendelser, død) mangler fremdeles. Europeiske retningslinjer anbefaler individuell håndtering av pasienter med AKS basert på grad av metabolske komplikasjoner, generell kardiovaskulær risikoprofil og pasientens ønsker [4].

Valg av kirurgisk behandling er spesielt utfordrende ved bilaterale forandringer. Hos slike pasienter er det vanskelig å avgjøre hvilken binyre som skal fjernes. Noen sentre opererer den binyren med størst tumor og hevder at suksessraten er god [22]. Andre forsøker å kun fjerne tumorvev på begge sider samtidig som en forsøker å bevare normalt binyrevev [23]. Av og til kan bilateral adrenalektomi være aktuelt, men da hovedsakelig ved fulminant Cushings syndrom.

Studier av primær hyperaldosteronisme har lært oss at foci for hormonell overproduksjon i binyrene kan være mikroskopiske, og dermed ikke synlig ved CT og MR. Binyrevenekateterisering anses derfor som gullstandard for å skille mellom bilateral og unilateral overproduksjon [24]. Ved AKS har inntil nylig binyrevenkateterisering kun vært brukt i en liten studie og enkelte kasuistiske rapporter [25]. Binyrescintigrafi (kolesterolscintigrafi) er en alternativ metode brukt for å skille mellom uni- og bilateral overproduksjon av kortisol. Metoden har begrenset tilgjengelighet, og det er ikke klare kriterier for tolkning av resultatene [26, 27]. Vår forskningsgruppe har nylig vist at binyrevenekateterisering er en nyttig undersøkelse ved AKS for å avgjøre om kortisolsekresjonen er uni- eller bilateral [28]. Både binyrevenekatetersiering og binyrescintigrafi ved AKS er tilgjengelig ved Haukeland Universitetssykehus.

Konklusjon

AKS er hyppig forekommende hos pasienter med binyreincidentalom og er assosiert med metabolske komplikasjoner som hypertensjon, diabetes mellitus type 2, overvekt, ugunstig kolesterolprofil og osteoporose. Pasientene har økt risiko for kardiovaskulær sykdom og død i forhold til bakgrunnsbefolkningen. Diagnostikken er vanskelig da de tilgjengelige testene har utilstrekkelig sensitivitet og/eller spesifisitet. Behandlingen er omdiskutert med manglende kunnskapsgrunnlag. Inntil kunnskapsgrunnlaget blir bedre er det rimelig å vurdere adrenalektomi ved signifikant metabolsk byrde og om pasienten selv ønsker slik behandling. Diagnostikk med tanke på om kortisolsekresjonen er uni- eller bilateral bør vurderes før en eventuell adrenalektomi.

Referanser

1. Barzon, L., et al., *Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas.* Eur J Endocrinol, 2003. **149**(4): p. 273-85.
2. Mantero, F., et al., *A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(2): p. 637-44.
3. Barzon, L., et al., *Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates.* J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(1): p. 55-62.
4. Fassnacht, M., et al., *Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors.* Eur J Endocrinol, 2016. **175**(2): p. G1-G34.
5. Morelli, V., et al., *Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study.* J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(3): p. 827-34.
6. Terzolo, M., A. Pia, and G. Reimondo, *Subclinical Cushing's syndrome: definition and management.* Clin Endocrinol (Oxf), 2012. **76**(1): p. 12-8.
7. Vassiliadi, D.A. and S. Tsagarakis, *Endocrine incidentalomas--challenges imposed by incidentally discovered lesions.* Nat Rev Endocrinol, 2011. **7**(11): p. 668-80.
8. Vassiliadi, D.A., et al., *High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management.* Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **74**(4): p. 438-44.
9. Di Dalmazi, G., et al., *Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study.* Eur J Endocrinol, 2012. **166**(4): p. 669-77.
10. Terzolo, M., et al., *Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome?* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(3): p. 998-1003.
11. Di Dalmazi, G., et al., *Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2**(5): p. 396-405.
12. Debono, M., et al., *Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas.* J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(12): p. 4462-70.
13. Chiodini, I., et al., *Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(9): p. 3207-14.
14. Ueland, G.A., et al., *Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test.* Eur J Endocrinol, 2017. **176**(6): p. 705-713.
15. Yener, S., et al., *Interference in ACTH immunoassay negatively impacts the management of subclinical hypercortisolism.* Endocrine, 2017. **56**(2): p. 308-316.
16. Pecori Giraldi, F., et al., *Assessment of ACTH assay variability: a multicenter study.* Eur J Endocrinol, 2011. **164**(4): p. 505-12.
17. Nieman, L.K., et al., *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(5): p. 1526-40.
18. Chiodini, I., et al., *Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(6): p. 2736-45.
19. Iacobone, M., et al., *Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome.* Surgery, 2012. **152**(6): p. 991-7.
20. Toniato, A., et al., *Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study.* Ann Surg, 2009. **249**(3): p. 388-91.
21. Tsuiki, M., et al., *Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome.* Endocr J, 2008. **55**(4): p. 737-45.
22. Debillon, E., et al., *Unilateral Adrenalectomy as a First-Line Treatment of Cushing's Syndrome in Patients With Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(12): p. 4417-24.
23. Kageyama, Y., et al., *A case of ACTH-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia successfully treated by subtotal resection of the adrenal glands: four-year follow-up.* Endocr J, 2002. **49**(2): p. 227-9.
24. Funder, J.W., et al., *The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(5): p. 1889-916.
25. Young, W.F., Jr., et al., *The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses.* World J Surg, 2008. **32**(5): p. 856-62.
26. Katabami, T., et al., *Contralateral adrenal suppression on adrenocortical scintigraphy provides good evidence showing subclinical cortisol overproduction from unilateral adenomas.* Endocr J, 2016. **63**(12): p. 1123-1132.
27. Papierska, L., et al., *Adrenal (131)I-6beta-iodomethylnorcholesterol scintigraphy in choosing the side for adrenalectomy in bilateral adrenal tumors with subclinical hypercortisolemia.* Abdom Imaging, 2015. **40**(7): p. 2453-60.
28. Ueland, G.A., et al., *Adrenal venous sampling for assessment of autonomous cortisol secretion.* J Clin Endocrinol Metab, 2018.

Geriatrisk høstmøte 16. oktober 2019 – hold av datoen!

Historiens tredje utgave av Geriatrisk høstmøte arrangeres i Oslo 16.oktober. De to foregående utgavene har vært godt besøkt og også årets møte har et godt og spennende program som bør være interessant for mange. Høstmøtet gir tellende kurstimer for leger i spesialisering i indremedisin, geriatri og nevrologi!

Under høstens møte vil det bli en egen sesjon om intensivbehandling av geriatriske pasienter og geriaterens rolle i denne delen av akuttmedisinen. Geir Selbæk, som nylig ble tilsatt som professor i geriatri ved Universitetet i Oslo og professor i nevrologi Torgeir Fladby vil forelese om utredning og behandling av demens, og professor Sverre Kjeldsen og professor Anette Hylen Ranhoff vil i fellesskap diskutere blodtrykkssenkende behandling hos eldre. Andre sentrale emner under høstens møte blir legemiddelbehandling hos eldre og førerkortvurderinger. Dette vil du ikke gå glipp av!

Geriatrisk høstmøte arrangeres av Kvalitetsutvalget i Norsk Forening for Geriatri, i samarbeid med foreningens styre. Høstmøtet arrangeres ved Thon Conference i Universitetsgata i Oslo, lett tilgjengelig for tilreisende med fly og tog, og dagen før Indremedisinsk høstmøte. Møtet gir 6 tellende kurstimer for spesialitetene indremedisin, geriatri, nevrologi, og alders- og sykehjemsmedisin. Informasjon om påmelding kommer i neste nummer av Indremedisineren og på nettsiden til Norsk Forening for Geriatri – følg med!

Påmelding til geriatrisk høstmøte er åpnet, og går via denne linken: https://butikk.aldringoghelse.no/host-2019/geriatrisk-hostmote-16.okt-2019

Hematologi i akuttmottaket

Utfall i hematologiske parametre finnes ofte hos pasienter som kommer til sykehus med akutte symptomer. I denne artikkelen fokuseres det på noen av de mest vanlige og alvorlige tilstandene man kan komme ut for i vaktsituasjonen. Artikkelen er basert på internundervisning som holdes på medisinsk avdeling Bærum Sykehus.

Hege Frøen, seksjonsoverlege hematologi, Bærum Sykehus, Vestre Viken HF.

Hege Frøen

Innledning

Det hematopoietiske systemet inkluderer benmargen, lever, milt, lymfeknuter og thymus. Det foregår en enorm omsetning av celler i dette systemet: De røde blodcellene kan sirkulere i 120 dager, blodplatene i 7 dager og granulocyttene i bare 7 timer (1). De ulike cellelinjene deler på plassen i benmargen der nesten all hematopoiese foregår hos voksne. Ved rask økning av en cellelinje som ved for eksempel akutt leukemi, vil normale celler fortrenges, slik at det utvikler seg trombocytopeni og anemi (2). Mistanken om at det foreligger en primær benmargssykdom er derfor større hvis det foreligger utfall i flere cellelinjer enn om det foreligger utfall i kun en linje.

1. Pasient med leukocytose eller leukopeni og anemi/ trombocytopeni

Kasuistikk: Kvinne, 74 år, frisk fra tidligere. Innlagt med få dagers sykehistorie med slapphet og ustøhet ved gange. Hun hadde merket spontane blåmerker og blodige blemmer i munnen de forutgående dager. En uke tidligere hadde hun vært i god form og drevet med hagearbeid. Blodprøver: Hb 7,9 g/dL (11,7 – 15,3), leukocytter 305 x 10^9/L (3,5-11,0), differensialtelling ikke mulig, trombocytter 14 x 10^9/L (145-390). Mikroskopi av blodutstryk viste store, umodne celler forenlig med blaster (figur 1).

Diagnose: Akutt myelogen leukemi.

Differensialdiagnostiske vurderinger:

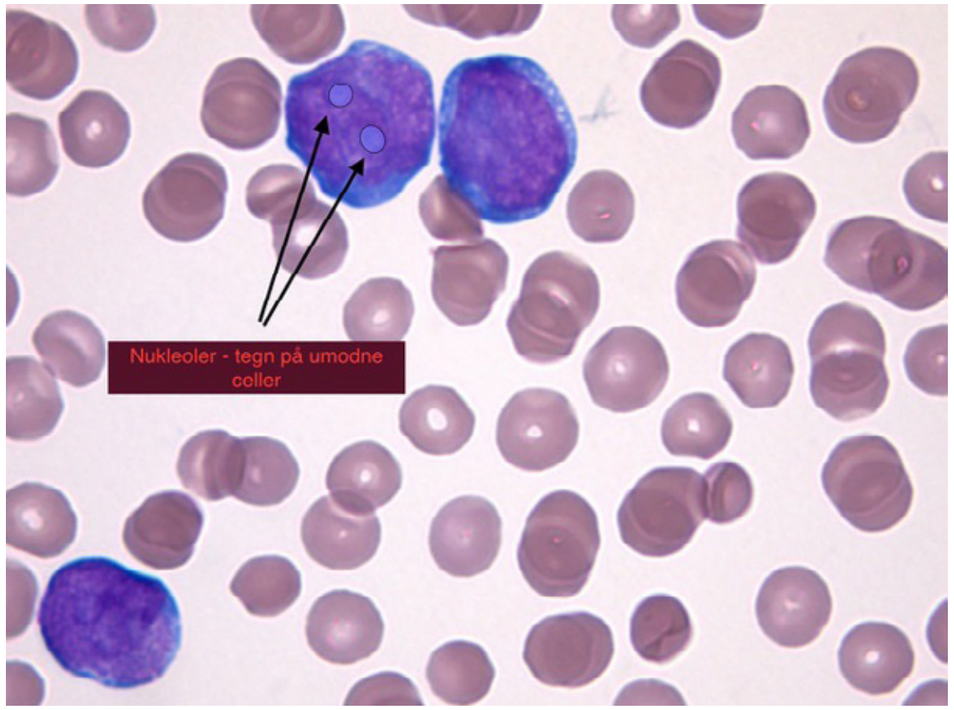
Leukocytter (LPK) med differensialtelling er en av de vanligste blodprøvene som blir bestilt i akuttmottak. Imidlertid har måling av LPK både lav sensitivitet og spesifisitet, og det kan foreligge alvorlig blodsykdom med både normale, høye og lave verdier. Mange ufarlige tilstander og fysiologiske prosesser gir leukocytose, særlig granulocytose. Granulocyttene lagres i «storage pools» som er mye større enn den sirkulerende populasjonen og i en «marginal pool» som er adherent til karveggen. Disse populasjonene kan raskt mobiliseres til sirkulasjonen ved behov, og kan gi en rask og kraftig leukocytose, også ved ikke sykelige prosesser som for eksempel kraftig trening (3).

Ved akutt leukemi kan det foreligge leukocytose eller leukopeni. I sistnevnte tilfelle kan benmargen være full av leukemiceller, men disse blir ikke sendt ut i sirkulasjonen. Høye eller lave hvite blodlegemer sammen med trombocytopeni og anemi gir mistanke om benmargsoppfyllende prosess. Når man vurderer et blodutstryk gjør man et forsøk på å visualisere den patologiske cellelinjen direkte. Man vil kunne avgjøre om populasjonen er reaktiv eller klonal, og om den er moden (kronisk leukemi) eller umoden (akutt leukemi).

Akutt myelogen leukemi (AML) er en klonal sykdom som gir uhemmet proliferasjon av hematopoietiske celler i benmarg, blod og av og til ekstramedullært. Konsekvensen er alvorlig immunsvikt og ofte systemisk inflammatorisk respons. Det diagnostiseres rundt 150 tilfeller av akutt myelogen leukemi i Norge i året, og dette er den vanligste formen for akutt leukemi hos voksne. AML har ofte et raskt forløp, og ubehandlet er sykdommen alltid dødelig. Symptomene er oftest relatert til cytopenier. Sykehistorien er ofte kort (1-8 uker), med allmensymptomer, blødninger og feber. Affeksjon av gingiva og hud forekommer, mens smerter i skjelettet er sjelden (4). Antall leukocytter kan variere fra lave til svært høye. Leukocytter over ca. 100 10E9/L oppfattes som en øyeblikkelig hjelp situasjon pga. risiko for leukostase. Symptomene er bl.a. dyspnoe, nevrologiske forstyrrelser og organsymptomer forenlig med vaskulær okklusjon slik som f.eks priapisme eller myokardinfarkt. DIC (disseminert intravaskulær koagulasjon) ses særlig ved akutt promyelocyttleukemi (APL). APL utgjør ca 5% av alle akutte leukemier, og har særlig høy dødelighet forårsaket av blødninger tidlig i forløpet, men meget god prognose hvis man kommer i gang med behandling på et tidlig stadium.

Utredning/behandling

Ved mistanke om akutt leukemi skal utredning startes umiddelbart og oppstart av behandling må skje så raskt som mulig. Utredningen består av taking av blod- og benmargsutstryk/biopsi, blodprøver med tanke på cytopenier, infeksjon, tumorlyse og DIC. Ved anemi og alvorlig trombocytopeni er det indikasjon for transfusjon, og pasienter med symptomer eller tegn på infeksjon behandles med bredspektret antibiotika intravenøst. Tumorlyse forebygges eller behandles med intravenøs væske og allopurinol. Symptomer og tegn på APL er hud- og slimhinneblødninger, trombocytopeni, økt d-dimer og lav fibrinogen. Behandlingen er rask oppstart med all-trans retinsyre (Vesanoid) på mistanke, transfusjon av trombocytter og fibrinogen ved lave verdier og overflytting til spesialisert hematologisk avdeling (5).



Figur 1: I blodutstryk ses 3 blaster. Disse kjennetegnes av glatt, ukondensert kjernekromatin, de har ofte tydelig nukleol (markert i en av cellene), og en sparsom basofil cytoplasmabrem. Foto: Mette Ekfelt Johansen/Hege Frøen.

2. Pasient med et eller flere av symptomene: Skjelettsmerter, anemi, nyresvikt og hyperkalsemi

Kasuistikk: Tidligere frisk mann på 62 år innkommer med sterke smerter i thoracalcolumna og slapphet. Blodprøver viser Hb 10,2g/dL (11,7-15,3), leukocytter 5,6 x 10^9/L (3,5 – 11,0), normale hvite med differensialtelling, trombocytter 305 x 10^9/L (145-390), normal kalsium og nyrefunksjon.

Differensialdiagnostiske vurderinger:

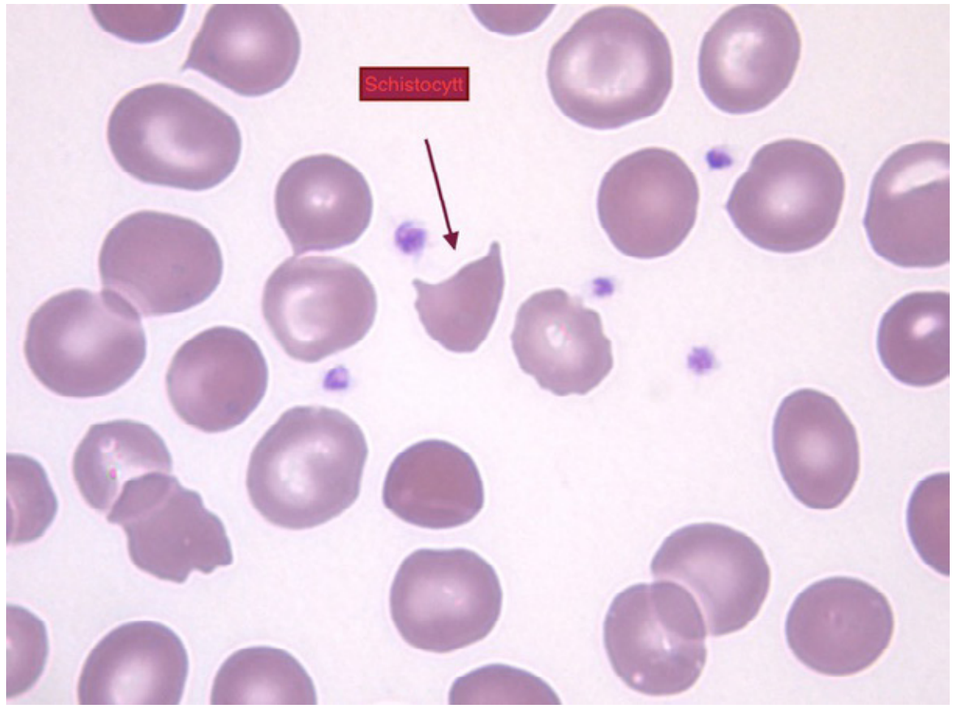
Kombinasjonen av sterke smerter i skjelettet og anemi gjør myelomatose til en aktuell differensialdiagnose. Det ble tatt serum protein elektroforese som viste en M-komponent IgA kappa på 18 gram/liter, benmargsprøve viste plasmacelleneoplasi, og CT av skjelettet viste multiple osteolytiske lesjoner. Diagnose: Myelomatose med to CRAB-kriterier: Skjelettsykdom og anemi. CRAB er en forkortelse for fire ulike sykdomsmanifestasjoner som hver for seg gir behandlingsindikasjon: Hyperkalsemi, nyresvikt, anemi og osteolytiske lesjoner.

Diskusjon

Myelomatose er en B-cellemalignitet der akkumulasjon av maligne immunoglobulinproduserende plasmaceller gir aktivering av osteoklaster og nedregulering av osteoblaster med bendestruksjon og smertefulle frakturer som resultat. Selv om det har kommet flere nye medikamenter de siste årene, er sykdommen fremdeles ikke kurabel og preges av tilbakefall som kommer med stadig kortere mellomrom. En studie viste at 73% av pasientene med myelomatose hadde anemi ved diagnosetidspunktet, 58% skjelettsmerter, 48% forhøyet kreatinin og 28% hyperkalsemi (6). I 2017 ble det diagnostisert 435 nye tilfeller av myelomatose i Norge (7).

Utredning og behandling

Serum protein elektroforese og frie lette kjeder tas for å påvise monoklonal komponent. Eventuelle CRAB-manifestasjoner påvises ved blodprøver og CT av skjelettet, og det tas benmargsbiopsi og utstryk for å kvantitere antall plasmaceller. Initial behandling er væske og zoledronsyre ved hyperkalsemi, væskebehandling ved nyresvikt, smertelindring, antibiotika ved infeksjon og transfusjon ved alvorlig anemi. Oppstart av behandling må skje så raskt som mulig etter at diagnosen er stilt. Behandlingsvalg avhenger av pasientens alder og allmenntilstand. Pasienter opp til 70 år i rimelig god form tilbys høydosebehandling med melfalan etterfulgt av reinfusjon av autologe stamceller. Disse er på forhånd høstet fra blodet til pasienten ved cytaferese og frosset ned. En aferesemaskin separerer ut de cellene man ønsker å høste, og sender de andre tilbake til sirkulasjonen. For å mobilisere stamceller over i blodet behandles pasienten med cellegift, og deretter gis benmargsstimulerende behandling med G-CSF (Granulocytt kolonistimulerende faktor) i noen dager.



Figur 2: Blodutstryk med schistocytter/hjelmceller. Disse dannes ved mekanisk fragmentering av røde blodlegemer pga fibrintråder i blodbanen forårsaket av trombotisk mikroangiopati. Schistocytter har typisk to spisse ender og bærer preg av å være «kuttet over». Foto Mette Ekfelt Johansen/Hege Frøen.

3. Pasient med hemolytisk anemi og trombocytopeni

Kasuistikk: Kvinne på 19 år, tidligere frisk. Slapp og sliten de siste ukene. Ikke infeksjon, diare eller smerter, men hadde bemerket brunlig urin. Ved innkomst var Hb 4,5 g/dL. Det var upåfallende klinisk status, spesielt ikke purpura eller petecchier. Blodprøver for øvrig: Trombocytter 25 x 10^9/L (145-390). Bilirubin og laktat dehydrogenase (LD) var forhøyet, haptoglobin var ikke detekterbar og nyrefunksjonen var normal. Blodutstryk viste ca 5% schistocytter («hjelmceller») (se figur 2).

Diagnose: Akvirert trombotisk trombocytopen purpura (TTP).

Diskusjon

Akvirert TTP er en sjelden, livstruende trombotisk mikroangiopati karakterisert ved mekanisk intravaskulær fragmentering av røde blodlegemer, okklusjon av små kar og trombocytopeni pga. forbruk. Det kan tilkomme ulik grad av organskade som nyresvikt og nevrologiske symptomer. Tilstanden skyldes antistoffer mot ADAMTS13 – et enzym som bryter ned von Willebrand faktor til mindre fragmenter. Det finnes flere andre årsaker til trombotisk mikroangiopati bl.a. Shiga-toxin og komplement-dysregulering, og tilstanden kan være sekundær til graviditet, kreft og medikamenter. Diagnosen stilles ved funn av hemolytisk anemi, trombocytopeni og schistocytter i blodutstryk. Hos den typiske pasienten utgjør schistocytter over 1% av erytrocyttene. Plasmautskiftning startes umiddelbart på mistanke. Dette fjerner antistoffet og tilfører ADAMTS13 enzym. Uten rask behandling er mortaliteten høy. Før oppstart tas blodprøve til utredning med bl.a. ADAMTS13 aktivitet, men svaret kommer oftest for sent til å bidra til diagnostisk avklaring før behandling må starte (8).

4. Pasient med alvorlig anemi

Kasuistikk: 60 år gammel mann med flere måneders symptomer med slapphet og nedsatt allmenntilstand. Klaget over prikking i fingre og tær og følte seg deprimert. Blodprøver: Hb 6,4 g/dL (12 – 16), MCV 108 fL (82-98), retikulocytter 10 10^9/L (10-90), LD 900 U/L (115-255), haptoglobin nedsatt. Vitamin B12 82 pmol/L (180-670), metylmaleonsyre (MMA): Forhøyet over 0,75. Påvist antistoffer mot intrinsic faktor.

Diagnose: Mangel på vitamin B12 pga perniciøs anemi.

Diskusjon

Vitamin B12 er essensiell for DNA-syntesen i alle celler. Mangel på vitaminet kan derfor gi symptomer fra alle organsystemer, men den umiddelbare virkningen er størst i vev med rask celledeling, slik som i beinmargen og tarmslimhinnen. De nevrologiske symptomene som skyldes demyelinisering er de mest alvorlige. Klinisk ses bl.a. gulfarget hud, petecchier, infeksjonstendens, sårhet i munnen, parestesier og ataxi. Pasienten kan presentere seg med grav anemi. I blodprøvene finnes typisk makrocytær anemi (høy MCV) uten kompensasjon (lave eller normale retikulocytter) og høy LD som gjenspeiler at erytropoiesen er ineffektiv. I tillegg kan man se trombocytopeni og leukopeni.
I blodutstryk kan man se store, ovale erytrocytter (makro-ovalocytter) og hypersegmenterte granulocytter (9).

Tabell 1. Inndeling av anemi etter MCV og oversikt over aktuelle diagnoser.

MCV lav	MCV normal	MCV høy
Jernmangel Thalassemi Sekundær anemi ved kronisk sykdom (ofte normocytær)	Akutt blodtap Sekundær anemi ved kronisk sykdom (infeksjon, inflammasjon, kreft) Kronisk nyresvikt Hemolytisk anemi uten høye retikulocytter Benmargssvikt Endokrin sykdom - hypotyreose	B12-mangel Folatmangel Leversykdom Myelodysplastisk syndrom Alkoholmisbruk Retikulocytose (fysiologisk) **Medikamenter:** Hydroxyurea, metotrexat, Imurel

Pasienter som har utviklet anemi over tid kan klage over brystsmerter, nedsatt treningskapasitet, dyspnoe, svakhet, fatigue og svimmelhet.

Det finnes flere måter å kategorisere en anemi på. Man bør vurdere om det foreligger nedsatt produksjon (lave retikulocytter), økt destruksjon (høye retikulocytter) eller blodtap. Man får ofte en del informasjon ved å se på størrelsen av erytrocyttene målt ved MCV (mean corpuscular volume) se tabell 1. Man må alltid samtidig vurdere reticulocyttene da disse er store og retikulocytose gir økt MCV.

Anemi – symptomer og utredning:

De kliniske manifestasjonene ved anemi avhenger av hvor fort tilstanden har utviklet seg, og pasientens evne til å kompensere.

Normocytær anemi:

Ved utredning av normocytær anemi er vurdering av retikulocytter særlig nyttig. Normalverdi er 1-3% av den totale populasjonen av røde blodlegemer, og avspeiler om det foregår en kompensatorisk oppregulering av erytropoiesen som respons på nedsatt hemoglobinverdi. Ved blødning vil det typisk gå ut et signal om behov for økt produksjon av erytrocytter og retikulocyttene vil øke. Ved en aplastisk anemi/benmarssvikt eller ved alvorlig nyresvikt (mangel på erytropoietin) vil retikulocyttene være lave eller i nedre normalområde. Det samme gjelder for sekundære anemier relatert til kronisk inflammasjon, infeksjon og kreft. Se tabell 2.

Tabell 2. Relevante blodprøver ved initial utredning anemi.

Laboratorieparameter	Verdi i utredningen
MCV	Grupperer anemien i makro- normo- eller mikrocytær
Retikulocytter	Avspeiler eventuell benmargsrespons
Vit B12, folat, ferritin	Mangel på byggestener?
LD, bilirubin, haptoglobin	Økt celleturnover pga hemolyse eller ineffektiv erytropoiese?
Kreatinin, eGFR	Nyresvikt- nedsatt erytropoietin?
SR, CRP	Akuttfase – sekundær anemi?
s-protein elektroforese, evt annen utredning med tanke på malignitet	Avdekker underliggende kreftsykdom enten med direkte affeksjon av benmargen eller som årsak til sekundær anemi.
Leukocytter og trombocytter	Utfall i flere cellerekker styrker mistanken om primær benmargssykdom
Leverprøver	Leversykdom – alkoholoverforbruk?
Tyroideaprøver	Hypotyreose

Referanser

1. Murphy M, Pasi K, Mead A. Haematological disease. Kumar and Clark`s Clinical Medicine. 9 ed: Elsevier; 2017.
2. Scadden D, Silberstein L. Hematopoietic Microenvironment. Hematology basic principles and practice. 2018:119-26.
3. Janz T, Dupre A. White Blood Cell Disorders. Rosen`s Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice2018. p. 1480-4.
4. Faderl S, Kantarjian HM. Clinical Manifestations and Treatment of Acute Myeloid Leukemia. Hematology: Basic Principles and Practice2018. p. 924-43.
5. Nasjonalt handlingsprogram maligne blodsykdommer. Helsedirektoratet; 2018.
6. Rajkumar S. Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis of multiple myeloma. 2019 26.04.2019. In: UpToDate [Internet]. UpToDate. 14.03.2019. Available from: https://www.uptodate.com/contents/6649.
7. Kreftregisteret. Årsrapport 2017 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. Oslo; 2018.
8. Go RS, Winters JL, Leung N, Murray DL, Willrich MA, Abraham RS, et al. Thrombotic Microangiopathy Care Pathway: A Consensus Statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group. Mayo Clin Proc. 2016;91(9):1189-211.
9. Janz T, Dupre A. Anemia and polycytemia. Rosen`s Emergency Medicine2018.

Eliminasjon av hepatitt C innen 2023!

Hepatitt C-infeksjon er et alvorlig helseproblem med høy mortalitet som i høy grad rammer en marginalisert pasientgruppe. Svært effektive legemidler mot hepatitt C er nå tilgjengelig for alle og innen 2023 skal hepatitt C elimineres som folkehelseproblem i Norge. For å nå dette ambisiøse målet kreves tverrfaglig koordinert innsats og god samhandling på tvers av nivåene i helsetjenesten.

Håvard Midgard, lege i spesialisering og postdoc, gastromedisinsk avdeling OUS-Ullevål og infeksjonsmedisinsk avdeling AHUS.
Elin Hoffmann Dahl, lege i spesialisering, infeksjonsmedisinsk avdeling OUS-Ullevål.

Håvard Midgard

Elin Hoffmann Dahl

Høyt på dagsorden

Infeksjon med hepatitt C virus (HCV) forårsaker betydelig mortalitet som følge av levercirrhose og hepatocellulært karsinom (HCC) (1). Globalt lever omlag 70 millioner mennesker med kronisk HCV-infeksjon og majoriteten av disse vet ikke at de er smittet (2). I Norge regner vi nå med at ca. 10 000 pasienter har kronisk HCV-infeksjon, hvorav 80% er smittet gjennom injiserende rusmiddelbruk og over halvparten fortsatt er rusavhengige.

WHO har som mål at HCV-infeksjon skal elimineres som trussel mot folkehelsen innen 2030, noe som innebærer 80% reduksjon i insidens og 65% reduksjon i mortalitet (2). I 2018 fulgte Norge opp med en revidert nasjonal strategi med mål om eliminasjon av HCV-infeksjon innen 2023 (3). Våren 2019 lanserte Helsedirektoratet en implementeringsplan for denne ambisiøse strategien (4). Det understrekes her at de regionale helseforetakene skal invitere kommunene i sin region til et felles samarbeid for å sikre at flest mulige diagnostiseres, og at det må utarbeides rutiner for forenklede behandlingsforløp slik at alle med kronisk HCV-infeksjon kan tilbys behandling.

Direktevirkende antivirale legemidler

Få medisinske fremskritt kan måle seg med introduksjonen av direktevirkende antivirale legemidler (DAA) mot HCV-infeksjon i 2014. Fra et langvarig interferonbasert behandlingsregime med kun 50% kurasjonsrate og betydelige immunologiske, hematologiske og nevropsykiatriske bivirkninger, har vi nå fått svært effektive legemidler som kurerer infeksjonen hos mer enn 95% etter en tablettkur på 8-12 uker uten vesentlige bivirkninger (5). De få som ikke blir kurert vil ha god effekt av andrelinjebehandling.

DAA-behandling representerer et paradigmeskifte i HCV-feltet og baserer seg på direkte hemming av tre angrepspunkter i virusets replikasjonssyklus. Dette gir opphav til tre klasser av legemidler som kan kombineres på ulik måte, oftest i koformulerte tabletter (Tabell 1). Dette er trygge legemidler med få kontraindikasjoner, men proteasehemmere må ikke gis til pasienter med dekompensert leversykdom og sofosbuvir-baserte regimer må unngås hos pasienter med kronisk nyresykdom stadium 4-5. Interaksjoner med andre legemidler forekommer (www.hep-druginteractions.org). Risikoen for antiviral resistens er svært lav for de fleste pasienter, men i noen tilfeller er resistenstesting nyttig. Foretrukne behandlingsregimer i henhold til legemiddelinnkjøpssamarbeidets anbefalinger for 2019-2020 er vist i Tabell 2.

Vellykket DAA-behandling defineres som ikke-påvisbart virus (HCV RNA) 12 uker etter avsluttet behandling (sustained virologic response).

Tabell 1. Karakteristiska for ulike klasser av direktevirkende antivirale midler mot hepatitt C-infeksjon.

Legemiddelklasse	Angrepspunkt	Spesifisitet	Antiviral effekt	Barriere mot resistens	Aktuelle legemidler	Koformulerte regimer
Proteasehemmere (NS3-hemmere)	Translasjon og prosesssering av polyproteiner	Genotype 1, 4, 6	+++	++	grazoprevir voxilaprevir glecaprevir	***genotypespesifikke:*** grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®)
Polymerasehemmere (NS5B-hemmere)	HCV RNA-replikasjon	Pangenotypisk	++	+++	sofosbuvir	***pangenotypiske:*** sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®) sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi®)
NS5A-hemmere	Samling og pakking av viruspartikler	Pangenotypisk	+++	+	ledipasvir velpatasvir elbasvir pibrentasvir	

Tabell 2. Anbefalte regimer for behandling av kronisk hepatitt C-infeksjon for 2019-2020. Legemiddelinnkjøpssamarbeidet forhandler pris for helseforetakene og anbefalingen skal derfor med få unntak følges. Alternative regimer er ikke vist i tabellen.

	Uten cirrhose	Kompensert cirrhose	Dekompensert cirrhose
Genotype 1	sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) i 8 uker1	grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) i 12 uker	sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) + ribavirin i 12 uker
Genotype 2	sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) i 12 uker	sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) i 12 uker	sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) + ribavirin i 12 uker
Genotype 3	sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) i 12 uker	sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) i 12 uker2	sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) + ribavirin i 12 uker
Genotype 4	grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) i 12 uker	grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) i 12 uker	sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) + ribavirin i 12 uker

[1] Forutsetter NS5A resistenstesting ved genotype 1a med virusmengde over 800 000 IU/ml
[2] Forutsetter resistenstesting med negativ Y93H, eventuelt tillegg av ribavirin ved avansert cirrhose

Pasienter som oppnår dette har klart bedret overlevelse og opptil 70 prosent redusert risiko for HCC sammenliknet med pasienter som ikke blir varig virusfri (6). Komplikasjoner til HCV-infeksjon var lenge den viktigste årsak til levertransplantasjon, men etter at DAA-behandling ble tilgjengelig, har man i både USA og i Europa observert en klar nedgang i antall transplantasjoner på grunn av HCV. Det foreligger også data som indikerer at fibroseutviklingen i leveren til en viss grad kan reverseres etter vellykket behandling.

Naturlig forløp av HCV-infeksjon

Akutt HCV-infeksjon er vanligvis asymptomatisk og diagnostiseres sjelden. For 20-40% er infeksjonen selvbegrensende med spontan virusfrihet innen 6 måneder, mens de resterende 60-80% utvikler kronisk infeksjon. Kronisk HCV-infeksjon er en langsomt progredierende tilstand med gradvis akkumulasjon av fibrose i leveren. Utvikling av levercirrhose kan ta 20-40 år, avhengig av individuelle risikofaktorer for progresjon, som alkoholoverforbruk og diabetes type 2/metabolsk syndrom (7). Først ved etablert cirrhose oppstår risiko for alvorlige komplikasjoner i form av HCC, portal hypertensjon og leversvikt. Før dette inntreffer er sykdommen oftest asymptomatisk.

Hos pasienter med cirrhose vil HCC utvikles hos ca. 5% per år så lenge infeksjonen er ubehandlet. Etter vellykket behandling reduseres denne risikoen betydelig, men er fremdeles 1–2% per år (6). Pasienter som har utviklet cirrhose skal derfor følges på ubestemt tid med halvårig ultralyd av leveren og blodprøver (alfa-føtoprotein) som ledd i HCC-overvåkning (8). Denne oppfølgingen har som mål å forbedre pasientoverlevelsen ved at en eventuell tumor oppdages tidlig og dermed blir tilgjengelig for kurativ behandling.

Kronisk HCV-infeksjon er en systemsykdom som også kan vise seg som ekstrahepatiske manifestasjoner sekundært til viral replikasjon i lymfocytter eller kronisk inflammasjon (9). De best beskrevne tilfellene oppstår på bakgrunn av kryoglubulinemi og inkluderer membranoproliferativ glomerulonefritt, kutan vaskulitt og visse typer B-cellelymfom. Det foreligger også en assosiasjon til kardiovaskulær sykdom og neurokognitive forstyrrelser, men sistnevnte er fortsatt kontroversielt.

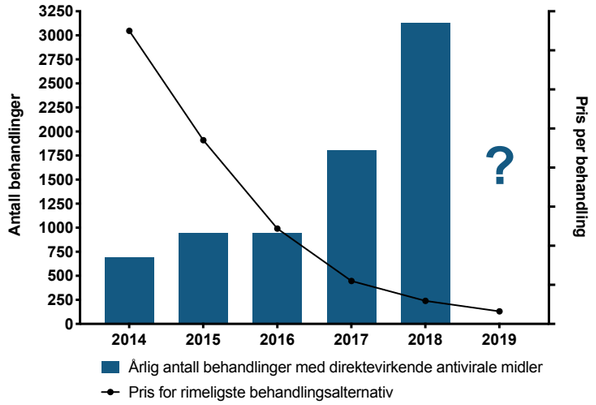
Diagnostikk og stadieinndeling

HCV-smitte kan diagnostiseres gjennom påvisning av HCV-antistoff (anti-HCV), men tilstedeværelsen av antistoff skiller ikke mellom tidligere eller aktuell infeksjon og man må derfor utføre PCR for påvisning av HCV RNA. Kronisk HCV-infeksjon defineres ved påvisbar HCV RNA i minst seks måneder. For pasienter som har vært i risiko for HCV-smitte over noe tid, vil positiv HCV RNA i én prøve sannsynligvis innebære kronisk infeksjon og det er ikke nødvendig å gjenta testen før behandling gis.

Det finnes 7 genotyper (og nesten 70 subtyper) av HCV som skiller seg noe i virulens og geografisk distribusjon (10). Globalt dominerer genotype 1, mens i Norge utgjør genotype 3 50% og genotype 1 40% av tilfellene. Bestemmelse av genotype er i utgangspunktet nødvendig for valg av behandlingsregime (Tabell 1 og 2), men det finnes pangenotypiske behandlingsalternativer som gjør genotyping unødvendig hos pasienter som vil ha utfordringer med å følge opp nye undersøkelser (11).

Forenklet HCV-diagnostikk ved hjelp av pasientnære ”point-of-care” tester er nå tilgjengelig og muliggjør diagnostikk og oppstart av behandling under samme konsultasjon (11). Anti-HCV finnes som hurtigtest (5 minutter) hvor det kreves enten en bloddråpe fra finger eller saliva. Hurtig-PCR av HCV RNA i kapillærblod (60 minutter) kan gjøres via egne plattformer som mange steder allerede er tilgjengelig for diagnostikk av tuberkulose, og som nå er i ferd med å bli utprøvd i Norge. Det er også mulig å utføre ”Dried Blood Spots” med en tørket bloddråpe på et proteinbevarende pappkort som kan fraktes til aktuell testfasilitet.

Ved påvisning av kronisk HCV-infeksjon er det vesentlig å avklare hvorvidt det foreligger levercirrhose, da dette kan være avgjørende for valg av behandlingsregime og dessuten gir prognostisk informasjon med føringer for behovet for oppfølging etter behandling. Dette kan utføres raskt (<5 minutter) og non-invasivt med elastografi, som måler stivheten i levervevet ved hjelp av ultralyd-baserte teknikker (12). Den best etablerte metoden for dette er FibroScan®, som dessuten finnes i en bærbar variant. Ved leverstivhet <12 kPa foreligger svært lav sannsynlighet for cirrhose, mens denne risikoen øker betydelig ved leverstivhet 14-15



Figur 1. Søylene viser årlig antall behandlinger med direktevirkende antivirale midler 2014-2018 (venstre y-akse) og linjen viser prisen for rimeligste behandlingsalternativ (høyre y-akse). De eksakte prisene er utelatt da dette er konfidensielt utenfor helseforetaket. Figuren er basert på data fra Sykehusinnkjøp HF.

kPa og oppover. Risikoen for lever-relaterte komplikasjoner øker med økende leverstivhet, men ved målinger <20 kPa og normale trombocytter er sannsynligheten for signifikant portal hypertensjon ubetydelig. Dersom elastografi ikke er tilgjengelig, kan stadium av leversykdom også vurderes ut fra enkelt tilgjengelige serum-fibrosemarkører som APRI score (AST to Platelet Ratio Index) eller FIB-4.

HCV-behandling hos rusmiddelbrukere

HCV-smitte kan til en viss grad forebygges gjennom skadereduserende tiltak med legemiddelassistert rehabilitering (LAR) og tilgang på rent brukerutstyr, men foreløpig finnes ingen vaksine. En Cochrane-metaanalyse konkluderte med at LAR reduserer smitterisikoen med 50% og at denne effekten øker til 74% ved samtidig bruk av rent injeksjonsutstyr (13). Dekningen av skadereduksjon er imidlertid for lav, og for å oppnå reduksjoner i HCV-prevalens av betydning vil det i tillegg være nødvendig med kraftig oppskalert HCV-behandling blant personer som kan smitte andre (behandling som forebygging) (14). Matematisk modellering har vist at eliminasjon av HCV-infeksjon gjennom en kombinasjon av behandling og skadereduksjon er realistisk i mange land, inkludert Norge (15).

DAA-behandling har vist seg å være like effektiv hos rusavhengige som hos øvrige pasientgrupper. En fersk metaanalyse av 38 studier konkluderte med svært gunstige resultater både hos LAR-pasienter og aktive rusmiddelbrukere så lenge behandlingen fullføres (16). Mye tyder på at vellykket behandling slett ikke krever 100% etterlevelse, men en hovedutfordring ved behandling av rusavhengige er å beholde kontakt med pasienten underveis.

Siden HCV-smitte ikke gir beskyttende immunitet, vil personer som fortsetter å injisere rusmidler ha omlag 4–6% årlig risiko for reinfeksjon etter vellykket behandling (17). Nøkkelen til å dempe omfanget av dette problemet består i rask oppskalering av behandling på populasjonsnivå i kombinasjon med forebyggende tiltak på individnivå (LAR og tilgang på rent brukerutstyr) og effektiv behandling av eventuelle reinfeksjoner. Når prevalensen av HCV blant sprøytebrukere reduseres, vil også risikoen for reinfeksjon synke. Pasienter med pågående risikoatferd bør derfor følges med halvårige kontroller av HCV RNA etter vellykket behandling og raskt tilbys ny behandling dersom det påvises reinfeksjon.

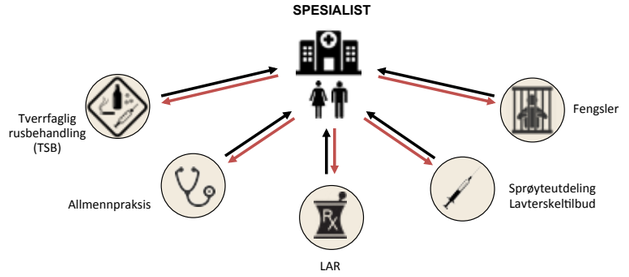
Nye behandlingsmodeller

Da DAA-behandling kom på det norske markedet i 2014 var prisene svært høye og helseforetakene innførte derfor restriksjoner med krav om en viss grad av leverfibrose før behandling kunne startes. Helseforetakenes anbudsordning har heldigvis fasilitert priskonkurranse med betydelige prisfall, og siden februar 2018 har alle HCV-pasienter i Norge hatt tilbud om behandling uten restriksjoner. Figur 1 viser sammenhengen mellom antall årlige DAA-behandlinger i Norge og prisen på rimeligste behandlingsregime upubliserte data. Fra å koste omtrent en Tesla i 2014 er nå kostanden for en kur redusert til en el-sykkel. Parallelt har antall behandlinger økt kraftig, og i 2018 ble det behandlet mer enn 3000 pasienter i Norge.

Aktive rusmiddelbrukere er imidlertid grovt underrepresentert i denne statistikken og utgjør sannsynligvis kun 5% av de behandlede (upubliserte data). Dette illustrerer en av utfordringene med den tradisjonelle modellen for diagnostikk og behandling av HCV-infeksjon i spesialisthelsetjenesten. Mange pasienter møter ikke til konsultasjon etter henvisning og har problemer med å gjennomføre spesialisthelsetjenestens tilbud. I tillegg må resept på DAA-behandling forskrives på H-resept av lege ansatt i helseforetaket, i praksis spesialist i infeksjonsmedisin eller gastroenterologi.

Dette har ført til at helsetjenesten i liten grad har nådd den mest sårbare pasientgruppen med aktivt rusmiddelbruk og psykososiale utfordringer. Dagens enkle DAA-behandling gjør det imidlertid mulig å tilpasse tjenestene til brukernes behov ved å flytte oppgavene fra spesialisthelsetjenesten til primærhelsetjenesten gjennom oppgaveglidning fra sykehusspesialister til pasientnære behandlere som allmennleger, sykepleiere i rusomsorgen og behandlere i psykisk helsevern. H-resept kan i de fleste tilfeller forskrives etter en kort telefonkonsultasjon forutsatt at et minimum av utredning er gjennomført.

Det er godt dokumentert at behandlingen med fordel kan integreres i rusomsorgens arenaer, slik at pasientene kan behandles der de er uten å måtte henvises til spesialist (18). HCV-behandling i LAR, lavterskel-klinikker, tverrfaglige rusbehandlingsinstitusjoner (TSB) og fengsler er eksempler på modeller som nå utforskes i Norge (Figur 2). I Oslo har vi sett gode resultater av HCV-behandling i en lavterskel-klinikk i velferdsetatens lokaler i sentrum (19). I Bergen pågår et prosjekt med integrert behandling i LAR-poliklinikker.



Figur 2. Eksempler på nye modeller for hepatitt C-behandling for rusavhengige pasienter i Norge. Illustrasjonen er modifisert og gjengitt med tillatelse fra professor Jason Grebely, Kirby Institute, Australia.

Globale perspektiver

Globalt utgjør HCV-infeksjon et stort folkehelseproblem. I 2013 var virale hepatitter den 7. ledende dødsårsaken i verden og antall årlige dødsfall har nå oversteget tuberkulose, malaria og HIV-infeksjon (2). I mange av landene hvor sykdomsbyrden av HCV er størst er det også størst usikkerhet rundt epidemiologiske data.

Det er antatt at Egypt er det landet i verden med høyest sykdomsbyrde med en prevalens på 10-15% i den generelle befolkningen. Dette skyldes massiv iatrogen smitte som resultat av at egyptiske myndigheter mellom 1950 og 1980 gjennomførte en nasjonal kampanje med intravenøs behandling mot schistosomiasis. Egypt var tidlig ute med å identifisere HCV-infeksjon som et folkehelseproblem. Gjennom tidlige, betydelige prisreduksjoner fra legemiddelindustrien og tilgang på generisk produserte legemidler er Egypt nå på vei mot å realisere WHOs insidensmål (20).

Som et resultat av den massive bekjempelsen av HCV-infeksjon i Egypt er det ventet at Pakistan snart blir det landet i verden med høyest prevalens. I likhet med Egypt forklares epidemien i stor grad av iatrogen smitte og i visse subgrupper er prevalensen av anti-HCV hele 70% (21). Det anslås at Pakistan må behandle 880 000 personer per år for å nå WHOs målsetning dersom ikke betydelige smitteforebyggende tiltak blir iverksatt i tillegg (22).

Til tross for av at omlag 100 land har kommet med nasjonale planer for eliminasjon av HCV har få fulgt opp dette med økonomiske forpliktelser. Per nå er kun 12 land på vei til å nå WHOs insidensmål (23). Med sine 330 000 innbyggere og litt over 1000 HCV-pasienter forventes Island å bli det det første landet i verden til å nå målet (24), men Norge burde være en god kandidat for andreplassen.

Oppsummering

HCV-infeksjon er blitt en sykdom som enkelt kan kureres i pasientnære fasiliteter. Hovedutfordringen i arbeidet med å nå det norske målet om eliminasjon innen 2023 blir å identifisere pasientene og knytte dem til behandlingstjenester pasienten kan nyttiggjøre seg av, parallelt med god smitteforebygging gjennom skadereduserende tiltak og intensivert behandling hos aktive sprøytebrukere. Dette vil kreve ekstra innsats i alle ledd av helsetjenesten og effektiv samhandling mellom primær- og spesialisthelsetjeneste.

Referanser

1. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013 Sep;10(9):553–62.
2. WHO. Global health sector stratergy on viral hepatitis 2016–2021 towards ending viral hepatitis. [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 24]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=66D76A86F233DFA59C9E14E44124D282?sequence=1
3. Helse- og omsorgsdepartementet. Nasjonal strategi mot hepatitter 2018-2023. 2018;12.
4. Helsedirektoratet. Hepatitt C skal elimineres som folkehelseproblem i Norge [Internet]. [cited 2019 May 8]. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/hepatitt-c/hepatitt-c-skal-elimineres-som-folkehelseproblem-i-norge
5. Götte M, Feld JJ. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C: structural and mechanistic insights. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13(6):338–51.
6. Ioannou GN, Feld JJ. What Are the Benefits of a Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection? Gastroenterology. 2019;156(2):446-460.e2.
7. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. J Hepatol. 2014 Nov;61(1 Suppl):S58-68.
8. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012 Apr;56(4):908–43.
9. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. Gastroenterology. 2016 Jun;150(7):1599–608.
10. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatol Baltim Md. 2014 Jan;59(1):318–27.
11. EASL Recommendations: Treatment of Hepatitis C (2018) [Internet]. EASL-The Home of Hepatology. European Association for the Study of the Liver. [cited 2019 Mar 24]. Available from: https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/
12. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol. 2015 Jul;63(1):237–64.
13. Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing hepatitis C transmission in people who inject drugs. Cochrane Database Syst Rev. 2017 18;9:CD012021.
14. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. Hepatol Baltim Md. 2013 Nov;58(5):1598–609.
15. Fraser H, Martin NK, Brummer-Korvenkontio H, Carrieri P, Dalgard O, Dillon J, et al. Model projections on the impact of HCV treatment in the prevention of HCV transmission among people who inject drugs in Europe. J Hepatol. 2018;68(3):402–11.
16. Hajarizadeh B, Cunningham EB, Reid H, Law M, Dore GJ, Grebely J. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C among people who use or inject drugs: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(11):754–67.
17. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Lo Re V, Pineda JA, Macías J, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. J Hepatol. 2016;65(1 Suppl):S33–45.
18. Bruggmann P, Litwin AH. Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: one size does not fit all. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2013 Aug;57 Suppl 2:S56-61.
19. Midgard H, Ulstein K, Backe Ø et al. The hepatitis C cascade of care and treatment outcomes among people who inject drugs in a Norwegian low-threshold setting: A real life experience. The International Liver Congress 2019; 2019; Vienna, Austria.
20. Lemoine M, Cooke GS. The Egyptian hepatitis C programme: A model of HCV treatment intervention? J Hepatol. 2018 Apr 1;68(4):638–9.
21. Al Kanaani Z, Mahmud S, Kouyoumjian SP, Abu-Raddad LJ. The epidemiology of hepatitis C virus in Pakistan: systematic review and meta-analyses. R Soc Open Sci [Internet]. 2018 Apr 11 [cited 2019 Mar 24];5(4). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5936963/
22. Lim AG, Qureshi H, Mahmood H, Hamid S, Davies CF, Trickey A, et al. Curbing the hepatitis C virus epidemic in Pakistan: the impact of scaling up treatment and prevention for achieving elimination. Int J Epidemiol. 2018 Apr;47(2):550–60.
23. Waheed Y, Siddiq M, Jamil Z, Najmi MH. Hepatitis elimination by 2030: Progress and challenges. World J Gastroenterol. 2018 Nov 28;24(44):4959–61.
24. Olafsson S, Tyrfingsson T, Runarsdottir V, Bergmann OM, Hansdottir I, Björnsson ES, et al. Treatment as Prevention for Hepatitis C (TraP Hep C) - a nationwide elimination programme in Iceland using direct-acting antiviral agents. J Intern Med. 2018 May;283(5):500–7.

Nefrosklerose – ny innsikt i gammel diagnose

Nefrosklerose er en sjukdom med nedsatt nyrefunksjon på grunn av langvarig høgt blodtrykk og/eller aterosklerotisk sjukdom i nyrene. Nefrosklerose er den antatt vanligste årsaken til endestadium nyresvikt i Norge, og etter diabetesnefropati er det den antatt vanligste årsaken til endestadium nyresvikt i industrialiserte land. Sjølv om tilstanden er godt kjent, er det paradoksalt nok debatt rundt både definisjonen, utbredelsen, årsakene og de grunnleggende sjukdomsmekanismene bak sjukdommen.

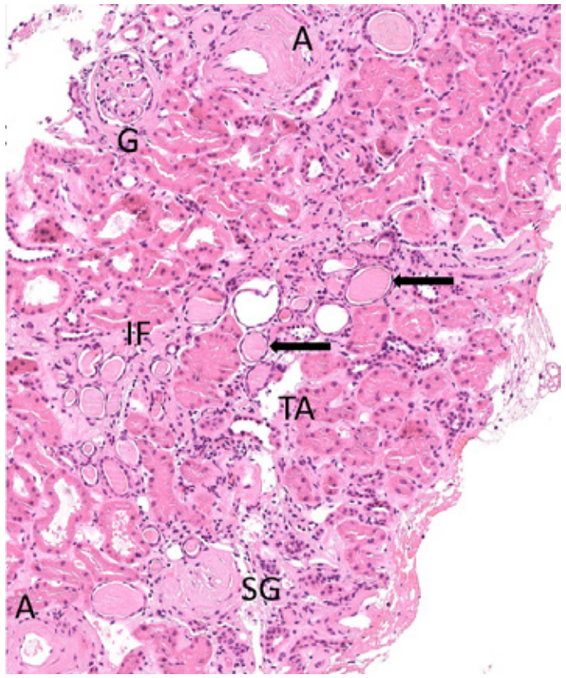
Marius Altern Øvrehus, overlege nyresykdommer ph.d., St Olavs Hospital HF, Orkdal sjukehus.

Marius Altern Øvrehus

Kjært barn har mange navn

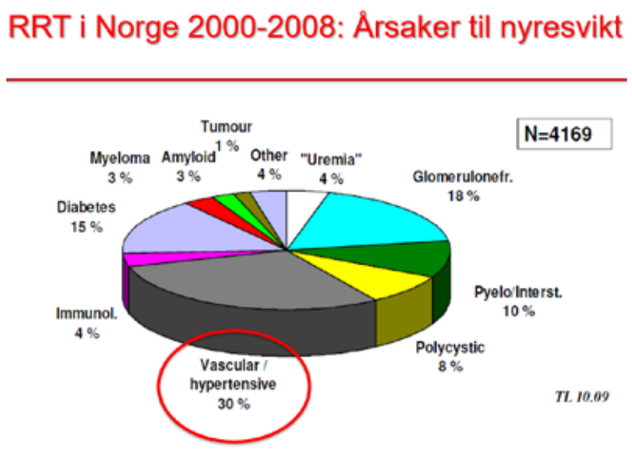
Nefrosklerose er synonymt med arterionefrosklerose, og er også kjent som hypertensiv nefropati i den internasjonale litteraturen. Uttrykket «nefrosklerose» er avledet fra gresk "nephros", nyre, og "sklerosis", hardhet. Betegnelsen ble første gang brukt av to tyske leger, patologen Theodor Fahr og nefrologen Franz Volhard, i publikasjonen "Die Brightsche Nierenkrankenheit" fra 1914 [1]. Andre navn på tilstanden er hypertensiv nefrosklerose og nefrangiosklerose.

Typiske histopatologiske funn er arteriell media-fortjukkelse og hyalin arteriolosklerose i afferente arterioler, som leder til forsnevring av blodkarets lumen. Videre kan man se arteriell media-hypertrofi, intima-sklerose og duplikasjon av elastiske laminae, jf. Figur 1. Varierende grader av fokale, glomerulære ischemiske forandringer med fortjukkelse og rynking av basalmembraner, mesangial matrix-økning, kapillær kollaps og glomerulosklerose sammen med tubulær atrofi og interstitiell fibrose sees også [2, 3, 4]. Disse forandringene er typiske for arterionefrosklerose, men er ikke unike for tilstanden. De kan sees også ved andre tilstander, som for eksempel aldring, slik nyrebiopsier av levende nyre-givere og obduksjons-materialer har vist [5, 6].



Lysmikroskopisk bilde av nefrosklerose. A: Arterie med hyalinose. G: Glomerulus med tidlige tegn til perikapsulær fibrose. SG: Sklerotisk glomerulus. IF: Interstitiell fibrose. TA: Tubulær atrofi med peritubulær fibrose. Piler: Tubuli med proteinøst innhold. Gjengitt med tillatelse fra patolog dr Tina Syvertsen Overrein, overlege i patologi, St Olavs Hospital.

Figur 1. Lysmikroskopisk bilde av nefrosklerose. A: Arterie med hyalinose. G: Glomerulus med tidlige tegn til perikapsulær fibrose. SG: Sklerotisk glomerulus. IF: Interstitiell fibrose. TA: Tubulær atrofi med peritubulær fibrose. Piler: Tubuli med proteinøst innhold. Gjengitt med tillatelse fra patolog dr Tina Syvertsen Overrein, overlege i patologi, St Olavs Hospital.



Figur 2. Årsaker til nyresvikt i Norge 2000-2008, basert på tall fra nasjonalt nyreregister. RRT: renal replacement therapy (dialyse eller nyretransplantasjon). Gjengitt med tillatelse fra Norsk Nyreregister ved Anna Varberg Reisæter.

Vanlig tilstand

Arterionefrosklerose eller hypertensiv nefropati er tilskrevet som årsak til rundt 30 % av endestadium nyresvikt (ESRD) i Norge, jf. Figur 2. Det gjør det til den hyppigste årsaken til ESRD i Norge [7]. Det er også den nest hyppigste årsaken til ESRD i USA, og blant de hyppigste globalt [8].

Årsaker til nyresvikt i Norge 2000-2008, basert på tall fra Norsk nyreregister. RRT: renal replacement therapy (dialyse eller nyre-transplantasjon). Gjengitt med tillatelse fra Torbjørn Leivestad, dr.med., tidligere overlege og seksjonsoverlege ved Immunologisk Institutt, Rikshospitalet.

Presise kliniske kriterier?

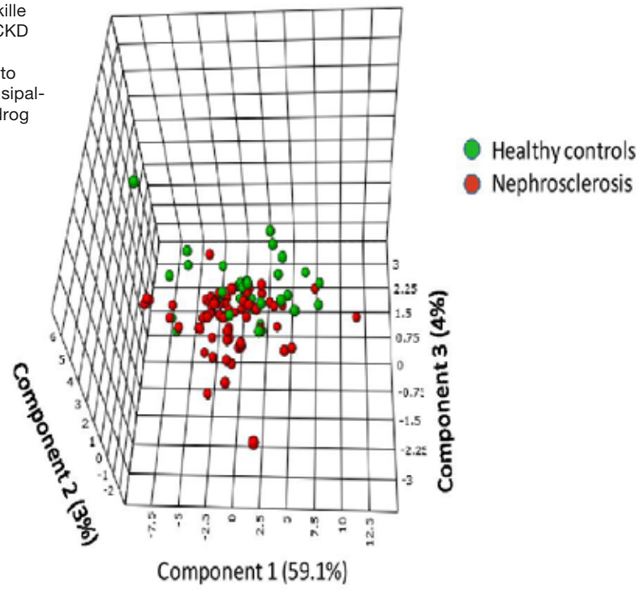
Klinisk har arterionefrosklerose vært antatt årsak til kronisk nyresjukdom hos individer med nedsatt nyre-funksjon og ***langvarig høgt blod-trykk***, kun ***sparsomme urinfunn*** (lite blod og lav proteinuri), og som ***ikke har tegn til andre sjukdommer*** som gir nyreskade (for eksempel sukkersyke, cystenyrer eller kronisk nyrebetennelse/glomerulonefritt). Tegn til endeorgan-skade av hypertensjonen, i form av venstre ventrikkelhypertrofi eller hypertensiv retinopati, kan styrke mistanken om denne diagnosen. Hos disse pasientene har man tidligere ofte antatt diagnosen hypertensiv nefropati uten å ta nyrebiopsi for bekreftelse [9, 10].

Det har vært debatt rundt den sanne forekomsten av nefroskle-rose. Definitiv diagnose gjøres med nyrebiopsi. Da flesteparten av de innmeldte diagnosene til tradisjonelle nyreregister er gjort uten nyrebiopsi, har mange antatt at den reelle forekomsten av nefrosklerose er noe lavere enn det register-tallene tilsier. Praksisen med å anta arterionefrosklerose-diagnosen, uten støtte i biopsi, har vært kritisert siden 1990-tallet, da en studie av 43 pasienter med behov for nyre-transplantasjon på bakgrunn av antatt arterionefrosklerose viste at bare en håndfull var nyrebiopsert, og <10 % hadde dokumentert hyperten-sjon før nyresvikten debuterte [11].

Presisjonen til de tradisjonelle kliniske kriteriene i å predikere biopsi-verifisert hypertensiv nefrosklerose har vist seg variabel i flere studier, med positive prediktive verdier fra 50 % til 85 %, på tvers av forskjellige land og etniske bakgrunner [12, 13, 14, 15]. Flere forslag om justerte kliniske kriterier for økt presisjon i diagnostiseringa har vært foreslått, men det finnes per i dag ingen universelt aksepterte kriterier for diagnosen. Pasienter med arterionefrosklerose-suggestiv klinikk har tradisjonelt ikke blitt biopsert, og det er også et positivt seleksjons-bias for nyrebiopsi hos pasienter med proteinuri og/eller hematuri. Dette kan ha bidratt til systematisk under-biopsering av pasienter med arterionefrosklerose-liknende klinikk, og potensielt over-estimering av forekomsten i registerdata. Den optimale studien ville vært å systematisk biopsere og prospektivt følge alle insidente pasienter med en klinisk fenotype som ved arterionefrosklerose, men dette lar seg ikke gjennomføre verken praktisk eller medisinsk-etisk. Den sanne insidensen av arterionefrosklerose i befolkninga er derfor ikke sikker.

Sjukdomsmekanismer

Flere samtidige patofysiologiske prosesser ser ut til å bidra i genesen av arterionefrosklerose. Kronisk renal ischemi på grunn av gradvis tilsnevring av nyrenes arterioler og tap av autoregulering av renal blodfløde, samt kronisk hyper-filtrasjon i de gjenværende nefronene og inflammasjon med fibrose, bidrar til at arterionefrosklerose har en kombinert ischemisk, metabolsk og inflammatorisk genese [16, 17]. De siste årene har man også gjort viktige framskritt innen forståelsen av den genetiske basisen for arterione-frosklerose. To varianter av *APOL*-genet (G1 og G2) har de siste åra blitt funnet å assosiere sterkt med både hypertensjon-assosiert kronisk nyresvikt, endestadium nyresvikt, og enkelte nyresjukdommer som fokal segmental glomerulosklerose (FSGS) og HIV-assosiert nefropati [18]. De to variantene er spesielt hyppig forekommende i populasjoner av afrikansk herkomst, og ser ut til å ha båret med seg en evolusjonær fordel mot *Trypanosoma brucei*, mikroben som gir sovesyke. Pasienter av alle etniske bakgrunner utvikler



Figur 3. Evnen til urin-aminosyrer til å skille mellom tidlig nefrosklerose-pasienter (CKD stadium 2-3) og friske kontroller. PLS-DA-analyser viser variansen mellom de to gruppene, brutt ned til tre vektorer (prinsipal-komponenter 1-3). Atten aminosyrer bidrog signifikant til denne diskriminasjonen. Copyright: MA Øvrehus.

imidlertid arterionefrosklerose, og ikke alle av afrikansk herkomst har de to aktuelle variantene, så disse to gen-variantene forklarer nok ikke hele bildet, men har bidratt til ny forståelse.

Ny forskning innen patofysiologi

Vår forskning, med kombinerte gen- og urin-analyser, viste at individer med hypertensiv nefropati har endringer innen flere områder av metabolismen, med spesielt redusert utskillelse i urin av flere typer amino-syrer sammenliknet med friske. Disse forskjellene peker mot forstyrrelser av blodtrykksregulering, åreforkalkning, arrdannelse/fibrose og oksidativt stress, som er kjente mekanismer i dannelsen av hypertensiv nefropati og nyresjukdom generelt [19]. Det er uavklart hvordan ulike faktorer som epigenetikk, infeksjonssekveler, metabolske forstyrrelser, auto-immunitet, «nephron endowment» osv spiller inn i patofysiologien til arterionefrosklerose.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk behandling av arterionefrosklerose. Behandlinga er som ved annen generell kronisk nyresjukdom: god blodtrykkskontroll med måltrykk <140/90 mmHg (kanskje også ned mot <130/80 mmHg), adekvat antiproteinurisk behandling med ACE-hemmere eller ATII-blokkere, og aggressiv behand-ling av tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer, som røyking, hyper-kolesterolemi, overvekt, og diabetes mellitus [20].

Overlege Marius Altern Øvrehus disputerte høsten 2018: «A translational medicine approach to hypertensive nephropathy: prevalence, diagnosis, and pathop-hysiology"

Interessekonflikter: Holdt foredrag i regi av Otsuka Pharmaceuticals.

Referanser

[1] T. Fahr, «Über Nephrosklerose,» Virchows Arch (Pathol Anal), 1919.
[2] J. Churg, J. Bernstein og R. Glassock, «Renal disease: classification and atlas of glomerular diseases,» 1995.
[3] J. Kopp, «Rethinking hypertensive kidney disease: arterionephrosclerosis as a genetic, metabolic, and inflammatory disorder,» Curr Opin Nephrol Hypertens, 2013.
[4] B. Vikse, K. Aasarød, L. Bostad og e. al, «Clinical prognostic factors in biopsy proven benign nephrosclerosis,» Nephrol Dial Transplant, 2003.
[5] A. Rule, H. Amer og L. Cornell, «The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults,» Ann Intern Med, 2010.
[6] J. Neugarten, G. Gallo, S. Silbiger og e. al, «Glomerulosclerosis in aging humans is not influen-ced by gender,» Am Journ Kidney Diseases, 1999.
[7] T. N. R. Registry, «Annual report 2014 The Norwegian Renal Registry,» 2015. [Internett]. Available: https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Annual%20report%20Norwegian%20Renal%20Registry%202014.pdf.
[8] V. Jha, G. Garcia-Garcia, K. Iseki og e. al, «Chronic kidney disease: global dimensions and perspectives,» The Lancet, 2013.
[9] J. Wright, J. Kusek, R. Toto og e. al, «Design and baseline characteristics of participants in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) pilot study,» Controlled Clinical Trials, 1996.
[10] G. Abuelo, «Diagnosing vascular causes of renal failure,» Ann Intern Med, 1995.
[11] S. Schlessinger, M. Tankersley og J. Curtis, «Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension,» Am J Kidney Dis, 1994.
[12] Y. Guo, W. Yuan, J. Yu og e. al, «[Clinical and pathological characteristics in patients with clinically presumed hypertensive nephrosclerosis],» Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2006.
[13] P. Zucchelli og A. Zuccala, «Recent data on hypertension and progressive renal disease,» J Hum Hypertension, 1996.
[14] A. Fogo, J. Breyer, M. Smith og e. al, «Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: A report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial,» Kidney International, 1997.
[15] E. Caetano, R. Zatz, L. Saldanha og e. al, «Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure,» Hypertension, 2001.
[16] A. Meyrier, «Nephrosclerosis: update on a centenarian,» Nephrol Dial Transplant, 2015.
[17] J. Kopp, «Rethinking hypertensive kidney disease: arterionephrosclerosis as a genetic, metabolic, and inflammatory disorder,» Curr Opin Nephrol Hypertens, 2013.
[18] M. Lipkowits, B. Freedman og C. Langefeld, «Apolipoprotein L1 gene variants associate with hypertension-attributed nephropathy and the rate of kidney function decline in African Americans,» Kidney Int, 2013.
[19] M. Øvrehus, P. Bruheim, W. Ju og e. al, «Gene expression studies and targeted metabolomics reveal disturbed serine, methionine, and tyrosine metabolism in early hypertensive nephrosclerosis,» Kidney International Reports, 2018.
[20] A. Peixoto og G. Bakris, «Approach to the patient with hypertensive nephrosclerosis,» Chronic Renal Disease, 2015.

Reisestipend

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

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

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

Søknad sendes til v.sarna@hotmail.com.

Medikamentell behandling og livsstilsråd etter hjerteinfarkt

Medikamentell behandling og revaskularisering har sammen med bedret livsstil bedret prognosen etter hjerteinfarkt de siste tiårene. Artikkelen gjennomgår gjeldende retningslinjer for hjerteinfarktpasienter.

Erik Øie, seksjonsoverlege dr med, Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus

Erik Øie

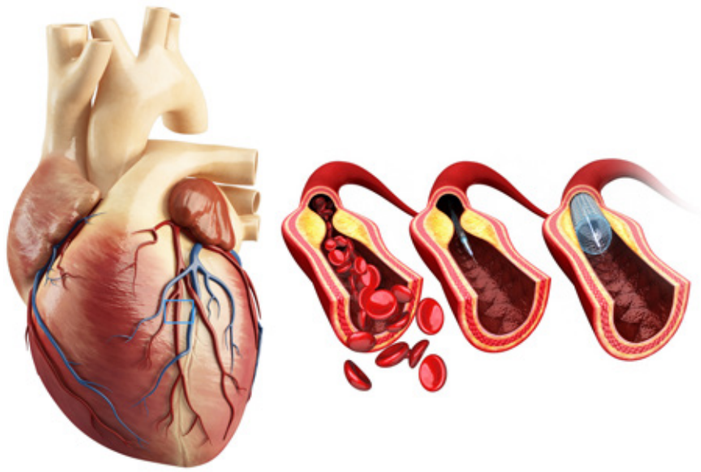
Vi har hatt en klar nedgang i dødsfall pga hjerte- og karsykdom i Norge de siste tiårene. Dette gjelder for både hjerteinfarkt og annen iskemisk hjertesykdom, og for hjerneslag. Ifølge Dødsårsaksregisteret synker fortsatt hjerte- og kardødeligheten. Bare siden år 2000 er denne halvert fra 515 til 245 per 100 000 nordmenn i 2016. Levealderen øker parallelt og er nå rekordhøye 84,2 år for kvinner og 80,6 år for menn. Den gunstige utviklingen skyldes trolig bedre behandling og et sunnere levesett med reduksjon av kjente risikofaktorer. Imidlertid får fortsatt over 13 000 personer hjerteinfarkt hvert år i Norge. Vi har effektiv akuttbehandling og veldokumenterte medikamenter til bruk. Vi vet en god del, men fortsatt ikke nok om optimalt levesett etter hjerteinfarkt. Fortsatt får mange av pasientene nye hjerteinfarkter, særlig det første året. En hovedutfordring er å få pasientene på riktig medikasjon og å få dem til å følge livsstilsrådene.

I følge Norsk hjerteinfarktregister var 24 % av hjerteinfarktene i 2016 ST-elevasjons myokardinfarkter (STEMI), mens 73 % var uten ST-elevasjon (NSTEMI). 3,5 % av infarktene var ikke nærmere klassifisert. Etter en gjennomgang av de siste retningslinjene fra European Society of Cardiology (ESC) for NSTEMI fra 2015 (1), de ferskere retningslinjene for STEMI (2), og for dobbel antitrombotisk behandling ved koronarsykdom fra 2017 (3), presenteres her en oversikt over oppdaterte anbefalinger for behandling og oppfølging etter akuttbehandlingen ved hjerteinfarkt.

Liggetid på sykehus, sykemelding, flyreise og førerkort

1. Liggetid på sykehus

Tidlig revaskularisering og medikamentell behandling har redusert livstruende arytmier i akuttfasen etter et hjerteinfarkt til 3 %. De fleste arytmier oppstår innen 12 timer etter symptomdebut (4,5). Ved livstruende arytmier foreligger ofte kjent hjertesvikt og/eller trekarsykdom. Pasienter med NSTEMI med lav risiko for arytmier trenger rytmeovervåkning i 24 timer. Ved koronar revaskularisering kan eventuelt rytmeovervåkningen opphøre etter prosedyren. Pasienter med intermediær eller høy risiko for arytmier bør derimot rytmeovervåkes i minst 24 timer på overvåknings-avdeling eller hjerteavdeling/-post, avhengig av grad av revaskularisering og forløp/tilstand etter. Pasienter med NSTEMI som innlegges like etter symptomdebut med lett eller moderat troponinstigning, som har normal venstre ventrikkel-funksjon, og fått utført vellykket PCI av énkarsykdom, kan utskrives allerede dagen etter. Pasienter med flerkarsykdom uten komplett revaskularisering, komplisert forløp, arytmier, stor myokardskade, høy alder eller annen kompliserende hjertesykdom bør derimot ligge lengre. STEMI-pasienter kan ofte utskrives etter 48-72 timer ved vellykket revaskularisering, ukomplisert forløp og lav risiko (alder < 70 år, ejeksjonsfraksjon (EF) > 45 %, én- eller tokarsykdom, fravær av persisterende arytmier). Vi har på Diakonhjemmet Sykehus god erfaring med at pasienter utskrives 2-3 dager etter symptomdebut ved de fleste tilfeller av både NSTEMI og STEMI. Dette etter ekkokardiografi, god informasjon om videre medisinering, mobilisering og oppfølging samt samtale og vurdering av fysio-terapeut før utskrivning.



2. Sykemelding

Lengde på sykemelding avhenger av faktorer som størrelse på hjerteinfarktet, hjertefunksjon og type arbeid. Pasienter uten fysisk belastende arbeid kan ofte klare seg med maksimalt 2 ukers sykemelding, mens pasienter med vanlig kropps-lig arbeid gjerne kan returnere til jobb i løpet av 3 uker. Og ved hardt kroppsarbeid innen 4-6 uker avhengig av myokardskade.

3. Flyreiser

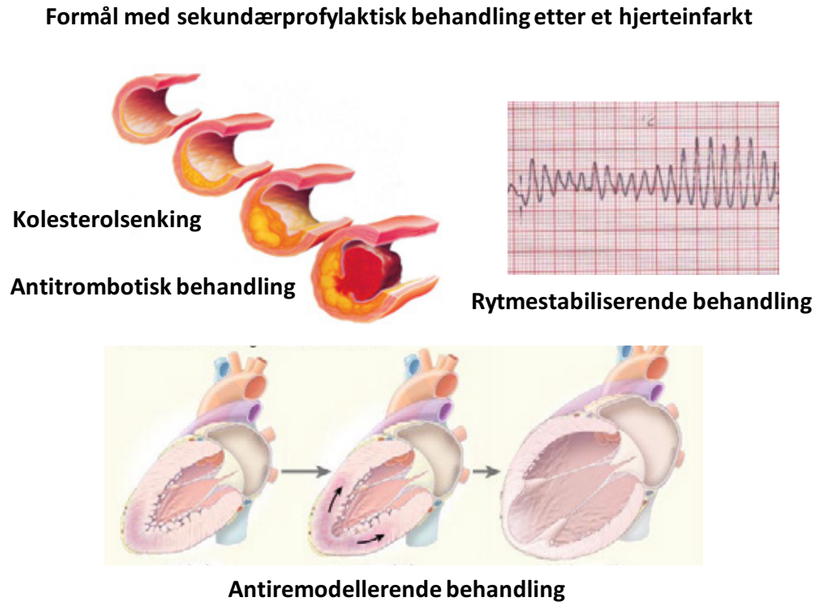
Retningslinjene til ESC vedrørende flyreiser angir at kun pasienter med fortsatt iskemiske plager eller betydelig redusert venstre ventrikkel-dysfunksjon bør vente med å fly i 4-6 uker. Etter et ukomplisert hjerteinfarkt med fullstendig revaskularisering og EF > 40 %, er det neppe grunnlag for å fraråde flyreise etter utskrivning, dvs. fra dag 3. Har man derimot hatt et komplisert forløp etter STEMI med hjertesvikt, EF < 40 %, fortsatte iskemisymptomer eller arytmier, bør flyreise avventes til tilstanden er stabil.

4. Førerkort

Etter de nyeste førerkortforskriftene fra 1. oktober 2016 er mer overlatt til spesialistene og mindre skal meldes til Fylkesmannen. Helsekravet til førerkortgruppe 1 (mopeder, motorsykler, personbiler, beltekjøre-tøy og traktorer) er oppfylt først etter 4 uker, dersom det ikke foreligger angina pectoris i hvile eller emosjo-nell belastning, malign arytmi eller hjertesvikt i funksjonsklasse IV. For førerkortgruppe 2 (tyngre kjøretøy) og 3 (tyngre kjøretøy beregnet for personbefordring som buss og taxi samt utrykningskjøretøy og andre kjøretøy som krever kjøreseddel eller kompetansebevis) er helsekravet for førerkort oppfylt først etter 6 uker, men kun dersom det ikke er angina pectoris i hvile eller ved emosjonell belastning, eller malign arytmi, og arbeids-EKG er normalt ved 75 % belastning, EF > 35 % og funksjons-klasse I eller II. For førerkortgruppe 2 og 3 kreves også bruk av legemidler som reduserer kardiovaskulær risiko, og helseattest kan gis for inntil ett år før den kan gis med vanlig varighet.

5. Epikrise

Epikrisen etter sykehusoppholdet bør etter min mening inneholde anbefalinger til fastlege når det gjelder videre oppfølging inkludert medisinering med opptrappingsplan og dosemål samt behandlingslengde for de forskjellige medikamentene i tillegg til anbefalinger for reduksjon av koronare risikofaktorer.



Medikamentell behandling

1 Blodplatehemmere

a) Acetylsalisylsyre

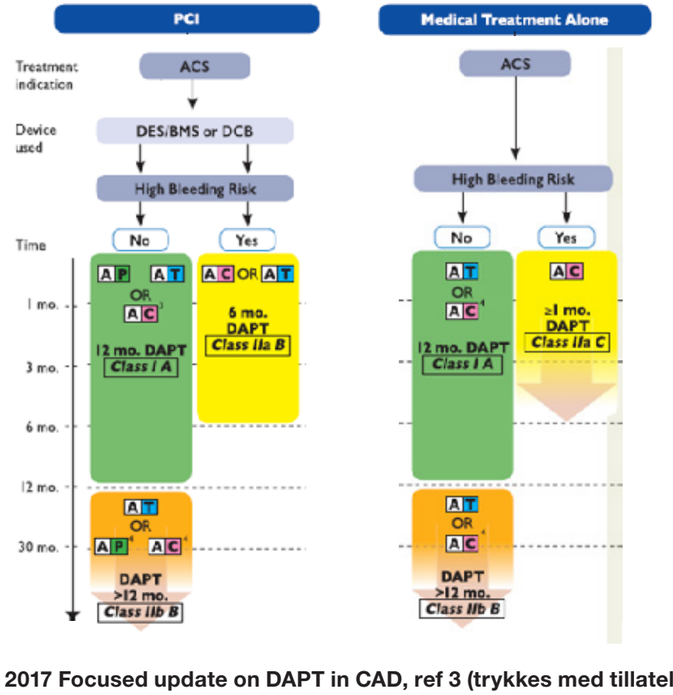
Metaanalysen til Antithrombotic Trialists' Collaboration publisert i BMJ 2002 viste at behandling med acetylsalisylsyre (ASA) i gjennomsnitt over 2 år etter tidligere hjerteinfarkt, reduserte hyppigheten av non-fatalt hjerteinfarkt og hjerneslag med hhv. 28 % og 36 %, mens hyppigheten av vaskulær død og total dødelighet var redusert med hhv. 15 % og 11 % (6). Det var ingen fordel med høyere dagsdoser enn 75-150 mg. Funnene ble bekreftet i CURRENT-OASIS 7-studien fra 2010 (7). Langtids-behandling med ASA er imidlertid dårligere dokumentert (8).

b) $P2Y_{12}$- reseptorhemmere

CURE-studien fra 2001 viste at dob-bel blodplatehemmende behandling (DAPT) med ASA og klopidogrel i opptil 12 måneder etter NSTEMI, reduserte hyppigheten av kardio-vaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og hjerneslag med 20 %, sammen-lignet med ASA alene, riktignok med 38 % flere større blødninger, men ikke livstruende (9). Likevel får opptil 10 % av pasientene med kombinasjonen ASA og klopidogrel nye iskemiske hendelser det første året (10). Delvis oppnår man ikke optimal blodplatehemming av klopidogrel pga. stor variabilitet i den blodplatehemmende responsen (11, 12, 13). $P2Y_{12}$-reseptorhemmerne prasugrel og tikagrelor har vist bedre effekt enn klopidogrel på iskemiske hendelser etter hjerteinfarkt, med samtidig økt blødningshyppighet (14, 15). Prasugrel skal bare brukes hos pasienter behandlet med PCI og er kontraindisert hos pasienter etter hjerneslag eller TIA. Hvis pasienter ≥ 75 år eller vekt < 60 kg skal behandles med prasugrel, bør dosen halveres til 5 mg daglig. Pasienter som behandles med tikagrelor har 10 % økt hyppighet av tungpustenhet uten bronkospasme. Årsaken til dette er ikke kjent.

Valget mellom prasugrel og tikagrelor ved STEMI og NSTEMI er likestilt i retningslinjene fra ESC. Norsk hjerteinfarktregister viste at 94,1% av STEMI-pasientene ble revaskularisert i 2016, og de fleste med PCI.
Kun 76% av NSTEMI-pasientene ble utredet invasivt, og langt fra alle blir behandlet med PCI. De fleste sykehus i Helse Sør-Øst har prasugrel som førstevalg ved STEMI, mens tikagrelor er førstevalg ved NSTEMI (18).

ESC-anbefalinger for antitrombotisk behandling etter et hjerteinfarkt



Fra 2017 Focused update on DAPT in CAD, ref 3 (trykkes med tillatelse)

Det er i de siste retningslinjene for dobbel antitrombotisk behandling anbefalt å bruke protonpumpehemmer hos pasienter på DAPT.

2. Trippel antitrombotisk behandling

Omlag 6–8% av pasientene som behandles med PCI har indikasjon for antikoagulasjon pga. atrieflimmer, mekanisk hjerteklaff eller venøs tromboembolisme siden blodplatehemmere er lite effektive ved disse tilstandene. Ulempen er selvfølgelig at blødningsrisikoen øker betydelig ved trippel antitrombotisk behandling (19). Optimal lengde av trippelbehandling er usikker. ISAR-TRIPLE-studien sammelignet trippelbehandling (warfarin+klopidogrel+ASA) i 6 uker mot 6 måneder uten å finne forskjell i død, hjerteinfarkt, stenttrombose, hjerneinfarkt eller alvorlig blødning ved kort eller lang trippelbehandling. I nyere studier er warfarin sammelignet med non-vitamin K-antagonist oral antikoagulantia (NOAK) hos pasienter med enten dobbel- eller trippelbehandling etter PCI. PIONEER AF-PCI-studien viste at rivaroksaban (15 mg) + en $P2Y_{12}$-hemmer eller trippelbehandling med lav dose rivaroksaban (2,5 mg ×2) + ASA + en $P2Y_{12}$-hemmer førte til færre blødninger enn standard trippel behandling med warfarin (22). De tre behandlingsgruppene var like effektive for iskemiske hendelser. I RE-DUAL PCI-studien ble dabigatran i vanlig (150 mg ×2) eller lav dose (110 mg ×2) + en $P2Y_{12}$-hemmer sammenlignet med standard trippel antitrombotisk behandling med warfarin, ASA og $P2Y_{12}$-hemmer (23). Også her hadde dobbel antitrombotisk behandling med dabigatran færre blødningshendelser enn trippelbehandling med warfarin, uten at man så økning i tromboemboliske hendelser. Nylig viste AUGUSTUS-studien at trippelbehandling med apiksaban i normal dose ga færre blødningstilfeller enn trippelbehandling med warfarin uten økning i iskemiske hendelser samt at dobbelbehandling med oral antikoagulasjon og $P2Y_{12}$-hemmer førte til færre blødninger enn trippelbehandling med ASA, igjen uten signifikant økning av blødninger. Det er imidlertid et problem at studiene der dobbel antitrombotisk behandling er sammenlignet med trippel har hatt lav statistisk styrke når det gjaldt å se på effekt på iskemiske hendelser. ESC anbefaler at dobbel antitrombotisk behandling med klopidogrel og oral antikoagulasjon, foreløpig bør vurderes hos pasienter behandlet med PCI når blødningsrisiko overgår den iskemiske risikoen. Pga. lavere blødningsrisiko bør man etter mitt syn med unntak for pasienter med mekanisk hjerteventil eller mitralstenose bruke en NOAK fremfor warfarin ved dobbel- og trippel antitrombotisk behandling, og det anbefales å bruke lavest dokumenterte dose som er 110 mg x2 for dabigatran, 15 mg x1 for rivaroksaban, men 5 mg x2 for apiksaban og 60 mg x1 for edoksaban.

ASA anbefales livslangt etter et hjerteinfarkt. Unntaket er pasienter som også behandles med antikoagulasjon, der det i utgangspunktet anbefales antikoagulasjon i monoterapi 1 år etter infarkt. Retningslinjene legger imidlertid opp til individuell vurdering om det likevel bør fortsettes med dobbel antitrombotisk behandling pga kompleksitet av lesjonen, tekniske forhold ved PCI, mengde ubehandlet karsykdom og tromboserisiko. DAPT anbefales i 12 måneder, såfremt det ikke er stor blødningsrisiko. De siste ESC retningslinjene åpner også for fortsatt behandling med lavdose tikagrelor (60 mg ×2) i inntil 3 år for høyrisikopasienter (pasienter ≥ 50 år med minst én av følgende: alder ≥ 65 år, medikamentbehandlet diabetes mellitus, tidligere hjerteinfarkt, flerkarsykdom eller kronisk nyresvikt) som har tolerert DAPT-behandling i 12 måneder uten blødningskomplikasjoner. Denne anbefalingen bygger på resultatene fra PEGASUS-TIMI 54-studien (24) der pasienter med tidligere hjerteinfarkt behandlet med tikagrelor 60 mg ×2 hadde reduksjon i primært endepunkt (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller hjerneslag) på 16 % sammenlignet med placebo, mot en økning i alvorlige blødningstilfeller på 2,3 %.

COMPASS-studien undersøkte om rivaroksaban alene eller i kombinasjon med ASA er mer effektivt enn ASA alene som sekundærprevansjon hos pasienter med koronar eller perifer karsykdom randomisert til tre grupper: rivararoksaban 5 mg × 2 eller 2,5 mg × 2 + ASA eller ASA alene. Behandlingsregimet som kom best ut, var ASA + rivaroksaban 2,5 mg × 2 med 20-25 % relativ risikoreduksjon for alvorlige kardiovaskulære hendelser, men på bekostning av en økning i blødningstilfeller (25).

Utfordringer fremover blir å velge ut pasienter med særlig høy risiko for iskemiske hendelser og lav risiko for blødninger, som kan være aktuelle for enten forlenget behandling med lavdose tikagrelor eller rivaroksaban i tillegg til ASA. Andre med høy blødningsrisiko bør vurderes for å forkorte behandlingsperioden med to blodplatehemmere i forhold til de anbefalte 12 månedene. Skåringsverktøyene PRECISE-DAPT-skår kan brukes til å selektere pasienter med økt blødningsrisiko som kan profitere på mindre enn 12 måneders dobbel blodplatehemmende behandling etter hjerteinfarkt, og DAPT-skår for å selektere pasienter som kan profitere på behandling utover 12 måneder.

3. Lipidsenkende behandling

Høyintensitets-statinbehandling (atorvastatin 40-80 mg eller rosuvastatin 20-40 mg daglig) er anbefalt så tidlig som mulig etter et hjerteinfarkt. Målet er å redusere LDL-kolesterol < 1,8 mmol/l. For pasienter med et relativt lavt LDL-kolestrolnivå, 1,8-3,5 mmol/l, er anbefalingen å senke LDL-kolesterol med minst 50 %. Statiner anbefales nå for de fleste uavhengig av LDL-kolesterolnivå. Det er godt dokumentert at enhver reduksjon i LDL-kolesterol er gunstig (26). I de nyeste europeiske retningslinjene er det ikke satt en aldersgrense for behandling. Imidlertid bør man vurdere mindre intens statinbehandling hos pasienter med økt risiko for bivirkninger som eldre pasienter, pasienter med nyresvikt, pasienter med leverpatologi og pasienter med tidligere sannsynlig statinbivirkninger.

Hvis statinbehandling ikke gir LDL-kolesterol <1,8 mmol/l, anbefales å vurdere ytterligere lipidsenking. IMPROVE-IT-studien viste at ezetimib i tillegg til simvastatin ga 6 % relativ risikoreduksjon i kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hospitalisering pga. ustabil angina pectoris, koronar revaskularisering og hjerneslag (27). PCSK9-hemmerne er potente lipidsenkende medikamenter med opptil 60 % reduksjon av LDL-kolesterol, også som tillegg til statiner. I FOURIER-studien medførte behandling med PCSK9-hemmeren evolokumab 15 % reduksjon i død, hjerteinfarkt, hospitalisering pga. ustabil angina pectoris, koronar revaskularisering og hjerneslag (26). Det er imidlertid ikke vist effekt på mortalitet for verken ezetimib eller evolokumab. Den andre PCSK9-hemmeren, alirocumab, reduserte kardiovaskulære hendelser med 15 % og totaldødelighet med 15 % som tillegg til optimal statinbehandling (ODYSSES-studien). Oppfølgingstid var i gjennomsnitt 2,8 år. De nye PCSK9-hemmerne er dyre, og muligheten for individuell refusjon for disse som sekundærprofylakse er foreløpig begrenset til LDL-kolesterol ≥ 4 mmol/l under pågående behandling med maksimalt tolererbare doser av statin og/eller ezetemib.

4. Betablokkere

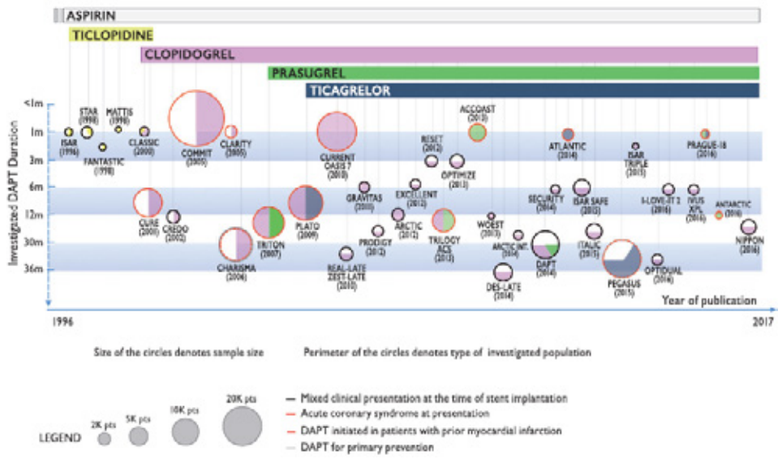
Betablokker har lenge vært en av hjørnestenene i behandling etter hjerteinfarkt (28). Nytten av behandling med betablokker etter moderne hjerteinfarktbehandling med reperfusjon og stentimplantasjon samt aggressiv antitrombotisk behandling og statinbehandling er imidlertid ikke undersøkt. Nyere observasjonsstudier har vist motstridende resultater av betablokkerbehandling etter hjerteinfarkt. Den norske placebokontrollerte multisenterstudien BETAMI undersøker nå hvorvidt metoprolol er gunstig som sekundærbehandling etter hjerteinfarkt.

Retningslinjene til ESC anbefaler at hjerteinfarktpasienter med redusert systolisk venstre ventrikkelfunksjon (EF ≤ 40 %) bør få betablokker. Videre anbefales at

ESC-anbefalinger for antitrombotisk behandling etter PCI når det også er indikasjon for antikoagulasjonsbehandling

Fra 2017 Focused update on DAPT in CAD, ref 3 (trykkes med tillatelse)

Studier med blodplatehemmere og lengde av dokumentert effektiv behandling



Fra 2017 Focused update on DAPT in CAD, ref 3 (trykkes med tillatelse)

alle STEMI-pasienter bør vurderes for behandling med betablokker uavhengig av EF. I de amerikanske retningslinjene anbefales 3 års behandling for alle med akutt koronarsyndrom og normal venstre ventrikkelfunksjon. For pasienter med lett nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (EF 40-49%) taler en metaanalyse fra 2018 for at betablokkerbehandling reduserer kardiovaskulær og total dødelighet tilsvarende som for pasienter med EF ≤ 40 % (30).

5. ACE-hemmere/angiotensin II-reseptorblokkere

ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker anbefales hos alle pasienter med nedsatt systolisk venstre ventrikkelfunksjon med EF ≤ 40 %, hypertensjon eller diabetes. Data indikerer også at pasienter med hjertesviktsymptomer og EF 40-50 % har samme nytte av behandling. I CHARM-studien hadde behandling med candesartan god effekt hos pasienter med EF 40-49 % tilsvarende som ved EF < 40 %. Etter mitt syn bør man vurdere å behandle også hjerteinfarktpasienter med EF 40-50 % med både betablokker og ACE-hemmer/angiotensin II-reseptorblokker.

6. Mineralkortikoid-reseptorantagonister

Behandling med en mineralkortikoidreseptorantagonist anbefales i ESC sine STEMI-retningslinjer for pasienter med EF ≤ 40 % med hjertesvikt-symptomer eller diabetes som allerede behandles med ACE-hemmer/angiotensin II-reseptor-blokker og betablokker (uten nyresvikt/hyperkalemi).

7. Omega-3-fettsyrer

I GISSI Prevenzione-studien fra 1999 fikk hjerteinfarktpasienter behandlet med omega-3-fettsyrer en 10 % reduksjon i risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser (32). Det har vært vanskelig å reprodusere den samme gunstige effekten i nyere studier, muligens pga. bedre medikamentell behandling, ikke minst med statiner i risikopopulasjoner. En helt fersk metaanalyse med totalt 77 917 personer fant ingen signifikant assosiasjon mellom tilskudd av omega-3-fettsyrer og redusert risiko for koronar hjertesykdom og vaskulære hendelser (33). Imidlertid viste nylig REDUCE-IT-studien at høy dose med omega-3-fettsyren EPA hos pasienter med lett forhøyede triglyceridnivåer reduserte risikoen for iskemiske hendelser inkludert 20 % relativ risikoreduksjon for kardiovaskulær død.

Livsstilsintervensjon

1. Røykeslutt

Røykeslutt er svært effektivt for å redusere sykelighet og dødelighet etter akutt koronarsyndrom. Det er mulig det mest effektive av alle sekundærpreventive tiltak (34, 35). Røykeslutt bør tilstrebes allerede fra sykehusoppholdet, bl.a. vha. røyke-avvenningskurs og farmakologisk behandling med nikotinerstatnings-produkter, bupropion eller vareniklin (36-38).

2. Alkohol

ESC anbefaler å begrense alkohol-inntaket til maks 20 g alkohol daglig for menn og 10 gram for kvinner (omtrent to alkoholenheter for menn og én for kvinner). Befolknings-studier kan tale for at et inntak på to alkoholenheter for menn og én for kvinner kan være gunstig (39,40). Det er likevel vanskelig å trekke sikre konklusjoner (41).

3. Kost og vektkontroll

ESC anbefaler et kosthold tilsvarende middelhavsdietten der maksimalt 10 % av energiinntaket kommer fra mettet fett og minst mulig transfett, begrenset saltinntak og inntak av mye fiber, frukt, grønnsaker og nøtter. To randomiserte, kontrollerte studier har vist reduksjon i hjerte- og karsykdom ved dette kosthold (42, 43). I PREDIMED-studien ga middelhavskost beriket med kaldpresset olivenolje eller nøtter redusert insidens av hjerte- og karsykdom hos høyrisikopersoner med ca. 30 %, sammenlignet med et mer fettredusert kosthold (43,44). I Lyon Heart-studien fant man 37 % lavere risiko for kardiovaskulære hendelser ved sekundærpreventiv kostomlegging til middelhavskost med tillegg av rapsoljebasert margarin (45).

Den såkalte nordiske dietten er foreslått som Nordens «middelshavs-diett». Denne dietten er basert på tradisjonell mat fra de nordiske landene med mindre sukker og fett og mer fiber (grovt brød, grønnsaker, m.m), fisk og sjømat enn en gjennom-snittlig vestlig diett. Selv om dietten har vist gunstige effekter på vekt, blodtrykk, lipidprofil og inflammasjon, mangler den dokumentasjon på harde endepunkter (46,47).

Fedme (kroppsmasseindeks (KMI) ≥ 30 kg/m^2) bør unngås, fordi dette er assosiert med økt dødelighet. Spesielt abdominal fedme ser ut til å være ugunstig. Det anbefales også å unngå overvekt (KMI 25-30 kg/m^2), selv om dataene ikke er like overbevisende. Overvekt er ofte kombinert med lite fysisk aktivitet, og dette må sees i sammenheng.

4. Trening og hjerterehabilitering

Fysisk aktivitet er viktig etter et hjerteinfarkt. Trening bedrer endotelfunksjon, reduserer progre-sjon av koronare lesjoner, reduserer trombogen risiko og bedrer dannelse av kollateraler i koronarforsyningen. Trening er en sentralt i hjerte-rehabilitering etter innleggelse for et hjerteinfarkt. ESC anbefaler at alle hjerteinfarktpasienter deltar i treningsbasert hjerterehabilitering og at det bør tilstrebes at hjerte-rehabiliteringen i tillegg inneholder arbeid med å redusere byrden avrisikofaktorer, stressmestring og psykososial støtte. «Hjerteskole» med undervisning har en viktig rolle i å informere, motivere og trygge pasienter som har hatt et hjerte-infarkt. I en metaanalyse fra 2016 var fysisk aktivitet, som del av hjerte-rehabiliteringsprogram for pasienter med koronarsykdom, assosiert med 22 % lavere kardial mortalitet (48). Hjerterehabilitering med trening kan deles inn i flere faser. Fase 1 omfatter typisk de 2 første ukene etter et hjerteinfarkt og starter gjerne på sykehuset før utskrivning. Inkludert er test av fysisk yteevne f.eks. ved trappegang og deretter tilpasset daglig lett fysisk aktivitet. Etter 2 uker kan man starte med organisert og veiledet opptrening (fase 2) med høyere intensitet. Fase 2a bør tilbys de fleste og varer typisk frem til 4-8 uker etter hjerteinfarktet. Denne treningen foregår som oftest i grupper på sykehus, ev. på institusjon, ofte 2 ganger i uken med lav til moderat intensitet. Mange steder er treningen kombinert med hjerteskole på et lærings- og mestringssenter eller tilsvarende. For noen er det aktuelt med videre og mer intensivert trening (fase 2b), ofte opp til 1/2 år. I denne fasen foregår som oftest treningen utenfor sykehus på et treningssenter med veiledning av fysioterapeut. Den siste fasen, fase 3, er trening som ideelt sett skal vare resten av livet. Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom fra Helsedirektoratet anbefaler at voksne og eldre bør være fysisk aktive i minst 150 minutter med moderat intensitet per uke eller minst 75 minutter med høy intensitet per uke. Anbefalingen kan også oppfylles med en kombinasjon av moderat og høy intensitet.

Avsluttende kommentar

Det er god evidens for nytten av både medikamentell behandling og ikke-farmakologiske tiltak etter hjerteinfarkt. Det er imidlertid stadig en stor utfordring å få pasientene til å følge våre råd om å ta medisiner som forskrevet og endre livsstil med røykeslutt, kostomlegging, økt fysisk aktivitet og vektnedgang. For å oppnå dette må vi nok ta et større ansvar for oppfølgingen av hjerteinfarktpasientene en det som tilbys i dag.

Manuset er en noe forkortet og revidert versjon etter innlegg i Hjerteforum nr 2, 2018.

Referanser

1. Roffi M, Patrono C, Collet et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37: 267-315.
2. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018; 39: 119-177.
3. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018; 39: 213-260.
4. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H et al. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after nonST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. Eur Heart J 2006; 27: 1706–1711.
5. Piccini JP, White JA, Mehta RH et al. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. Circulation 2012; 126: 41–49.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71–86.
7. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2010; 363: 930–942.
8. Cleland JG. Long-term aspirin for coronary artery disease: are we being deceived by a biased presentation of the evidence? Future Cardiol 2010; 6: 141-6.
9. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494–502.
10. Parodi G, Marcucci R, Valenti R et al. High residual platelet reactivity after clopido- grel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. JAMA 2011; 306: 1215–1223.
11. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2004; 109: 3171–3175.
12. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M et al. Genetic determinants of response to clopido- grel and cardiovascular events. N Engl J Med 2009; 360: 363–375.
13. Collet JP, Hulot JS, Pena A et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. Lancet 2009; 373: 309–317.
14. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–2015.
15. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045–1057.
18. Eritsland J, Bendz B. Blodplatehemmende behandling ved akutt koronarsyndrom. Nye retningslinjer ved Oslo universitetssykehus (OUS). Hjerteforum 2012; 25: 35-38.
19. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 2010; 170: 1433–1441.
22. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med 2016; 375: 2423-2434.
23. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med 2017; 377: 1513-1524.
24. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Longterm use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015; 372: 1791–1800.
25. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 377: 1319-1330.
26. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713-1722.
27. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387-97.
28. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999; 318: 1730–1737.
30. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. Eur Heart J 2018; 39: 26-35.
32. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999; 354: 447-55.
33. Aung T, Halsey J, Kromhout D et al. Associ- ations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. JAMA Cardiol 2018; 3: 225-34.
34. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation 2010; 121: 750-8.
35. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA 2003; 290: 86-97.
36. Lochen M-L. Hjelp til røykeslutt for hjertepa- sienter. Hjerteforum 2011; 24: 33-40.
37. Rallidis LS, Pavlakis G. The fundamental importance of smoking cessation in those with premature ST-segment elevation acute myocardial infarction. Curr Opin Cardiol 2016; 31: 531–536.
38. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR et al. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2016; 3: CD008286.
39. Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL et al. Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction. Am J Cardiol 1999; 83: 52-7.
40. Leong DP, Smyth A, Teo KK et al. Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: observations from 52 countries in the INTERHEART case-control study. Circulation 2014; 130: 390-8.
41. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. BMJ 2014; 349: g4164.
42. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994; 343: 1454-9.
43. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med 2013; 368: 1279-90.
44. Appel LJ, Van Horn L. Did the PREDIMED trial test a Mediterranean diet? N Engl J Med 2013; 368: 1353-4.
45. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL et al. Effect of a mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutriments. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1103-8.
46. Poulsen SK, Due A, Jordy AB et al. Health effect of the New Nordic Diet in adults with increased waist circumference: a 6-mo randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2014; 99: 35-45.
47. Uusitupa M, Hermansen K, Savolainen MJ et al. Effects of an isocaloric healthy Nordic diet on insulin sensitivity, lipid profile and inflammation markers in metabolic syndrome - a randomized study (SYSDIET). J Intern Med 2013; 274: 52-66.
48. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol 2016; 67: 1-12.

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/a10bj06-1 (01.02.2019)

Ozempic «Novo Nordisk»

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

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn *0,25 mg, 0,5 mg og 1 mg:*** *Hver dose (0,19 ml, resp. 0,37 ml og 0,74 ml) inneh.:* Semaglutid 0,25 mg (1,34 mg/ml), resp. 0,5 mg (1,34 mg/ml) og 1 mg (1,34 mg/ml), dinatriumfosfatdihydrat, propylenglykol, fenol, saltsyre/natriumhydroksid (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker. 0,25 mg-penn inneholder 1,5 ml oppløsning og gir 4 doser à 0,25 mg. 0,5 mg-penn inneholder 1,5 ml oppløsning og gir 4 doser à 0,5 mg. 1 mg-penn inneholder 3 ml oppløsning og gir 4 doser à 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 oppløsningen 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 løpet av dagen, til eller utenom måltid. Skal injiseres s.c. i abdomen, låret eller overarmen. Injeksjonsstedet kan endres uten å justere dosen. Skal ikke gis i.v. eller i.m. Dagen for ukentlig administrering kan om nødvendig endres så lenge tiden mellom de 2 dosene er minst 3 dager (>72 timer). Etter at ny doseringsdag er valgt, skal regimet med dosering 1 gang pr. uke fortsettes. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Semaglutid er ikke et erstatningspreparat for insulin. Ingen erfaring hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, NYHA klasse IV, og semaglutid anbefales derfor ikke til disse. Bruk av GLP-1-reseptoragonister kan være forbundet med gastrointestinale bivirkninger. Dette bør tas i betraktning ved nedsatt nyrefunksjon, da kvalme, oppkast og diaré kan forårsake dehydrering, noe som kan gi svekket nyrefunksjon. Akutt pankreatitt er sett ved bruk av GLP-1-reseptoragonister. Pasienten bør informeres om typiske symptomer. Ved mistanke om pankreatitt bør semaglutid seponeres; dersom pankreatitt bekreftes, bør behandlingen ikke gjenopptas. Forsiktighet bør utvises ved tidligere pankreatitt. Kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan gi økt risiko for hypoglykemi. Risikoen kan reduseres ved å minske dosen sulfonylurea eller insulin når semaglutidbehandling initieres. Hos pasienter med diabetisk retinopati som behandles med insulin og semaglutid er det sett økt risiko for å utvikle komplikasjoner av diabetisk retinopati, forsiktighet bør utvises hos pasienter med diabetisk retinopati som behandles med insulin. Disse pasientene bør følges opp nøye og behandles iht. kliniske retningslinjer. Rask forbedring av glukosekontroll er forbundet med midlertidig forverring av diabetisk retinopati, men andre mekanismer kan ikke utelukkes. *Hjelpestoffer:* Inneholder <1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. praktisk talt natriumfritt. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Ingen/ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Semaglutid forsinker magetømming og kan potensielt påvirke absorpsjonshastigheten av orale legemidler som gis samtidig. Semaglutid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får orale legemidler som krever hurtig gastrointestinal absorpsjon. Ved oppstart av semaglutid hos pasienter på warfarin/andre kumarinderivater anbefales hyppig INR-monitorering. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Begrensede data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisk effekt. Skal ikke brukes under graviditet. Hvis en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen seponeres. Pga. lang halveringstid skal semaglutid seponeres minst 2 måneder før en planlagt graviditet. *Amming:* Utskilles i melk hos rotte. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes, skal ikke brukes ved amming. *Fertilitet:* Kvinner i fertil alder anbefales å bruke prevensjon. Effekten på fertilitet hos mennesker er ukjent. Semaglutid påvirket ikke fertiliteten hos hannrotter. Hos hunnrotter sees en økning i brunstperiodens lengde og en liten reduksjon i antall eggløsninger 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 magetømming i den tidlige postprandiale fasen. Ved hypoglykemi reduserer semaglutid insulinutskillelse, og svekker ikke glukagonutskillelse. Semaglutid reduserer fastende og postprandial glukosekonsentrasjon og HbA_{1c}. 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. NO19OZM00009 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. NO19OZM00009 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

Indremedisin på Bærum Sykehus

Bærum sykehus er en del av Vestre Viken HF. Sykehuset er lokalsykehus for innbyggerne i Asker og Bærum. Medisinsk avdeling yter et bredt tilbud av spesialiserte helsetjenester.

Sigurd Haakonsen, Lege i spesialisering, medisinsk avdeling, Bærum Sykehus

Sigurd Haakonsen

Bærum sykehus ligger på toppen av en kolle overfor Sandvika i Bærum, med fantastisk utsikt til Oslo og Holmenkollen i øst, Oslofjorden i syd og Skaugumsåsen og Asker i vest.

Sykehuset tilbyr lokalsykehus-funksjoner innenfor indremedisin, kirurgi, ortopedi og gynekologi/ fødselshjelp til befolkningen i Asker og Bærum. Vårt nedslagsfelt er kompakt og består av ca 192.000 innbyggere. Lengste reisevei til sykehuset fra områdets ytterpunkter er i underkant av 30 minutter med bil (uten blålys). Bærum sykehus er del del av Vestre Viken helseforetak, og sammen med sykehusene i Drammen, Ringerike og Kongsberg og Hallingdal sjukestugu på Ål sørger for at innbyggere i 26 kommuner i Buskerud, Akershus, Vestfold og Oppland får adekvat spesialist-helsetjeneste.

Medisinsk avdeling består av drøyt 100 sengeplasser fordelt på 5 poster: generell medisin sengepost for geriatri, slag og rehabilitering (GSR), infeksjonsmedisinsk sengepost, hjerte- og lungeavdeling og medisinsk observasjonspost. Sykehuset har felles medisinsk og kirurgisk intensivavdeling Vi har gode diagnostiske tjenester med blant annet radiologisk avdeling med døgnkontinuerlig tilstedevakt og nyåpnet, helautomatisert biokjemisk laboratorium.

På medisinsk avdeling er vi snaut 100 leger fordelt på 56 overleger og 38 LIS-leger. Vi har spesialister i alle grenspesialiteter. Det er ca 3 overlegestillinger i nyremedisin, lungemedisin, endokrinologi, infeksjonsmedisin og blodsykdommer. Kardiologisk avdeling består av 7 overleger, og vi har 5 onkologer. Til sengeposten GSR er det tilknyttet 6 geriatere og 2 nevrologer. Bærum sykehus har områdefunksjon i geriatri for Vestre Viken. Vi har også et godt samarbeid med ortopedisk avdeling med egen ortogeriater, et samarbeid som er verdtsatt av pasienter, pårørende og ortoped-kolleger.

Gastromedisinsk avdeling er blitt kraftig rustet opp i forbindelse med deltagelsen i det nasjonale screening-prosjektet for colorectal cancer (CRC). Som følge av resultatene fra dette prosjektet, som gastromedisinere fra Bærum har aktivt deltatt i, er det nå vedtatt oppstart av screening for colorectal cancer i Norge. For øyeblikket er det 6 overlegestillinger i gastroenterologi, og det er flere utdanningsstillinger tilknyttet CRC-prosjektet.

Dialyseenheten på sykehuset har for tiden 38 pasienter som får høyspesialisert behandling 6 av 7 dager i uken. Avdelingen er lys og trivelig , har husets beste utsikt over Oslofjorden og en utmerket kaffeautomat, som flere av oss har glede av fra tid til annen. De 3 nefrologene og “sin” B-gren LIS har en høy poliklinisk aktivitet, hvor man sørger for vurdering og behandling av pasienter med mistenkt eller etablert nyresykom , i tillegg til utredning mtp transplantasjon og oppfølging av nyretransplanterte pasienter. Ca. 35 pasienter er blitt nyretransplantert siden avdelingen ble etablert i 2010.

Forskningsavdelingen på Bærum har også etablert seg godt. Avdelingen ledes av professor Arnljot Tveit. Blant de indremedisinske forsknings-gruppene er det spesielt god kompetanse på atrieflimmer (blant annet med ledelse av forsknings-nettverket afib.no) og hjerneslag. Avdelingen har knyttet til seg 6 av våre leger som har doktorgrad og som driver aktivt med forskning i tillegg til klinisk virksomhet. For tiden er det 10 stipendiater som forsker på indremedisinske temaer og avdelingen produserer fra 1 til 3 doktorgrader per år.

Vaktarbeidet er en viktig del av legenes virksomhet, og Akutt-mottaket har en sentral funksjon på sykehuset. Medisinsk avdeling har de siste årene rustet opp vaktteamet betraktelig. Senest i fjor utvidet man vaktteamet på ettermiddag og natt til 2 LIS-2 leger og 1 LIS-1, en økning som var etterlengtet grunnet stadig økende pasienttilstrømning. I tillegg har vi over de siste årene etablert en gruppe på fem overleger som er til stede i Akuttmottaket fra 8-20 alle dager, hele året. Disse bidrar med faglig kompetanse, supervisjon og trygghet på vakt, i tillegg til å være et velfungerende og viktig kontaktpunkt for eksterne konfereringer .

I Akuttmottaket foregår også regelmessig trening med BEST-øvelser, A-HLR trening (inklusive hjertestans hos gravide sammen med gynekologer) og trening på standardisert NHISS-vurdering.

For en fersk LIS-lege i indremedisin oppleves avdelingen vår å være et godt og trygt sted å jobbe på, med stor takhøyde og lav terskel for å kunne ta opp faglige spørsmål, både i plenum og individuelt til de ulike spesialistene.

Velkommen til oss!

IM 10 ÅR

▼Lixiana «Daiichi Sankyo»

C *Antitrombotisk middel.* ATC-nr.: B01A F03

T **TABLETTER, filmdrasjerte *15 mg, 30 mg og 60 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Edoksaban 15 mg, resp. 30 mg og 60 mg, mannitol, hjelpestoffer. Fargestoff: 15 mg: Titandioksid (E 171), rødt og gult jernoksid (E 172). 30 mg: Titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172). 60 mg: Titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. **Dosering:** ***Forebygging av slag og systemisk embolisme:*** 60 mg 1 gang daglig. Behandling hos NVAF-pasienter bør fortsettes over en lang periode. ***Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTE):*** 60 mg 1 gang daglig etter innledende bruk av parenteral antikoagulant i minst 5 dager. Skal ikke gis samtidig med innledende parenteral antikoagulant. Behandlingsvarighet ved DVT og LE (venøs tromboemboli, VTE), og forebygging av tilbakevendende VTE bør tilpasses individuelt etter nøye vurdering av fordelen med behandlingen mot risikoen for blødning. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig kirurgi, traume, immobilisering), og lengre varighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE. Ved NVAF og VTE er anbefalt dose 30 mg edoksaban 1 gang daglig hos pasienter med én eller flere av følgende kliniske faktorer: Moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 15-50 ml/minutt), lav kroppsvekt ≤60 kg, samtidig bruk av følgende P-gp-hemmere: Ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol. ***Bytte til/fra andre antikoagulanter:*** *Overgang fra vitamin K-antagonist (VKA) til Lixiana:* Seponer VKA og start med Lixiana når INR er ≤2,5. *Overgang fra andre orale antikoagulanter enn VKA (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) til Lixiana:* Seponer dabigatran, rivaroksaban eller apiksaban og start med Lixiana ved tidspunkt for neste dose av oral antikoagulant. *Overgang fra parenterale antikoagulanter til Lixiana:* Skal ikke gis samtidig. S.c. antikoagulanter (dvs. LMWH, fondaparinuks): Seponer subkutan antikoagulant og start med Lixiana ved tidspunkt for neste planlagte dose av subkutan antikoagulant. I.v. ufraksjonert heparin (UFH): Seponer infusjonen og start med Lixiana 4 timer senere. *Overgang fra Lixiana til VKA:* Det er potensial for utilstrekkelig antikoagulasjon under overføring fra Lixiana til VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulasjon skal sikres under enhver overføring til en annen antikoagulant. *Oralt alternativ:* Ved 60 mg dose, gi Lixiana 30 mg 1 gang daglig sammen med en egnet VKA-dose. Ved 30 mg dose (ved én eller flere av følgende kliniske faktorer: Moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 15-50 ml/minutt), lav kroppsvekt eller bruk sammen med visse P-gp-hemmere), gi Lixiana 15 mg 1 gang daglig sammen med egnet VKA-dose. Pasienten skal ikke ta en oppstartsdose av VKA for raskt å nå en stabil INR mellom 2 og 3. Det anbefales å ta hensyn til vedlikeholdsdosen av VKA og om pasienten tidligere har tatt en VKA, eller å bruke valid INR-styrt VKA-behandlingsalgoritme, i samsvar med lokal praksis. Når INR er ≥2 bør Lixiana seponeres. De fleste pasienter (85%) bør kunne nå en INR ≥2 innen 14 dager ved samtidig bruk av Lixiana og VKA. Etter 14 dager anbefales det at Lixiana seponeres, mens VKA fortsatt titreres for å nå INR mellom 2 og 3. De første 14 dagene med samtidig behandling anbefales det at INR måles minst 3 ganger rett før inntak av den daglige dosen av Lixiana for å minimere Lixianas påvirkning av INR. Samtidig bruk av Lixiana og VKA kan øke INR etter Lixiana-dosen med inntil 46%. *Parenteralt alternativ:* Seponer Lixiana og gi en parenteral antikoagulant og VKA ved tidspunkt for neste planlagte Lixiana-dose. Ved stabil INR ≥2, skal parenteral antikoagulant seponeres og VKA kontinueres. *Overgang fra Lixiana til andre orale antikoagulanter enn VKA:* Seponer Lixiana og start med ikke-VKA antikoagulant ved tidspunkt for neste planlagte Lixiana-dose. *Overgang fra Lixiana til parenterale antikoagulanter:* Skal ikke gis samtidig. Seponer Lixiana og start med parenteral antikoagulant ved tidspunkt for neste planlagte Lixiana-dose. ***Glemt dose:*** Dosen skal tas umiddelbart. Påfølgende dag fortsettes inntak 1 gang daglig som anbefalt. Dobbel dose skal ikke tas samme dag som erstatning for en glemt dose. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Kontraindisert ved leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Skal brukes med forsiktighet ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon, og anbefalt dose er 60 mg 1 gang daglig. Pasienter med ALAT/ASAT >2 × ULN eller totalbilirubin 1,5 × ULN ble ekskludert fra kliniske studier. Skal derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen. Leverfunksjonstest bør utføres før behandlingsstart. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved lett nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} >50-80 ml/minutt) er anbefalt dose 60 mg 1 gang daglig. Ved moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 15-50 ml/minutt) er anbefalt dose 30 mg 1 gang daglig. Ikke anbefalt ved terminal nyresykdom (ESRD) (Cl_{CR} <15 ml/minutt) eller i dialyse. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen data. *Eldre:* Dosejustering er ikke nødvendig. *Samtidig bruk av P-gp-hemmere:* Ved samtidig bruk med ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol, er anbefalt dose 30 mg 1 gang daglig. Dosereduksjon er ikke nødvendig ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil. Bruk sammen med andre P-gp-hemmere, inkl. hiv-proteasehemmere, er ikke undersøkt. *Elektrokonvertering:* Når elektrokonvertering er veiledet av transøsofageal ekkokardiografi (TEE) hos antikoagulantia-naive pasienter, bør behandling startes minst 2 timer før elektrokonvertering for å sikre adekvat antikoagulasjon. Elektrokonvertering bør utføres senest 12 timer etter dosering på prosedyredagen. Før elektrokonvertering må det bekreftes at Lixiana er tatt som forskrevet. Beslutninger vedrørende oppstart og varighet av behandlingen bør følge etablerte retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling av pasienter som gjennomgår elektrokonvertering. Annet: Ved kroppsvekt ≤60 kg er anbefalt dose 30 mg 1 gang daglig. ***Administrering:*** Kan tas med eller uten mat. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Klinisk signifikant aktiv blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Lesjoner eller tilstander, hvis betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter. Ukontrollert, alvorlig hypertensjon. Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin, heparinderivater, orale antikoagulanter, unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av oral antikoagulasjonsbehandling eller når ufraksjonert heparin gis i doser nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent. Graviditet og amming. **Forsiktighetsregler:** *Blødningsrisiko:* Gir økt blødningsrisiko og kan medføre alvorlig, potensielt fatal blødning. Brukes med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødninger. Behandling må avbrytes ved alvorlige blødninger. Laboratorietester av hemoglobin/hematokrit i tillegg til klinisk overvåkning kan være nyttig for å oppdage skjulte blødninger. Pasienter med økt blødningsrisiko skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå eller blodtrykk må undersøkes med tanke på å lokalisere blødningen. Antikoagulasjonseffekten kan ikke måles på en pålitelig måte med standard laboratorieprøver. *Eldre:* Samtidig bruk med ASA foretas med forsiktighet pga. potensielt høyere blødningsrisiko. *Nedsatt nyrefunksjon:* AUC var økt med 32%, 74% og 72% hos personer med hhv. lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Se Dosering. *Nyrefunksjon ved NVAF:* Brukes kun etter nøye vurdering av individuell tromboemboli- og blødningsrisiko hos pasienter med NVAF og høy Cl_{CR}. Cl_{CR} bør overvåkes i begynnelsen hos alle pasienter og deretter når klinisk indisert. *Nedsatt leverfunksjon:* Skal brukes med forsiktighet ved lett til moderat leverfunksjon, se Dosering. *Seponering for kirurgi eller andre intervensjoner:* Seponering for å redusere blødningsrisikoen ved kirurgiske eller andre prosedyrer, skal skje så snart som mulig og minst 24 timer før prosedyre. Ved vurdering av prosedyreutsettelse skal økt blødningsrisiko veies mot behovet for rask utførelse av inngrepet. Behandling bør gjenopptas så snart som mulig etter kirurgisk inngrep eller andre prosedyrer, dersom tilstrekkelig hemostase er etablert, da det tar 1-2 timer før antikoagulasjonseffekten inntrer. Parenteral antikoagulant bør vurderes hvis orale legemidler ikke kan tas under eller etter kirurgisk intervensjon, og deretter bytte til edoksaban 1 gang daglig oralt. *Andre legemidler som påvirker hemostasen:* Samtidig bruk av ASA, P2Y12-hemmere av blodplateaggregasjon, andre antitrombotiske midler, fibrinolytisk terapi, SSRI eller SNRI, og kronisk bruk av NSAID kan øke blødningsrisikoen, se Interaksjoner. *Kunstige hjerteklaffer og moderat til alvorlig mitralstenose:* Ingen data, bruk er ikke anbefalt. *Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller lungeembolektomi:* Ingen data, bruk er ikke anbefalt. *Pasienter med aktiv kreft:* Effekt og sikkerhet ved behandling og/eller forebygging av VTE hos pasienter med aktiv kreft er ikke fastslått. *Laboratorieparametre for koagulasjon:* Antikoagulasjonseffekten kan anslås med en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-test som kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser ved spesielle tilfeller, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi. *Kjøring av bil og bruk av maskiner:* Ingen/ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se B01A F03. *P-gp-hemmer:* Samtidig bruk med P-gp-hemmere kan gi økt plasmakonsentrasjon av edoksaban, se Dosering. *P-gp-induktorer:* Samtidig bruk av P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt (prikkperikum)) kan gi redusert plasmakonsentrasjon av edoksaban. Brukes med forsiktighet sammen med P-gp-induktorer. *P-gp-substrater:* Ingen dosejustering nødvendig ved samtidig bruk med digoksin. *Antikoagulanter, blodplateaggregasjonshemmere, NSAID, SSRI og SNRI:* Samtidig bruk med andre antikoagulanter er kontraindisert. Samtidig bruk med ASA (100 mg eller 325 mg) øker blødningstiden. Samtidig bruk med høydose ASA (325 mg) øker C_{max} og AUC ved steady state med hhv. 35% og 32% for edoksaban. Samtidig kronisk bruk med høydose ASA er ikke anbefalt. Samtidig bruk med ASA-doser >100 mg bør kun foretas under medisinsk tilsyn. Kan gis samtidig med lavdose ASA (≤100 mg/døgn). Hemmere av blodplateaggregasjon: Samtidig bruk av tienopyridiner gir økt risiko for blødning. Svært begrenset erfaring med samtidig bruk med dobbel blodplateaggregasjonshemmerterapi eller fibrinolytika. NSAID: Samtidig bruk av naproksen øker blødningstiden. Samtidig bruk av NSAID gir økt risiko for blødning. Kronisk bruk av NSAID sammen med edoksaban er ikke anbefalt. SSRI og SNRI: Mulig økt blødningsrisiko pga. effekten av SSRI/SNRI på blodplater. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Begrensede data. Reproduksjonstoksisitet er vist hos dyr. Skal ikke brukes under graviditet. Kvinner i fertil alder skal unngå å bli gravide under behandling. *Amming:* Utskilles i melk hos dyr. Skal ikke brukes under amming. Det må vurderes om ammingen skal avbrytes eller behandling avsluttes. *Fertilitet:* Ingen humane data. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Magesmerter, nedre GI-blødning, øvre GI-blødning, oral/faryngeal blødning, kvalme. Hud: Kutan bløtvevsblødning, utslett, pruritus. Kjønnsorganer/bryst: Vaginalblødning (frekvens vanlige hos kvinner <50 år). Lever/galle: Økt bilirubin i blodet, økt γ-GT. Luftveier: Neseblødning. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine. Nyre/urinveier: Makroskopisk hematuri/blødning i ureter. Undersøkelser: Unormale leverfunksjonstester. Øvrige: Blødning på punksjonssted. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Hjerte/kar: Annen blødning. Hud: Urticaria. Immunsystemet: Overfølsomhet. Lever/galle: Økt ALP i blodet, økte transaminaser, økt ASAT. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakraniell blødning (ICH). Øye: Konjunktival/skleral blødning. Intraokulær blødning. Øvrige: Blødning på operasjonssted. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Gastrointestinale: Retroperitoneal blødning. Hjerte/kar: Perikardblødning. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, allergisk ødem. Muskel-skjelettsystemet: Intramuskulær blødning (uten kompartmentsyndrom), intraartikulær blødning. Nevrologiske: Subaraknoidal blødning. Øvrige: Subdural blødning, prosedyrerelatert blødning. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Overdose kan gi blødninger. *Behandling:* Ved blødningskomplikasjoner må behandling utsettes eller seponeres. Behandling tilpasses etter alvorlighetsgrad og lokalisering av blødning. Egnet symptomatisk behandling kan benyttes, slik som mekanisk kompresjon, kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter eller blodplater. 4-faktorprotrombinkomplekskonsentrat (PCC), 50 IE/kg, reverserer effekten ved livstruende blødninger som ikke kan kontrolleres av transfusjon eller hemostase. Rekombinant faktor VIIa kan overveies, men data vedrørende klinisk nytte er begrenset. Edoksaban er trolig ikke dialyserbart. *Se Giftinformasjonens anbefalinger:* B01A F03.**Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Svært selektiv, direkte og reversibel hemmer av faktor Xa, serinproteasen i siste del av den vanlige koagulasjonskaskaden. Hemmer fri faktor Xa og protrombinaseaktivitet. Hemming av faktor Xa reduserer trombindannelse, forlenger koagulasjonstiden og reduserer risikoen for trombedannelse. *Absorpsjon:* C_{max} innen 1-2 timer. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 62%. Doseproporsjonal farmakokinetikk for doser på 15-60 mg. *Proteinbinding:* Ca. 55% (in vitro). *Fordeling:* Vd er 107 liter. Ingen klinisk relevant akkumulering ved dosering 1 gang daglig. *Halveringstid:* Ca. 10-14 timer. Steady state oppnås innen 3 dager. Total clearance er ca. 22 (±3) liter/time. *Metabolisme:* Metabolisme ved hydrolyse, konjugering eller oksidering via CYP3A4/5. Edoksaban er et substrat for P-gp, men ikke for OATP1B1, OAT1 eller OAT3 eller OCT2. Den aktive metabolitten er et substrat for OATP1B1. *Utskillelse:* Ca. 35% via nyrer, resten via galle og tarm. **Pakninger og priser:** ***15 mg:*** 10 stk. (blister) kr. 284,60. ***30 mg:*** 30 stk. (blister) kr. 781,20. 100 stk. (blister) kr. 2519,30. ***60 mg:*** 30 stk. (blister) kr. 781,20. 100 stk. (blister) kr. 2519,30.
Sist endret: 21.09.2018

Refusjonsberettiget bruk: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som stuvningssvikt, hypertensjon, alder f.o.m. 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall (TIA). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter. **Refusjonskoder:** *ICPC:* K78 Atrieflimmer/flutter, K93 Lungeemboli, K94 Dyp venetrombose. *ICD:* I26 Lungeemboli, I48 Atrieflimmer og atrieflutter, I80 Flebitt og tromboflebitt, I82 Annen emboli og trombose i vener. **Vilkår:** Ingen spesifisert.

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

Behandling med LIXIANA® kan startes og fortsettes hos pasienter som trenger elektrokonvertering*

ÉN GANG DAGLIG – LIXIANA® ▼(edoxaban)

LIXIANA® én gang daglig til dine voksne pasienter:[1]

- Med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer for å forebygge slag og systemisk embolisme[1,a]
- For behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE)[1,b]
- For forebygging av tilbakevendende DVT og LE[1]

*** Se preparatomtalen, avsnitt *Spesielle pasientgrupper/Elektrokonvertering.***
Før forskrivning av LIXIANA®, se preparatomtalen.

Daiichi-Sankyo

Product under license of Daiichi Sankyo Europe GmbH

MSD

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

once-daily Lixiana® edoxaban

Referanse: 1. Lixiana SPC august 2018, avsnitt 4.1, 4.2.
a Risikofaktorer slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA).
b Etter innledende bruk av parenteral antikoagulant i minst 5 dager.

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON FOR LIXIANA® (edoxaban)

KONTRAINDIKASJONER: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Klinisk signifikant aktiv blødning. Lesjoner eller tilstander, hvis betydelig risiko for alvorlig blødning. Samtidig bruk av alle andre antikoagulanter. Leversykdom assosiert med koagulopati. Ukontrollert, alvorlig hypertensjon. Graviditet og amming.

FORSIKTIGHET: ved økt risiko for blødning, som f.eks. ved bruk av legemidler som påvirker hemostase. Skal seponeres ved alvorlig blødning. Kreatininclearance og leverfunksjoner bør overvåkes. Ikke anbefalt ved terminal nyresykdom, dialyse eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

INTERAKSJONER: Dosereduksjon ved samtidig bruk med P-gp-hemmere ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol. Forsiktighet ved bruk av P-gp-indusere. Bruk av høydose ASA (325 mg) er ikke anbefalt.

Før forskrivning av LIXIANA®, se preparatomtalen.

CARD-121973-0000 09/18

Rapport fra Den åttende norske kongressen i geriatri

Tradisjonen tro, ble den åttende norske kongressen i geriatri i 2019, arrangert i Gamle Logen i Oslo. Det var over 250 deltakere, fin jazz-musikk, god mat, fin stemning, stor geriatrisk entusiasme og en rekke interessante foredrag. De frie foredragene viste også at det pågår mye spennende forskning innen geriatri i Norge. Vi håper denne rapporten vil inspirere flere til å delta på neste kongress, som arrangeres i 2021.

Marius Mystad, Bærum sykehus, Norsk forening for geriatri, Guri Hagberg, Ullevål universitetssykehus, Norsk forening for geriatri og Ole Kristian H. Furulund, redaksjonen, Indremedisineren

Marius Mystad

Guri Hagberg

Ole Kristian H. Furulund

ÅPNINGSFOREDRAG: "CULTURE IN GERONTOLOGY"

Professor ***Desmond O´Neill*** fra Trinity College i Dublin åpnet kongressen med et tankevekkende og engasjerende foredrag om *"Culture in gerontology"*. Han pekte på at våre oppfatninger om aldring og det å bli gammel er kulturbetinget. For eksempel beskriver ni av ti lærebøker i geriatri normal kognitiv aldring som tap. De fleste opplever aldring som negativt. O'Neill viste eksempler fra ulike kunstformer på hvordan aldring kan ses i et mer positivt lys, blant annet filmen «Up» og Hamsuns bok «På gjengrodde stier» på hvordan aldring kan ses i et mer positivt lys og fortalte at dette vil være tema for en ny artikkelsjanger i det europeiske geriatritidsskriftet EGM (https://link.springer.com/journal/41999).

SESJON 1: HOFTEBRUDD OG ORTOGERIATRI

Ortoped ***Frede Frihagen***, Oslo Universitetssykehus (OUS) Ullevål, stilte spørsmål ved om eldre pasienter med hoftebrudd er for syke til kun å behandles av ortopeder. Ortogeriatri er tverrfaglig behandling basert på bred geriatrisk vurdering av eldre med hoftebrudd. Ortoped, geriater og det tverrfaglige teamet jobber sammen med optimalisering gjennom hele pasientforløpet, noe som har vist seg å kunne bedre pasientenes overlevelse og funksjonsnivå. Fortsatt er det usikkert hvilken behandlingsmodell som er mest effektiv (hvor mye og hvordan ortopeder og geriatere skal være involvert fra skadetidspunktet frem til utskrivelsen). Professor i geriatri ***Anette Hylen Ranhoff***, Diakonhjemmet sykehus, viste at eldre med hoftebrudd er typiske geriatriske pasienter med kjennetegn som multimorbiditet, demens, skrøpelighet, polyfarmasi, delirium og underernæring. Viktige utfordringer på fagfeltet er at det fortsatt er høy dødelighet og at mange av disse pasientene ikke klarer å kommer tilbake til tidligere funksjonsnivå. ***Marte Mellingsæter***, Akershus Universitetssykehus, er nyvalgt leder i Faggruppe for ortogeriatri i Norsk forening for geriatri. Hun pekte på at ortogeriatri dreier seg om å få det beste ut av begge spesialiteter, og at flere helseforetak nå planlegger å etablere ortogeriatriske enheter. Det er stor entusiasme for dette i fagmiljøet, men man mangler økonomiske rammer.

Professor ***Ingvild Saltvedt,*** NTNU og St. Olavs Hospital, viste at fysioterapi fra første dag og i tiden etter utskrivelse fra sykehus er avgjørende for å gjenvinne gangfunksjon, men at kun èn av tre pasienter klarer å gjennomføre treningen.

Ergoterapeut ***Ellen G. Clark***, Diakonhjemmet sykehus, fortalte at mange av hoftebruddpasientene har kogntiv svikt. Dette er assosiert med dårligere prognose, blant annet fordi det kompliserer rehabiliteringen. Screening for kognitiv svikt og delirium kan gjøres raskt og enkelt med 4AT, som er et praktisk screeningverktøy som kan brukes av alle og tar to minutter å bruke. Også semistrukturerte intervjuer om hjemmeforhold og fungering i dagligdagse aktiviteter (ADL) er viktige fordi prosessuelle ferdigheter ikke undersøkes godt nok gjennom kognitive testing alene. Også ***Audhild Torp***, Sørlandet sykehus, framhevet samarbeid mellom ortopeder og geriatere: Ortopedens viktigste oppgave er å operere pasienten tidlig (helst innen 24 timer!) på en måte som tillater full mobilisering. Blant geriaternes viktigste oppgaver er legemiddelgjennomgang, optimalisering av ernæringstilstand og forebygging og behandling av delirium. ***Ruth Aga***, Skadelegevakten, OUS, fortalte at selv om hoftebruddpasienter vanligvis ikke er innom legevakta utgjør eldre pasienter en stor andel av bruddpasientene på legevakta. Man ser oftere alvorlige skader i denne aldersgruppen enn hos yngre, slik som hodeskader med blødninger etter fall. Skader hos eldre skjer oftere i eget hjem og innendørs sammnlignet med hos yngre. Aga understreket betydningen av falleforebyggende tiltak og bruddforebygging med medikamentell osteoporosebehandling.

SESJON 2: SKRØPELIGHETS-VURDERINGER OG BEHANDLINGSNIVÅ – RIKTIG TILNÆRING TIL RIKTIG PASIENT

I denne sesjonen var behandlingsmodellen Comprehensive geriatric assesment (CGA, bred geriatrisk vurdering) tema for diskusjon. ***Nina Ommundsen***, OUS, viste at CGA er en tverrfaglig prosess som innholder både utredning og behandling. Målet er å identifisere funksjonsbegrensninger hos pasienten ved å kartlegge komorbiditet, polyfarmasi, fysisk ADL-funksjon, ernæringssitasjon, kognitiv status, depresjon og sosiale forhold. I vurderingen av hvor skrøpelig eller robust pasienten er og i valg av behandling, bør særlig funksjonsnivå og komorbiditet tillegges stor vekt, fordi disse enkeltfaktorene har størst betydning for pasientens leveutsikter. Ommundsen ga en god oversikt over ulike behandlingsmodeller. Mens CGA i akuttgeriatriske enheter er godt dokumentert, er det svakere dokumentasjon for effekt av tilsynsgeriatri. I noen tilfeller kan allikevel tilsynsgeriatri både være praktisk og svært nyttig, og fordeler og ulemper med de ulike modellene ble godt belyst i en pro-et-contra-debatt mellom ***Ingvild Saltvedt*** og ***Siri Rostoft***, OUS Ullevål. ***Desmond O´Neill*** diskuterte hvordan CGA må tilpasses endringer i pasientgrupper og lokale forhold og argumenterte for at også intervensjon bør inkluderes i CGA-begrepet.

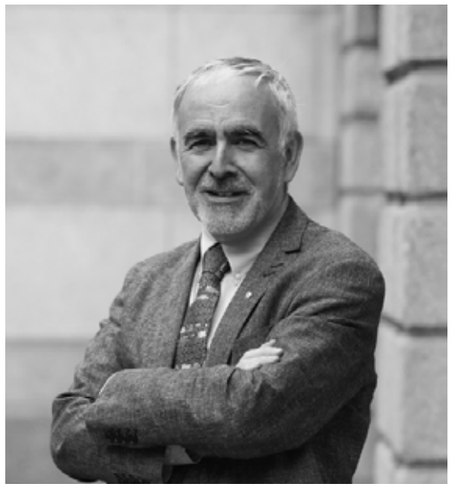
Et annet viktigt tema i denne sesjonen var forhåndssamtaler i ulike situasjoner. ***Marc Ahmed***, OUS Ullevål, presenterte et pilotprosjekt som har prøvd ut forhåndssamtaler med akuttgeriatriske pasienter i sykehus. I prosjektet mente 11 av 12 pasienter at en slik samtale var viktig, og ingen av pasientene opplevde den som ubehagelig. Ahmed påpekte at forhåndssamtaler må gjennomføres før pasientene blir for dårlige og at samtalen skal dokumenteres i journal. Pasientens ønsker og verdier bør stå sentralt, og samtalen bør ofte gjentas på et senere tidspunkt, da disse kan endre seg over tid. Et godt tidspunkt for en slik samtale kan være på poliklinikken etter utskrivelse. Geriatrisk sykepleier ***Trygve Sævareid***, Diakonhjemmet sykehus, har undersøkt nytten av forhåndssamtaler i sykehjem. Han viste at sykehjemspasienter i liten grad er involvert i samtaler om livets slutt, mens pårørende er mer involvert og kan være plaget av dårlig samvittighet for dette etterpå. I samtalene er det viktig å kartlegge hva som er viktig for den enkelte pasient, hva pasienten er urolig for, hvordan pasienten har det og hvilken behandlingsintensitet pasienten ønsker. Samtalen må være frivillig og skal ikke være et middel til å begrense behandligen. Det behov for økt kompetanse om dette temaet i sykehjemmene.

SESJON 3 - DEBATT: EVIDENSBASERT GERIATRI ELLER GERIATRI SOM PERSONTILPASSET MEDISIN?

Debattpanelet bestod av professor Torgeir Bruun Wyller (TBV), OUS Ullevål, divisjonsdirektør Geir Stene-Larsen (GSL), Helsedirektoratet (HDir), kvalitets- og forskningsdirektør Siv Cathrine Høymørk (SCH), Helse Nord, og professor Per Olav Vandvik (POV)/, UiO, Folkehelseinstituttet. TBV åpnet debatten med å hevde at troen på randomiserte kontrollerte studier (RCT) og meta-analyser som den viktigste kilden til kunnskap har fått vokse seg for stor. Han mente at den økende «nedsnakkingen» av andre metoder og erfaringsbasert kunnskap» er livsfarlig, blant annet fordi de store tallene ikke fanger opp alt. Kunnskap bygget på patofysiologiske resonnementer er også viktig («man trenger ikke en RCT for å vite at det er bedre å ha fallskjerm når man hopper fra fly»). Videre tar RCT-er og meta-analyser ikke høyde for individuell variasjon. Særlig i geriatrien er det stor sjanse for at den pasienten man sitter overfor ikke ligner på dem som har vært inkludert i studien.

> Norske leger leser alt for mye i retningslinjer og alt for lite etikk og filosofi
> *prof. Bruun Wyller*

GSL påpekte at Hdir jobber for at standardisert behandling skal gjelde for egnede problemstillinger. Sentrale spørsmål er om vi har kunnskap nok til å gi råd og hvor sterke anbefalinger man kan gi. Råd, enten de er formulert som kan eller bør, er ment som en veiledning og rettesnor,



Prof. Desmond O´Neill fra Trinity College i Dublin holdt Åpningsforedraget

Prof. Bruun Wyller hadde flere poeng i debatten om evidensbasert geriatri eller geriatri som persontilpasset medisin

Prisvinner Monica Beckmann og påtroppende leder av Geriatrikongressen, Marius Myrstad

ikke en tvangstrøye. Eksempler på nasjonale retningslinjer med relevans for geriatri, er retningslinjer for palliativ behandling for demens og for hjerneslag.

> Retningslinjer blir for lite brukt! Når vi først lager retningslinjer, så må vi bruke dem.
>
> *Stene-Larsen*

SCH argumenterte for at prioritering i helsevesenet må skje på en måte som sikrer at ikke de som har mest, får enda mer, og de som har minst, ikke får noen ting. Retningslinjer kan være et virkemiddel for å løfte neglisjere og underprioriterte fagområde og pasientgrupper, og SCH nevnte demens som et eksempel. Det koster mye penger å lage retningslinjer, derfor må man vurdere deres reelle nytteverdi. SCH var også opptatt av at klinikerne har overlatt prioriteringsvurderinger til andre.

Faggruppene må ta tilbake eierskap til diskusjonene – for eksempel ved å delta i kliniske etikk-komiteer.

> Er det noen her som har lyst til å jobbe som geriater i Nord-Norge? Bare si i fra, så ordner vi det!
>
> *Høymork*

POV påpekte at kunnskapsbasert praksis ikke er målet, men et hjelpemiddel: Hvordan kan vi i møtet med den enkelte pasient bruke ulike kilder (retningslinjer, erfaringsbasert kunnskap og pasientens perspektiv) for å gi pasienten best mulig behandling? Kunnskap fra studier lar seg sjelden overføre til praksis uten problemer, og det er stadig viktigere å beskrive usikkerheten i kunnskapsgrunnlaget. POVs oppfordring var at vi må eie faget vårt, holde oss faglig oppdatert, og at vi må kunne tolke og bruke kunnskap fra forskning og retningslinjer.

> Det er ingen motsetning mellom kunnskapsbasert praksis og persontilpasset medisin.
>
> *Vandvik*

SESJON 4: HJERNESLAG

Sesjonen ble innledet med en lærerik og fin samtale mellom pårørende til en slagpasient og overlege ***Hege Ihle-Hansen,*** OUS Ullevål. Pårørendes opplevelse av hjerneslaget som en dramatisk livshendelse gjorde sterkt inntrykk på tilhørerne. Radiolog ***Till Schellhorn***, OUS, viste hvordan småkarsykdom i hjernen kan undersøkes med ulike MR-teknikker. Slik sykdom affiserer arteriolene i de dypere avsnittene av hjernen, kan føre til en forstyrrelse i nettverket av nerveforbindelsene i hjernen, og kan gi ulike forandringer på MR bilder. Lakuner, foranderinger i hvit substans og mikroblødninger er de viktigste. Endringer i hvit substans graderes gjerne i henhold til Fazekas-klassifikasjon. Slike forandringer ses ofte uten at pasienten har symptomer, og hos de eldste i befolkningen har nesten alle denne typen MR-funn. ***Guri Hagberg***, OUS Ullevål, ga en nyttig oversikt over forebyggende behandling ved småkarsykdom. Som hovedregel skal pasienter med småkarsykdom uten tidligere symptomatisk hjerneslag behandles etter retningslinjer for primærprofylakse. Det betyr at platehemmende behandling sjelden er indisert. Lipidsenkende medikamenter er ikke anbefalt til pasienter over 75 år som primærprofylakse, og studier har vist sprikende resultater både når det gjelder utvikling av hvitsubstansforandringer og kognitiv funksjon. Et godt regulert blodtrykk (BT) er den mest lovende behandlingen når det gjelder å forhindre videre utvikling av småkarsykdom og bevaring kognitiv funksjon. Mens amerikanske og europeiske retningslinjer angir BT <140/90 som behandlingsmålet også for pasienter >80 år, angir norske retningslinjer BT <160/90 som mål for pasienter med småkarsykdom.

> Tusenvis av mennesker i Norge bruker Albyl-E, mange av dem på grunn av tilfeldige funn av «kroniske iskemiforandringer» på CT eller MR. Dette er behandling som er forbundet med økt risiko for blødning, og behandlingen bør avsluttes hos pasienter uten klar indikasjon.
>
> *Bruun Wyller*

Fysioterapeut ***Mari Gunnes***, NTNU, snakket om fysisk aktivitet etter hjerneslag. LAST (Life After Stroke)-studien har undersøkt effekten av langvarig oppfølging hos pasienter med relativt små motoriske slagsekveler. Etterlevelsen av anbefalinger om fysisk aktivitet var dårligere for trening med høyere intensitet enn for aktivitet med lavere intensitetsnivå. Godt funksjonsnivå og lavere alder ved studiestart var assosiert med god etterlevelse.

Geriater ***Yngve Seljeseth***, Ålesund sykehus, holdt et inspirerende innlegg med tittelen *Med glød for hjerneslag*. Tall fra Norsk Hjerneslagsregister viser at 55 % av slagenhetene i Norge drives av indremedisinere, 24 % av nevrologer. Ved mange sykehus lages nå egne vaktlag med nevrologer og indremedisinere som vil jobbe med hjerneslag. Dokumentasjonen for behandlingseffekt er fortsatt sterkest for slagenhetsbehandling (stroke units). Argumentene for at indremedisinere og geriatere må engasjere seg i slagbehandling er mange: Akuttmedisin er gøy, medisinske slag-imitatorer er vanligere enn nevrologiske imitatorer, både risikofaktorer for slag og komplikasjoner etter hjerneslag er oftest indremedisinske, og de fleste slagpasienter er eldre og trenger en helhetlig tilnærming.

> Geriaterne må hevde sin rettmessige plass i slagbehandling.
>
> *Seljeseth*

SESJON 5 DEMENS OG MILD KOGNITIV SVEKKELSE (MCI)

Ranveig Eldholm, St.Olavs Hospital, fortalte at studier har vist nedsatte leveutsikter ved demenssykdom, med gjennomsnittlig overlevelse på 5-7 år etter at diagnosen er stilt. Eldholm selv har undersøkt progresjon ved Alzheimers sykdom og funnet at nesten halvparten av pasientene progredierte lite de første 2 årene. Kognitiv funksjon ved baseline kunne forklare noe av progresjonshastigheten, men forklarte lite av variasjonen. Pasienter med hjerte-/karsykdommer hadde samme progresjon som andre. I Memory Aid-studien har man undersøkt databasert kognitiv trening på personer med mild kognitiv svikt. Nevropsykolog ***Marianne Møretrø Flak*** viste at adaptiv kognitiv trening bedret selvrapportert arbeidsminne. Sykepleier ***Frøydis Bruvik*** fant i sitt doktorgradsprosjekt at majoriteten av pårørende til demente er kvinner, og at de i hovedsak er ektefeller eller voksne barn. Ektefellene fikk mindre hjelp av andre familiemedlemmer og var også mest belastet. Opplevelse av mestring hadde mest innvirkning på graden av opplevd belastning. Intervensjonen i studien bestod i undervisning, rådgivning og gruppesamtaler. Hvilke tiltak som hjelper for pårørende spriker og man fant dessverre ingen effekt av intervensjonen.

Et mer demensvennlig samfunn er en målsetning i demensplan 2020. Sammen med Najonalforeningen for Folkehelsen har Akershus Universitetssykehus startet et prosjekt for et mer demensvennlig sykehus. ***Bendik Westlund*** og ***Nina Mickelsen Weldingh*** presenterte hvordan de går fremfor å ta bedre vare på akuttinnlagte personer med kognitiv svikt.

UTDELING AV NORSK GERIATRISK FORENINGS PRIS FOR DE TO BESTE FOREDRAG

Det ble delt ut to priser til de beste muntlige presentasjonene basert på innsendte bidrag. Den ene prisen gikk til ***Monica Beckmann*** for presentasjonen *"Effekt av trening i tidlig fase for å forbedre fysisk funksjon hos eldre etter hoftebrudd – en systematisk litteraturgjennomgang og meta-analyse".* Beckmann er fysioterapeut og PhD-stipendiat ved Forskningsavdelingen på Bærum sykehus og fant i sin meta-analyse forbedring av fysisk funksjon hos pasientene som hadde deltatt i treningsintervensjon som ble startet i løpet av de tre første månedene etter hoftebruddet. Den andre prisen gikk til ***Kanika Kuwelker*** fra Kavli forskningssenter for geriatri og demens for bidraget *"Rask vurdering av kognitiv funksjon ved bruk av 4AT hos akutt syke eldre ≥65 år med mulig sepsis".* Presentasjonen var basert på VAKT-studien, som har undersøkt nytten av å utføre delirium-screening med 4 AT som tillegg til qSOFA i akuttmottakene ved Bærum sykehus og Haraldsplass Diakonale sykehus. Kuwelker viste at 4AT økte sjansen for oppdage endring i kognitiv funksjon i denne pasientgruppen. Endringer i kognitiv funksjon er avgjørende i differensialdiagnostikken mellom delirium og demens.

Andre temaer som ble tatt opp i sesjonene for frie foredrag var rask vurdering av forekomst av delirium ved akuttgeriatrisk avdeling, standard for formidling av språk- og kulturbehov mellom fastlege og spesialisthelsetjeneste hos samiske pasienter, kvalitativ prosessevaluering av en kompleks treningsintervensjon for å bedre fysisk funksjon hos pasienter med hoftebrudd, intensiv rehabilitering med fokus på gangfunksjon hos slagpasienter, fysisk inaktivitet som risikofaktor for hoftebrudd, fysisk aktivitet og ernæring etter hoftebrudd hos eldre og antidotbehandling med Idarizumab før trombolyse mot hjerneslag hos pasienter under antikoagulasjonsbehandling med Dabigatran.

Vi vil takke Trine Holt Edwin som har bidratt med referat fra sesjonen om demens.

Deltagerne på NYI Vårmøte 2019, Soria Moria.

Ishita Barua

Maren Glomsrød

Ieva Martinaityte

Vikas K. Sarna

Vårmøte og kurs for leger i spesialisering i indremedisin

For første gang i historien arrangerte Norske Yngre Indremedisinere (NYI) et indremedisinsk kurs i forbindelse med styrets årlige vårmøte. Kurset er et svært etterlengtet tiltak ment å etterkomme behovene til unge leger i spesialisering innen indremedisin som ønsker en generell innføring og sosial arena for å knytte kontakter på tvers av regioner.

Ishita Barua, styremedlem NYI, LIS indremedisin, stipendiat Klinisk effektforskning, UiO. Maren Glomsrød, styremedlem NYI, LIS indremedisin og geriatri, UNN-Tromsø. Ieva Martinaityte, styremedlem NYI, LIS indremedisin og geriatri, førsteamanuensis, UNN-Tromsø og UiT. Vikas K. Sarna, styreleder NYI, LIS indremedisin og gastromedisin, OUS-Ullevål.

Vårmøtet fant sted 21.-22. mars på Soria Moria Hotell og Konferansesenter, og samlet rett i underkant av 40 engasjerte indremedisinske spirer. Kursarrangørene bestod av NYIs styremedlemmer; Ieva Martinaityte, Maren Glomsrød, Vikas Sarna og Ishita Barua. Selve kurset er godkjent som valgfritt kurs i indremedisin for den gamle spesialistordningen med 15 tellende timer, og dekker flere av læringsmålene i henhold til ny spesialistordning. Målgruppen for kurset er LIS 2 og LIS 3 i indremedisin. LIS 2 er den felles indremedisinske stammen i generell indremedisin, akutt- og mottaksmedisin, hjertesykdommer, nyresykdommer, geriatri, blodsykdommer, fordøyelsessykdommer, lungesykdmmer, endokrinologi og infeksjonssykdommer.

Programmet på kurset disse dagene bestod av foredrag fra erfarne klinikere med både klinisk og ikke-klinisk tematikk, praktisk kurs i ultralyd i mindre grupper, samt interessante kasuistikk-presentasjoner i regi av deltagerne selv. Kurset ble avsluttet med en eksamen i etterkant for å teste deltakernes utbytte av kurset. Temaene som ble gjennomgått var akuttbehandling av arytmier ved Tokel Steen, CBRNE-medisin ved Espen R. Nakstad, elektrolyttforstyrrelser ved Kiarash Tazmini, polyfarmasi ved Torgeir Wyller, behandlingsbegrensninger ved Hege Ihle-Hansen og sirkulatorisk sjokk ved Per Rønning. Ultralydkurset var rettet mot vaktrelevant ekkokardiografi i teori og praksis ved Helge Skulstad og foregikk i mindre grupper med mest mulig hands-on trening. De ovennevnte foredragene reflekterer noen av de mest sentrale læringsmålene for indremedisin i den nye spesialistordningen som man ønsket å innfri gjennom kurset.

Kurset ble gjennomført med stor suksess, og skriftlige tilbakemeldingene i etterkant viste at deltakerne var gjennomgående fornøyde med både gjennomføringen og den faglige kvaliteten. Spesielt forelesning om behandlingsbegrensninger og ultralydkurset trekkes frem som suksessfaktorer. Deltakerne viste stor begeistring og fremoverlent deltakelse både med spørsmål til foredragsholdere, men også i fruktbare diskusjoner rundt kasuistikkene. Kasuistikkene var godt forberedt slik at man kunne dykke dypere inn i problemstillingene og drøfte ulike innfallsvinkler for problemløsning. Diskusjonene bar preg av å gi stort faglig utbytte til refleksjon blant deltakerne, og dette fremkommer av tilbakemeldingene. Kursdeltagerne var spesielt fornøyde med den praktiske ultralydundervisningen og kunne tenke seg mer av dette, spesielt ultralyd av lunge og abdomen. Dette er tilbakemeldinger som kurskomiteen tar til etterretning og vil forsøke å jobbe ut ifra til neste gang kurset arrangeres våren 2020.

Bilder fra øverst fra venstre

1) Undervisnings-lokalet...

2) ...inkludert back-benchers

3) Espen R. Nakstad om CBRNE-medisin. (CBRNE; Chemical-Biological-Radiolocial-Nuclear-Explosive).

4) Hege Ihle-Hansen i etiske betraktninger rundt livets sluttfase.

5) Elektrolyttfest med Kiarash Tazmini.

6) "Afterload at Soria Moria". Sirkulatorisk sjokk med Per Rønning

7) Et lyspunkt i det elektriske kaos. Torkel Steen om arytmier.

8) Torgeir B. Wyller i historien om polyfarmasi.

9) En av de mange strålende kasuistikkene som ble presentert av deltagerne selv. Her med Maria B. Nilsson fra UNN - Harstad.

10) Praktisk ultralyd med Helge Skulstad i plenumsgjennom-gang, før vi prøvde oss to og to med hvert vårt apparat.

11) Sosial samling den siste kvelden med middag og quiz.

På tampen av første kursdag avholdt man årsmøtet for NYI med gjennomgang av våre aktiviteter gjennom det siste året. Den populære indremedisinske vinterskolen ble også i år avholdt i Lappland i Finland med fornøyde norske deltagere og neste mulighet for deltagelse blir sommerskolen i Ede, Nederland. Søknad sendes NYI *(yngreindremedisinere@gmail.com)*. Vi informerte også om våre reisestipend til internasjonale konferanser (se utlysning i forrige nummer av Indremedisineren).
Vi opplyste om det nyopprettede Faglandsrådet og at NYI hadde fått en av LIS-plassene i Fagstyret. Det ble også gjennomgang av våre internasjonale aktiviteter og verv i europeiske Young Internist Group som samler indremedisinere fra hele Europa i organisasjonen European Federation of Internal Medicine. Dagen fikk en høytidelig avslutning med valg av nytt styre med funksjonsperiode fra årsskiftet. Ishita Barua ble valgt til ny leder i NYI. Ieva, Maren og Eivind W. Aabel (Sykehuset innlandet – Gjøvik) fortsetter i NYI-styret. Det er to ledige plasser (søknad til e-post-adresse ovenfor).

På kvelden første kursdag var alle deltagerne invitert til 3-retters middag sponset av Indremedisinsk forening i restauranten på Soria Moria. Konkurranseinstinkt, gamle anatomikunnskaper og diverse annen kunnskap ble testet under kveldens quiz hvor det var godt med engasjement. Utover pausene i løpet av kursdagene og en obligatorisk tur i badstua, var dette en fin mulighet til å bli kjent med kolleger fra andre deler av landet, dele erfaringer og ha gode faglige diskusjoner.

Kurskomiteen er svært fornøyde med tilbakemeldingene og ønsker å rette en stor takk til alle involverte: Regional utdanningskomité Helse Sør-øst for den økonomiske rammen, Norsk Indremedisinsk forening som initiativtaker og sponsor for den hyggelige kursmiddagen, takk til foredrags- og kursholdere og ikke minst alle de engasjerte deltakerne for at kurset var en positiv opplevelse.

Bilde 1: På bildet - Quality of care and Professional Issues WG fra møte i mars 2019
Fra høyre til venstre første rad: Matthias Raspe –Tyskland, Christine Savervall – Sverige, Monica Bivol – Norge, Luis Campos – Portugal, Vasco Barreto – Portugal, Evert-Jan de Kruijf – Nederland, andre rad: Radovan Hojs – Slovenia, Leonid Lazebnik – Russland, Pietro Castellini – Italia, Carmen Fierbinteanu – Romania, Ricardo Huelgas – Spain, Xavier Corbella - Spania

Bilde 2: Fra EFIM-day i Brüssel i fjor. De nasjonale representantene i Young Internist Group.

Monica Bivol

Knut E. A. Lundin

Vikas K. Sarna

Norsk Indremedisinsk Forening i Europa

Monica Bivol, International Affairs, Norsk Indremedisinsk Forening, overlege, AHUS
Knut E. A. Lundin, Norsk Indremedisinsk Forening, overlege professor, OUS Rikshospitalet,
Vikas K. Sarna, leder Norske yngre indremedisinere, LIS, OUS - Ullevål.

European Federation of Internal Medicine (EFIM) ble etablert i 1921 og har i dag blitt den viktigste stemmen til europeisk indremedisin. 34 land i Europa men også Asia, Afrika og Sør-Amerika er tilknyttet EFIM, og antallet fortsetter å stige hvert år. Aktivitetene som EFIM leder har utviklet seg enormt parallelt med den globale reformen av indremedisin siste årene.

Dermed er flere arbeidsgrupper (working groups – WGs) opprettet under EFIMs regi og det er disse som vi skal presentere kort i denne artikkelen.

De viktigste WGene som for tiden er aktive i EFIM, er følgende:

- ADVICE WG - Adult vaccination campaign in Europe under ledelse av Serhat Ulnal (Tyrkia)
- IMAGINE WG – Internal Medicine Assessment of Gender differences in Europe under ledelse av Maria Perticone (Italia)
- Quality of care and Professional Issues WG under ledelse av Luis Campos (Portugal)
- Rare disease WG under ledelse av Lorenzo Dagna (Italia)
- Choosing Wisely WG under ledelse av Nicola Montano (Italia)
- Acute medicine WG – nylig opprettet i mars 2019
- Retningslinjer WG – nylig opprettet i mars 2019

Knut Lundin, Monica Bivol, Trond Vartdal og Odd Helge Gilja er blant representantene fra Norsk Indremedisin Forening (NIF) som har en aktiv deltakelse i WGs.

Aktiviteten til disse arbeidsgruppene er viktig for rollen som indremedisin spiller i helseomsorgsmodellene som nå er i rask endring over hele verden.

Mange resultater fra dette europeiske samarbeidet blir publisert som "position papers" av EFIM. Følgende publikasjoner med norsk deltagelse anbefales lest av alle som er interessert i den globale utviklingen av helsevesenet.

- C. Fierbinteanu – Braticevici, M Raspe, AL Preda, [..] M Bivol et.al, Medical and surgical co-management – a strategy of improving the quality and outcomes of perioperative care, Eur J Intern Med., 2018, Nov. 15, Epub ahead of print PMID: 30448097
- X. Corbella, V Barreto, S Basseti, M Bivol et.al, Hospital ambulatory medicine: A leading strategy for Internal Medicine in Europe, Eur J Intern Med., 2018, Aug. 54: 17-20, Epub ahead of print Apr. 14 PMID: 29661692.
- P. Castellino, V Barreto, B Stefano B, M Bivol et al: Integrated care: an opportunity for internal medicine in Europe (submitted EJIM i april 2019)

WGs er også involverte i organisering av pre-courses i forbindelse med EFIMs årlige kongresser. I august i år, ved "European Congress of Internal Medicine" som organiseres i Portugal, kan deltagtene fordype seg i aktuelle tema som "Doctor-Patient communication", eller "Quality of Care" bla i regi av WGs of EFIM.

Vi trenger flere frivillige til å delta i disse WG. Er du interessert, ikke nøl til å ta kontakt med oss i NIF.

NIF oppfordrer indremedisinere til å delta på denne kongressen, og vil i år som i fjor tilby stipend for å dekke reise og opphold etter søknad (se utlysning i nr. 1-2019).

Mer informasjon om kongressen finnes på nettsiden *www.efim.org/ecim2019/* og mer deltaljer om WGs av EFIM finnes på *www.efim.org.*

Young Internist Group i EFIM

Medlemmer i NIF er også medlemmer i EFIM. EFIMs organisasjon for yngre indremedisinere består av et styre ("subcommittee"), og representanter fra alle medlemslandene. Styret møtes to ganger årlig, henholdsvis på EFIM-day i Brüssel på våren og på den indremedisinske konferansen på høsten som i år er i Lisboa. Young Internist Group (YIG) har som målsetning å knytte sammen yngre leger, det vil si leger i spesialisering og ferske spesialister, tilby nettverksbygging og karrieremuligheter på tvers av landegrenser. Den indremedisinske konferansen er en slik viktig arena der YIG har egne plenums- og parallell-sesjoner med fokus på ikke-kliniske tema som utbrenthet, kommunikasjon, regionale og nasjonale forskjeller, helseteknologi, og så videre. I tillegg har man konseptet "YI-corner", der foredragsholderne blir invitert til en uformell prat i pausene. Ta gjerne en titt på programmet til konferansen i Lisboa 29.8 - 31.8 og send en søknad til NIF om reisestipend.

Norge har vært godt representert i arbeidet i YIG. Et av de tidligste møtene ble holdt i Asker i 2010 og de siste to årene har det og vært norsk representasjon i "subcommittee-styret". YIG er engasjerte og aktive i flere av de tidligere nevnte arbeidsgruppene (WGs) i EFIM i tillegg til å ha oppgaver i sine nasjonale organisasjoner der det jobbes med nasjonale kurs, faglige samlinger, utarbeidelse av retningslinjer samt kartlegging og forbedring av medlemmenes arbeidsforhold.

Reisebrev fra:
American College of Physicians congress 2019

Årets kongress i American College of Physicians (ACP) ble holdt i Philadelphia 11-13. mai. Fra Norge reiste vi som utsendinger fra Norsk indremedisinsk forening. Fly til Newark, deretter «melkerute» på lokaltog gjennom New Jersey og Pennsylvania – ikke noe Flytog her, nei. Returen til Newark ble ordnet via Über, billigere og raskere!

Cecilie Nordmo og Trond Vartdal, Høstmøtekomiteen. Knut E A Lundin, nestleder Norsk indremedisinsk forening, professor Klinmed, UiO, overlege OUS Rikshospitalet

Cecilie Nordmo

Trond Vartdal

Knut E A Lundin

ACP er en stor medisinsk forening med langt over 100 000 medlemmer, selvsagt stor administrasjon og eget tidsskrift, Annals of Internal Medicine, som har en impact factor på nesten 20. ACP er en viktig faktor innen amerikansk helsepolitikk, de har ingen organisasjon som ligner på Den norske legeforening. De arrangerer årlige møter som i år var lagt til Philadelphia. Knut Lundin hadde tidligere vært på møter i San Fransisco og i Washington, men for de to andre i gruppen ble dette en ny opplevelse til stor inspirasjon til vårt eget høstmøte. Ikke alt lar seg overføre. Amerikanerne er glade i formaliteter, og det å bli utnevnt til Fellow i ACP betraktes som en meget stor ære. Knut Lundin var fra tidligere honorary fellow, og ble som representant for NIF plassert oppe på scenene med de nye Masters, nye Honorary fellows og Special representatives.

Indremedisinen har en annen stilling i USA enn i Norge. De kjenner ikke begrepet fastlege men har roller som «family doctor». Mange av disse er indremedisinere. Helt ulikt våre forhold, er legen ute i praksis også følger pasientene sine inn på sykehuset. Og systemet er også preget av mange betalere (les forsikringsselskapene) med ulike retningslinjer for hva som dekkes. Og helsetjenester i USA er DYRT – veldig dyrt.

I USA, Canada og UK, samt flere steder i Europa, ser man en stadig viktigere rolle for de mer generelle indremedisinere også i sykehusene. Det er blitt mange stillinger innen «Acute Medicine», som tar seg typisk av de kortere oppholdene på sykehuset. Her hjemme er de nye spesialitetene Generell indremedisin og Akutt- og mottaksmedisin, det som kommer nærmest. Men selvsagt, det vi forbinder med «grenfagene» er mye, mye større og trekker langt større publikum til sine egne kongresser. Alle klinikere i USA og de aller fleste andre land utenom Norge må delta i Continous Medical Education (CME) – det gjør selvsagt mye for motivasjonen til å møte opp.

Den norske delegasjonen

Knut Lundin fra NIF, Nicola Matagna fra EFIM og leder av den spanske indremedisinforeningen,

> Det er blitt mange stillinger innen «Acute Medicine», som tar seg typisk av de kortere oppholdene på sykehuset

Det ble også tid til et besøk til Penn Medical School for Knut Lundin. Medisinstudiet i USA er annerledes enn i Norge. Man tar først en bachelor, som oftest innen naturvitenskap. Deretter 4 år Medical School som på Penn er bygget opp med to år teori, ett år ute i praksis fulgt av ett år med elektive emner. Praksis ble her driftet på fire ulike, komplette sykehus innen 15 minutters gangavstand fra universitetscampus med totalt 1600 senger. De kan umulig ha hørt våre tanker om storsykehus... Det aller meste av denne praksisen ble kjørt av klinikere uten universitets-tilknytning. Det å undervise studenter ble betraktet som et privilegium for den enkelte og et kvalitetsstempel på sykehuset.

Hva så med det faglige? Man blir slått av hvor gode amerikanerne er, og hvor oppdaterte de er på litteraturen. Det legges enorm vekt på klinisk evidens og publikasjoner.

Noen godbiter: Vi så en ny forelesningsform kalt Pecha Kucha, som sprer seg innen mange felt utenfor medisinen. Kort fortalt er dette foredrag med 20 slides som automatisk veksler hvert 20. sekund, dvs hele foredraget er over på 6 minutter og 40 sekunder. Det stiller selvsagt store krav til forberedelse og utforming av lysbildene, men det skjerper virkelig mottaker når du vet at du skal være konsentrert i 6-7 minutter! Et annet foredrag som gjorde stor inntrykk var av en som snakket om betydningen av et klinisk funn. Hva sier f eks mest om sannsynligheten for lever-chirrhose – ikterus, ascites, spiders, gynecomasti, palmart erytem, caput medusa? Og han nevnte alle de sykdommene der vi styrer behandlingen og diagnostikken hovedsakelig av den kliniske undersøkelsen. Hvem vill f eks ta en CT av et herpes zoster utslett? Eller tvile på diagnosen ved en akutt nyresvikt, og der pasienten din hadde vært på hytta på fjellet?

ACP møtet kan trygt anbefales til norske indremedisinere. Det dekker det aller meste innen indremedisinen og er både lærerikt og tanke-vekkende. Norsk indremedisinsk forening har en egen støtterordning til de som vil reise. Flere burde gripe denne sjansen, og komme tilbake til oss og ta et tak i vår kjære forening. Fremtiden til indremedisinen er lysere enn på lenge!

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

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

Søker må 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**

Professor og nestleder ved Institutt for klinisk medisin, Torbjørn Omland.
Foto: Anne Elisabeth Næss, Nasjonalforeningen for folkehelsen

Hjerteforskningsprisen til Torbjørn Omland

UiO-professor Torbjørn Omland ble tildelt Nasjonalforeningen for folkehelsens Hjerteforskningspris for 2019.

Omland fikk utdelt prisen av H.M. Kong Harald under en høytidelig seremoni i Det Norske Teatret 5. februar. Hjerteforskningsprisen gis til en forsker eller forskningsgruppe i Norge som holder høye faglige mål, og som kan vise til betydelige resultater.

Sentral i utviklingen av Ahus

Torbjørn Omland har de siste 15 årene bygget opp en internasjonalt ledende forskningsgruppe ved Akershus universitetssykehus (Ahus). Arbeidet har gitt bedre diagnostikk, risikovurdering og behandling av hjertepasienter.

– Torbjørn har med sin vitenskapelige tyngde og meritter vært viktig i å utvikle Ahus som universitetssykehus. Han har drevet hjerteforskningen til et høyt nivå, som er svært betydningsfullt for et nytt universitetssykehus, ifølge Trygve Holmøy, professor og leder av Klinikk for indremedisin og laboratoriefag ved UiO.

Første norske medredaktør

Torbjørn Omland er som første nordmann medredaktør i det amerikanske tidsskriftet Circulation, som regnes som verdens ledende kardiovaskulære tidsskrift. Han har hatt høy vitenskapelig produksjon de siste årene, er sitert over 12 500 ganger, mange artikler har fått internasjonal oppmerksomhet.

– Interessen for forskning oppstod tidlig. Jeg studerte medisin i Bergen, og kom i kontakt med dyktige veiledere og fikk et studentstipendiat fra Forskingsrådet. Jeg ble raskt nysgjerrig på hvordan ulike blodprøver og biomarkører kunne brukes til å si noe om hjertefunksjonen, sier Omland.

Etter medisinstudiet jobbet Omland ved sykehuset i Stavanger. Han

disputerte i 1996 ved Universitetet i Bergen, før turen gikk videre til Boston og en postdoktorstilling ved Harvard.

– Jeg knyttet verdifulle kontakter ved Harvard, som jeg har opprettholdt frem til i dag. Et stort internasjonalt kontaktnett har vært avgjørende for forskningsvirksomheten.

Test påviser hjertesvikt

Den prisvinnende kardiologen har blant annet bidratt til å utvikle blodprøvetest for å måle BNP, som påviser hjertesvikt. Testen er god til å skille hjertesykdom fra annet og brukes over hele verden
Omland har videre oppnådd viktige resultater knyttet til troponin. Tidligere ble proteinet kun brukt som en hjerteinfarktmarkør. Omlands forskningsgruppe oppdaget at troponin også har sterk prognostisk verdi generelt og ved stabil hjertesykdom. Det predikerer risiko for senere hjertesvikt eller hjertedød.

Hjerteskade etter kreftbehandling

Omland anses også som en internasjonal pionér innen fagfeltet kardio-onkologi. Han har vært engasjert i studier av hjerteskader etter kreftbehandling, og har bidratt til å opprette landets første kardio-onkologiske poliklinikk.

– Enkelte typer cellegift mot brystkreft og lymfekreft kan f.eks skade hjertet og lede til alvorlig, og i verste fall dødelig, hjertesvikt. Vi har studert om vi kan forebygge slike skader.

Demensforskningsprisen

Nasjonalforeningen for folkehelsens Demensforskningspris for 2019 gikk til professor emeritus Knut Engedal. Engedal er lege og har spesialisering innen alderspsykiatri. Knut Engedal er Norges første professor i geriatri. Han har vært professor ved Universitetet i Oslo, jobbet ved geriatrisk avdeling fra 1994 og inntil han pensjonerte seg i 2013. Han har også vært faglig leder av Nasjonal kompetansetjeneste for aldring og helse. Engedal har jobbet med demens i over 30 år og regnes som en pionér og nestor innen norsk demensforskning. Han har publisert mer enn 300 vitenskapelige artikler, samt en rekke populærvitenskapelige tekster. Engedal startet sin forskningskarriere i en periode da demensforskning i Norge var fragmentert og hadde lav status.

Kilder: nasjonalforeningen.no og www.med.uio.no

Professor Torbjørn Omland (t.v.) mottok Hjerteforskningsprisen tirsdag 5. februar. Her sammen med professor emeritus Knut Engedal, som mottok Demensforskningsprisen. Foto: Paul Audestad.

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

Avs.: Polinor pluss

KLIMANØYTRAL DISTRIBUSJON
Levert av Posten

NORGE P.P.
posten

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

FREESTYLE LIBRE 2-SYSTEMET ER EN CGM MED VALGFRIE GLUKOSEALARMER

ALARM. SKANN. ACTION.

- FreeStyle Libre 2-systemet er en CGM med opptil 14 dager levetid helt uten kalibrering
- FreeStyle Libre 2-sensoren har en innebygd sender som gjør systemet både kompakt og kostnadseffektivt

Download on the App Store

GET IT ON Google Play

FreeStyle Libre 2-systemet er utviklet for å erstatte blodsukkermåling[1] ved egenbehandling av diabetes, inkludert insulindosering.[2]

1. I perioder med raske endringer i glukosen, er det mulig at glukosenivåene i interstitiell væske, målt av sensoren, ikke gjenspeiler blodsukkernivåene nøyaktig. Under disse forholdene må du sjekke glukoseverdiene ved a utføre en fingerstikktest med en blodsukkermåler. **2.** Når avleseren for FreeStyle Libre systemet brukes sammen med en sensor for FreeStyle Libre eller FreeStyle Libre 2 er den indisert for måling av glukosenivåene i interstitiell væske hos personer (4 år og eldre) med diabetes mellitus, inklusive gravide kvinner. Avleseren og sensoren er utviklet for å erstatte blodsukkermåling ved egenbehandling av diabetes, inkludert insulindosering.

FreeStyle, Libre 2, and related brand marks are trademarks of Abbott Diabetes Care Inc. in various jurisdictions. Other trademarks are the property of their respective owners. © 2019 Abbott ADC-14302 v 1.0 05/19

FreeStyle Libre 2
FLASH GLUCOSE MONITORING SYSTEM

www.freestylediabetes.no +47 800 87 100 · Abbott Norge AS · Abbott Diabetes Care · Martin Lingesvei 25 · 1364 Fornebu