IM 10 ÅR

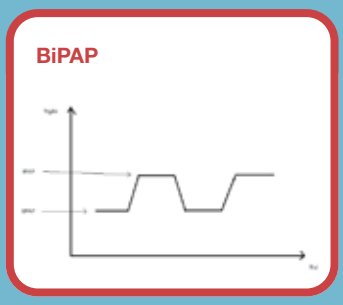
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 4 • 2019

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

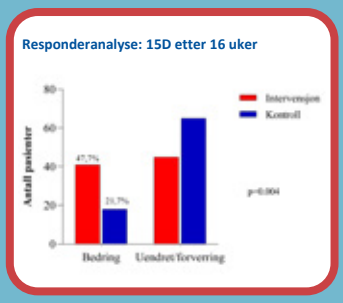
Indremedisinsk høstmøte 2019 s. 34

ISSN 1891-1617



Akut på kronisk ventilasjonssvikt
s. 10

Gastroenterologisk tilnærming til fremmedlegemer
s. 16



Effekt av legemiddel-gjennomganger
s. 19

Matvarene som hyppigst trigger anafylaksi
s. 24

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

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. 1	8/2		8/3
Nr. 2	8/5		10/6
Nr. 3	9/9		8/10
Nr. 4	11/11		10/12

Annonsepriser 2020

Bakside	19.200	1/1 side	16.000
Omslagsside	16.500	1/2 side	10.500

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås min. 20% rabatt.

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

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

Layout, produksjon og annonsesalg
Cox Oslo AS / 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

Leder 6
Redaktøren 7

Fagartikler:

Akutt på kronisk ventilasjonssvikt er ei hyppig utfordring i akuttmottak landet over 10
Tilnærming til fremmedlegemer fra synspunktet til en gastroenterolog 16
Effekt av legemiddelgjennomganger utført av geriater og fastlege i samarbeid. 19
Anafylaksi – alt du trodde du ikke visste 24
Sykelig overvekt; en multimorbid kronisk sykdom med biopsykososiale konsekvenser 30

Foreningsnytt

Rapport fra Indremedisinsk høstmøte 2019 34
Invester for framtida 44
18th European Congress of Internal Medicine 46
Indremedisin på Nordlandssykehuset Bodø 48
Geriatrisk høstmøte 2019 52
Forbedret diagnostikk av kortisolproduserende binyretumorer 54
Diabetesforbundets forskningspris 2019 54
Helse-Vests forskingspris 55
Diabetesforbundets forskningspris for yngre forskere 2019 55
Priser utdelt på Norsk Forening for Lungemedisins høstmøte 56
Det medisinske selskap i Bergen; Norges eldste legeforening 58

Indremedisineren intervjuer

Generalsekretær Frode Jahren i Landsforeningen for hjerte- og lungesyke (LHL) 39

Forxiga «AstraZeneca»

Antidiabetikum, SGLT2-hemmer. ATCnr.: A10B K01

forxiga (dapagliflozin)

TABLETTER, filmdrasjerte *5 mg og 10 mg:* *Hver tablett inneh.:* Dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsv. dapagliflozin 5 mg, resp. 10 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner: *Tabletter 5 mg og 10 mg:*** Behandling av utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 hos voksne, som tillegg til diett og fysisk aktivitet, som monoterapi når metformin er uhensiktsmessig pga. intoleranse, og som tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes mellitus type 2. ***Kun tabletter 5 mg:*** Behandling av utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 1 hos voksne, som tillegg til insulin hos pasienter med BMI ≥27 kg/m², når insulin alene ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for optimal insulinbehandling. ***Generelt:*** For resultater fra studier med henblikk på kombinasjonsbehandlinger, effekt på glykemisk kontroll og kardiovaskulære hendelser samt undersøkte populasjoner, se Forsiktighetsregler, Interaksjoner og SPC. **Dosering: *Diabetes mellitus type 2 hos voksne:*** *Tabletter 5 mg og 10 mg:* Anbefalt dose er dapagliflozin 10 mg daglig. Når dapagliflozin brukes i kombinasjon med insulin eller et insulinstimulerende legemiddel slik som et sulfonylureaderivat, kan en lavere dose insulin eller insulinstimulerende legemiddel vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se Interaksjoner og Bivirkninger). ***Diabetes mellitus type 1 hos voksne:*** *Kun tabletter 5 mg:* Dapagliflozinbehandling skal igangsettes og overvåkes av en spesialist i diabetes type 1. Anbefalt dose er 5 mg 1 gang daglig. Dapagliflozin skal kun administreres som et tillegg til insulin. *Før oppstart av dapagliflozinbehandling:* Risikofaktorer for diabetisk ketoacidose (DKA) skal vurderes (se Forsiktighetsregler). Det skal forsikres om at ketonnivåene er normale. Dersom ketoner er forhøyet (beta-hydroksybutyratmåling i blodet >0,6 mmol/liter eller urinketoner én pluss (+)), skal dapagliflozinbehandling ikke startes opp før ketonnivåene er normale (se Forsiktighetsregler). Det skal forsikres om at pasienten klarer å overvåke ketonnivåer. Det anbefales at pasienter måler ketonnivå ved baseline flere ganger i løpet av 1-2 uker før oppstart av dapagliflozinbehandling. Pasienten bør også gjøre seg kjent med hvordan atferden deres og omstendigheter påvirker ketonnivået. Pasienten skal i et eget opplæringsbesøk informeres om risikoen for DKA, hvordan man gjenkjenner risikofaktorer for, og tegn eller symptomer på DKA, hvordan og når man måler ketonnivå og hva man skal gjøre ved forhøyet ketonnivåmåling (se Forsiktighetsregler). Ved volumdeplesjon anbefales korreksjon av denne tilstanden før oppstart av dapagliflozin (se Forsiktighetsregler). En reduksjon på 20% av bolusdose insulin kan vurderes ved første måltid med den første oppstartsdosen av dapagliflozin, for å unngå hypoglykemi. Etterfølgende bolusdoser bør justeres individuelt ut fra blodglukosemålingene. En reduksjon av basalinsulin ved oppstart av dapagliflozinbehandlingen er ikke anbefalt. Etterfølgende dosering av basalinsulin bør justeres ut fra blodglukosemålingene. Når dosereduksjon av insulin er nødvendig bør det utføres med forsiktighet for å unngå ketose og DKA. *Ketonmonitorering under behandlingen:* Ketoner skal regelmessig overvåkes de første 1-2 behandlingsukene med dapagliflozin. Hyppigheten av ketonnivåmåling bør deretter individualiseres iht. pasientens livsstil og/eller risikofaktorer (se Forsiktighetsregler). Pasienten skal informeres om hva de skal gjøre dersom ketonnivået er forhøyet. Anbefalte tiltak er listet opp i tabellen under. Ketonnivåmåling i blod er foretrukket fremfor i urin. Anbefalte tiltak ved forhøyet ketonnivå:

Klinisk stadium	Blodketon (beta-hydroksy-butyrat)	Urinketon	Tiltak
Ketonemi	0,6-1,5 mmol/liter	Spor av eller lite +	Pasienten kan ha behov for ekstra insulin og å drikke vann. Pasienten bør måle blodglukose og vurdere inntak av ekstra karbohydrater dersom glukosenivået er normalt eller lavt. Ketonnivået bør måles igjen etter 2 timer. Pasienten skal umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp og avslutte dapagliflozinbehandlingen dersom nivået vedvarer og symptomer oppstår.
Nært forestående DKA	>1,5-3 mmol/liter	Moderat ++	Pasienten skal umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp og avslutte dapagliflozinbehandlingen. Pasienten kan ha behov for ekstra insulin og å drikke vann. Pasienten bør måle blodglukose og vurdere inntak av ekstra karbohydrater dersom glukosenivået er normalt eller lavt. Ketonnivået bør måles igjen etter 2 timer.
Sannsynlig DKA	>3 mmol/liter	Høyt til svært høyt +++ / ++++	Pasienten skal umiddelbart oppsøke legevakt/akuttmottak og avslutte dapagliflozinbehandlingen. Pasienten kan ha behov for ekstra insulin og å drikke vann. Pasienten bør måle blodglukose og vurdere inntak av ekstra karbohydrater dersom glukosenivået er normalt eller lavt.

Spesielle pasientgrupper: *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Dapagliflozineksponeringen er økt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon og det anbefales derfor en startdose på 5 mg. Dersom 5 mg tolereres godt kan dosen økes til 10 mg når det er indisert. *Nedsatt nyrefunksjon:* Preparatet bør ikke igangsettes ved GFR <60 ml/minutt, og bør seponeres ved vedvarende GFR <45 ml/minutt. Ingen dosejustering nødvendig basert på nyrefunksjon. Preparatet er ikke undersøkt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/minutt) eller ved terminal nyresvikt (ESRD). Se for øvrig Forsiktighetsregler. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen data tilgjengelig. *Eldre:* Generelt ingen dosejustering basert på alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdeplesjon bør vurderes. ***Administrering:*** Tas når som helst på dagen, 1 gang daglig. Kan tas med eller uten mat. Skal svelges hele med et 1/2 glass vann. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** *Nedsatt nyrefunksjon:* Glykemisk effekt avhenger av nyrefunksjonen, og er redusert ved moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ved moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/minutt) opplever en høyere andel av pasientene bivirkninger som økt kreatinin, fosfor, parathyreoideahormon (PTH) og hypotensjon. Overvåkning av nyrefunksjon anbefales før behandlingsoppstart med dapagliflozin og deretter minst 1 gang årlig, før oppstart med samtidig brukte legemidler som kan redusere nyrefunksjonen og deretter periodisk, og minst 2-4 ganger årlig ved GFR <60 ml/minutt. *Nedsatt leverfunksjon:* Se Dosering. *Ved risiko for volumdeplesjon og/eller hypotensjon:* Pga. virkningsmekanismen øker dapagliflozin diuresen, noe som kan føre til en liten reduksjon av blodtrykket. Dette kan være mer tydelig ved svært høy blodglukose. Forsiktighet bør utvises hos pasienter der dapagliflozinindusert blodtrykksfall kan utgjøre en risiko, slik som pasienter som får behandling med antihypertensiver og som tidligere har hatt hypotensjon, eller eldre. I tilfeller med interkurrent tilstand som kan medføre volumdeplesjon (f.eks. gastrointestinal sykdom), anbefales grundig kontroll av volumstatus (f.eks. fysisk undersøkelse, målinger av blodtrykk, laboratorietester inkl. hematokrit og elektrolytter). Midlertidig seponering anbefales ved utvikling av volumdeplesjon, inntil deplesjonen er korrigert. *Diabetisk ketoacidose (DKA):* Natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere skal brukes med forsiktighet hos pasienter med økt risiko for DKA. Pasienter som kan ha økt risiko for DKA inkluderer pasienter med en lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. pasienter med diabetes type 1, pasienter med diabetes type 2 med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov pga. akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. Risikoen for DKA må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, abdominale smerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienten skal umiddelbart undersøkes for DKA dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivået. For dapagliflozinoppstart skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for DKA. Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige medisinske sykdommer. I begge tilfeller kan dapagliflozinbehandlingen gjenopptas straks pasientens tilstand er stabilisert. ***Diabetes mellitus type 2:*** Sjeldne tilfeller av DKA er rapportert, inkl. livstruende og fatale tilfeller. I flere tilfeller viste tilstanden seg atypisk med kun moderat økte blodglukoseverdier, <14 mmol/liter (250 mg/dl). Ved mistenkt eller diagnostisert DKA, skal dapagliflozinbehandling avbrytes umiddelbart. Ny oppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter som utvikler DKA under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt, med mindre en annen utløsende faktor er påvist og løst. ***Diabetes mellitus type 1:*** I diabetes mellitus type 1-studier med dapagliflozin hadde pasientene et høyere antall DKA-hendelser sammenlignet med placebogruppen (se Bivirkninger). *Før oppstart av dapagliflozinbehandling:* Før behandlingsstart skal pasienten evalueres mtp. risiko for DKA. Dapagliflozin skal ikke initiere når pasienten har forhøyet risiko for DKA, slik som: -Pasienter med lavt insulinbehov, -pasienter som ikke står på optimal insulindose eller som nylig har hatt problemer med etterlevelse eller gjentakende feil ved insulindo-sering, og som det ikke er sannsynlig at vil opprettholde tilfredsstillende insulindosering, -pasienter med økt insulinbehov pga. akutt sykdom eller kirurgi, -pasienter som insisterer på å opprettholde kalorirestriksjon, karbohydratrestriksjon eller en ketogen diett, eller som kronisk underdoserer insulin (f.eks. for å forbli i lipolytisk stadium), -pasienter med nylig eller gjentakende DKA, -pasienter med forhøyet ketonnivå (BHB-måling >0,6 mmol/liter eller urinketoner én pluss (+)). Dersom ketoner er forhøyet (beta-hydroksybutyratmåling i blodet >0,6 mmol/liter eller mer), skal dapagliflozinbehandling ikke startes opp før ketonnivåene er normale (se Dosering), -pasienter som ikke kan eller vil måle ketoner, -pasienter med overdrevent alkoholkonsum eller som bruker ulovlige rusmidler. Pasienter som bruker en insulinpumpe har en høyere risiko for DKA, og bør kjenne til bruk av pumpen, vanlige feilsøkingsstrategier når insulintilførselen via pumpen blir avbrutt (problemer med innstikkstedet, tett slange, tomt reservoar osv.) og bruk av tilleggsinjeksjoner av insulin med penn eller sprøyte ved behov ved pumpesvikt. Pasienten bør vurdere å overvåke ketonnivået 3-4 timer etter å ha byttet pumpematerialer. Pasienter som bruker en pumpe bør også sjekke ketonnivået ved ethvert mistenkt insulinavbrudd, uavhengig av blodglukosenivå. Insulininjeksjoner bør gis innen 2 timer etter et uforklarlig høyt blodglukose-/ketonnivå, og dapagliflozinbehandling bør avbrytes. Pasienten skal gis opplæring i risiko for DKA, og det skal understrekes at DKA kan forekomme selv når blodglukosenivået er <14 mmol/liter (250 mg/dl). Pasienten skal informeres om hvordan man gjenkjenner risikofaktorer som kan predisponere for ketose (inkl. sultketose) og DKA, og hvordan man gjenkjenner tegn eller symptomer på DKA. Dapagliflozin skal kun gis til pasienter som klarer å overvåke ketonnivået, og som har opplæring i når det er mest hensiktsmessig å gjøre det. Dapagliflozin skal kun gis til pasienter med tilgang til materialer til ketonmåling og umiddelbar tilgang til lege dersom blod- eller urinketoner er forhøyede. Pasienter skal gis opplæring i hva som skal gjøres ved mistanke om ketose/DKA, og når behandling med dapagliflozin skal seponeres (se Dosering). DKA skal behandles etter behandlingsstandarder. Karbohydrattilskudd kan være nødvendig i tillegg til hydrering og ekstra hurtigvirkende insulin (se tabell i Dosering-avsnittet). Ved mistenkt eller diagnostisert DKA, skal dapagliflozinbehandling avbrytes umiddelbart. Ny oppstart av behandling med SGLT2-hemmer ved utvikling av DKA under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt, med mindre en annen utløsende faktor er påvist og løst. *Under behandling med dapagliflozin:* Insulinbehandlingen skal kontinuerlig optimaliseres. Når reduksjon av insulindosen er nødvendig for å forebygge hypoglykemi, skal det gjøres forsiktig for å unngå ketose og DKA (se Dosering). Ved en markant reduksjon av insulinbehovet bør det vurderes å avbryte dapagliflozinbehandling. *Ketonmonitorering:* Pasienten skal rådes til å måle ketonnivået (urin eller blod) ved tegn eller symptomer på DKA. Ketonnivåmåling i blod foretrekkes fremfor i urin. Ketoner skal regelmessig overvåkes de første 1-2 ukene. Hyppigheten av ketonnivåmåling bør deretter individualiseres iht. pasientens livsstil og/eller risikofaktorer (se Dosering). Ketonnivå bør også måles i situasjoner som kan predisponere eller øke risikoen for DKA. Pasienten skal informeres om hva de skal gjøre dersom ketonnivået er forhøyet. Anbefalte tiltak er listet opp i tabellen, se Dosering. ***Øvrige:*** *Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren):* Er rapportert ved bruk av SGLT2 hemmere. Sjelden, men alvorlig og potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon og antibiotikabehandling. Urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Pasienter bør rådes til å oppsøke lege ved kombinasjon av symptomer som smerte, ømhet, erytem eller hevelse i genital- eller perinealområdet, med feber eller malaise. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør preparatet seponeres og umiddelbar behandling igangsettes. *Infeksjoner i urinveiene:* Urinær glukoseekskresjon kan assosieres med økt risiko for urinveisinfeksjon. Midlertidig seponering av dapagliflozin bør derfor vurderes ved behandling av pyelonefritt eller urosepsis. *Eldre:* Eldre kan ha større risiko for volumdeplesjon, og har større sannsynlighet for diuretikabehandling. Det er mer sannsynlig at eldre har nedsatt nyrefunksjon og/eller behandles med antihypertensiver, som kan gi endring i nyrefunksjonen. De samme anbefalingene mtp. nyrefunksjon gjelder for alle pasienter, også eldre. *Hjertesvikt:* Erfaring ved NYHA-klasse IV mangler. *Amputasjoner av nedre ekstremitet:* Det er sett en økning i tilfeller av amputasjoner av nedre ekstremiteter (hovedsakelig tær) ved bruk av en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette er en klasseeffekt. Alle pasienter med diabetes må gis råd om rutinemessig forebyggende fotpleie. *Undersøkelser:* Pga. virkningsmekanismen vil pasienter som tar dapagliflozin teste positivt på glukose i urinen. *Interferens med analyse av 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG):* Overvåkning av glykemisk kontroll ved å analysere for 1,5-AG er ikke anbefalt, da analyser av 1,5-AG er upålitelige til å vurdere glykemisk kontroll hos pasienter som bruker SGLT2-hemmere. Bruk alternative metoder for å overvåke glykemisk kontroll. *Laktose:* Inneholder laktose og skal ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel, eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Pasienten skal varsles om risikoen for hypoglykemi ved bruk i kombinasjon med et sulfonylureaderivat eller insulin. Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Dapagliflozin kan forsterke den diuretiske effekten av tiazid og slyngediuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon. Insulin og insulinstimulerende legemidler slik som sulfonylureaderivater, forårsaker hypoglykemi, og lavere dose insulin eller insulinstimulerende legemiddel kan være nødvendig, for å redusere hypoglykemirisikoen ved bruk i kombinasjon med dapagliflozin hos pasienter med diabetes mellitus type 2 (se Dosering og Bivirkninger). Hos pasienter med diabetes mellitus type 1 og kjent risiko for hyppig eller alvorlig hypoglykemi, kan det være nødvendig å redusere insulindosen ved behandlingsstart med dapagliflozin for å redusere risikoen for hypoglykemi. Når dosereduksjon av insulin er nødvendig bør det utføres med forsiktighet for å unngå ketose og DKA (se Dosering). Interaksjonsstudier indikerer at dapagliflozins farmakokinetikk ikke endres av metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibose, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin. Klinisk relevant effekt med andre induktorer (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) er ikke forventet. I interaksjonsstudier endret ikke dapagliflozin farmakokinetikken til metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan, digoksin (P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, CYP2C9-substrat) eller de antikoagulerende effektene målt med INR. Kombinasjon av dapagliflozin og simvastatin (CYP3A4-substrat) førte til 19% økning i AUC for simvastatin og 31% økning i AUC for simvastatinsyre. Økningen anses ikke å være klinisk relevant. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data fra bruk hos gravide. Studier av rotter har vist nyretoksisitet under utvikling i tidsperioden som tilsvarer 2. og 3. trimester. Dapagliflozin anbefales derfor ikke i 2. eller 3. trimester. Når graviditet oppdages, bør behandlingen avbrytes. *Amming:* Ukjent hvorvidt dapagliflozin og/eller dets metabolitter utskilles i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier har vist utskillelse av dapagliflozin/metabolitter i melk, samt farmakologisk medierte effekter hos ammende avkom. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Skal ikke brukes ved amming. *Fertilitet:* Effekt på human fertilitet er ukjent. Ingen effekt på fertilitet hos hann- og hunnrotter. **Bivirkninger:** Hyppigst rapportert ved diabetes mellitus type 1 og 2 var genitale infeksjoner. Dette ble hyppigst sett hos kvinner, og personer med tidligere infeksjoner hadde større sannsynlighet for tilbakefall. Se ytterligere informasjon og beskrivelse av utvalgte bivirkninger i SPC. *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi[1]. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Utslett[2]. Infeksiøse: Urinveisinfeksjon[4]. Vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner[3]. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerter. Nevrologiske: Svimmelhet. Nyre/urinveier: Dysuri, polyuri[5]. Stoffskifte/ernæring: Diabetisk ketoacidose[6]. Undersøkelser: Dyslipidemi, nedsatt renal kreatinineclearance ved behandlingsstart, økt hematokrit. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Forstoppelse, munntørrhet. Infeksiøse: Soppinfeksjon. Kjønnsorganer/bryst: Genital pruritus, vulvovaginal pruritus. Nyre/urinveier: Nokturi. Stoffskifte/ernæring: Hypovolemi[7], tørste. Undersøkelser: Forhøyet karbamidnivå i blodet, forhøyet kreatininnivå i blodet ved behandlingsstart, vekttap. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Stoffskifte/ernæring: Diabetisk ketoacidose[8]. *Svært sjeldne (<1/10 000):* Hud: Angioødem. *Ukjent frekvens:* Infeksiøse: Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren).

[1] Når brukt med sulfonylureaderivat eller insulin.

[2] Sett etter markedsføring. Omfatter (nevnt etter frekvens i kliniske studier) utslett, generalisert utslett, kløende utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, pustulært utslett, vesikulært utslett og eryte matøst utslett.

[3] Omfatter f.eks. vulvovaginal mykotisk infeksjon, vaginal infeksjon, balanitt, genital soppinfeksjon, vulvova ginal candida, vulvovaginitt, candidabalanitt, genital candida, genital infeksjon (kvinner), genital infeksjon (menn), penisinfeksjon, vulvitt, bakteriell vaginitt, vulval abscess.

[4] Omfatter (listet opp iht. rapportert frekvens): Urinveisinfeksjon, cystitt, Escherichia urinveisinfeksjon, urogenital infeksjon, pyleonefritt, trigonitt, urinrørsbetennelse, nyreinfeksjon og prostatitt.

[5] Omfatter pollakisuri, polyuri, økt vannlating.

[6] Når brukt ved diabetes mellitus type 1, se Forsiktighetsregler.

[7] Omfatter dehydrering, hypovolemi, hypotensjon.

[8] Når brukt ved diabetes mellitus type 2, se Forsiktighetsregler.

Ingen av bivirkningene er doserelaterte. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Dapagliflozin viser ingen toksisitet hos friske personer ved orale doser på opptil 500 mg (50 × maks. anbefalt dose). Personene hadde påviselig glukose i urinen i en doserelatert periode (minst 5 dager etter dosen på 500 mg) uten rapportering om dehydrering, hypotensjon eller elektrolyttubalanse, og uten klinisk relevant effekt på QTC-intervallet. *Behandling:* Hensiktsmessig støttebehandling basert på klinisk tilstand. Fjerning av dapagliflozin gjennom hemodialyse er ikke undersøkt. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B K01 på www.felleskatalogen.no. ***Egenskaper:*** *Virkningsmekanisme:* Svært potent, selektiv og reversibel SGLT2-hemmer. *Absorpsjon:* Raskt og effektivt. Cmax nås innen 2 timer etter administrering, i fastende tilstand. Absolutt biotilgjengelighet etter en 10 mg dose er 78%. *Proteinbinding:* Ca. 91%. *Fordeling:* Gjennomsnittlig Vd: 118 liter. *Halveringstid:* Gjennomsnittlig terminal t1/2 i plasma er 12,9 timer etter 10 mg en-keltdose til friske personer. *Metabolisme:* I stor grad av UGT1A9, primært til dapagliflozin-3-O-glukuronid, som er en inaktiv metabolitt. Metabolittene bidrar ikke til de glukosesenkende effektene. *Utskillelse:* Dapagliflozin og relaterte metabolitter elimineres primært via urin, med <2% som uendret dapagliflozin. Etter administrering av 50 mg [^{14}C] dapagliflozin gjenfinnes 96%; 75% i urin og 21% i feces. I feces er ca. 15% uendret legemiddel. **Pakninger og priser: *5 mg:*** 28 stk. (blister) kr 409,60. 98 stk. (blister) kr 1342,80. ***10 mg:*** 28 stk.[1] (blister) kr 425,60. 98 stk.[1] (blister) kr 1347,50. **Refusjon: [1] *A10B K01_2 Dapagliflozin***

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

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

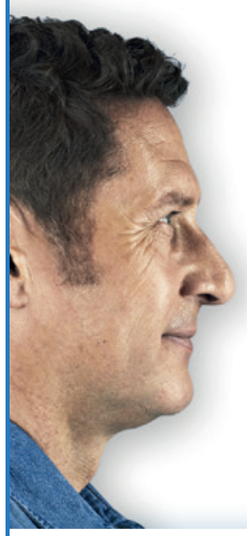
Vilkår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin

Sist endret: 03.09.2019
Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 31.07.2019

Tilleggsbehandling ved ukontrollert type 2 diabetes[1]

START I DAG FOR I MORGEN

forxiga (dapagliflozin)



Både bedring av glykemisk kontroll og reduksjon av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er viktige mål i behandling av diabetes type 2.[2]

I **DECLARE TIMI 58** reduserte **FORXIGA® 10 mg** på toppen av standard behandling vs. placebo primærendepunktet sykehusinnleggelse for hjertesvikt og CV død (HR=0.83, 95% KI 0.73-0.95, P=0.005), uten signifikant påvirkning av primærendepunktet MACE (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller slag) (HR=0.93, 95% KI 0.84-1.03, p=0.17) hos pasienter MED og UTEN etablert hjerte-karsykdom.[#2] Forskjellen i behandlingseffekt ble drevet av sykehusinnleggelse for hjertesvikt.[2]

27% RRR av sykehusinnleggelse for hjertesvikt[2]

(HR 0.73, 95 % KI 0.61-0.88, ARR = 0.8 %, p <0.001)

47% RRR i utvikling av nyresvikt*[2,3]

(HR 0.53, 95 %, KI 0.43-0.66, ARR = 1.3 %, p<0.0001)

*Sekundært endepunkt – vedvarende reduksjon av eGFR 40 % til <60 ml/ min, terminal nyresvikt eller nyrerelatert død. Nominell signifikans.

RRR = relativ risikoreduksjon; **ARR** = absolutt risikoreduksjon; **CV** = kardiovaskulær

Endret indikasjon[1]: FORXIGA er indisert til voksne ved behandling av utilstrekkelig kontrollert diabetes type 2, som tillegg til diett og fysisk aktivitet i **monoterapi** når metformin ikke tolereres eller som **tillegg til andre legemidler til** behandling av type 2 diabetes. Se SPC for resultater fra studier med henblikk på kombinasjonsbehandlinger, effekt på glykemisk kontroll og kardiovaskulære hendelser samt undersøkte populasjoner.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon: De hyppigst rapporterte bivirkningene for Forxiga på tvers av kliniske studier er genitale infeksjoner eller hypoglykemi i kombinasjon med SU eller insulin[4] **Sjeldne bivirkninger:** ketoacidose[4] **Ikke kjent:** Fourniers Gangren.[4] Forxiga er ikke anbefalt for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt, leversvikt, gravide, ammende eller til pasienter med økt risiko for ketoacidose.[5]

Nedsatt nyrefunksjon[5]: Den glykemiske effekten av FORXIGA avhenger av nyrefunksjonen og er redusert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Oppfølging av nyrefunskjon anbefales 2-4 ganger årlig ved eGFR <60 ml/min og hos eldre. Anbefales ikke ved vedvarende eGFR<45 ml/min.

FORXIGA er ikke indisert til behandling av hjerte eller nyresvikt.

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

Om DECLARE-TIMI 58: dobbeltblind, placebokontrollert sammenligning av Forxiga® 10 mg vs. placebo som tillegg til standard blodsukkersenkende og kardiovaskulær behandling hos pasienter med T2D. Totalt ble 17 160 fulgt i 4,2 år. **Majoriteten av pasientene, 59,4 %, hadde ikke etablert hjerte-karsykdom, men i tillegg 2 kardiovaskulære risikofaktorer; dyslipidemi, hypertoni, tobakk eller alder ≥55/≥60 hos menn resp. kvinner** med en gjennomsnittlig eGFR på 85,2 ml/min.

NO-6148-11-19-DIA

Ref. **1.** FORXIGA, godkjent preparatomtale 31.07.19 pkt. 4.1. **2.** FORXIGA, godkjent preparatomtale 31.07.19 pkt. 5.1. **3.** Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2019;7(8):606-17. **4.** FORXIGA, godkjent preparatomtale 31.07.19 pkt. 4.8. **5.** FORXIGA godkjent preparatomtale 31.07.19 pkt. 4.4

AstraZeneca **AstraZeneca AS**, Fredrik Selmers vei 6, Box 6050 Etterstad, 0601 Oslo, Tlf 21006400, www.astrazeneca.no

Klinisk forskning er viktig for indremedisinere!

Norge ligger litt bakpå når det gjelder klinisk forskning. Det gjelder både forskerinitierte studier og deltakelse i internasjonale legemiddelutprøvinger. Det er synd, for slik forskning er viktig, både for pasientene, samfunnet og forskerne som deltar.

Det finnes mange forklaringer på hvorfor det er blitt slik, men etter min oppfatning er hovedårsakene manglende stimulering og insentiver fra sykehusene og universitetene. I tillegg kommer at mange legemiddelfirmaer de siste tiårene i større grad har vendt seg til land med lavere kostnader for å få gjort sine studier, og vi får stadig høre at nye studier «ikke kommer til Norge». Sist, men ikke minst, har det vært vanskelig å skaffe tilstrekkelig finansiering til store (kostbare) forskerinitierte studier i Norge.

Situasjonen ser imidlertid ut til å endre seg sakte til det bedre. Forskningsrådet har gjennom sitt program BEHANDLING - God og treffsikker diagnostikk, behandling og rehabilitering – stilt relativt store ressurser tilgjengelig for forskerinitierte studier, og flere slike studier har startet eller er i ferd med å starte opp. I beskrivelsen heter det at «Programmet skal fremme klinisk forskning og forskningsbasert innovasjon av høy kvalitet som bidrar til god og treffsikker diagnostikk, behandling og rehabilitering av pasienter gjennom hele sykdomsforløpet. Programmet vektlegger at problemstillingene er pasient- og klinikknære, med pasientutfallsmål som vurderes som relevante og som fanger ulike aspekter av helse, funksjon og livskvalitet. Forskningsprosjektene skal forankres i helsetjenesten for å bidra til at resultatene senere tas i bruk.» Dette er gode signaler til alle som brenner for klinisk forskning, og det er viktig at vi kjenner vår besøkelsestid.
Og selvsagt er det også viktig at våre arbeidsgivere, - les helseforetakene – støtter opp om denne forskningen og er med på å legge til rette for forskning i en ellers svært travel klinisk hverdag.

Et annet lyspunkt er at det ser ut til at flere farmasøytiske firmaer igjen ønsker å øke sin forskningsaktivitet i Norge. Mens kreftområdet i mange år har vært et eksempel til etterfølgelse, både når det gjelder å få mange studier til Norge og involvere en stor andel av sine pasienter i kliniske studier, er det et stort ubenyttet potensiale innen de andre store ikke-smittsomme sykdommene hjerte-/karsykdommer, KOLS og diabetes. Jeg oppfordrer sykehusledere, klinikk- og avdelingsledere til å sette mål for hvor stor andel av pasientene ved enheten som bør tilbys deltakelse i kliniske studier og etterspørre måloppnåelse på linje med andre måleparametere, slik som oppnådde DRG-poeng, liggetid osv.

Hvorfor er det viktig med kliniske studier? Det viktigste svaret er selvsagt at det fortsatt er stort behov for nye medikamenter som må prøves ut på en vitenskapelig tilfredsstillende måte. Og det er stort behov for å undersøke effekt og sikkerhet av mange «gamle og etablerte» behandlingsformer.
I tillegg er det viktig for pasientene som deltar – de får ofte svært god oppfølging av sin sykdom og god innsikt i sykdommen. Sist, men ikke minst, er det viktig for behandlende personell – det er svært lærerikt og oppdragende for klinisk praksis å delta i godt utformede kliniske studier. Man lærer å arbeide systematisk og grundig med praktiske prosedyrer og dokumentasjon i alle ledd. Og forhåpentligvis vinner man også ny kunnskap om behandlingsmåter, effekt og bivirkninger.
I tillegg får man ofte gode kollegiale kontakter på tvers av institusjoner både nasjonalt og internasjonalt.

Så oppfordringen er herved gitt til leserne av Indremedisineren - engasjer dere i klinisk forskning!

Foto: Sven Grotdal, Diabetesforbundet

Kjære kolleger!

Julen nærmer seg nå med stormskritt, og med det siste nummer av Indremedisineren for i år.

Fagartikler
I den første fagartikkelen tar Håvard Sæverud for seg akutt på kronisk ventilasjonssvikt; en tilstand man hyppig møter på vakt i landets akuttmottak og som det derfor kan være nyttig å lese over. Artikkelen gjennomgår former for respirasjonssvikt, bakenforliggende årsaker, behandling med ikke-invasiv pustestøtte (NIV) og mulig effekt av behandlingen for ulike pasientgrupper.

Pasienter som svelger ned fremmedlegemer er også noe man møter i vaktsammenheng. I den andre fagartikkelen gjennomgår Georg Dimcevski, Kim Nylund, Linn Bernkleiv og Renee Fjellanger svelging av ulike fremmedlegemer og kriterier for behandling: Det kan være små barn som ved uhell svelger en en-krone til en voksen som svelger en 5 centimeter lang nål ved et latteranfall. Behandlingen vil variere, avhengig av størrelse på gjenstand, om den er skarp, eller er et batteri/magnet mv.

I den tredje fagartikkelen gjennomgår Rita Romskaug og Torgeir Bruun Wyller effekt av legemiddelgjennomgang av geriater og fastlege i samarbeid, etter deres studie publisert i JAMA Intern Med. Artikkelen minner om viktigheten av dette, og betydningen dette kan ha. Artikkelen peker også på hvor nyttig samarbeid mellom geriater og fastlege kan være. Kanskje bør man implementere en form for ”polyfarmasipoliklinikk” ved de ulike geriatriske/medisinske avdelingene i landet?

Anafylaksi kan være alvorlig, om enn vi ikke møter det så hyppig i vaktsammenheng. Desto viktigere er det å vite hva man skal gjøre når man mistenker tilstanden. I den fjerde fagartikkelen gjennomgår Ragnhild Gulsvik definisjon og epidemiologi, det kliniske bilde, diagnosen, akuttbehandling og oppfølging av akuttbehandling av anafylaksi – alt du trodde du ikke visste.

Tone Valderhaug gjennomgår i den femte artikkelen temaet sykelig overvekt ut fra arbeidet på Akershus universitetssykehus. Økt fokus har vært rettet på sykdommene som følger med fedme, og pasientene har ofte ulike traumer fra tidligere.

Foreningsnytt
Hovedtema for Indremedisinsk høstmøte 18. oktober var ”Gjør kloke valg”-kampanjen. Nestleder i Norsk indremedisinsk forening, Knut E. A. Lundin, professor Antonio Vaz Carneiro og Ketil Størdal fra Legeforeningens kampanje holdt interessante innlegg. Deretter fikk vi gjennomgang av IgA-nefritt, nytten av legemiddelgjennomganger, anafylaksi, blodfortynning etter kardiologisk intervensjoner. Dagen etter var det innlegg om hudsykdommer ved indremedisinske tilstander, synkopeutredning, nekrotiserende bløtdelsinfeksjoner, fedme og sykelig overvekt, utredning og behandling av noen sentrale anemitilstander, reernæringsyndrom og bruk av ultralyd lungemedisinen. Neste møte blir **15. til 16. oktober 2020 – sett av datoen allerede nå!**

Tidligere redaktør Svein Ødegaard intervjuer generalsekretær Frode Jahren i Landsforeningen for hjerte- og lungesyke (LHL).

President Marit Hermansen gjennomgår deretter Legeforeningens innspill til Helse- og omsorgsdepartementet til den kommende Nasjonale helse- og omsorgsplanen og deretter følger rapport fra 18th European Congress of Internal Medicine" og en presentasjon av indremedisin på Nordlandssykehuset i Bodø.

Som ledd i samarbeidet med våre 3 indremedisinske spesialitetsforeninger, har Kathinka Nordheim Alme m.fl. og Guri Hagberg fra Norsk geriatrisk forening skrevet om *Geriatrisk høstmøte 2019*. Norsk endokrinologisk forening presenterer *Forbedret diagnostikk av kortisolproduserende binyretumorer og Helse-Vests forskningspris* til professor Eystein Husebye fra studier av autoimmune endokrine sykdommer. Bernt Bøgvald Aarli i Norsk forening for lungemedisin skriver om *priser utdelt på Norsk Forening for Lungemedisins høstmøte.*

Videre omtaler professor Lorentz M. Irgens det medisinske selskap i Bergen, som er Norges eldste legeforening.

På vegne av redaksjonen, vil jeg med dette takke alle bidragsyterne til Indremedisineren for verdifulle bidrag, og ønske leserne riktig god jul og godt nytt år.

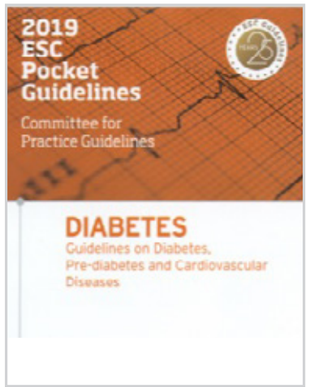
Ole Kristian H. Furulund
(assisterende redaktør)

Jardiance®
(empagliflozin)

OPPDATERT
September 2019

2019 ESC GUIDELINES OM DIABETES, PRE-DIABETES, OG KARDIOVASKULÆR SYKDOM OPPDATERT I SAMARBEID MED EASD*[1]

*EASD: European Association for the Study of Diabetes



ESC
European Society
of Cardiology

Bestill papirversjonen hos Boehringer Ingelheim i lommeutgave her:

http://bit.ly/esc-pocket

JAR191015-100454

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

JARDIANCE® 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.

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

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

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 perineområdet, 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 kjente UGT-induktorer bør unngås pga. mulig risiko for redusert effekt. Ingen klinisk relevante endringer er sett ved samtidig administrering med probenecid, en hemmer av UGT-enzymer og OAT3. Interaksjonsstudie med gemfibrozil, en in vitro-hemmer av OAT3- og OATP1B1/1B3-transportører, viste ingen klinisk relevante endringer. Hemming av OATP1B1/1B3-transportører ved samtidig administrering av rifampicin viste ingen klinisk relevante endringer. Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til empagliflozin ikke påvirkes av samtidig bruk av metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydroklortiazid, og at empagliflozin ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoksin, diuretika og orale prevensjonsmidler. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist negative effekter på postnatal utvikling, men ingen skadelige effekter på tidlig fosterutvikling. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amming. *Fertilitet:* Effekt på human fertilitet er ukjent. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Pruritus (generell), utslett. Infeksiøse: Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner, urinveisinfeksjon (inkl. pyelonefritt, urosepsis). Nyre/urinveier: Økt urinering. Stoffskifte/ernæring: Tørste. Undersøkelser: Økte serumlipider. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Volumdeplesjon. Hud: Urticaria. Nyre/urinveier: Dysuri. Undersøkelser: Økt serumkreatinin/redusert glomerulær filtrasjonsrate, økt hematokrit. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Stoffskifte/ernæring: Diabetisk ketoacidose. *Ukjent frekvens:* Hud: Angioødem. 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:* Iht. klinisk status. Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt. *Se Giftinformasjonens anbefalinger: A10B K03* **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. **Sist endret:** 25.02.2019. **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 14.02.2019

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal 2019; 00:1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehz486

Boehringer Ingelheim Norway KS
Postboks 405, 1373 Asker
Tlf: 66 76 13 00

Boehringer Ingelheim

Akutt på kronisk ventilasjonssvikt er ei hyppig utfordring i akuttmottak landet over

Non-invasiv ventilasjon har dei siste tiåra vorte ein særs viktig del av behandlinga av denne alvorlege tilstanden. Artikkelen gjennomgår definisjonar, verknadsmekanisme og forventa effekt av denne behandlinga hos forskjellige pasientgrupper.

Håvard Andreassen Sæverud, Overlege, Lungemedisinsk avdeling, Oslo Universitetssjukehus, Ullevål.

Håvard Andreassen Sæverud

Respirasjonssvikt

Respirasjonssystemet har i hovudsak to oppgåver: Oksygenering og eliminasjon av karbondioksyd, CO_2.

For å behandle svikt i dette systemet på ein rasjonell måte kan det vere nyttig å dele tilstandane i to grupper, *oksygeneringssvikt* og *ventilasjonssvikt*.

Oksygeneringssvikt oppstår når lungevevet ikkje lenger har dei eigenskapane som skal til for at gassvekslinga skal kunne gå føre seg på ein effektiv måte. Fordi CO_2 diffunderer betydeleg raskare over alveolemembranen vil dette i første omgang føre til hypoksemisk respirasjonssvikt. Dette vil vere tilstandar som kronisk obstruktiv lungesjukdom (KOLS), interstitielle lungesjukdommar (ILD), kronisk tromboembolisk sjukdom, pulmonal hypertensjon, hjartesvikt og kombinasjonar av desse. Lista er ikkje uttømmande. Akutte tilstandar i denne gruppa vil vere forverring av dei same, men også t.d. akutt astma, pneumoni, lungeemboli og «acute respiratory distress syndrome», ARDS.

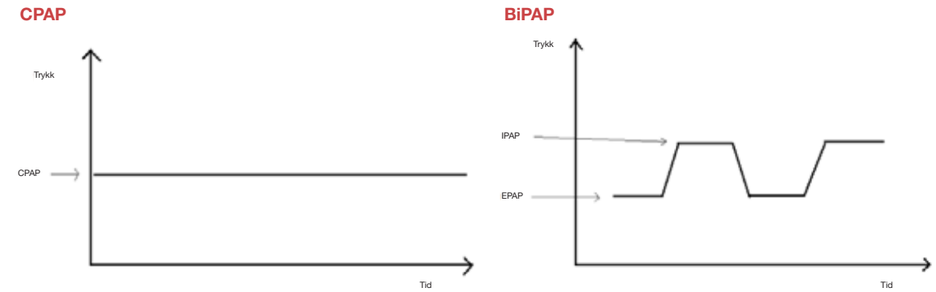
Ventilasjonssvikt derimot, handlar om at den alveolære ventilasjonen, altså *volumet* av gassen som går inn og ut av alveolane og dei respiratoriske bronkiolane, ikkje er stort nok til å dekke kroppen sitt metabolske behov, altså at pasienten ikkje klarer å puste ut nok av den CO_2 som vert danna i cellene til å oppretthalde eit normalt og tilnærma konstant partialltrykk av CO_2 i blodet. Lungene i seg sjølv treng på ingen måte ha nedsett kapasitet, dei kan vere heilt normale. Viss dei er skadde, vil dette kome som ei tilleggsbelastning. Ventilasjonssvikt vil derfor primært gi hyperkapni, og vil i mindre grad affisere O_2, sjølv om denne ofte er noko redusert.

Tilstandar som gir ventilasjonssvikt kan delast inn i fire grupper etter kva som vert affisert:

- det sentrale respirasjonssenteret i medulla oblongata
- nevromuskulær funksjon
- toraksvegg
- øvre luftvegar

Tabellvis og inndelt i akutte og kroniske tilstandar kan dette sjå slik ut: (se tabell)

Affeksjon av:	Akutt	Kronisk
Respirasjonssenter	Medikamentintoksikasjon, traume, hjerneslag, encephalitt	Tumor, tidlegare traume, tidlegare encefalitt, medfødde tilstandar, kronisk medikamentmisbruk
Nevromuskulær funksjon	Tverrsnittslesjon, Guillain-Barrè. Muskelutmatting, td. ved akutt forverring av KOLS eller astma	Nevromuskulære sjukdomar, t.d. Duchenne og amyotrofisk lateral sklerose (ALS), poliosekvele, ryggmargsskade
Toraksvegg	Traume («flail chest»), pneumo,-hydro-, hematothoraks	Toraksdeformitetar, skoliose, kyfose, adipositas
Øvre luftvegar	Epiglottitt	Tumor, stemmebandsparese, alvorleg søvnapnoe, muskelsjukdom med bulbær affeksjon, anatomiske variantar



Den vidare diskusjonen om ventilasjonssvikt vil i hovudsak omhandle pasientar med redusert nevromuskulær funksjon og toraksvegglidingar.

Respirasjonssvikt vert delt inn i type I og type II:

- Type I: PaO2< 8,0 kPa, med normal PaCO2
- Type II: PaO2<8,0 og PaCO2>6,0 kPa

Pasientar med akutt oksygeneringssvikt har altså type I respirasjonssvikt i utgangspunktet, men kan utvikle hyperkapni og type II respirasjonssvikt i forløpet dersom tilstanden ikkje vert snudd. Dette er fordi pustearbeidet («work of breathing», WoB) vert så stort over tid at det opptrer muskelutmatting, noko ein ofte ser hos pasientar med KOLS-forverring i akuttmottak.

Pasientar med akutt pumpesvikt vil få forverring av type II respirasjonssvikt, og ha hyperkapni som det største problemet.

I gruppa med kronisk ventilasjonssvikt vil ein i tillegg finne ein del pasientar som har $PaCO_2$>6,0 kPa, men som likevel har PaO_2>8,0 kPa, ein pleier likevel klassifisere desse som type II.

Shunting og dødromsventilasjon

Lungene si hovudoppgåve er å fasilitere interaksjonen mellom blod og luft. Dette vert oppnådd ved at luftrøret deler seg over 20 gongar før det endar opp i ca 500 millionar alveolar der avstanden mellom blod og luft er ned mot 0,3 µm! Eit fabelaktig system! Akutt og kronisk respirasjonssvikt oppstår når dette systemet vert forstyrra. To viktige omgrep er shunting og dødromsventilasjon.

Shunting betyr at eit område av lunga er perfundert av blod, men at det ikkje kjem luft i dette avsnittet. Døme på slike situasjonar kan vere slimproppar eller framandlekamar med eller utan atelektaser eller pneumo-, hemato-, hydrothoraks med kompresjonsatelektase.

Dødrom er eit lungeavsnitt der det er luft men der det anten ikkje går blod eller for lite blod samanlikna med mengda luft i tilsvarande lungeavsnitt. Det typiske her vil vere lungeemboli, men det kan også oppstå ved obstruktive lungesjukdomar når ventilasjonen i ein del av lunga er redusert pga intrinsic PEEP, sjå under.

Dødrom kan delast inn i fysiologisk, eller anatomisk, dødrom, og patologisk dødrom. Det fysiologiske dødrommet er lufta som fyller øvre luftvegar, trachea og bronkiar ned til dei respiratoriske bronkiolane, hos eit vanleg vaksent menneske vanlegvis ca 150 ml. Patologisk dødrom vil t.d. vere lungevevet i forsyningsområdet til ei pulmonalarterie med ein embolus, eller ein stor emfysembulla der det er lite utskifting av luft i ein akuttsituasjon. Då kan det som heiter «intrinsic PEEP» oppstå. Det betyr at luftvegane har kollabert og hindra lufta å sleppe ut, noko som medfører at det i endeekspiriet er eit vedvarande positivt trykk i lunga. Ved normal innpust vert brystkassa utvida, lunga strekt ut og det vert danna negativt trykk i alveolane, noko som gir luftstrøm inn i lunga. Ved auka instrinsic PEEP som skildra over, må det eit auka arbeid til for å generere dette trykket, brystkassa må utvidast meir. Dette kan medføre at pustearbeidet vert for tungt til at pasienten klarer det tilfredsstillande.

Behandling

Når ein skal behandle pasientar med akutt respirasjonssvikt er det derfor viktig å gjere seg opp ei meining om kva slags type pasient dette er. Er det ein pasient med akutt lungesvikt som ved KOLS-exacerbasjon eller ein pasient med pumpesvikt pga ALS med slimstagnasjon og infeksjon?

Felles for alle er at dei må få optimal medikamentell behandling av tilstanden som utløyste forverringa, anten det er hjartesvikt med lungeødem, lungebetennelse, overdosering av medisinar eller eventuelt traume.

I tillegg vi det i mange tilfelle vere aktuelt å tilby dei pustehjelp med maske. Dette kan anten vere i form av CPAP, eller i form av BPAP. CPAP står for *continuous positive airway pressure*, og leverer eit konstant trykk gjennom respirasjonssyklus, medan BPAP står for *bilevel positive airway pressure*, og leverer eitt trykk på utpust og eit høgare trykk på innpust, sjå figurar. BPAP kan vere meir krevande å handtere for pasienten, ettersom dette krev at hen klarer å samarbeide med maskina sine trykkvekslingar.
(Se figur CPAP og BPAP)

Oksygeneringssvikt:

For pasientar med lungesvikt vil ein initiell strategi vere oksygentilskott for å oppnå adekvat oksygenering. Ein tommelfingerregel kan vere at SpO_2 ≥90% er adekvat for dei fleste, ein kan vurdere noko lavare for pasientar med kronisk hyperkapni og kanskje tilstrebe ≥92% hos gravide og folk med nyleg

> Når ein skal behandle pasientar med akutt respirasjonssvikt: Kva slags type pasient? Er det oksygeneringssvikt eller ventilasjonssvikt?

gjennomgått hjartesjukdom. For å oppnå dette kan ein nytte vanleg lav-flow-system, eventuelt maske med reservoar. Venturi-maske kan vere eit alternativ, men vi har dei seinare år i aukande grad brukt eit høg-flow-system med nasekateter med høg kapasitet, OptiFlow®, for å kunne titrere oksygenmengder opp mot ein oksygenfraksjon på 0,9 hos pasientar med store behov.

Når vi ikkje kjem til mål med kun å auke oksygenleveransen, må vi søke å redusere belastninga det auka pustearbeidet utgjer for pasienten, eventuelt auke pasienten sin kapasitet. Hos pasientar der shunting er hovudproblemet, slik som ved hjartesvikt eller pneumoni med slimstagnasjon og atelektase, kan CPAP vere eit alternativ.
Dette virkar hovudsakleg via to mekanismar: Det aukar funksjonell residualkapasitet (FRC) gjennom å opne atelektasar ved pneumoni og hjartesvikt, og det verkar som eit mottrykk mot det auka hydrostatiske trykket i lungeinterstitiet og reduserer slik overgang av væske inn i alveolane ved lungeødem.

Ved manglande betring av den underliggande årsaken til akutt lungesvikt vil ofte desse pasientane ikkje lenger orke å utføre pustearbeidet som trengs pga muskelutmatting. Dei vil då utvikle ventilasjonssvikt og ein type II respirasjonssvikt. Dette vil i mange situasjonar kunne avhjelpast ved bruk av noninvasiv ventilasjon, NIV.

KOLS:
Pasientar med KOLS-forverringar er vist å ha god effekt av NIV. I ein Cochrane-review frå 2017 fann ein 46% reduksjon i mortalitet og 64% reduksjon i behov for intubasjon, i tillegg til færre behandlingskomplikasjonar og kortare sjukehusopphald[1]. Det gav også betring i arteriell blodgass i løpet av ein time. Her skal det seiast at det er viktig med god indikasjon. Det er best dokumentasjon ved pH<7,30[2 3], men den siste Cochrane-reviewen[1] antydar at det kan vere god effekt også hos pasientar med pH mellom 7,30 og 7,35. NIV er i utgangspunktet *ikkje* indisert hos pasientar med normal pH. I tillegg vil pasientar som er særs derangerte ha ein betydeleg risiko for behandlingssvikt[4].

I KOLS-gruppa verkar NIV hovudsakleg ved å lette pustearbeidet. Ved akutte forverringar vil luftvegane til pasientane kollapse tidlegare enn vanleg, medan det framleis er mykje luft som skulle vore ekspirert. Denne lufta er «fanga», vi kallar det «air trapping», noko som gir «intrinsic PEEP», sjå over.

Ved å legge på eit ekspiratorisk trykk, EPAP, som kan utlikne, eller nesten utlikne, intrinsic PEEP, hjelper vi pasienten å halde opne luftvegar heile vegen ut. Tillegg av eit inspiratorisk trykk, IPAP, hjelper så pasienten ytterlegare med pustearbeidet.

Interstitiell lungesjukdom (interstitial lung disease, ILD):
For denne gruppa er det i all hovudsak idiopatisk lungefibrose (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) som er studert mtp bruk av NIV. Generelt er prognosen veldig dårleg ved akutte eksaserbasjonar med ein sjukehusmortalitet på ~50% hos dei minst dårlege, og >90% hos dei som treng intensivbehandling[5]. Vi snakkar her om tre pasientgrupper:

1. Raskt progredierande ILD (akutt interstitiell pneumoni(AIP): men også akutt eosinofil pneumoni, vaskulitt-eller medikament-assosiert mm)
2. Kjent ILD i forverring→her må ein leite etter utløysande årsak
3. Ukjent, men sannsynleg kronisk ILD→leit i tillegg etter type ILD

Det er få studiar som har undersøkt effekten av NIV i denne pasientgruppa [5], men to casestudiar indikerer ei 3-månaders overleving på 40-50% [6 7], og det er grunn til å tru at andre ILD har tilsvarande prognose, sjølv om dei i utgangspunktet har ein annan type fibrose med mindre alvorleg preg [8]. Status pr. i dag er derfor at ein ved akutt eksaserbasjon av ILD kan vurdere å gjere eit forsøk med tidleg NIV for å sjå om ein kan optimalisere anna behandling, og på den måten identifisere pasientar som kanskje kan få ei betre korttidsoverleving, men at dette truleg ikkje vil ha innverknad på den dårlege prognosen. ≥70% av dei som responderte på behandlinga døydde nemleg i løpet av det første året etter innlegginga[9].

Alternativ ved akutt eksaserbasjon av ILD kan vere behandling med oksygen via høg-flow-system, som tidlegare nemnt. Dette gir god fukting av sekret, noko som lettar mobiliseringa av slimet, det reduserer dødrommet og lettar gjennom dette pustearbeidet. I tillegg gir det noko endeekspiratorisk trykk(peak end expiratory pressure, PEEP). Det er imidlertid førebels hovudsakleg basert på kasuistikkrapportar[5].

Ventilasjonssvikt:
Felles for pasientar med ventilasjonssvikt er at dei har lave tidalvolum (TV). Dei vanlegaste tilstandene i denne gruppa er

1. nevromuskulære lidingar
2. toraksdeformitetar, slik som sekveler etter polio som barn
3. adipositas, med eller utan erkjent hypoventilasjon

Mellom desse tre gruppene vil det vere stor skilnad i evna pasientane har til å auke tidalvoluma ved behov, den maksimale inspiratoriske kapasiteten varierer. Pasientar med nevromuskulære lidingar kan mangle den muskulære evna til å auke ventilasjonen, medan pasientar med toraksdeformitetar rett og slett ikkje klarer å utvide toraks nok ved auka behov. Pasientar med adipositas kan i utgangspunktet ha bevart muskelstyrke, men pga. overvekt er ikkje dette nok til å sikre adekvat ventilasjon når dei har behov for å auke denne; dei vert slitne.

Desse pasientane vil ha lett for å utvikle atelektasar, gjerne basalt. Dette kan skje t.d. ved slimstagnasjon. Hostekrafta kan også vere redusert, og dei klarer ikkje kvitte seg med slimet. Atelektasane vil medføre at den finstemte balansen som i normalsituasjonen sikrar at blodet i lungekretsløpet («Q») og ventilasjonen av lunga («V») kjem i nærkontakt og kan utveksle gassar, vert forstyrra, ein såkalla «V/Q-mismatch». Her vil det altså gå blod til lungeavsnitt der det ikkje er luft. Noko liknande skjer ved lungeemboliar, der det går det luft til avsnitt der det ikkje er blod. Kor stor misforholdet er, kan variere, men uansett vil det auke pustearbeidet pasienten må utføre. Hos pasientar med lungeemboli vil misforholdet føre til at pasienten må ventilere meir pga av fall i oksygentensjonen, og dei vil derfor kunne få både lav P_aCO_2 og lav P_aO_2. Hos svekka pasientar som til vanleg berre akkurat klarer seg, kan dette dette auka respirasjonsbehovet utløyse akutt respirasjonssvikt.

Adipositas hypoventilasjon (også kalla «obesitas hypoventilation syndrome», OHS):
OHS er definert som alveolær hypoventilasjon i våken tilstand som ikkje kan forklarast av andre faktorar enn fedme. I to studiar frå 2012 og 2013 samanlikna ein behandling med NIV for akutte forverring av OHS med behandling med NIV for akutte forverringar av KOLS[10 11]. Ein fann då at det er minst like effektivt å behandle OHS med NIV som å behandle KOLS med NIV. Det var lavare sjukehusmortalitet, høgare 1-års-overlevnad og færre behandlingssvikt seint i forløpet enn i KOLS-gruppa. Dette har medført at British Thoracic Society, BTS, sine guidelines frå 2015 har oppført at indikasjonen for oppstart NIV ved akutt respirasjonssvikt som følgje av OHS er den same som for KOLS[12].

Nevromuskulære lidingar og pasientar med toraksdeformitetar:
Gruppa er stor og mangfaldig, og forskjellige diagnosar kan ha forskjellige plager. Likevel er mange av problema dei står ovanfor like:

1. Svakheit i diafragma og aksessorisk respirasjonsmuskulatur. Dette kan gi akutt alveolær hypoventilasjon.
2. Svakheit i oropharynx. Dette kan gi vanskar med å halde opne luftvegar.
3. Ineffektiv hoste, noko som gir slimplugging og atelektase.
4. Bulbær dysfunksjon, som gir risiko for aspirasjonar.

Det ligg etter det eg kjenner til ikkje føre studiar som samanliknar NIV med invasiv ventilasjon (IV) mtp fordelar og ulemper for denne gruppa[13]. Klinisk erfaring tilseier imidlertid at pasientane kan ha særs god nytte av ventilasjonsstøtte ved akutte forverringar, og det er dokumentert at NIV betrar overlevinga hos pasientar med ALS utan bulbær affeksjon generelt, utanom akutte forverringar[14]. Behandlinga virkar gjennom å auke den inspiratoriske kapasiteten, funksjonell residualkapasitet, FRC, og tidalvolumet, noko som vil auke den alveolære ventilasjonen gjennom å redusere det anatomiske dødrommet sin andel at tidalvolumet. Dette gir betre utlufting av CO_2 og kan bidra til å opne atelektasar, som i sin tur kan betre oksygeneringa ved å gjere tidlegare stengte lungeavsnitt tilgjengelege for gassveksling. I BTS sine guidelines anbefaler ein derfor å prøve NIV hos pasientar med desse tilstandane når dei kjem inn med hyperkapni, men samstundes å ikkje vente for lenge med å intubere ved manglande effekt. Spørsmålet om det er indikasjon for intubasjon hos denne pasientgruppa må imidlertid diskuterast på individnivå, det er ikkje sikkert at det er rett å gjere det ut frå ei totalvurdering. NIV er likevel ofte den foretrukne behandlinga ettersom det ofte er godt tolerert, og ein ofte kan få problem ved eventuell ekstubering[12]. Ein må imidlertid vere merksam på at NIV-behandling kan vere utfordrande hos pasientar med bulbære plager.

Kva predikerer vellukka behandling med NIV? Ung alder, einorgansvikt, godt samarbeid, lite lekkasje på maska, moderat syre-base-forstyrring og rask betring gir god prognose. Pasientar med store ansiktsskadar, som har hatt hjarte- eller respirasjonsstans og som må intuberast umiddelbart, pasientar med metabolsk acidose, nyleg anastomose i øsofagus eller annan stor aspirasjonsrisiko eller pasientar med forventa langvarig behov for ventilasjonsstøtte er dårlege kandidatar.

Referanser

1. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;7:CD004104. doi: 10.1002/14651858.CD004104.pub4
2. Keenan SP, Powers CE, McCormack DG. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized controlled trial. *Respiratory care* 2005;50(5):610-6. [published Online First: 2005/05/06]
3. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, et al. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003;138(11):861-70. [published Online First: 2003/06/05]
4. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2005;25(2):348-55. doi: 10.1183/09031936.05.00085304 [published Online First: 2005/02/03]
5. Faverio P, De Giacomi F, Sardella L, et al. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *BMC Pulm Med* 2018;18(1):70. doi: 10.1186/s12890-018-0643-3
6. Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010;49(15):1509-14. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3222 [published Online First: 2010/08/06]
7. Vianello A, Arcaro G, Battistella L, et al. Noninvasive ventilation in the event of acute respiratory failure in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of critical care* 2014;29(4):562-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.03.019 [published Online First: 2014/04/29]
8. Gungor G, Tatar D, Salturk C, et al. Why do patients with interstitial lung diseases fail in the ICU? a 2-center cohort study. *Respiratory care* 2013;58(3):525-31. doi: 10.4187/respcare.01734 [published Online First: 2013/02/28]
9. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;183(6):788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL
10. Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;186(12):1279-85. doi: 10.1164/rccm.201206-1101OC
11. Hess DR. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Respiratory care* 2013;58(6):950-72. doi: 10.4187/respcare.02319
12. Davidson AC, Banham S, Elliott M, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax* 2016;71 Suppl 2:ii1-35. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208209
13. Luo F, Annane D, Orlikowski D, et al. Invasive versus non-invasive ventilation for acute respiratory failure in neuromuscular disease and chest wall disorders. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;12:CD008380. doi: 10.1002/14651858.CD008380.pub2
14. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, et al. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;10:CD004427. doi: 10.1002/14651858.CD004427.pub4

Ozempic® (semaglutid): Dosering, refusjonsvilkår og utvalgt sikkerhetsinformasjon[1,2,3]

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[3]

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 m^2) < 15

Referanser: 1. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 18.10.2018) **2.** https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10bj06-1 (06.08.2019) **3.** Ozempic® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 18.10.2018)

▼*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 á 0,25 mg. 0,5 mg-penn inneholder 1,5 ml oppløsning og gir 4 doser á 0,5 mg. 1 mg-penn inneholder 3 ml oppløsning og gir 4 doser á 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** August 2019.

Ozempic® er et registrert varemerke tilhørerende Novo Nordisk A/S. NO19OZM00033 August 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

▼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*†]	STØRRE VEKTREDUKSJON[3*†#]	REDUKSJON I ALVORLIGE KARDIOVASKULÆRE HENDELSER[3**†]
13-20 mmol/mol (1,2-1,8%)[‡]	3,5-6,5 KG[‡]	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 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 (06.08.2019) **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)

Ozempic® er et registrert varemerke tilhørerende Novo Nordisk A/S. NO19OZM00033 August 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

Tilnærming til fremmedlegemer fra synspunktet til en gastroenterolog

Et fremmedlegeme i spiserøret og magesekken kan være så mangt, fra en Coca Cola kapsel som en lett beruset herre har spist for et veddemål på 100 kr til en 5 cm lang nål som blir svelget av en kvinne ved et latteranfall. I begge tilfeller blir den vakthavende spesialist konfrontert med problemstillingen. Våre tips og råd bør leses som de er og bør for øvrig kompletteres med ESGE sine retningslinjer (1). Vi kommer ikke til å omtale problemet med smugling av narkotika i gastrointestinaltraktus i såkalte kroppspakninger.

Georg Dimcevski, gastromedisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus. Kim Nylund, gastromedisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus.
Linn Bernklev, gastromedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus. Renée Fjellanger, gastromedisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus.

Georg Dimcevski

Kim Nylund

Linn Bernklev

Renée Fjellanger

Når haster det:

- Ved skarpe og/eller lange gjenstander > 5 cm
- Ved magneter eller batterier
- Ved kliniske tegn på betennelse eller tarmobstruksjon som f.eks. magesmerter, oppkast, og feber.
- Ved spiserørobstruksjon (f.eks. pasienten kan ikke svelge drikke/svelge sekret/væske)

Bemerkning: luftveis-kompromittering er sjelden innenfor en gastroenterolog sitt arbeidsfelt.

Tid og størrelse:
Objekter som sitter i spiserøret i mer enn ett døgn eller med ukjent lengde, bør også fjernes omgående. Etter 24 timer er det økt risiko for komplikasjoner i form av transmural erosjon, blødning, perforasjon, og på sikt obstruksjon eller fistel.

Hvis fremmedlegemet ikke har noen av de ovennevnte egenskapene (f.eks. en klinkekule/mynter i magen) er observasjon rimelig fordi spontan passasje ofte forekommer. Men det kommer også an på størrelsen, det vil si mellomstore fremmedlegemer med diameter større enn 2-2.5 cm vil normalt ikke passere pylorus og skal hentes ut, men det haster ikke. Hos voksne eller større barn regnes en gjenstand som er ≥5 cm som lang; slike gjenstander bør fjernes fordi de ikke kan passere pylorus. Det er ingen konsensus for å definere lange gjenstander hos små barn (< 5 år). En tommelfingerregel er at et objekt som er lengre enn 2,5 cm bør fjernes fra barnets mage.

Fremmedlegemer i magen som er harmløse det vil si ikke lange eller skarpe, og ikke er batteri eller magnet, kan generelt forvaltes avventede dersom pasienten forblir asymptomatisk. De fleste objekter vil passere innen 4-6 dager. Dersom gjenstanden forblir i magen i mer enn fire uker, bør den fjernes da dette betyr at det ikke er sannsynlig at objektet vil passere pylorus.

Alle objekter distalt for Treitz-ligamentet kan som regel ikke hentes endoskopisk, og kan følges radiografisk for å vurdere objektets passasje gjennom mage-tarmkanalen. Tynntarmsendoskopi kan brukes i spesielle tilfeller.

Spesifikke objekter:
Matbolus - kjøttbiten eller annen sammenpakket mat kan som oftest skyves ned i magesekken ved hjelp av tuppen på endoskopet. Vår erfaring er at et gastroskop (f.eks. arbeidsskop) med større diameter, som er litt stivere og med større kontaktoverflate ofte er bedre enn tynne skop. Alternativt fjernes bolus ved hjelp av en gripeanordning, enten i en bit eller i små stykker avhengig av konsistensen på bolusen. Trykket bør ikke være så stort at man risikerer perforasjon.

Dilatasjon bør utføres i samme økt dersom det er en synlig øsofagusring eller striktur, forutsatt at det ikke er noen signifikant inflammasjon i området. Eosinofil øsofagitt gir økt risiko for perforasjon og bør alltid vurderes, før det utføres dilatasjon.

Stumpe gjenstander (f.eks. mynter) – de fleste mynter er i magen på tidspunktet for den første radiografiske evalueringen. Radiologen skal undersøke nøye og kunne skille mellom en mynt og et knappebatteri. En liten andel blir sittende i spiserøret. Spesielt gjelder dette større mynter eller ved liten øsofagusdiameter hos små barn. De kan forårsake alvorlige komplikasjoner, inkludert aspirasjon, og skal fjernes endoskopisk.

Stumpe gjenstander bør fjernes med utstyr som passer til formen på objektet. Mynter, for eksempel, kan med fordel fjernes med «alligator» eller «rotte» tang. Andre gjenstander kan best fjernes med snare (kantede objekter) eller et nett/kurv (runde og glatte). Objekter som ikke kan gripes i spiserøret, kan dyttes ned i magesekken hvor de kan være lettere å håndtere.

Stumpe objekter i magen, kan vanligvis behandles konservativt, siden de fleste vil passere innen fire til seks dager. Hos voksne er objekter med diameter større enn 2,5 cm mindre tilbøyelige til å passere pylorus og bør fjernes endoskopisk. Pasienter bør spise som vanlig å holde øye på avføringen. Hos asymptomatiske

Bilde 1. Et større utvalg av fremmedlegemer. Eksempel på ikke skarpe objekter er en skje, bestikkskaft, klips eller kam.

pasienter er det nok med regelmessige røntgen-kontroller (x 1 per uke). Endoskopisk eller kirurgisk fjerning (avhengig av objektets plassering) bør vurderes hvis objektet ikke går ut av magen etter en måned, eller hvis en gjenstand som er distalt for tolvfingertarmen forblir på samme sted i mer enn en uke. Kirurgi er også indisert hos pasienter som utvikler symptomer som tyder på peritonitt.

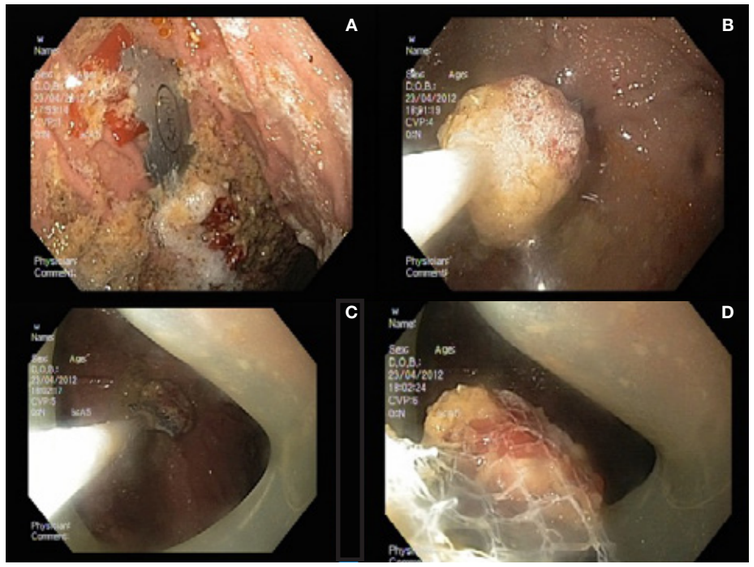
Lange gjenstander - lengre enn 5 cm, passerer som regel ikke duodenum og bør fjernes. Eksempler er tannbørster og skjeer (bilde 1). Objektene kan gripes med en slynge eller eventuelt ved hjelp av en kurv. Når man får fremmedlegemet opp til øvre øsofagussfinkter, skal pasientens hode bøyes bakover i «knivslukerposisjon». Skop og fremmedlegemet dras deretter ut i en jevn, kontrollert bevegelse. Ved behov, kan en lang gummihette brukes, se under skarpe gjenstander.

Skarpe gjenstander – skarpe og spisse fremmedlegemer; nåler, glass, kniver, barberblader, tannbroer, kylling, fiskebein og andre fremmedlegemer i spiserøret utgjør en medisinsk hastesituasjon på grunn av risikoen for perforasjon. Til tross for at de fleste av disse fremmedlegemer kommer ned i magesekken, og ofte passerer gjennom resten av mage-tarmkanalen, bør de fjernes endoskopisk så tidlig som mulig, hvis mulig, ettersom det er beskrevet komplikasjoner hos omtrent en tredjedel av pasientene.

Endoskopisk behandling er óg førstevalget for ukompliserte perforerende fremmedlegemer innenfor et døgn. Pasienten skal observeres i 24 timer etter intervensjonen. Abscesser utenfor spiserøret eller tegn på åpen spiserørperforasjon (f.eks. luft i mediastinum), krever en mer sammensatt tilnærming og individuell behandling.

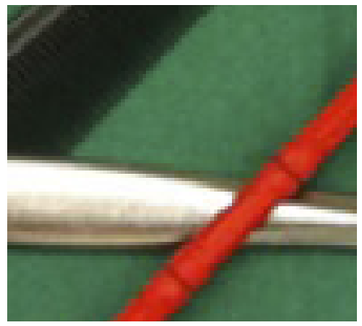
For fjerning av skarpe gjenstander i magen, kan en overtube brukes men som oftest er det tilstrekkelig og mer passende å bruke en beskyttelseshette av gummi som plasseres på endoskoptuppe. Se bilde 2 og 3. Dersom objektet er langt skal den skarpe enden være beskyttet inni hetten, hvis mulig. Hvis endoskopisk fjerning ikke kan oppnås trygt, bør operativ behandling vurderes.

Batterier -batterier i spiserøret bør fjernes omgående. Kontakt til slimhinnen med begge batteripoler kan føre til strømgjennomgang og etterfølgende nekrose og perforasjon. På knappebatterier er det kort vei mellom de to polene og dette gjør de spesielt farlige. Batteriene kan



Bilde 2. Endoskopisk fjernelse av barberblader.
A. barberbladet ses tydelig i ventrikkelen, sammen med ufordøyd mat.
B. Barberbladet et trygt pakket inn sammen med matrestene i et fangstnett.
C. Gummihetten vrenges ut ved å trekke tilbake skopet/delen med hette til cardia (skal ikke gjøres før man har fått tak på fremmedlegemet da det kan innskrenke sikten).
D. Viser barberbladet trygt inne i gummihetten. Nå kan hele skopet sammen med fangsten trekkes ut relativt sikkert.

Bilde 3 (øverst). Barberbladet fra bildeserie 2.



Bilde 4 (nederst). Ti stavformede batterier fra en magnetleke.

fjernes med kurv eller nett. Batterier som ikke kan fjernes fra spiserøret, kan skyves ned i magen, hvor henting er lettere. De fleste batteriene vil passere gjennom den resterende tarmkanalen uten konsekvenser. Radiologisk oppfølgning er anbefalt hver tredje-fjerde dag. De fleste passerer innen 72 timer når batteriet har kommet ned i duodenum. Endoskopisk fjerning bør gjøres hos de som utvikler tegn på gastrointestinale skader, batterier som er større enn 20 mm i diameter, og dersom batteriet forblir i magesekken lengre enn 2 døgn.

Magneter – inntak av en magnet, er som regel ikke farlig. Men flere magneter eller alternativt magnet og samtidig inntatt metallobjekt kan føre til alvorlig gastrointestinal skade grunnet den tiltrekkende kraften mellom magneter eller mellom en magnet og metallobjekt kan klemme en del av tarmveggen og forårsake nekrose. Dette kan resultere i flere komplikasjoner som obstruksjon, volvulus, peritonitt, perforasjon eller fistelformasjon. Som et resultat bør alle magneter innen endoskopisk rekkevidde fjernes hvis mulig. Se bilde 4. Hvis man ikke får fatt i magneten før den passerer duodenum, bør man også fjerne eventuelle klesplagg med magnetisk metall (for eksempel beltespenne) som kan føre til at magneten klemmer mot slimhinnen.

Redaksjonen takker for muligheten til omtrykk av denne artikkelen som tidligere har vært publisert i NGF-nytt

Litteratur:

Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Michael Birk, Peter Bauerfeind, Pierre H. Deprez, Michael Häfner, Dirk Hartmann, Cesare Hassan6, Tomas Hucl, Gilles Lesur, Lars Aabakken, Alexander Meining.

https://www.uptodate.com - Ingested foreign bodies and food impactions in adults

https://www.uptodate.com/contents/foreign-bodies-of-the-esophagus-and-gastrointestinal-tract-in-children#H16

> Inntak av en magnet, er som regel ikke farlig.
> Men flere magneter eller alternativt magnet og samtidig inntatt metallobjekt kan føre til alvorlig tarmskade.

Effekt av legemiddelgjennomganger utført av geriater og fastlege i samarbeid.

I tidligere artikler i Indremedisineren har vi beskrevet hvordan man praktisk kan gå frem når man skal foreta en legemiddelgjennomgang (1, 2). Vi har nylig publisert en klynge-randomisert, kontrollert, enkeltblindet studie (COOP-studien), der vi har evaluert nytten av legemiddelgjennomganger foretatt av geriater og fastlege i samarbeid for pasienter som var 70 år eller eldre og brukte sju eller flere faste legemidler. Vi vil her presentere hovedresultatene fra studien og drøfte noen praktiske implikasjoner. For nærmere detaljer viser vi til primærpublikasjonen (3).

Rita Romskaug, stipendiat/LIS i geriatri, Oslo universitetssykehus
Torgeir Bruun Wyller, professor i geriatri, Universitetet i Oslo

Rita Romskaug

Torgeir Bruun Wyller

Bakgrunn

Legemiddelforbruket hos eldre øker. Reseptregisteret viser at blant hjemmeboende i aldersgruppen 65 år eller eldre, fikk 95% minst én medisin på resept i 2017. Av disse fikk 21% utlevert 10 eller flere ulike medisiner. Andelen av kvinner i denne aldersgruppen som fikk utlevert 15 eller flere medikamenter fra apoteket økte fra 7% i 2004 til 10% i 2017, og blant mennene økte andelen fra 5% til 8% (4).

I et tidligere prosjekt fra vår gruppe studerte vi 232 pasienter innlagt ved Sykehuset i Vestfold, som var minst 75 år gamle, hadde hjemmesykepleie før innleggelsen, og som hadde tre eller flere kroniske sykdommer. 31% hadde alvorlige bivirkninger ved innleggelsen, og av disse var bivirkningen årsak til innleggelsen i halvparten av tilfellene. Det var imidlertid bare i et mindretall av tilfellene at de alvorlige bivirkningene ble forårsaket av et legemiddel som man på forhånd kunne sagt var uhensiktsmessig. De aller fleste bivirkningene ble forårsaket av legemidler som var godt indisert (5).

Multisykelighet fører til polyfarmasi, og hvert enkelt legemiddel kan ha en god indikasjon. Likevel er det et problem at legemiddellistene ofte ikke vurderes samlet. Ulike spesialister forholder seg bare til legemidler gitt for «sin» sykdom, og fastleger synes det er vanskelig å endre medikasjon som er forordnet av sykehusspesialister. Helsevesenet har mange gode rutiner som skal sikre at pasienter får de legemidlene de kan ha nytte av, men få rutiner for å sikre at indikasjonen for legemidlene blir regelmessig revurdert, og for at de blir seponert igjen når de ikke lenger trengs eller når risikoen for bivirkninger overstiger nytten. Omfanget av polyfarmasi har tiltatt raskt, og det haster derfor å etablere tiltak som kan sikre at eldre, multisyke pasienter kan få maksimal nytte av moderne farmakoterapi og samtidig minimal risiko for bivirkninger.

Det foreligger få studier på effekten av legemiddelgjennomganger. De som er gjort, har stort sett vurdert effekten på surrogatendepunkter som antall seponeringer eller antall «potensielt uhensiktsmessige forordninger» (potentially inapropriate prescriptions – PIPs). En reduksjon i antall legemidler eller antall PIPs er imidlertid ikke ensbetydende med at pasienten har hatt reell nytte av legemiddelendringene.

Vi ønsket derfor å evaluere effekten av legemiddelgjennomganger på kliniske endepunkt. Vi postulerte at legemiddelgjennomgang av geriater og fastlege i samarbeid kunne være nyttig. Geriateren har spisskompetanse i farmakoterapi til eldre, mens fastlegen kjenner pasientens medisinske historie, skal følge pasienten videre, og har det medisinske ansvaret så lenge pasienten er hjemmeboende.

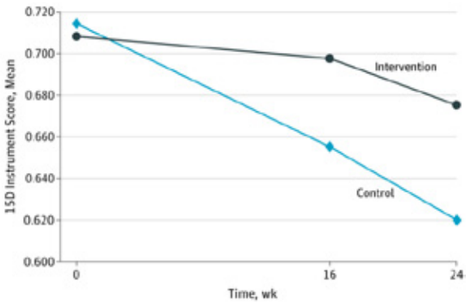
Metoder

Vi rekrutterte fastleger fra Oslo og Akershus, som hver kunne delta med 1-5 pasienter fra sine lister. Fastlegene, med sine inkluderte pasienter, ble randomisert til intervensjons- eller kontrollgruppen.

Intervensjonen hadde tre deler:

1. **Klinisk undersøkelse av pasienten**, inkludert gjennomgang av alle legemidler med vurdering av indikasjon, effekt, mulige bivirkninger og interaksjoner. EKG og standard blodprøver inngikk, inkludert serumkonsentrasjonsmålinger der det var relevant, samt farmakogenetiske analyser.

2. **Et møte mellom geriateren og fastlegen**, hvor man gikk gjennom legemiddellisten i fellesskap.



Figur 1. Utvikling i skåre på livskvalitetsskalaen 15D i hhv. intervensjons- og kontrollgruppen. Gjengitt fra (3) med tillatelse fra American Medical Association

Geriateren kunne foreslå legemiddelendringer, men det var opp til fastlegen å velge om rådene skulle etterfølges eller ikke.

3. **Klinisk oppfølging** av pasienten ut fra en avtalt ansvarsfordeling. I de fleste tilfellene var det fastlegene som stod for dette.

Hovedeffektmålet var indeks-skår på livskvalitetsinstrumentet 15D etter 16 uker. Dette instrumentet kartlegger pasientens subjektive helse, symptomer og funksjon innen områdene mobilitet, syn, hørsel, pust, søvn, spising, snakking, vannlating/avføring, vanlige aktiviteter, mental funksjon, ubehag/symptomer, depresjon, stress/angst, vitalitet og seksuell aktivitet. Vi anså et slikt bredt instrument som hensiktsmessig for å fange opp eventuelle kliniske effekter av en intervensjon som kunne berøre mange ulike legemiddelklasser og legemidler gitt på mange ulike indikasjoner. 15D indeks-skår går fra 0 til 1, der høyere verdi angir bedre livskvalitet. En endring på 0,015 eller mer regnes som klinisk relevant, mens en endring på 0,035 eller mer regnes som «mye bedre/verre». I tillegg hadde vi en rekke sekundære endepunkter knyttet til fysisk funksjon, kognitiv funksjon, forbruk av helsetjenester, pårørendebelastning og overlevelse.

Resultater

36 fastleger med til sammen 87 pasienter ble randomisert til intervensjonsgruppen, og 34 fastleger med 87 pasienter til kontrollgruppen. 84 intervensjonspasienter og 79 kontrollpasienter var fortsatt med etter 16 uker. Gjennomsnittlig 15D-skår forverret seg i begge gruppene, men betydelig mindre i intervensjonsgruppen. Justert for ulikheter på baseline var forskjellen etter 16 uker 0,045 (95% konfidensintervall [KI] 0,004 til 0,086). Etter 24 uker økte forskjellen ytterligere, jf. Figur 1.

Justert for ulikheter på baseline var forskjellen etter 16 uker 0,045 (95% konfidensintervall [KI] 0,004 til 0,086). Etter 24 uker økte forskjellen ytterligere. 48% i intervensjonsgruppen mot 22% i kontrollgruppen oppnådde en klinisk signifikant bedring i 15D-skår (p=0,004). Det var også en trend i retning av bedre resultater på fysiske og kognitive mål i intervensjonsgruppen, jf. tabell 1.

I løpet av total oppfølgingstid på 24 uker døde tre pasienter i intervensjonsgruppen og sju i kontrollgruppen. Denne forskjellen var ikke statistisk signifikant (justert oddsforhold [OR] 0,36, 95% KI 0,08 til 1,58). Vi fant ingen effekt på ortostatisk blodtrykk, fall, pårørendestress, ADL-funksjon eller bruk av hjemmesykepleie eller sykehjem. Det var en trend i retning av flere sykehusinnleggelser i intervensjonsgruppen (justert OR 2,03, 95% KI 0,98 til 4,24).

Blant 84 pasienter i intervensjonsgruppen ble det seponert 224 og doseredusert 84 legemidler, mens det blant 79 pasienter i intervensjonsgruppen ble seponert 56 og doseredusert 18. Tilsvarende tall for nyforordninger var 109 i intervensjonsgruppen og 50 i kontrollgruppen, og for doseøkninger 38 i intervensjonsgruppen og 29 i kontrollgruppen. Både seponeringer/dosereduksjoner og nyfordninger / doseøkninger skjedde hyppigst i legemiddelgruppene hjerte-karmidler, midler med effekt på mage-tarm, analgetika, psykofarmaka og antitrombotiske midler.

Tabell 1. Estimert effekt av intervensjonen på mål for fysisk og kognitiv funksjon. Alle differanser er i favør av intervensjonsgruppen

Variabel	Differanse (95% KI) etter 16 uker	Differanse (95% KI) etter 24 uker
Ganghastighet (m/s)	0,01 (-0,02 til 0,05)	0,04 (0,00 til 0,07)
Gripestyrke (kg)	1,0 (0,2 til 1,7)	0,6 (-0,4 til 1,7)
Forlengs tallspenn (antall siffer)	0,23 (-0,01 til 0,48)	0,30 (0,03 til 0,58)
Baklengs tallspenn (antall siffer)	0,12 (-0,08 til 0,33)	0,27 (-0,01 til 0,56)
Trail Making Test A (sekunder)*	-15,0 (-31,7 til -2,9)	-23,9 (-58,5 til 7,4)
Trail Making Test B (sekunder)*	-1,8 (-44,0 til 31,4)	-19,5 (-61,1 til 24,1)
Five Digits Test 1 (sekunder)*	-6,5 (-17,8 til 4,8)	-6,7 (-21,4 til 8,0)

KI = konfidensintervall
* Negativt tall betyr raskere utføring av testen

Diskusjon

Vi antar at fastleger som ønsker å delta i et slikt prosjekt er blant de som er mest interessert i legemiddelbruk hos eldre – og som dermed trolig også har mye kunnskap om temaet, og en aktiv holdning til å optimalisere legemiddelbruken. Pasientene hadde tidligere fått gjennomført legemiddelgjennomganger slik det nå er forskriftsfestet for alle som bruker fire eller flere legemidler, de var stabile, og det var ikke spesiell bekymring for deres legemiddelbruk. Likevel førte altså introduksjon av geriatrisk kompetanse til at det ble seponert eller doseredusert i snitt 3,6 legemidler per pasient og nyforordnet eller doseøkt 1,8 legemidler per pasient, med klinisk betydningsfull og statistisk signifikant effekt på livskvalitet, fysisk og kognitiv funksjon. Dette illustrerer at legemiddelgjennomganger ved uttalt polyfarmasi er medisinsk komplisert og hviler tungt på indremedisinsk kompetanse, fordi en stor andel av legemidlene er gitt på en indre-medisinsk indikasjon.

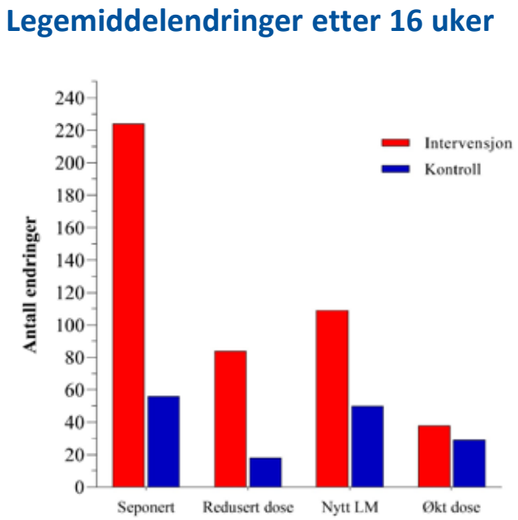
Fastlegene kunne altså velge å følge geriaterens råd, eller la det være. Vi har foreløpig ikke eksakte tall for dette, men vet at det var mange av geriaterens vurderinger som ikke ble fulgt opp. Det kan tenkes at effekten av intervensjonen ville blitt enda større dersom geriateren selv hadde fulgt pasientene tettere opp, men det kan også tenkes at fastlegen var en sunn «brems» mot råd som det ikke ville vært bra å følge.

Få pasienter brukte legemidler som generelt kan regnes som «uegnet». Man får derfor begrenset effekt ved bare å screene pasientenes medisinlister med fortegnelser over «potensielt uegnede legemidler». De samme legemiddelklassene dominerte både blant legemidler som ble seponert eller doseredusert og blant legemidler som ble nyforordnet eller doseøkt. Seponeringer, nyforordninger og dosejusteringer hvilte tungt på en tilstrekkelig grundig klinisk vurdering av pasienten. I mange tilfeller var dette tidkrevende. I en hverdag hvor de akutte problemstillingene ofte må prioriteres, er det utfordrende både for fastleger og sykehusleger å kunne sette av nok tid til å fordype seg i medisinlistene. Forsøk på å lage snarveier for opprydning i polyfarmasi som ikke omfatter en klinisk vurdering og systematisk evaluering av hvert enkelt legemiddel, vil imidlertid ha liten sjanse til å gi klinisk gevinst.

Intervensjonen førte alt i alt til en mindre intensiv farmakoterapi, men også mer enn dobbelt så mange nyforordninger som i kontrollgruppen. Det blir derfor alt for enkelt å tro at ved polyfarmasi hos eldre er det om å gjøre å seponere så mye som mulig. Snarere har vi vist effekt av en aktiv holdning til optimalisering av den samlede legemiddellisten – styrt av kompetanse og tilstrekkelig oversikt over pasientens kliniske tilstand. Vi tror også den direkte kommunikasjonen mellom geriater og fastlege bidro til å gjøre vår intervensjon effektiv. Direkte drøfting er mer effektivt for å utnytte legenes komplementære kompetanse enn utveksling av henvisninger og epikriser. Helseforetakene har en lovfestet plikt til å drive veiledning av primærhelsetjenesten, og fastleger kan skrive takst for drøfting med sykehuslege. Vi tror dette er nyttig bruk av tid, men det krever koordinering av de to legenes timeplaner. På grunn av tidsbruken anbefaler vi dette hovedsakelig for de mest komplekse pasientene.

Konklusjon

Studien viser altså at det er stort potensiale for å optimalisere legemiddelbruken hos eldre som bruker mange medisiner, selv når de er i en stabil klinisk situasjon og følges av en dyktig og interessert fastlege. Vår modell testet ut et samarbeid mellom geriater og fastlege, noe vi tror vil være nyttig å implementere i form av en type «polyfarmasipoliklinikk». For å hanskes med utfordringene knyttet til stadig økende legemiddelbruk hos skrøpelige eldre er det imidlertid avgjørende at alle leger, både i primærhelsetjenesten og på sykehus, forstår hvor store konsekvenser uheldig medisinering kan ha – og lar seg inspirere til å brette opp ermene og fordype seg i de lange medisinlistene! Man må ikke ta noe legemiddel «for gitt», men vurdere hvert enkelt middel på listen kritisk med tanke på nytteverdi, dosering, mulige bivirkninger og interaksjoner. Likeledes må man for hver pasient tenke nøye gjennom om det er ett eller flere legemidler pasienten kunne hatt nytte av, men ikke har fått. Når man har opparbeidet seg erfaring i å gjøre systematiske legemiddelgjennomganger går det etter hvert raskere, og det er givende og faglig stimulerende legearbeid.



Figur 2

Referanser

1. Romskaug R, Wyller TB, Seljeseth YM. Legemiddelgjennomgang – hvordan gå frem i praksis? Indremedisineren 2015; nr. 4: 27-9. *https://indremedisineren.no/2016/01/legemiddelgjennomgang-hvordan-ga-frem-i-praksis/*
2. Romskaug R, Wyller TB. Medikamentell behandling av eldre med fokus på kardiologiske legemidler. Indremedisineren 2018; nr. 4: 11-5. *https://indremedisineren.no/2019/01/medikamentell-behandling-av-eldre-med-fokus-pa-kardiologiske-legemidler/*
3. Romskaug R, Skovlund E, Straand J et al. Effect of clinical geriatric assessments and collaborative medication reviews by geriatrician and family physician for improving health-related quality of life in home-dwelling older patients receiving polypharmacy: a cluster randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2019. doi:10.1001/jamainternmed.2019.5096. *https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2753318?resultClick=1*
4. Berg C, Blix HS, Fenne O et al. Legemiddelstatistikk 2018:2 Reseptregisteret 2013–2017. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2018. *www.fhi.no/publ/2018/legemiddelstatistikk-20182-resept-registeret-20132017/*
5. Wang-Hansen MS, Wyller TB, Hvidsten LT et al. Can screening tools for potentially inappropriate prescriptions in older adults prevent serious adverse drug events? Eur J Clin Pharmacol 2019; 75: 627-37. *https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-019-02624-1*

▼ Kyprolis «Amgen»

C Antineoplastisk middel.

ATC-nr.: L01XX45

NOR-P-CARF-0619-075457. THAU

PULVER TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning ***10 mg, 30 mg og 60 mg:*** *Hvert hetteglass inneh.:* Karfilzomib 10 mg, resp. 30 mg og 60 mg, betadekssulfobutyleternatrium, vannfri sitronsyre, natriumhydroksid (til pH-justering). Etter rekonstituering: 1 ml oppløsning inneholder 2 mg karfilzomib.1

Indikasjoner: I kombinasjon med enten lenalidomid og deksametason eller deksametason alene til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling.

Dosering: Behandlingen bør overvåkes av lege med erfaring med kjemoterapeutika. ***Voksne:*** Dosen beregnes ved bruk av pasientens kroppsoverflate (BSA) ved baseline. Ved BSA >2,2 m^2 skal det gis en dose basert på en BSA på 2,2 m^2. Dosejusteringer er ikke nødvendig ved vektendringer ≤20%. *Karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason:* Gis som en 10 minutters i.v. infusjon på 2 påfølgende dager, hver uke i 3 uker (dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16), etterfulgt av en 12 dagers hvileperiode (dag 17-28), se doseringsplan for karfilzomib i kombinasjon med deksameson og lenolidomid. Hver 28 dagers periode regnes som 1 behandlingssyklus. Karfilzomib administreres med en startdose på 20 mg/m^2 (maks. dose 44 mg) i syklus 1 på dag 1 og 2. Dersom dosen tolereres, økes den på dag 8 i syklus 1 til 27 mg/m^2 (maks. dose 60 mg). Fra syklus 13 skal karfilzomibdosen på dag 8 og 9 utelates. Behandlingen kan fortsette til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet oppstår. Behandling med karfilzomib kombinert med lenalidomid og deksametason i >18 sykluser skal være basert på en individuell vurdering av nytte-/risikoforholdet, ettersom tolerabilitets- og toksisitetsdata er begrenset for karfilzomib utover 18 sykluser. I kombinasjon med karfilzomib gis lenalidomid 25 mg peroralt på dag 1-21 og deksametason 40 mg peroralt eller i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i 28 dagers syklusene. En egnet dosereduksjon for startdosen av lenalidomid bør vurderes iht. anbefalingene i preparatomtalen for lenalidomid, f.eks. hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved baseline. Deksametason skal gis 30 minutter-4 timer før karfilzomib. *Anbefalt doseringsplan for karfilzomib i kombinasjon med deksametason og lenalidomid[1]:*

Syklus 1:	Uke 1	Uke 2	Uke 3	Uke 4
Karfilzomib	Dag 1 og 2: 20 (mg/m^2)	Dag 8 og 9: 27 (mg/m^2)	Dag 15 og 16: 27 (mg/m^2)	-
Deksametason	Dag 1: 40 mg	Dag 8: 40 mg	Dag 15: 40 mg	Dag 22: 40 mg
Lenalidomid	25 mg daglig	25 mg daglig	25 mg daglig	-
Syklus 2-12:	Uke 1	Uke 2	Uke 3	Uke 4
Karfilzomib	Dag 1 og 2: 27 (mg/m^2)	Dag 8 og 9: 27 (mg/m^2)	Dag 15 og 16: 27 (mg/m^2)	-
Deksametason	Dag 1: 40 mg	Dag 8: 40 mg	Dag 15: 40 mg	Dag 22: 40 mg
Lenalidomid	25 mg daglig	25 mg daglig	25 mg daglig	-
Syklus 13 og videre:	Uke 1	Uke 2	Uke 3	Uke 4
Karfilzomib	Dag 1 og 2: 27 (mg/m^2)	-	Dag 15 og 16: 27 (mg/m^2)	-
Deksametason	Dag 1: 40 mg	Dag 8: 40 mg	Dag 15: 40 mg	Dag 22: 40 mg
Lenalidomid	25 mg daglig	25 mg daglig	25 mg daglig	-

[1] Infusjonstid er 10 minutter og skal være den samme gjennom hele regimet.

Karfilzomib i kombinasjon med deksametason: Gis som en 30 minutters i.v. infusjon på 2 påfølgende dager, hver uke i 3 uker (dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16), etterfulgt av en 12 dagers hvileperiode (dag 17 til 28), se doseringsplan for karfilzomib i kombinasjon med deksameson alene. Hver 28 dagers periode betraktes som 1 behandlingssyklus. Karfilzomib administreres med en startdose på 20 mg/m^2 (maks. dose 44 mg) i syklus 1 på dag 1 og 2. Dersom dosen tolereres, økes den på dag 8 i syklus 1 til 56 mg/m^2 (maks. dose 123 mg). Behandlingen kan fortsette til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet oppstår. Når karfilzomib kombineres med deksametason alene, administreres deksametason som 20 mg peroralt eller i.v. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i 28 dagers syklusene. Deksametason skal gis 30 minutter-4 timer før karfilzomib. *Anbefalt doseringsplan for karfilzomib i kombinasjon med deksametason alene[1]:*

Syklus 1:	Uke 1	Uke 2	Uke 3	Uke 4
Karfilzomib	Dag 1 og 2: 20 (mg/m^2)	Dag 8 og 9: 56 (mg/m^2)	Dag 15 og 16: 56 (mg/m^2)	-
Deksametason	Dag 1 og 2: 20 mg	Dag 8 og 9: 20 mg	Dag 15 og 16: 20 mg	Dag 22 og 23: 20 mg
Syklus 2 og videre:	Uke 1	Uke 2	Uke 3	Uke 4
Karfilzomib	Dag 1 og 2: 56 (mg/m^2)	Dag 8 og 9: 56 (mg/m^2)	Dag 15 og 16: 56 (mg/m^2)	-
Deksametason	Dag 1 og 2: 20 mg	Dag 8 og 9: 20 mg	Dag 15 og 16: 20 mg	Dag 22 og 23: 20 mg

[1] Infusjonstid er 30 minutter og skal være den samme gjennom hele regimet.

Legemidler som inntas samtidig: Antiviral profylakse skal vurderes for å redusere risikoen for reaktivering av herpes zoster. Tromboseprofylakse er anbefalt og bør baseres på en vurdering av pasientens underliggende risikoer og kliniske status. ***Overvåkning av hydrering, væske og elektrolytter:*** Tilstrekkelig hydrering er nødvendig før administrering i syklus 1, særlig ved høy risiko for tumorlysesyndrom eller renal toksisitet. Alle pasienter må overvåkes for symptomer på volumoverlast, og væskekravene skal tilpasses behovene hos den enkelte pasient. Det totale væskevolumet kan justeres som klinisk indisert hos pasienter med hjertesvikt ved baseline, eller hos de som har risiko for hjertesvikt. Anbefalt hydrering omfatter både perorale væsker (30 ml/kg/dag i 48 timer før dag 1 i syklus 1) og i.v. væsker (250-500 ml av egnet i.v. væske før hver dose i syklus 1). Gi ytterligere 250-500 ml i.v. væske ved behov etter administrering av karfilzomib i syklus 1. Peroral og/eller i.v. hydrering bør fortsettes etter behov i påfølgende sykluser. Kaliumnivåene i serum bør overvåkes månedlig eller oftere under behandling med karfilzomib, som klinisk indisert, og vil avhenge av hvilke kaliumnivåer som ble målt før behandlingsstart, hvilken samtidig behandling som benyttes (f.eks. legemidler som er kjent for å øke risikoen for hypokalemi) og tilhørende komorbiditet. ***Anbefalte doseendringer:*** Dosen bør endres basert på toksisitet av karfilzomib. Anbefalte tiltak og doseendringer vises i følgende tabell (se også Tabell for reduksjon av karfilzomibdose og Forsiktighetsregler):

Toksisitet	Anbefalt handling
Hematologisk toksisitet	
Absolutt antall nøytrofile <0,5 × 10^9/liter	Stopp dosering. Dersom gjenopprettet til ≥0,5 × 10^9/liter, fortsett på samme dosenivå. Ved påfølgende fall til <0,5 × 10^9/liter, følg samme anbefalinger som ovenfor og vurder å redusere dosen med 1 dosenivå ved ny oppstart av karfilzomib[1]
Febril nøytropeni. Absolutt antall nøytrofile <0,5 × 10^9/ liter og oral temperatur >38,5°C eller to påfølgende målinger på >38°C i 2 timer	Stopp dosering. Dersom absolutt antall nøytrofile synker til baselineverdi og feberen opphører, gjenoppta på samme dosenivå
Antall blodplater <10 × 10^9/liter eller påvist blødning med trombocytopeni	Stopp dosering. Dersom gjenopprettet til ≥10 × 10^9/liter, og/eller blødning er kontrollert, fortsett på samme dosenivå. Ved påfølgende fall til <10 × 10^9/liter, følg samme anbefalinger som ovenfor og vurder å redusere dosen med 1 dosenivå ved ny oppstart av karfilzomib[1]
Ikke-hematologisk toksisitet (renal)	
Serumkreatinin ≥2 × baseline, eller ClCR <15 ml/minutt (eller ClCR faller til ≤50% av baseline) eller behov for dialyse	Stopp dosering og fortsett overvåkning av nyrefunksjonen (serumkreatinin eller ClCR). Karfilzomib bør gjenopptas når nyrefunksjonen igjen ligger innenfor 25% av baseline; vurder å redusere dosen med 1 dosenivå[1]. For dialysepasienter som mottar karfilzomib skal dosen administreres etter dialysebehandlingen
Annen ikke-hematologisk toksisitet	
Alle andre ikke-hematologiske toksisiteter av grad 3 eller 4	Seponer inntil opphørt eller returnert til baseline. Vurder å redusere doseringen med 1 dosenivå ved oppstart av neste planlagte behandling[1]

[1] Se neste tabell for reduksjoner av dosenivå.

Tabell for reduksjon av karfilzomibdose (infusjonstid forblir uendret):

Regime:	Karfilzomibdose	1. karfilzomib-dosereduksjon	2. karfilzomib-dosereduksjon	3. karfilzomib-dosereduksjon
Karfilzomib, lenalidomid og deksametason	27 mg/m^2	20 mg/m^2	15 mg/m^2 [1]	-
Karfilzomib og deksametason	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^2 [1]

[1] Dersom symptomene ikke bedres, avbryt behandling med karfilzomib.

Spesielle pasientgrupper: *Nedsatt leverfunksjon:* Leverenzymer og bilirubin skal måles ved behandlingsoppstart og overvåkes månedlig, uavhengig av verdiene ved baseline. Relevant dosejustering basert på toksisitet skal foretas, se tabellen ovenfor. Spesiell forsiktighet skal utvises ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Startdosen av lenalidomid bør vurderes ved nedsatt nyrefunksjon, iht. lenalidomids preparatomtale. Ingen justering av startdosen for karfilzomib er anbefalt. Legemidlet skal gis etter ev. dialysebehandling. Nyrefunksjonen skal vurderes ved behandlingsoppstart og kontrolleres minst månedlig eller i samsvar med aksepterte retningslinjer for klinisk praksis, særlig ved lavere ClCR ved baseline. Relevant dosejustering basert på toksisitet skal foretas. *Barn og ungdom:* Ingen tilgjengelige data. *Eldre:* Visse bivirkninger (inkl. hjertesvikt) forekommer hyppigere hos eldre ≥75 år. ***Tilberedning/Håndtering:*** Se pakningsvedlegget for bruksanvisning. Les hele tilberedningsanvisningen før rekonstituering. Skal ikke blandes med, eller administreres som infusjon sammen med, andre legemidler. ***Administrering:*** Til i.v. bruk. Dosen 20/27 mg/m^2 gis som en 10 minutters infusjon. Dosen 20/56 mg/m^2 gis som en 30 minutters infusjon. Skal ikke administreres som en i.v. støtdose eller bolus. Den i.v. administreringsslangen skal gjennomskylles med vanlig natriumkloridoppløsning eller 5% glukoseoppløsning umiddelbart før og etter administrering.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Amming. Les preparatomtalene for samtidig administrerte legemidler med tanke på ytterligere kontraindikasjoner.

Forsiktighetsregler: Preparatomtalene for lenalidomid og deksametason må leses før behandlingsoppstart. *Hjertesykdommer:* Hjertesvikt (f.eks. kongestiv hjertesvikt, pulmonalt ødem, redusert ejeksjonsfraksjon), myokardiskemi og hjerteinfarkt har forekommet. Dødsfall pga. hjertestans og dødelig utfall av hjertesvikt og hjerteinfarkt er rapportert. Alle pasienter skal overvåkes for volumoverlast. Seponer karfilzomib ved hjertehendelser grad 3 eller 4 inntil bedring, og vurder gjeninnsetting basert på nytte-/risikoanalyse. Asiatiske pasienter har forhøyet risiko for hjertesvikt. *Eldre:* Risiko for hjertesvikt er forhøyet hos eldre (≥75 år). *Elektrokardiografiske endringer:* Effekt på QT-intervallet kan ikke utelukkes. Tilfeller av forlenget QT-intervall er rapportert. *Pulmonal toksisitet:* Akutt lungesviktsyndrom, akutt respirasjonssvikt og akutt diffus infiltrerende lungelidelse (noen med dødelig utfall), har forekommet. Evaluer og seponer karfilzomib inntil hendelsen har opphørt, og vurder gjeninnsetting basert på nytte-/risikoanalyse. *Pulmonal hypertensjon:* Pulmonal hypertensjon (inkl. med dødelig utfall) er rapportert. Evaluer på egnet måte. Stans karfilzomibbehandlingen ved pulmonal hypertensjon inntil den har opphørt eller returnert til baseline, og vurder gjeninnsetting basert på nytte-/risikoanalyse. *Dyspné:* Evaluer dyspnéen for å utelukke kardiopulmonale tilstander, hjertesvikt og pulmonale syndromer. Stans karfilzomibbehandlingen ved dyspné grad 3 og 4 inntil den har opphørt eller returnert til baseline, og vurder gjeninnsetting basert på nytte-/risikoanalyse. *Hypertensjon:* Hypertensjon, inkl. hypertensiv krise og akutt hypertensiv krise, noen med dødelig utfall, er observert. Kontroll av hypertensjon anbefales før behandlingsoppstart. Alle pasienter skal rutinemessig evalueres for hypertensjon under behandling. Dersom hypertensjonen ikke kan kontrolleres, skal karfilzomibdosen reduseres. Ved hypertensiv krise, stans karfilzomibbehandlingen inntil den har opphørt eller returnert til baseline, og vurder gjeninnsetting basert på nytte-/risikoanalyse. *Akutt nyresvikt:* Akutt nyresvikt, inkl. med dødelig utfall, er rapportert. Rapportert hyppigere hos pasienter med avansert residiverende og refraktær myelomatose som mottok karfilzomib som monoterapi. Nyrefunksjonen skal kontrolleres minst månedlig. Reduser eller stans eventuelt karfilzomibbehandlingen. *Tumorlysesyndrom (TLS):* Tilfeller av TLS, inkl. med dødelig utfall, er rapportert. Påse at pasienten er godt hydrert før administrering i syklus 1 og i påfølgende sykluser. Legemidler som reduserer urinsyrenivået bør vurderes ved høy risiko for TLS. Det skal under behandlingen overvåkes for evidens for TLS, inkl. regelmessig måling av elektrolytter i serum, og raskt iverksettes tiltak. Seponer karfilzomib til TLS er opphørt. *Infusjonsreaksjoner:* Infusjonsreaksjoner, inkl. livstruende, er rapportert. Reaksjonene kan oppstå umiddelbart eller opptil 24 timer etter administrering. Deksametason skal administreres før karfilzomib. *Blødning og trombocytopeni:* Blødningstilfeller (f.eks. gastrointestinal, pulmonal og intrakraniell blødning), inkl. fatale, er rapportert, ofte forbundet med trombocytopeni. Karfilzomib forårsaker trombocytopeni med blodplatenadir sett på dag 8 og 15 i hver 28 dagers syklus, med returnering til blodplatetall ved baseline innen starten av neste syklus. Blodplatetallet skal måles hyppig under behandling. Reduser eller stans eventuelt dosen. *Venetrombose:* Tilfeller av venøse tromboemboliske hendelser, inkl. dyp venetrombose og pulmonal embolisme med dødelige utfall, er rapportert. Pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme (inkl. tidligere trombose) skal overvåkes nøye. Det bør iverksettes tiltak for å minimere alle risikofaktorer som kan endres (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi). Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av andre legemidler som kan øke tromboserisikoen (f.eks. erytropoetiske legemidler eller hormonsubstitusjonsbehandling). Pasientene skal få beskjed om å kontakte lege dersom de utvikler symptomer som kortpustethet, brystsmerter, hemoptyse, hevelser eller smerter i armer eller ben. Tromboseprofylakse bør vurderes ut fra en individuell nytte-/risikovurdering. *Levertoksisitet:* Leversvikt, inkl. dødelige tilfeller, er rapportert. Reduser eller stans eventuelt karfilzomibbehandlingen. Leverenzymer og bilirubin skal overvåkes ved behandlingsoppstart og månedlig under behandlingen, uavhengig av baselineverdier. *Trombotisk mikroangiopati:* Tilfeller av trombotisk mikroangiopati, inkl. trombotisk trombocytopenisk purpura og hemolytisk uremisk syndrom (TTP/HUS), noen med dødelig utfall, er rapportert. Overvåk for tegn og symptomer på TTP/HUS. Dersom diagnosen mistenkes, seponer karfilzomib og evaluer pasienten med tanke på mulig TTP/HUS. Dersom diagnosen utelukkes, kan karfilzomib gjeninnsettes. Sikkerheten ved å gjenoppta karfilzomibbehandlingen ved tidligere TTP/HUS er ukjent. *Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES):* Seponer karfilzomib ved mistanke om PRES. Sikkerheten ved å gjenoppta karfilzomibbehandlingen ved tidligere PRES er ukjent. *Natriuminnhold:* Inneholder 0,3 mmol (7 mg) natrium pr. ml rekonstituert oppløsning. Dette bør tas i betraktning hos pasienter på saltfattig diett. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Fatigue (utmattelse), svimmelhet, besvimelse, uklart syn, somnolens og/eller blodtrykksfall som kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, er rapportert. Pasienter som behandles skal rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever noen av disse symptomene.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Karfilzomib metaboliseres hovedsakelig via peptidase- og epoksidhydrolase-aktivitet. Forsiktighet utvises når karfilzomib kombineres med perorale prevensjonsmidler. Det skal iverksettes effektive tiltak for å unngå graviditet, og en alternativ effektiv prevensjonsmetode skal brukes dersom pasienten bruker perorale prevensjonsmidler, da karfilzomib kan redusere effekten av disse. Det skal utvises forsiktighet når karfilzomib kombineres med P-gp-substrater.

Graviditet, amming og fertilitet: Kvinnelige pasienter i fertil alder (og/eller deres partnere) må bruke sikker prevensjon under og i 1 måned etter behandling. Ettersom lenalidomid kan benyttes i kombinasjon med karfilzomib, må man være særlig oppmerksom på kravene til graviditetstesting og prevensjon. Effektiviteten til perorale prevensjonsmidler kan være redusert under behandling med karfilzomib. Kvinner skal unngå bruk av hormonelle prevensjonsmidler som er forbundet med risiko for trombose. Mannlige pasienter må bruke effektiv prevensjon under og i 3 måneder etter behandling dersom partneren deres er gravid eller i fertil alder og ikke bruker effektiv prevensjon. *Graviditet:* Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet. Kan forårsake human føtal skade. Bør ikke brukes under graviditet med mindre potensiell fordel oppveier potensiell risiko for fosteret. Ved bruk under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid mens hun tar legemidlet, skal pasienten gjøres kjent med den potensielle faren for fosteret. Lenalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid forårsaker alvorlige livstruende fødselsdefekter. Se preparatomtalen for lenalidomid. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Amming er kontraindisert under og i minst 2 dager etter karfilzomibbehandling. *Fertilitet:* Ingen data.

Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Blod/lymfe: Anemi, leukocytopeni, lymfopeni, nøytropeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Diaré, forstoppelse, kvalme, magesmerte, oppkast. Generelle: Asteni, fatigue, feber, frysninger, perifert ødem. Infeksiøse: Luftveisinfeksjon, pneumoni. Kar: Hypertensjon. Luftveier: Dyspné, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, muskelkramper, ryggsmerter, smerte i ekstremitet. Nevrologiske: Hodepine, perifer nevropati, svimmelhet. Nyre/urinveier: Forhøyet kreatininnivå i blodet. Psykiske: Insomni. Stoffskifte/ernæring: Hyperglykemi, hypokalemi, nedsatt appetitt. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Febril nøytropeni. Gastrointestinale: Dyspepsi, gastrointestinalblødning, tannpine. Generelle: Brystsmerter, influensalignende sykdom, infusjonsreaksjon, malaise, reaksjon på infusjonsstedet, smerte. Hjerte: Atrieflimmer, hjerteinfarkt, hjertesvikt, palpitasjoner, redusert ejeksjonsfraksjon, takykardi. Hud: Erytem, hyperhidrose, pruritus, utslett. Infeksiøse: Bronkitt, gastroenteritt, herpes zoster, influensa, lungeinfeksjon, nasofaryngitt, rhinitt, sepsis, urinveisinfeksjon, virusinfeksjon. Kar: Dyp venetrombose, flushing, hypotensjon. Lever/galle: Hyperbilirubinemi, økt ALAT, økt ASAT, økt γ-GT. Luftveier: Dysfoni, epistakse, hvesing, lungeembolisme, lungeødem, orofaryngealsmerte, pulmonal hypertensjon. Muskel-skjelettsystemet: Muskel-skjelettsmerte i bryst, muskel-skjelettsmerter, muskelsvakhet, myalgi, skjelettsmerter. Nevrologiske: Hypoestesi, parestesi. Nyre/urinveier: Akutt nyreskade, nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt, redusert nyrekreatininclearance. Psykiske: Angst, forvirring. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering, hyperkalemi, hyperkalsemi, hyperurikemi, hypoalbuminemi, hypofosfatemi, hypokalsemi, hypomagnesemi, hyponatremi. Undersøkelser: Økt CRP, økt blodurinsyre. Øre: Tinnitus. Øye: Katarakt, sløret syn. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Hemolytisk uremisk syndrom. Gastrointestinale: Gastrointestinal perforasjon. Generelle: Multiorgansvikt. Hjerte: Hjerteiskemi, hjertestans, perikardeffusjon, perikarditt. Immunsystemet: Legemiddeloverfølsomhet. Infeksiøse: Clostridium difficile-kolitt, cytomegalovirus-infeksjon. Kar: Blødning, hypertensiv krise. Lever/galle: Kolestase, leversvikt. Luftveier: Akutt lungesviktsyndrom, akutt respirasjonssvikt, interstitiell lungesykdom, lungeblødning, pneumonitt. Nevrologiske: Cerebrovaskulær hendelse, intrakraniell blødning. Stoffskifte/ernæring: Tumorlysesyndrom. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopen purpura. Kar: Akutt hypertensiv krise. Nevrologiske: Posterior reversibelt encefalopatisyndrom.

Overdosering/Forgiftning: Utilstrekkelig informasjon. *Symptomer:* Akutt inntreden av frysninger, hypotensjon, nedsatt nyrefunksjon, trombocytopeni og lymfopeni er rapportert etter en dose på 200 mg. *Behandling:* Pasienten bør overvåkes, særlig med tanke på bivirkninger. Se Giftinformasjonens anbefalinger L01X X45 på www.felleskatalogen.no.

Egenskaper: *Virkningsmekanisme:* Epoksyketonproteasomhemmer. Bindes selektivt og irreversibelt til N-terminale treoninholdige aktive seter hos 20S-proteasomet, den proteolytiske kjernen i 26S-proteasomet. Viser liten/ingen aktivitet mot andre proteaseklasser. *Absorpsjon:* Cmax og AUC etter en 2-10 minutters i.v. infusjon av 27 mg/m^2 var hhv. 4232 ng/ml og 379 ng/ml × time. En 30 minutters infusjon ga tilsv. t1/2 og AUC, men 2-3 × lavere Cmax sammenlignet med det som ble observert med en 2-10 minutters infusjon av samme dose. Etter en 30 minutters infusjon av dosen 56 mg/m^2, var AUC (948 ng/ml × time) omtrent 2,5 ganger større enn det som ble observert ved 27 mg/m^2, og Cmax (2079 ng/ml) var lavere sammenlignet med 27 mg/m^2 i løpet av en 2-10 minutters infusjon. *Fordeling:* Vdss ca. 28 liter. *Halveringstid:* ≤1 time på dag 1 av syklus 1. Systemisk clearance 151-263 liter/time. *Metabolisme:* Forventes metaboliseres og elimineres som immunglobulin.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C) og i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses. *Rekonstituert oppløsning:* Kjemisk og fysisk bruksstabilitet av rekonstituerte oppløsninger i hetteglass, sprøyte eller infusjonspose er vist i 24 timer ved 2-8°C eller i 4 timer ved 25°C. Tiden fra rekonstituering til administrering skal ikke overstige 24 timer. Oppløsningen bør brukes umiddelbart. Dersom infusjonsoppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold brukerens ansvar, og bør ikke overstige 24 timer ved 2-8°C.

Pakninger og priser: ***10 mg:*** 1 stk. (hettegl.) kr 2504,50. ***30 mg:*** 1 stk. (hettegl.) kr 7441,00. ***60 mg:*** 1 stk. (hettegl.) kr 14845,70.

Sist endret: 04.06.2019. **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 26.04.2019

Referanser:

1. Kyprolis® (karfilzomib) SPC april 2019. **2.** Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:1327-1337. **3.** Siegel DS, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma J Clin Oncol 2018;36(8):728-734.

AMGEN®

Amgen, Munkedamsveien 45F, Postboks 1532 Vika, 0117 Oslo, Tlf: 23 30 80 00

Kyprolis® i kombinasjon med enten lenalidomid og deksametason (KRd), eller deksametason alene (Kd) er indisert til behandling av myelomatose hos voksne pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling [1]

Kyprolis® (karfilzomib) reduserer risikoen for død med 21 %

KYPROLIS® i kombinasjon med deksametason (Kd) eller KYPROLIS® i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (KRd) har vist seg å redusere risikoen for død med 21 % i forhold til nåværende standardbehandling*. Dette er vist i to fase III kliniske studier‡, og ga en økt median overlevelse med hhv 7,6 og 7,9 måneder†[2,3]

De mest alvorlige bivirkningene som kan oppstå under behandling med Kyprolis omfatter: hjertetoksisitet, pulmonal toksisitet, pulmonal hypertensjon, dyspné, hypertensjon inkludert hypertensiv krise, akutt nyresvikt, tumorlysesyndrom, infusjonsreaksjoner, trombocytopeni, levertoksisitet, PRES og TTP/HUS.[1]

* Standardbehandling: Bortezomib eller lenalidomide i kombinasjon med deksametason.

† Overlevelse (Overall Survival, OS) var sekundærendepunkt i studiene. Primærendepunkt var Progresjonsfri overlevelse (PFS)

‡ I ENDEAVOR-studien (Kd vs Vd), var median overlevelse (OS) 47,6 måneder (95 % KI 42,5 – ikke-evaluerbare) i karfilzomib-gruppen versus 40,0 mnd (32,6–42,3) i bortezomib-gruppen (Hazard Ratio 0,791 [95 % KI 0,648–0,964], ensidig p=0,010). Median oppfølgingstid: 37,5 mnd.
I ASPIRE-studien (KRd vs Rd), var median OS 48,3 måneder (95 % KI, 42,4 til 52,8 mnd.) for KRd versus 40,4 mnd. (95 % KI, 33,6 til 44,4 mnd.) for Rd (Hazard Ratio, 0,79; 95 % KI, 0,67 til 0,95; ensidig p=0,0045). Median oppfølgingstid: 67,1 mnd.

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

AMGEN®

Kyprolis® ▼ (karfilzomib)

Anafylaksi – alt du trodde du ikke visste

Alle indremedisinere møter anafylaksi fra tid til annen. Rask diagnose og behandling er potensielt livreddende. Når bør vi mistenke tilstanden, hvilke triggere må vurderes og hvordan skal vi gi pasienten best mulig behandling og forebygge nye hendelser?

Ragnhild Gulsvik, overlege, lungemedisinsk avdeling og Regionalt senter for astma, allergi og overfølsomhet (RAAO), OUS Ullevål.

Ragnhild Gulsvik

Definisjon og epidemiologi

Anafylaksi er definert som en ”alvorlig, potensielt livstruende systemisk overfølsomhetsreaksjon”, altså en reaksjon som utløser reproduserbare symptomer eller tegn etter eksponering for et definert stimulus av en dose som tolereres av normale individer. Det er vanskelig å anslå insidens og prevalens presist da det brukes noe ulike definisjoner internasjonalt, det er vanskelig å gjennomføre gode kliniske studier, det kliniske bildet er mangeartet, samt at tilstanden kan gå spontant tilbake uten behandling og derfor ikke nødvendigvis erkjennes/registreres som en anafylaksi. I Europa anslås livstidsprevalensen å være ca. 1 av 300 og flere studier indikerer at forekomsten er stigende. Dødsfall grunnet anafylaksi er imidlertid sjeldne. I Storbritannia har det ligget stabilt på knapt 1 per 2 millioner innbyggere per år. Ifølge deres database er trigger for dødelig anafylaksi oftest iatrogen (55%), deretter følger mat (26%) og insektsstikk (19%).

Klinisk bilde

Anafylaksi kan være en vanskelig diagnose å stille fordi få av oss ser dette på jevnlig basis og fordi det ikke er enkeltsymptomer som definerer tilstanden. Følgende symptomer eller funn fra to eller flere organsystemer som har oppstått plutselig og i rask rekkefølge etter hverandre eller samtidig, vil imidlertid tilsi at det foreligger anafylaksi:

- Hud: Utbredt kløe, erytem, urtikaria, angioødem.
- Luftveier: Dyspné, hoste, stridor, bronkial obstruksjon, dysfoni, hypoksi, nesetetthet.
- Sirkulasjon: Hypotensjon med eller uten takykardi, synkope, hjertestans, bradykardi.
- Mage-tarm: Magesmerter, oppkast, avføringstrang-/avgang.
- Annet: Uro, katastrofefølelse, ufrivillig urinavgang, forvirring.

Hudaffeksjon sees hos opptil 90% av pasientene, respiratoriske symptomer hos om lag 70% (enda hyppigere hos barn) og både kardiovaskulære og gastrointestinale symptomer rapporteres hos ca. 45%. Vanlige prodromalsymptomer er uro og kløe i håndflater, fotsåler og øreganger. Det kliniske bildet er mangeartet mellom ulike individer, men når én person reeksponeres overfor samme stimulus som tidligere har utløst anafylaksi, gjentar gjerne det samme sykdomsbildet seg.

Det typiske er at symptomene oppstår i løpet av minutter til én time etter eksponering, gjerne innen 30 minutter der stimulus er mat og enda raskere ved injeksjoner, som insektsstikk eller legemidler under anestesi. I enkelte tilfeller kan man se en forsinket reaksjon etter flere timer, typisk ved såkalt ”rødt kjøtt”-allergi, der reaksjonen gjerne kommer tre til seks timer etter matinntak, ofte nattestid. Anafylaksi kan også ha et bifasisk forløp med en senfasereaksjon pga. kaskader av betennelsesreaksjoner som oppstår 2-20 timer etter at akuttfasen er over. Den kan i enkelte tilfeller være mer alvorlig enn den initiale reaksjonen og er grunnen til at man anbefaler en observasjonstid på 24 timer etter en anafylaksi. Senreaksjoner sees i opptil 20% av tilfellene.

Diagnosen

Anafylaksi er en ren klinisk diagnose i akuttfasen. Pasienter som dør under anafylaksi dør fordi adrenalin ikke blir gitt, gis for sent eller i for lav dose. Dersom kriteriene for anafylaksi er tilstede, startes behandling på mistanke. For at man retrospektivt sett skal kunne konkludere med diagnosen er det imidlertid viktig å sikre dokumentasjon i akuttfasen. Den bør inneholde registrering av symptomer, og mer essensielt, objektive funn, mistenkt utløsende agens (ta vare på menyer, pakningsvedlegg og lignende), tidsrelasjon til eksponering, fotodokumentasjon ved for eksempel urtikaria/ angioødem, behandling og evt. respons. Blodprøver skal ikke forsinke behandling, men bør tas dersom mulig, bl.a. for å utelukke vanlige differensialdiagnoser, som hyperventilasjon/panikkanfall og hypoglykemi. Videre er det ønskelig at man måler tryptase (én av mediatorene som frigis fra mastcellene) for å kunne detektere en typisk rise-and-fall, hvilket kan bekrefte mastcelleaktivering og således støtte hypotesen om anafylaksi. Første tryptasemåling bør ideelt sett tas 1-3 timer etter symptomdebut, neste måling etter minst 24 timer. En signifikant tryptasestigning kan sees også innenfor referanseområdet, kriteriet er at 0-verdien overstiger basal tryptase x 1,2 + 2. En forhøyet basal tryptase (målt minst 24 timer etter anfall) bør kontrolleres, da det kan indikere underliggende systemisk mastocytose, som, i likhet med astma, er en risikofaktor for alvorlig anafylaksi. Forhøyede verdier for spesifikt IgE kan si noe om mulig årsaksmekanisme dersom disse

Bilde 1: I de fleste tilfeller med anafylaksi er hudmanifestasjoner tilstede, ofte i form av urtikaria. Foto ved www.dermnetnz.org

sammenfaller med eksponeringer i sykehistorien og det foreligger kliniske symptomer i tidsrelasjon til eksponering. Men vær oppmerksom på muligheten for falsk negativ spesifikk IgE i akuttfasen grunnet forbruk av IgE. Vi anbefaler da at man gjentar blodprøver etter minst 4-6 uker. Allergipaneler anbefales i utgangspunktet ikke da disse ikke er sensitive nok og kan forkludre bildet ved å vise forhøyede verdier av allergener som ikke trenger å ha klinisk relevans.

Akuttbehandling

Dersom man har klinisk mistanke om anafylaksi, vil det initiale tiltaket være å fjerne mistenkt utløsende trigger, dersom mulig. Det kan dreie seg om å fjerne matrester fra munnhule, legge bort latexhansker eller stoppe infusjoner under anestesi. Adrenalin er hjørnestenen i behandlingen. Pasienter som dør under anafylaksi dør pga. hjertestans, enten primær kardial stans eller sekundært til respirasjonsstans som er forårsaket enten av blokkade i sentrale luftveier eller uttalt perifer obstruksjon/astma. Primærbehandlingen er derfor adrenalin som gir vasokonstriksjon via alfa-1-reseptorer (øker perifer vaskulær motstand, hever blodtrykket og reduserer slimhinneødemet), reverserer hypotensjonen ytterligere via beta-1-reseptorer (øker kronotropi og inotropi) og bedrer oksygeneringen via beta-2-reseptorer (gir bronkodilatasjon og redusert slimhinneødem). Maksimal enkel dose for voksne er 0,5 mg i.m. Det foreligger ingen absolutte kontraindikasjoner for i.m. adrenalin. Fordelene oppveier ulempene hos eldre og hjertesyke pasienter. Median tid til stans er anslått å være 5 minutter ved iatrogen anafylaksi, 15 minutter ved insektsstikk og 30 minutter der mat er utløsende trigger. Det haster derfor å gi adrenalin. Ved manglende effekt kan ny dose gis etter minst fem minutter. Ved blodtrykksfall eller bevisstløshet er det viktig å legge pasienten ned med bena hevet. Gravide legges på venstre side med elevasjon av underekstremiteter. Dersom dyspné/astma/stridor foreligger, anbefales sittende stilling med støtte for armer. Tilkall hjelp, utenfor sykehus vil det som oftest innebære å ringe 113. Gi oksygen, helst via high flow, og vurder intubasjon ved uttalt luftveisødem/stridor og stans. Etabler intravenøs tilgang og gi væske, fortrinnsvis krystalloider, til alle pasienter med kardiovaskulær instabilitet. Inhalasjon med korttidsvirkende beta-2-agonist kan forsøkes ved bronkokonstriksjon.

Antihistaminer og kortikosteroider gis rutinemessig i akuttfasen, selv om effekten ikke er godt dokumentert. Førstegenerasjons antihistaminer i.v. har kun vist effekt på symptomer fra hud/slimhinner. Hydrokortison i.v. brukes for å forebygge forlengede eller bifasiske reaksjoner, men effekten inntrer først etter noen timer.

Oppfølging etter akuttbehandling

Vi har ikke kontrollerte kliniske studier som kan si noe sikkert om anbefalt lengde på observasjon etter en anafylaksi. Klinisk erfaring tilsier imidlertid 24 timer som et forsvarlig og praktisk gjennomførbart råd da vi vet at evt. bifasisk forløp inntreffer i løpet av det første døgnet. Ofte observeres pasienter som innlegges i sykehus til neste dag. Etter en ukomplisert anafylaksi som responderer raskt og adekvat på behandling, kan resten av observasjonen ofte skje i hjemmet forutsatt at det er andre voksne tilstede, at det ikke er for langt til legevakt/ sykehus, at pasient og pårørende føler seg trygge på situasjonen og at de vet når og hvem de skal kontakte ved en evt. forverring. Det er vanlig praksis å gi etterbehandling med perorale antihistaminer og glukokortikoider til tross for at effekten ikke er godt dokumentert. Fast bruk av perorale antihistaminer som profylakse vil kunne dempe allergiske lokalsymptomer fra for eksempel hud eller luftveier, men vil ikke kunne forebygge ny anafylaksi. Vi anbefaler midlertidig foreskriving av adrenalinpenn dersom årsaken er ukjent eller man kan få en utilsiktet eksponering overfor mistenkt utløsende agens. Tilgang på egen adrenalinpenn er derfor for eksempel ikke indisert ved legemiddelallergi. Det er viktig å instruere i når den skal brukes, hvordan den administreres og at man alltid skal kontakte lege

Bilde 2: Matvarene som hyppigst trigger anafylaksi er peanøtter og trenøtter, fisk og skalldyr; hos barn også egg og melk. Fotograf: Rune Skjevdal.

etter bruk. Autoinjektorene settes i midtre parti av vastus lateralis (en godt sirkulert muskel), injiseres i 90 graders vinkel og settes gjennom klærne. Holdes i fem til ti sekunder (avhengig av hvilken autoinjektor som benyttes), jf. bilde 1. Massering av injeksjonsstedet etterpå angis å øke absorpsjonshastigheten.

Patogenese

De fleste anafylaksier er IgE-medierte, altså at et allergen kryssbinder IgE på overflaten av mastceller og basofile granulocytter med påfølgende degranulering og frigjøring av preformerte potente mediatorer som histamin og tryptase. Mastcellene kan imidlertid aktiveres også uten involvering av IgE. Det sees ved andre immunologiske mekanismer, som kompleks av antigen og IgG-antistoff, T-celler eller komplementsystemet, sistnevnte kan forklare anafylaksi på radiokontrastmidler. Videre sees ikke-immunologiske mekanismer ved direkte mastcellefrigjøring som kan sees både ved eksponering overfor fysiske stimuli (anstrengelse, varme, kulde) og enkelte medikamenter (opiater, kinoloner, kontrastvæske).

Mediatorene som frigis fra mastcellen utløser en straksreaksjon med vasodilatasjon, vaskulær lekkasje og glatt muskelkontraksjon som gir sykdomsmanifestasjoner i ulike vev.

Årsaker

Mat er den viktigste årsaken til IgE-mediert anafylaksi hos barn, tenåringer og unge voksne. Typiske matvarer er peanøtter og trenøtter, fisk og skalldyr; hos barn også egg og melk, men alle matvarer kan i prinsippet utløse anafylaksi. Medikamenter er, sammen med insektsstikk, de vanligste anafylaksitriggerne hos middelaldrende og eldre. Hyppigst sees reaksjoner på NSAIDs, opiater og antibiotika, oftest penicilliner. Nevromuskulære blokkere er vanligste agens under anestesi. Når det gjelder insektstikk er det i Norge mest aktuelt med veps og bie. Andre årsaker til anafylaksi som bør vurderes er latex (hansker, ballonger, kondomer), kulde eller fysisk aktivitet. Kulde kan utløse kuldeurticaria og ved systemisk eksponering hos disponerte individer, for eksempel ved ekstrem kulde eller kalde bad, kan man få en massiv mastcellefrigjøring med anafylaksi som resultat. Død under isbading kan således enten være forårsaket direkte av anafylaksien eller indirekte av drukning som følge av reaksjonen (hypotensjon, respirasjonssvikt). Videre har vi såkalt anstrengelsesutløst anafylaksi (EIA) og matavhengig anstrengelsesutløst anafylaksi (FDEIA). Ved sistnevnte utløses anafylaksi hos de aller fleste kun hvis en spesifikk matvare inntas siste to til fire timer før, alternativt like etter, fysisk aktivitet. Det meste klassiske er hvete, der man oftest kan påvise forhøyet omega-5-gliadin. Sees oftest i forbindelse med mer kondisjonskrevende aktiviteter som jogging, sykling ol., men kan inntreffe ved rolige aktiviteter som gange hos enkelte. I ca. 20% av tilfellene forblir årsaken ukjent, såkalt idiopatisk.

Kofaktorer

Tilstedeværelsen av ulike kofaktorer kan senke terskelen for allergiske reaksjoner og anafylaksi ved en gitt eksponering. De vanligste kofaktorene vi bør ettersporre i utredningen er fysisk aktivitet, stress, infeksjon, alkohol, NSAIDs, pollenesponering hos de med kjent pollenallergi og østrogenpåvirkning, enten som tilskudd eller det naturlig forekommende som stiger mot ovulasjonen. Flere av kofaktorene, som fysisk aktivitet, alkohol og NSAIDs, potenserer reaksjonen gjennom en direkte mastcellefrigjøring og/eller økt allergenabsorpsjon.

Forebygging av ny anafylaksi

Hovedformålet med utredningen er å identifisere sannsynlig årsak og bidragende kofaktorer for at disse kan elimineres i størst mulig grad. Nøkkelen til å finne årsaken er en detaljert sykehistorie og gjennomgang av dokumentasjon fra hendelsen, samt evt. påvisning av relevant forhøyet spesifikt IgE, hudtester eller provokasjonstester. Anamnesen, registrerte objektive tegn til anafylaksi og evt. påvisning av signifikant tryptasestigning under episoden vil kunne hjelpe oss å bekrefte diagnosen anafylaksi.

Optimalisert behandling av underliggende sykdommer, som astma/KOLS og hjerte-/karsykdom er viktig for å redusere alvorlighetsgrad ved nye hendelser.

Rådgivning vedrørende profylaktiske tiltak avhenger videre av hva som har vært utløsende trigger for anafylaksi. Ved matallergi vil det være viktig med diettveiledning av pasient og ofte pårørende, gjerne ved hjelp av klinisk ernæringsfysiolog.

Ved mistanke om IgE-mediert straksreaksjon på legemiddel kan vi utføre prikktest, intrakutantest, evt. provokasjonstest på mistenkt legemiddel for å bekrefte en sammenheng mellom medikament og reaksjon.

Ved sikker anafylaksi eller gjentatte reaksjoner på samme legemiddel, velger vi imidlertid ofte heller å utrede med tanke på å finne et trygt alternativ. Inntil utredningen er gjennomført er det viktig å unngå strukturelt like medikamenter, og videre råd avhenger av testresultatene.

Sykdomsmekanismen kan påvirkes på to forskjellige måter for å indusere enten en forbigående eller langvarig toleranse. Akutt desensibilisering gir en midlertidig toleranseutvikling og brukes f.eks. ved alvorlige infeksjoner der det foreligger sterk indikasjon for penicillin hos kjent penicillinallergiker eller når det gjelder cytostatika til kreftpasienter som tidligere har hatt legemiddelreaksjoner på samme type cellegift. Mekanismen er ikke fullt ut forstått, men man gir hyppige doser av legemiddelet under rask opptrapping for å indusere en midlertidig toleranse under behandlingsperioden. Ved systemiske reaksjoner på insektstikk vil man kunne tilby allergenspesifikk immunterapi (allergivaksinasjon/hyposensibiliserende behandling) for å indusere en langvarig toleranse. Behandlingen er ressurskrevende og strekker seg over fem år.

Anstrengelsesutløst anafylaksi (EIA) vil kunne forebygges ved raskt opphør av aktiviteten ved symptomstart. Matavhengig anstrengelsesutløst anafylaksi (FDEIA) kan forebygges ved å unngå inntak av involvert matvare før og etter utløsende anstrengelse.

Dersom man konkluderer med anafylaksi, må man ta endelig stilling til om pasienten skal ha adrenalinpenn, evt. antihistamin, glukokortikoider og beta2-agonist tilgjengelig, registrere denne informasjonen i sykehusets journal og kjernejournal og gjerne utstyre pasienten med informasjonskort.

Konklusjon

Anafylaksi er en relativt sjelden tilstand. Utfordringen er å raskest mulig fatte klinisk mistanke og ikke nøle med å gi adekvat behandling, primært i form av adrenalin. For at man senere skal kunne konkludere med diagnosen anafylaksi, er det essensielt at man i akuttfasen har dokumentert objektive kliniske funn, samt evt. tryptasestigning. Mat, medisiner og insektsstikk utgjør årsaken i de fleste tilfellene.

Artikkelforfatter oppgir at hun ikke har noen interessekonflikter ift. temaet.

Referanser

1 Muraro A, Roberts G, Worm M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2014 Aug;69(8):1026-45.

2 Herland Berstad AK, Storaas T, De Pater GH et al. Norsk veileder i praktisk anafylaksihåndtering 2014.

3 Anaphylaxis: Acute diagnosis, Pathophysiology, Confirming the diagnosis and determining the cause(s), Exercise-induced anaphylaxis and Emergency treatment (UpToDate)

4 Simons F, Ardusso L, Bilò et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. World Allergy Organ J. 2011 Feb; 4(2): 13–37.

5 Panesar SS, Javad S, de Silva D et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Allergy. 2013 Nov;68(11):1353-61

Bilde 3: Prikktest på mistenkt allergen er en rask og enkel undersøkelse for å bekrefte evt. sensibilisering. Fotograf Ingvild Eirinn Gaare-Olstad.

Referenser. 1. https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10ae56-1 (Lest 15.10.2019) **2.** Xultophy® SPC, avsnitt 5.1 (Sist oppdatert 01.10.2019). **3.** Xultophy® SPC, avsnitt 4.1 (Sist oppdatert 01.10.2019). **4.** Xultophy® SPC, avsnitt 4.2 (Sist oppdatert 01.10.2019). **5.** Xultophy® SPC, avsnitt 4.3 (Sist oppdatert 01.10.2019). **6.** Xultophy® SPC, avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1 (Sist oppdatert 01.10.2019).

Xultophy Novo Nordisk»

C ***Langtidsvirkende insulinanalog + GLP-1-analog.*** ATC-nr.: A10A E56

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn *100 enheter/ml + 3,6 mg/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin degludec 100 enheter (E), liraglutid 3,6 mg, glyserol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 for å forbedre glykemisk kontroll, som tillegg til diett, fysisk aktivitet og andre orale legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll og populasjoner som ble undersøkt.
Dosering: Administreres 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Administreres som dosetrinn. 1 dosetrinn inneholder insulin degludec 1 enhet og liraglutid 0,036 mg. Maks. daglig dose er 50 dosetrinn (insulin degludec 50 enheter og liraglutid 1,8 mg). Doseres iht. pasientens individuelle behov. Optimalisering av glykemisk kontroll anbefales vha. dosejustering basert på fastende plasmaglukose. Dosejustering kan være nødvendig ved økt fysisk aktivitet, endret kosthold eller annen samtidig sykdom. ***Ved overgang fra GLP-1-reseptoragonist:*** Behandling med GLP-1-reseptoragonist skal seponeres før behandling med Xultophy påbegynnes. Anbefalt startdose er 16 dosetrinn (insulin degludec 16 enheter og liraglutid 0,6 mg). Anbefalt startdose skal ikke overskrides. Ved overgang fra langtidsvirkende GLP-1-reseptoragonist (f.eks. dosering 1 gang/uke), skal det tas hensyn til forlenget effekt. Behandlingen skal initieres på tidspunktet som neste dose av den langtidsvirkende GLP-1-reseptoragonisten skulle tas. Streng glukosekontroll anbefales i overgangsperioden og i påfølgende uker. ***Overgang fra basalinsulin:*** Behandling med basalinsulin skal seponeres før behandling med Xultophy påbegynnes. Ved overgang fra behandling med basalinsulin er anbefalt startdose 16 dosetrinn (insulin degludec 16 enheter og liraglutid 0,6 mg). Anbefalt startdose skal ikke overskrides. Streng glukosekontroll anbefales i overgangsperioden og i påfølgende uker. ***Som tillegg til orale glukosesenkende legemidler:*** Kan gis i tillegg til eksisterende oral antidiabetikabehandling. Anbefalt startdose er 10 dosetrinn (insulin degludec 10 enheter og liraglutid 0,36 mg). Som tillegg til sulfonylureapreparat bør dosereduksjon av sulfonylurea vurderes. ***Glemt dose:*** Anbefales tatt så snart den oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseringsregime med 1 daglig dose. Det skal alltid gå minst 8 timer mellom injeksjonene. Gjelder også når administrering til samme tid hver dag ikke er mulig. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Kan brukes ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Måling av glukose skal intensiveres og dosen justeres individuelt. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal måling av glukose intensiveres og dosen justeres individuelt. Anbefales ikke ved terminal nyresykdom. *Barn og ungdom <18 år:* Bruk ikke relevant. *Eldre ≥65 år:* Kan brukes. Glukosemåling må intensiveres og dosen justeres individuelt. ***Tilberedning/Håndtering:*** For detaljert bruksanvisning, se pakningsvedlegget. Oppløsning som ikke fremstår som klar og fargeløs skal ikke brukes. Preparat som har vært frosset skal ikke brukes. Den ferdigfylte pennen skal kun brukes av én person. Den ferdigfylte pennen kan gi fra 1-50 dosetrinn i én injeksjon, i trinn på ett dosetrinn. Dosetelleren viser antall dosetrinn. For å unngå feildosering og potensiell overdosering skal det aldri brukes en sprøyte til å trekke legemidlet opp fra sylinderampullen som er i den ferdigfylte pennen. Utformet til bruk sammen med NovoFine injeksjonsnåler med lengde opptil 8 mm. Det skal alltid settes på en ny nål før hver bruk. Nåler skal ikke brukes om igjen: Gjenbruk av nåler øker risikoen for tette nåler, noe som kan føre til under- eller overdosering. Pasienten skal kaste nålen etter hver injeksjon. *Blandbarhet:* Skal ikke blandes med andre legemidler eller tilsettes infusjonsvæsker. ***Administrering:*** Kun til s.c. injeksjon i lår, overarm eller abdomen. Injeksjonssted skal alltid varieres innen samme område for å redusere risiko for lipodystrofi. Skal ikke gis i.v. eller i.m. Kan injiseres uavhengig av måltid. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. *Hypoglykemi:* For høy dose i forhold til behovet, utelatelse av et måltid eller ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, kan gi hypoglykemi. Ved behandling i kombinasjon med sulfonylurea kan risikoen for hypoglykemi reduseres ved å redusere sulfonylureadosen. Samtidig sykdom i nyre, lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea, kan kreve doseendring. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen (f.eks. ved intensivert behandling), kan oppleve endring i sine vanlige varselsymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselsymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Preparatets forlengede effekt kan forsinke restitusjonen etter hypoglykemi. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og pasienten må rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi ved bilkjøring. Det bør vurderes om bilkjøring er tilrådelig for pasienter med nedsatt eller manglende forvarsler på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. *Hyperglykemi:* Utilstrekkelig dosering og/eller avbrytelse av diabetesbehandlingen kan føre til hyperglykemi og potensielt til hyperosmolært koma. Ved seponering skal det sikres at retningslinjer for initiering av alternativ diabetesbehandling blir fulgt. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner, kan føre til hyperglykemi og dermed føre til økt medisineringsbehov. Administrering av hurtigvirkende insulin bør vurderes ved alvorlig hyperglykemi. Ubehandlede hyperglykemiske tilfeller fører etter hvert til hyperosmolært koma/diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. *Kombinasjon med pioglitazon:* Hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer for hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis kombinasjonen vurderes. Hvis kombinasjonen benyttes skal pasienten observeres for tegn/symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. *Øyesykdom:* Intensivering av insulinbehandlingen med umiddelbar forbedret glykemisk kontroll kan være forbundet med forbigående forverring av diabetisk retinopati, mens langvarig forbedret glykemisk kontroll reduserer risikoen for progresjon av diabetisk retinopati. *Antistoffer:* Bruk av preparatet kan forårsake dannelse av antistoffer mot insulin degludec og/eller liraglutid. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av slike antistoffer kreve dosejustering for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi. *Akutt pankreatitt:* Akutt pankreatitt er observert ved bruk av GLP-1-reseptoragonister, inkl. liraglutid. Pasienten bør informeres om karakteristiske symptomer, og ved mistanke om pankreatitt bør preparatet seponeres. Bekreftes akutt pankreatitt, bør behandling ikke gjennopptas. *Thyreoidea:* Thyreoideabivirkninger, slik som struma, er rapportert, spesielt ved allerede eksisterende thyreoideasykdom. Preparatet bør derfor brukes med forsiktighet til disse pasientene. *Inflammatorisk tarmsykdom og diabetisk gastroparese:* Ingen erfaring, og preparatet anbefales derfor ikke til disse pasientene. *Dehydrering:* Tegn/symptomer på dehydrering, inkl. nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt, er rapportert. Pasienten bør informeres om potensiell risiko for dehydrering i forbindelse med GI-bivirkninger og ta forholdsregler for å unngå væskemangel. *Feilmedisinering:* Pasienten skal informeres om alltid å kontrollere etiketten på pennen før hver injeksjon for å unngå utilsiktet forveksling med andre injiserbare diabetespreparater. Antall valgte dosetrinn på pennens doseteller skal kontrolleres visuelt, og det kreves derfor at pasienter som skal injisere selv kan lese av dosetelleren. Blinde/svaksynte skal alltid få hjelp/assistanse fra annen person med godt syn, og som har fått opplæring i bruk av pennen. *Ikke-undersøkte populasjoner:* Overføring til preparatet fra doser av basalinsulin <20 og >50 enheter er ikke undersøkt. Ingen erfaring med behandling av pasienter med kongestiv hjertesvikt NYHA klasse IV, og preparatet anbefales derfor ikke til bruk hos disse pasientene. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Farmakodynamiske interaksjonsstudier er ikke utført. In vitro-data tyder på at potensialet for farmakokinetiske interaksjoner knyttet til CYP og proteinbinding er lav for både liraglutid og insulin degludec. En rekke stoffer påvirker glukosemetabolismen og kan kreve dosejustering. Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. Oktreotid/lanreotid kan enten øke eller redusere behovet for Xultophy. Alkohol kan forsterke eller redusere den hypoglykemiske effekten av preparatet. Følgende kan redusere behovet for preparatet: Antidiabetika, MAO-hemmere, betablokkere, ACE-hemmere, salisylater, anabole steroider og sulfonamider. Følgende kan øke behovet for preparatet: Orale antikonseptiva, tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, veksthormoner og danazol. Liraglutid kan gi en liten forsinkelse i magetømmingen, som kan påvirke absorpsjonen av orale legemidler som tas samtidig. Farmakokinetiske interaksjonsstudier viser ingen klinisk relevant forsinkelse av absorpsjon, men klinisk relevant interaksjon med virkestoff med dårlig opløselighet eller med lav terapeutisk indeks, slik som warfarin, kan ikke utelukkes. Hyppigere monitorering av INR anbefales ved oppstart av Xultophy-behandling hos pasienter på warfarin eller andre kumarinderivater. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen klinisk erfaring. Hvis pasienten ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen seponeres. Dyrestudier med insulin degludec har ikke vist forskjell mellom insulin degludec og humant insulin når det gjelder embryotoksisitet og teratogenisitet. Dyrestudier med liraglutid har vist reproduksjonstoksiske effekter. Human risiko er ukjent. *Amming:* Ingen klinisk erfaring. Ukjent om insulin degludec eller liraglutid utskilles i human morsmelk. Bør ikke brukes under amming pga. manglende erfaring. Insulin degludec utskilles i melk hos rotter, men konsentrasjonen i melk var lavere enn i plasma. Dyrestudier har vist liten overgang til morsmelk for liraglutid og strukturelt lignende metabolitter. Prekliniske studier med liraglutid har vist behandlingsrelatert reduksjon av neonatal vekst hos diende rotter. *Fertilitet:* Ingen klinisk erfaring. Reproduksjonsstudier på dyr med insulin degludec har ikke indikert negativ effekt på fertilitet. Bortsett fra en svak reduksjon i antall levende embryo etter implantasjon, indikerte dyrestudier med liraglutid ingen skadelige effekter mht. fertilitet. **Bivirkninger:** Hyppigst rapportert er GI-bivirkninger (kan forekomme hyppigere ved behandlingsstart og avtar vanligvis i løpet av få dager/uker ved fortsatt behandling) og hypoglykemi. *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi[1]. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, diaré, oppkast, obstipasjon, dyspepsi, gastritt, magesmerte, gastroøsofageal refluksykdom, abdominal distensjon. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt. Undersøkelser: Økt amylase, økt lipase. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet[2]. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Gulping/raping, flatulens. Hud: Hudutslett, kløe, ervervet lipodystrofi[3]. Immunsystemet: Urticaria, overfølsomhet. Lever/galle: Gallesten, kolecystitt. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering. Undersøkelser: Økt hjertefrekvens. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Gastrointestinale: Pankreatitt (inkl. nekrotiserende pankreatitt). Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. Øvrige: Perifert ødem.
[1] Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall, og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller t.o.m. dødsfall.
[2] Inkl. hematom, smerte, blødning, erytem, knuter, hevelse, misfarging, kløe, varmefølelse samt klump på injeksjonsstedet. Vanligvis milde og forbigående, forsvinner normalt ved fortsatt behandling.
[3] Inkl. lipohypertrofi, lipoatrofi. Kontinuerlig variasjon av injeksjonssted innenfor det bestemte injeksjonsområdet kan bidra til å redusere risikoen.
Overdosering/Forgiftning: Begrensede data. Hypoglykemi kan utvikles ved høyere dose enn det er behov for. *Symptomer:* Varierer fra matthet, sult, svette og kramper til bevisstløshet (insulinsjokk). *Behandling:* Ved mild hypoglykemi gis glukose eller sukkerholdige produkter oralt. Det anbefales derfor at pasienten alltid har med seg glukoseholdige produkter. Ved alvorlig hypoglykemi der pasienten er bevisstløs, injiseres glukose i.v. eller glukagon (0,5-1 mg) i.m. eller s.c. Glukose skal gis i.v. hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10-15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevisstheet, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insulin og analoger A10A og liraglutid A10B J02 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Langtidsvirkende insulinanalog (insulin degludec) og glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog (liraglutid), begge fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. Liraglutid har 97% homologi for inkretinhormonet humant GLP-1. *Virkningsmekanisme:* Kombinasjonspreparat som består av insulin degludec og liraglutid som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll. Forbedrer glykemisk kontroll via varig reduksjon av fastende plasmaglukosenivåer og postprandiale glukosenivåer etter alle måltider. Insulin degludec bindes spesifikt til humaninsulinreseptoren og gir samme farmakologiske effekt som humant insulin. Blodglukosesenkende effekt av insulin degludec skyldes at opptaket av glukose lettes ved at insulinet bindes til reseptorer i muskel- og fettceller, samtidig som utskillelse av glukose fra lever hemmes. Etter s.c. injeksjon danner insulin degludec oppløselige multiheksamerer som danner et insulindepot hvorfra insulin degludec kontinuerlig og langsomt absorberes over i sirkulasjonen. Dette gir en flat og stabil glukosesenkende effekt med lav dag-til-dag-variasjon mht. insulineffekt. Kardiovaskulær sikkerhet av insulin degludec er bekreftet, se SPC for ytterligere informasjon. Virkningen av liraglutid medieres via en spesifikk interaksjon med GLP-1-reseptorer. Ved høy blodglukose blir insulinutskillelse stimulert og glukagonutskillelse hemmet. Omvendt vil liraglutid under hypoglykemi redusere insulinutskillelse og ikke svekke glukagonutskillelsen. Mekanismen med blodglukosesenking involverer også en mindre forsinkelse i magetømming. Liraglutid reduserer kroppsvekt og mengde kroppsfett via mekanismer som involverer redusert sult og nedsatt energiinntak. Liraglutid er vist å forebygge kardiovaskulære hendelser hos pasienter med type 2-diabetes og høy kardiovaskulær risiko. Se SPC for ytterligere informasjon. *Absorpsjon:* Steady state-konsentrasjon av insulin degludec og liraglutid nås etter 2-3 dager. *Proteinbinding:* Insulin degludec: >99%. Liraglutid >98%. *Halveringstid:* Insulin degludec: Ca. 25 timer. Liraglutid: Ca. 13 timer. *Metabolisme:* Insulin degludec metaboliseres på lignende måte som humant insulin. Alle metabolitter som dannes er inaktive. Liraglutid metaboliseres på lignende måte som store proteiner uten at noe spesifikt organ er identifisert som hovedeliminasjonsvei.
Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Holdes borte fra fryseelementet. Skal ikke frynes. La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys. Etter anbrudd: Oppbevares ved høyst 30°C eller i kjøleskap (2-8°C). La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys. Preparatet skal kasseres 21 dager etter anbrudd. **Pakninger og priser:** 3 × 3 ml[1] (ferdigfylt penn) kr 1318,00.
Refusjon:
[1] A10A E56_1 Insulin degludec og liraglutid
Refusjonsberettiget bruk: Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med metformin når metformin kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
Refusjonskode:

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

Vilkår: (225) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin
Sist endret: 31.01.2019
Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 01.10.2019
Pris per oktober 2019

NO19XUM00010 Oktober 2019

novo nordisk®
Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo
Telefon: +47 22 18 50 51
www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

Xultophy®
insulin degludec/liraglutid

Forhåndsgodkjent refusjon[1]

Diabetes type 2

Xultophy® – Basalinsulin- og GLP-1-analog i én penn på blå resept[1]

Insulatard®
(NPH-insulin)

Har du pasienter som ikke kommer i mål med Insulatard® eller andre basalinsuliner?
Overgang til Xultophy® fra 20-50 enheter basalinsulin/døgn er undersøkt i klinisk studie[2]

Avslutt nåværende behandling med basalinsulin og start opp med:
16 dosetrinn[4]*
Xultophy®
i kombinasjon med metformin

For bedre glykemisk kontroll[3]

Xultophy®
(Insulin degludec + liraglutid)

Xultophy®:
1 injeksjon daglig[4]
Kan tas uavhengig av måltid[2]

1 blodglukosemåling daglig
Juster Xultophy®-dosen som vanlig basalinsulin basert på måling av fastende plasmaglukose før frokost[2]

Se under for refusjonsbetingelser[1]

*Anbefalt startdose skal ikke overskrides og det anbefales streng glukosekontroll i overgangsperioden og i de påfølgende ukene.

Xultophy® er et kombinasjonspreparat som består av den langtidsvirkende insulinanalogen insulin degludec og GLP-1-analogen liraglutid som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll[2]

Indikasjon[3]
Xultophy® er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 for å forbedre glykemisk kontroll som tillegg til diett, fysisk aktivitet og andre orale legemidler til behandling av diabetes. For resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll og populasjoner som ble undersøkt, se SPC pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

Kontraindikasjon[5]
Overfølsomhet overfor ett av eller begge virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene glyserol, fenol, sinkacetat, saltsyre (for justering av pH), natriumhydroksid (for justering av pH), vann til injeksjonsvæsker.

Refusjonsberettiget bruk[1]
Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med metformin når metformin kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Refusjonskode:

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

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

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[6]
- **Xultophy®** er et kombinasjonspreparat og består av insulin degludec og liraglutid, som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll
- **Kardiovaskulær sikkerhet** bekreftet for både insulin degludec (DEVOTE) og liraglutid (LEADER)
- **Til subkutan injeksjon** (lår, overarm eller abdominalvegg) 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, til eller utenom måltid
- **Glemt dose:** Ta dosen når man oppdager det, og gjenoppta deretter vanlig doseregime. Det skal alltid være minst 8 timer mellom hver injeksjon
- **Gastrointestinale bivirkninger**, inkludert kvalme, oppkast og diare er vanlige (≥1/100 til <1/10 brukere). Forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen og reduseres vanligvis i løpet av få dager eller uker med fortsatt behandling. Ta forhåndsregler for å unngå væskemangel
- **Hypoglykemi** er en hyppig rapportert bivirkning (≥1/10 brukere). For høy dose i forhold til behovet, utelatelse av et måltid eller ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet kan gi hypoglykemi. Vurdér dosereduksjon av sulfonylurea ved samtidig bruk
- **Overføring** til Xultophy® fra doser av basalinsulin <20 og >50 enheter er ikke undersøkt
- **Skal ikke brukes** hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose

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

Unngå feilmedisinering.
Pasienter skal gis beskjed om alltid å kontrollere etiketten på pennen før hver injeksjon for å unngå utilsiktet forveksling mellom Xultophy® og andre injiserbare diabetespreparater. Det er viktig at alle bivirkninger og uønskede medisinske hendelser rapporteres til Statens Legemiddelverk eller Novo Nordisk. Les preparatomtalen før forskrivning av Xultophy®.

NO19XUM00010 Oktober 2019

novo nordisk®
Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo
Telefon: +47 22 18 50 51
www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

Xultophy®
insulin degludec/liraglutid

Sykelig overvekt; en multimorbid kronisk sykdom med biopsykososiale konsekvenser

Sykelig overvekt er økende i samfunnet og fedme er en driver til flere sykdomsprosesser som har stor betydning for fysisk og psykisk helse. Utredning og behandling av sykelig overvekt er multifaktoriell og involverer flere spesialiteter. I denne fagartikkelen omtales fedme som en multimorbid tilstand med store biopsykososiale konsekvenser.

Tone Gretland Valderhaug, Overlege PhD. Spesialist i indremedisin og endokrinologi. Endokrinologisk avdeling, Akershus universitetssykehus.

Tone Gretland Valderhaug

Sykdomsrisiko ved fedme

Fedme er et alvorlig helseproblem og defineres ut fra kroppsmasseindex (KMI). Fedme grad 1 defineres hos personer som har KMI over eller lik 30 kg/m². Sykelig overvekt defineres hos pasienter som har fedme grad II (KMI over eller lik 35 kg/m²) med samtidig vektrelatert tilleggssykdom eller hos pasienter med fedme grad III (KMI over eller lik 40 kg/m²). I Norge øker overvekt og fedme som i resten av verden. En av fire norske menn og en av fem norske kvinner har KMI ≥ 30 kg/m² (1). Pasienter med fedme har høyere risiko for tidlig sykdom som f.eks. type 2 diabetes, høyt blodtrykk, hjerte- og karsykdom, kreft og død (2,3). Forekomst av type 2 diabetes er høy ved samtidig fedme (4). En av fire pasienter med sykelig overvekt har type 2 diabetes, og selv en mindre økning i KMI fører til en dramatisk økning i diabetesrisiko og forsterker flere fedmerelaterte risikofaktorer som f.eks. hypertensjon og dyslipidemi (5). Fedme er videre en risikofaktor for koronarsykdom, cerebrovaskulær sykdom og hjertesvikt også i fravær av metabolsk sykdom (6). Det er god evidens for at vektreduksjon reduserer sykdomsrisiko og bedrer livskvalitet, men biopsykososiale mekanismer kan bidra til at det er vanskelig å opprettholde vekttap over tid (7).

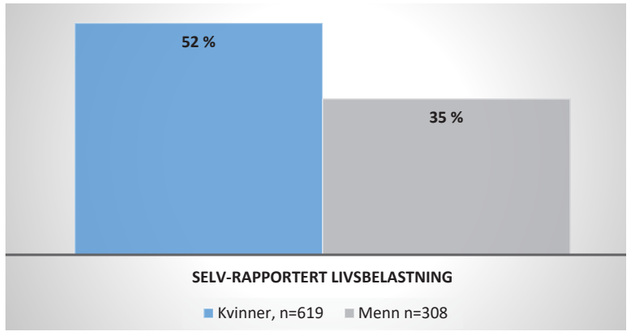
Multimorbiditet ved fedme

Fedme kan defineres som en multimorbid sykdom, dvs en «tilstanden hvor man har to eller flere kroniske sykdommer samtidig som påvirker evnen til å utføre daglige aktiviteter negativt». Det biologiske aspektet ved fedme er godt belyst og effekter av vektreduksjon på bl.a. type 2 diabetes, hypertensjon, dyslipidemi, søvnapnoe, osteoartritt og hjerte- og karsykdom er kjent (8). Nedsatt funksjonsnivå, f.eks. leddsmerter, arbeidsuførhet og sosial isolering, som følge av fedme kan føre til redusert livskvalitet og psykiske sykdom. Psykiske helseplager er assosiert med lavere vekttap og kan redusere effekt av kjent evidensbasert behandling (9). Forstyrrelser i spiseadferd, overspisingsforstyrrelser, depresjon og psykisk stress er også vanlig hos pasienter med fedme (10-12). At fedme representerer sosialt stigma er godt kjent og kan forsterke negativ selvfølelse, depresjon og trøstespising (13). Forekomst av livsbelastende hendelser varierer fra 5-25 % i ulike populasjoner, avhengig av definisjonen som benyttes (14,15). En stor befolkningsstudie har vist at risiko for å utvikle fedme i voksen alder var økt med 20-50 % ved tilstedeværelse av flere livsbelastende hendelser i barndommen (16). I Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) rapporterte over halvparten av pasientene med fedme (≥ 30 kg/m²) å ha hatt en dårlig (28 %) eller veldig dårlig barndom (35 %) (17). Til sammenlikning viste samme studie at under 5 % av personer i generell populasjon hadde en dårlig eller veldig dårlig barndom (17). Fedme må følgelig oppfattes som en komplisert multimorbid sykdom som i tillegg til metabolske komplikasjoner også fører med seg kompliserende psykososiale faktorer som vanskeligjør behandlingseffekt. Kompleksiteten av sykdommen nødvendiggjør behandlingsstrategier utover «spis mindre og tren mer». (Figur 1).

Behandling ved sykelig overvekt

Behandlingsmuligheter ved fedme består i dag av livsstilsbehandling, fedmekirurgi og medikamentell behandling av fedme. Effekt av vektreduserende behandling varierer mellom ulike behandlingsstrategier. Fedmekirurgi har god dokumentasjon på vekt og fremtidig sykdomsrisiko sammenliknet med livsstilsbehandling og medikamentell behandling (18). I gjennomsnitt kan man forvente et vekttap på ca. 15-17 KMI-poeng ett år etter fedmekirurgi, men effekt varierer, og noe vektøkning etter vekt-nadir er forventet (19). Langtidseffekter av ikke-kirurgisk behandling er ikke godt dokumentert. Store studier har vist at intensiv oppfølging over ett år resulterer i vekttap, men vekten øker gradvis i årene etterpå (20,21). Selv et moderat vekttap på 6-7 % er tilstrekkelig til å forebygge diabetes, men et større vekttap på minst 10-15% vekttap er nødvendig for å reversere vektrelatert tilleggssykdom (8). En nylig publisert studie som involverte 49 allmennpraktiserende sentra viste at det var mulig å oppnå minst 15 kg vekttap hos en av fire pasienter med overvekt og fedme ved systematisk og tett oppfølging i primærhelsetjenesten (22). Halvparten av pasientene hadde et vekttap på minst 10 kg etter ett år. Vekttap i denne studien resulterte i remisjon av diabetes (HbA1c under 6,5 % uten diabetesmedisin) hos 46% av pasientene og 36 % var fortsatt i remisjon 2 år etter studieslutt. Studien er viktig og viser at det er mulig å få til god og kostnadseffektiv behandling i primærhelsetjenesten. Oppfølging er avgjørende for å opprettholde motivasjon og mestringsfølelse.

> Multimorbiditet defineres som en tilstand hvor man har to eller flere kroniske sykdommer samtidig, og der disse påvirker evnen til å utføre daglige aktiviteter negativt.



Figur 1: Figuren viser forekomst av selv-rapportert livsbelastning hos kvinner og menn hos pasienter som utredes for sykelig overvekt i en lokal overvektspoliklinikk (17). Data fra Fedmeregisteret Ahus 2019.

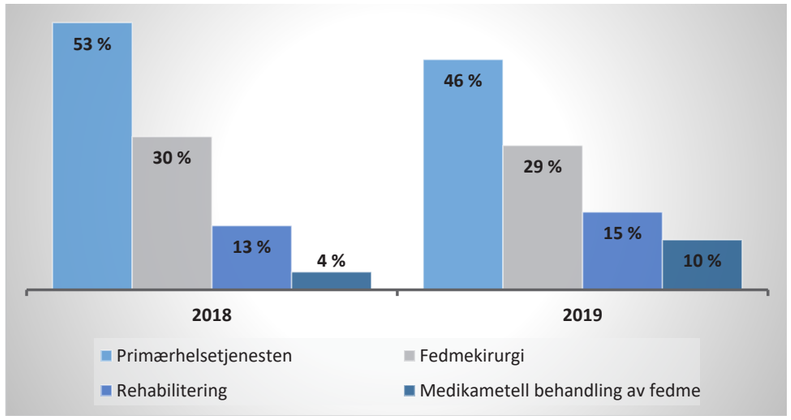
Av medikamenter mot fedme, har Orlistat® vært tilgjengelig på det norske markedet i over 10 år. Tall fra reseptregisteret viser en nedadgående trend fra over 20 000 årlige brukere i 2004 til ca. 5000 bruker i 2018. Orlistat hemmer absorbsjon av fett i tarm og effekt på vekt er moderat, tilsvarende 3-4 % etter ett års bruk (8). De siste 2 årene har to nye medikamenter kommet til bruk i behandling av fedme, Mysimba® og Saxenda®. Mysimba er et kombinasjonspreparat bestående av naltrexon og bupropion. I 2018 var det over 3000 bruker av Mysimba i Norge. Saxenda er høy-dose liraglutide og settes som subkutan sprøyte en gang daglig. Saxenda ble tilgjengelig i Norge i februar 2019. Både Mysimba og Saxenda kan være en god hjelp til vektreduksjon i tillegg til livsstilsendring. I kliniske studier er det ved begge medikamentene observert et vekttap på 5-10 % etter ca. 1 års behandling (8).

I Helse Sør-Øst foregår intensiv tverrfaglig livsstilsbehandling ambulant i dagbaserte rehabiliteringssentra eller inneliggende tilknyttet et døgnbasert rehabiliteringssenter. Behandlingsnivå avgjøres i samvalg med pasienten. Regionale retningslinjer for Helse Sør-Øst ble endret høsten 2015. Tverrfaglig overvektspoliklinikk ved det lokale helseforetaket skal 1) utrede, vurdere og diagnostisere pasienter i forhold til eventuell komorbiditet og 2) vurdere alternative behandlingsforløp i samråd med pasienten (23).
Der det foreligger indikasjon for behandling og pasienten ønsker konservativ behandling, kan følgende behandlingsalternativ benyttes:
1) Pasienten følger et konservativt behandlingstilbud i regi av lokalt helseforetak med en individuell vurdering av behandlingsopplegg i samarbeid med kommunehelsetjenesten. 2) Pasienten ønsker og har behov for et konservativt tilbud ved en privat rehabiliteringsinstitusjon med avtale med Helse Sør-Øst. Tilbud om behandling ved privat rehabiliteringsinstitusjon forutsetter at følgende kriterier er oppfylt:
a) Kriteriene for sykelig overvekt er oppfylt b) Helseforetaket har gjennomført kartleggingssamtale.
c) Det har vært forsøkt andre konservative behandlingstilbud uten at behandlingsmålet er nådd.
Der det foreligger indikasjon for fedmekirurgi og pasienten ønsker fedmekirurgi, skal pasienten henvises til og utredes av helseforetaket, som skal gjennomføre eventuell kirurgisk behandling.

Poliklinikk sykelig overvekt Akershus universitetssykehus

Poliklinikk for sykelig overvekt ved Endokrinologisk avdeling, Akershus universitetssykehus har de siste 5 årene systematisk forspurt pasienter henvist fra primærhelsetjenesten om deltakelse i vår Register- og biobankstudie av pasienter med sykelig overvekt (Fedmeregisteret Ahus). Gjennom fortløpende registrering av kliniske og biokjemisk opplysninger har vi fått god oversikt over pasientpopulasjonen som henvises fra primærhelsetjenesten til utredning i spesialisthelsetjenesten. Pasientene er gjennomsnittlig 44 år, 60 % er kvinner og gjennomsnittlig BMI er 44 kg/m². Data fra fedmeregisteret viser at to av tre pasienter oppfyller kriterier til metabolsk syndrom, en av fire pasienter har type 2 diabetes og ca. 4 % har etablert hjerte- og karsykdom. Kun 16 % har kjent søvnapnésyndrom ved henvisning og taler for store mørketall. Leddsmerter rapporteres hos 1 av fire pasienter med sykelig overvekt, og 9% bruker reseptbelagte smertestillende medikamenter.

En helhetlig og tverrfaglig utredning, inklusive psykologiske traumer er anbefalt i nasjonale retningslinjer for utredning og behandling av sykelig overvekt hos voksne. En mulig årsaksmekanisme mellom overvekt og fedme og oppvekstforhold, livsvilkår, psykologiske forhold og belastninger er anført i retningslinjene (24). Det foreligger ingen konsensus



Figur 2: Figuren viser andelen pasienter fordelt på ulike behandlingsstrategier ved tverrfaglig utredning ved lokalsykehus i 2018 og 2019. Data fra Fedmeregisteret Ahus 2019.

på hvordan psykososial utredning av fedme bør integreres i en tverrfaglig utredning av fedme i indremedisinske avdelinger i norske sykehus. Vi har i en tverrsnittstudie påvist en svært høy forekomst av livsbelastninger hos pasienter som henvises til utredning av sykelig overvekt (12). Forekomsten er spesielt høy blant kvinner, der over halvparten oppgir å ha erfart tidligere psykiske eller somatiske traumer. Eksempler på selv-rapporterte livsbelastninger er mobbing i barneår, omsorgssvikt (f.eks. alkohol- eller rusmisbruk hos foreldre, alvorlig psykisk sykdom hos foreldre), fysisk eller psykisk traumatisering, marginalisering eller kjent posttraumatisk stress syndrom (tidligere eller aktiv sykdom). I denne studien påvirket selv-rapportert livsbelastning valg av fedmebehandling. Pasienter med selv-rapporter livsbelastninger hadde lavere sannsynlighet for å velge fedmekirurgi, sammenliknet med pasienter uten selv-rapporterte livsbelastninger. Studien inkluderte kun førstegangshenvisninger og gir ikke informasjon om behandlingsvalg ved eventuell rehenvisning på et senere tidspunkt. For noen pasienter vil bevisstgjøring av livsbelastninger styrke forståelse av sammenhenger i eget liv. Det kan ha medvirket til utsatt ønske om intensiv fedme-behandling (som f.eks. fedmekirurgi).

Etter utredning ved poliklinikk for sykelig overvekt henvises ca. 30 % av pasientene til fedme-kirurgi. Andelen som henvises til fedmekirurgi har vært stabil siden 2013. Interessen for medikamentell behandling av fedme er økende. I perioden januar til oktober 2019 ønsket ca. 10 % av pasientene ved Poliklinikk Sykelig overvekt å forsøke medikamentell behandling av fedme (Figur 2). Medikamentell behandling av fedme er ikke forhåndsgodkjent for refusjon. Økonomiske årsaker vil dermed p.t. ekskluderte en del pasienter fra nytteeffekt av medikamentell behandling av fedme.

Konklusjon

Fedme er en multimorbid tilstand med alvorlige konsekvenser. Det biologiske aspektet ved sykelig overvekt er godt belyst. Psykososiale sider ved fedme som multimorbid tilstand kompliserer utredning og behandling og kan begrense effekter av kjent evidensbasert behandling. Helhetlig tilnærming til pasienter med fedme og sykelig overvekt bør derfor inkludere strategier utover «spise mindre og bevege seg mer». Samtaler som berører bakenforliggende årsaker til fedme bør berøres i tidlige sykdomsstadier for å bedre langsiktige resultater av behandlingen.

Interessekonflikter: Tone Gretland Valderhaug har vært medlem av rådgivningsforum for diabetes for Eli Lilly, Novo Nordisk og AstraZeneca. Hun har mottatt honorar for rådgivning og foredrag fra hhv. Diabetesforbundet, Den norske legeforening, Eli Lilly, Novo Nordisk, AstraZeneca og Sanofi Aventis samt reisestøtte til faglige møter fra flere legemiddelfirmaer. Ingen interesse-konflikter relatert til dette arbeidet.

Referanser

1. Midthjell K, Lee CM, Langhammer A, et al. Trends in overweight and obesity over 22 years in a large adult population: the HUNT Study, Norway. Clin Obes 2013 Feb;3(1-2):12-20.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2014 May.
3. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, et al. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. Lancet Diabetes Endocrinol 2018 Dec;6(12):944-53.
4. Valderhaug TG, Sharma A, Kravdal G, et al. The usage of fasting glucose and glycated hemoglobin for the identification of unknown type 2 diabetes in high risk patients with morbid obesity. Scand J Clin Lab Invest 2017 Nov;77(7):505-12.
5. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. J Am Coll Cardiol 2017 Sep;70(12):1429-37.
6. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. J Am Coll Cardiol 2017 Sep;70(12):1429-37.
7. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev 2017 Jul;18(7):715-23.
8. Cefalu WT, Bray GA, Home PD, et al. Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. Diabetes Care 2015 Aug;38(8):1567-82.
9. Kinzl JF, Schrattenecker M, Traweger C, et al. Psychosocial predictors of weight loss after bariatric surgery. Obes Surg 2006 Dec;16(12):1609-14.
10. Stunkard AJ. Eating disorders and obesity. Psychiatr Clin North Am 2011 Dec;34(4):765-71.
11. Abiles V, Rodriguez-Ruiz S, Abiles J, et al. Psychological characteristics of morbidly obese candidates for bariatric surgery. Obes Surg 2010 Feb;20(2):161-7.
12. Ronningen R, Wammer ACP, Grabner NH, et al. Associations between Lifetime Adversity and Obesity Treatment in Patients with Morbid Obesity. Obes Facts 2019 Jan;12(1):1-13.
13. Brewis AA, Hruschka DJ, Wutich A. Vulnerability to fat-stigma in women's everyday relationships. Soc Sci Med 2011 Aug;73(4):491-7.
14. Thomas C, Hypponen E, Power C. Obesity and type 2 diabetes risk in midadult life: the role of childhood adversity. Pediatrics 2008 May;121(5):e1240-e1249.
15. Rutters F, Pilz S, Koopman AD, et al. Stressful life events and incident metabolic syndrome: the Hoorn study. Stress 2015;18(5):507-13.
16. Thomas C, Hypponen E, Power C. Obesity and type 2 diabetes risk in midadult life: the role of childhood adversity. Pediatrics 2008 May;121(5):e1240-e1249.
17. Tomasdottir MO, Sigurdsson JA, Petursson H, et al. Self Reported Childhood Difficulties, Adult Multimorbidity and Allostatic Load. A Cross-Sectional Analysis of the Norwegian HUNT Study. PLoS One 2015;10(6):e0130591.
18. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev 2018 Apr;39(2):79-132.
19. Årsrapport 2018. Norsk kvalitetsregister for fedmekirurgi (SOReg-Norge). 2018. *http://helse-bergen.no/seksjon/soreg/Documents/arsrapport-soreg-2018.pdf*
20. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013 Jul;369(2):145-54.
21. Wadden TA, West DS, Delahanty L, et al. The Look AHEAD study: a description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it. Obesity (Silver Spring) 2006 May;14(5):737-52.
22. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (Di-RECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2018 Feb;391(10120):541-51.
23. Retningslinjer for henvisning til regionalt senter for sykelig overvekt i Helse Sør-Øst. 1-10-2015. *www.sunnaas.no/regional-koordinerende-enhet/henvisning-til-rehabilitering-i-spesialist helsetjenesten#behandling-av-voksne-pasienter-med-sykelig-overvekt*
24. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinjer for forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos voksne. 1-1-2011. *http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-for-forebygging-utredning-og-behandling-av-overvekt-og-fedme-hos-voksne/Publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-for-forebygging-utredning-og-behandling-av-overvekt-og-fedme-hos-voksne.pdf*

Mysimba® ▼
(naltrekson/bupropion)

ORALT LEGEMIDDEL MOT FEDME

Virker på sultsenteret og belønningssystemet*[1]

Kombinasjonspreparat med to velkjente virkestoffer, naltrekson og bupropion

Godkjent indikasjon[1]

Mysimba® er ment som tillegg til en kaloriredusert kost og økt fysisk aktivitet for vektbehandling av voksne pasienter (≥ 18 år) med en initial kroppsmasseindeks (BMI) på ≥ 30 kg/m² (fedme) eller ≥ 27 kg/m² til < 30 kg/m² (overvekt) sammen med en eller flere vektrelatert komorbiditeter (f.eks. type 2-diabetes, dyslipidemi eller kontrollert hypertoni). Behandlingen bør seponeres etter 16 uker hvis pasienten ikke har mistet minst 5 % av innledende kroppsvekt.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til sitt regionale legemiddelinformasjonssenter (RELIS). Meldeskjema ligger på www.relis.no/meldeskjema og på www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Mysimba «Orexigen». ***Sentraltvirkende middel mot fedme.*** ATC-nr.: A08A A62

DEPOTTABLETTER 8 mg/90 mg: Hver depottablett inneh.: Naltreksonhydroklorid 8 mg tilsv. naltrekson 7,2 mg, bupropionhydroklorid 90 mg tilsv. bupropion 78 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin (E 132), titandioksid (E 171). ***Indikasjoner:*** Som tillegg til kalorifattig kosthold og økt fysisk aktivitet for vektreduksjon hos voksne (≥18 år) med innledende kroppsmasseindeks (BMI/KMI) på ≥30 kg/m² (fedme) eller ≥27–30 kg/m² (overvekt) samt én eller flere vektrelaterte risikofaktorer (f.eks. diabetes type 2, dyslipidemi eller kontrollert hypertensjon). Behandlingen bør seponeres etter 16 uker hvis pasienten ikke har mistet minst 5% av innledende kroppsvekt.

Dosering: Voksne ≥18 år: Ved innledning av behandling bør dosen økes i en 4 ukers periode som følger:

Uke	Dosering
1	1 tablett morgen
2	1 tablett morgen + 1 tablett kveld
3	2 tabletter morgen + 1 tablett kveld
4 og videre	2 tabletter morgen + 2 tabletter kveld

Maks. anbefalt daglig dose er 2 tabletter 2 ganger daglig. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes etter 16 uker og revurderes årlig.

Glemt dose: Det skal ikke tas en tilleggsdose. Neste forskrevne dose tas til vanlig tid.

Spesielle pasientgrupper: *Nedsatt leverfunksjon:* Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ikke anbefalt ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Kontraindisert ved terminal nyresvikt. Ved moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon er maks. anbefalte daglige dose 2 tabletter (1 tablett morgen, 1 tablett kveld). Ingen doseredusksjon nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon. Ved økt risiko for nedsatt nyrefunksjon, særlig diabetikere eller eldre, bør GFR vurderes før behandlingsstart. *Barn og ungdom <18 år:* Bør ikke brukes da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. *Eldre >65 år:* Brukes med forsiktighet. Anbefales ikke til eldre >75 år. Begrenset erfaring med eldre >65 år. Eldre kan være mer følsomme for CNS-bivirkninger. Utskilles primært via nyrene, og risikoen for bivirkninger kan være større ved nedsatt nyrefunksjon, hvilket er vanligere hos eldre.

Administrering: Skal helst tas med mat. Skal svelges hele med litt vann. Skal ikke tygges. Skal ikke knuses eller deles.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Ukontrollert hypertensjon. Pasienter som får/tidligere har hatt krampeanfall. Kjent tumor i CNS. Akutt avvenning fra alkohol eller benzodiazepiner. Tidligere bipolar lidelse. Samtidig behandling med bupropion eller naltrekson. Eksisterende eller tidligere diagnostisert bulimi eller anoreksi. Kronisk avhengighet av opioider (se Forsiktighetsregler og Interaksjoner) eller opiatagonister (f.eks. metadon) eller ved avvenning fra opiater. Samtidig behandling med MAO-hemmere (det skal gå minst 14 dager fra seponering av MAO-hemmer til initiering av behandling med Mysimba). Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Terminal nyresvikt.

Forsiktighetsregler: Sikkerhet og tolerabilitet bør vurderes med jevne mellomrom, og behandlingen bør avbrytes ved bekymring vedrørende sikkerhet eller tolerabilitet, inkl. bekymring for økt blodtrykk. *Selvmord eller selvmordsrelatert atferd:* Bupropion er indisert for behandling av depresjon. Det er vist at antidepressiver gir økt risiko for selvmordsrelatert atferd hos voksne med psykiatriske lidelser. Nøye overvåkning, særlig av de med høy risiko, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseforandringer. Pasient og omsorgspersoner bør informeres om behovet for observasjon av klinisk forverring, selvmordsrelatert atferd/tanker samt uvanlige atferdsendringer, og å omgående søke medisinsk hjelp ved slike symptomer. *Krampeanfall:* Bupropion er forbundet med doserelatert risiko for anfall. Risikoen er relatert til pasientfaktorer, kliniske forhold og samtidig bruk av andre legemidler, og må vurderes før behandlingsoppstart. Ved anfall skal Mysimba seponeres permanent. Forsiktighet skal utvises ved forskrivning til pasienter med predisponerende faktorer for anfall, slik som tidligere hodeskader, overdreven bruk av alkohol, avhengighet av kokain eller stimulerende midler, og samtidig bruk av legemidler som kan senke krampeterskelen, inkl. antipsykotika, antidepressiver, antimalariamidler, tramadol, teofyllin, systemiske steroider, kinoloner og sederende antihistaminer. Behandling med Mysimba kan gi redusert blodsukker, og hos diabetikere skal dosen med insulin og/eller orale antidiabetika vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi, hvilket kan predisponere for anfall. *Opioidanalgetika:* Se Kontraindikasjoner. Skal ikke administreres ved kronisk opiatbehandling. Behandling med Mysimba skal avsluttes dersom kronisk opiatbehandling er påkrevd. Ved intermitterende opiatbehandling bør behandling med Mysimba seponeres midlertidig, og opiatdosen skal ikke overstige standarddose. Forsøk på å overvinne opioidblokade av naltrekson ved inntak av store opioiddoser er svært farlig og kan gi dødelig overdosering eller livstruende opioidforgiftning (f.eks. respirasjonsstans, sirkulatorisk kollaps). Pasienten må være oppmerksom på økt følsomhet for lave opioiddoser etter seponering av Mysimba. *Allergi/anafylaksi:* Anafylaktiske reaksjoner som krever medisinsk behandling er rapportert for bupropion, inkl. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og anafylaktisk sjokk. Pasienten bør avslutte behandlingen og oppsøke lege ved allergi/anafylaksi (f.eks. utslett, pruritus, elveblest, brystsmerter, ødem og kortpustethet). Artralgi, myalgi og feber med utslett samt andre symptomer på forsinket overfølsomhet er rapportert for bupropion. Symptomene kan ligne på serumsyke, og pasienten bør varsle behandlende lege ved slike symptomer. Ved mistanke om serumsyke, bør preparatet seponeres. *Økt blodtrykk:* Tidlig, forbigående økning i både systolisk og diastolisk blodtrykk er sett. Blodtrykk og puls bør måles før initiering av behandling og med jevne mellomrom, i samsvar med vanlig klinisk praksis. Preparatet bør seponeres ved klinisk relevant og vedvarende blodtrykks- eller pulsøkning. Bør gis med forsiktighet ved kontrollert hypertensjon. Kontraindisert ved ukontrollert hypertensjon. *Kardiovaskulær sykdom:* Ingen klinisk erfaring som fastslår sikkerheten ved bruk etter nylig myokardinfarkt, ved ustabil hjertesykdom eller hjertesvikt NYHA-klasse III eller IV. Bør brukes med forsiktighet ved aktiv koronar arteriesykdom (f.eks. eksisterende angina eller nylig myokardinfarkt) eller tidligere cerebrovaskulær sykdom. Levertoksisitet: Legemiddelindusert leverskade og tilfeller med forhøyede leverenzymer er rapportert. Preparatet bør seponeres ved mistenkt legemiddelindusert leverskade. *Eldre:* Se Dosering. *Nedsatt nyrefunksjon:* Begrenset erfaring med nyreinsuffisiens. Se Dosering. *Nedsatt leverfunksjon:* Ikke undersøkt. Se Dosering. *Nevropsykiatriske symptomer og aktivering av mani:* Aktivering av mani og hypomani er rapportert hos pasienter behandlet med tilsvarende legemidler for alvorlig depressiv lidelse. Mysimba skal brukes med forsiktighet ved tidligere mani. Dyrestudier tyder på mulig misbrukspotensiale av bupropion. Studier og erfaring viser imidlertid at potensialet for misbruk hos mennesker er lavt. *Hjelpestoffer:* Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner og pasienten skal advares om dette. Bruk er forbundet med somnolens og episoder med tap av bevissthet, noen ganger forårsaket av krampeanfall. Pasienter må bes om å utøve forsiktighet når de kjører bil eller bruker maskiner under behandling, spesielt ved behandlingsstart eller under titreringsfasen. Pasienter som opplever svimmelhet, somnolens, tap av bevissthet eller krampeanfall, skal anbefales å unngå bilkjøring eller bruk av maskiner inntil disse bivirkningene har forsvunnet. Alternativt kan det vurderes å seponere behandlingen.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. MAO-hemmere: MAO-hemmere forsterker de katekolaminerge baner med en annen mekanisme enn bupropion, og skal derfor ikke brukes sammen med Mysimba. Opioidanalgetika: Mysimba er kontraindisert under kronisk behandling med opioider eller opiatagonister (f.eks. metadon), eller under akutt avvenning fra opiater. Kan brukes med forsiktighet etter at kronisk opiatbruk har vært seponert i 7–10 dager. Naltrekson har antagonistisk effekt på opioidreseptoren, og vil redusere nytten av behandling med opioidholdige legemidler. Ved behov for intermitterende opiatbehandling bør behandling med Mysimba seponeres midlertidig. Opiatdosen skal ikke økes over standarddose. CYP2B6: Bupropion metaboliseres til sin viktigste aktive metabolitt, hydroksybupropion, av CYP2B6. Mulig interaksjon ved samtidig bruk av CYP2B6-hemmere eller -induktorer. Forsiktighet tilrådes ved samtidig bruk av kjente CYP2B6-induktorer, da disse kan påvirke effekten av Mysimba. Samtidig bruk av CYP2B6-substrater og CYP2B6-hemmere kan gi økt plasmanivå av bupropion og lavere nivå av hydroksybupropion. Klinisk konsekvens er ukjent. CYP2D6: Bupropion og hydroksybupropion hemmer CYP2D6. AUC og Cmax for metoprolol (CYP2D6-substrat) økte hhv. ca. 4 og 2 ganger ved samtidig bruk av Mysimba. Lignende interaksjoner er sett med desipramin, venlafaksin og citalopram. CYP2D6-substrater skal brukes med forsiktighet, og med lave startdoser. Prodrugs som aktiveres via CYP2D6 (f.eks. tamoksifen), kan ha redusert effekt. Doseredusksjon av CYP2D6-substrat bør vurderes ved oppstart med Mysimba, særlig for CYP2D6-substrater med smalt terapeutisk vindu. Muligheten for terapeutisk legemiddelovervåkning bør vurderes for CYP2D6-substrater med smalt terapeutisk vindu. OCT2: Bupropion og metabolitter hemmer OCT2 kompetitivt. Svak økning av kreatinin er sett etter langtidsbehandling med Mysimba, sannsynligvis pga. OCT2-hemming, og er ikke indikativt for endringer i CICR. Samtidig bruk av OCT2-substrater har ikke indikert behov for dosejustering. Alkohol: Farmakokinetiske interaksjoner er ikke sett, men nevropsykiatriske bivirkninger og redusert alkoholtoleranse er sett ved samtidig behandling med bupropion. Alkoholinntak bør reduseres til et minimum eller unngås. Anfall (kramper): Se Forsiktighetsregler. Levodopa og amantadin: Forsiktighet ved samtidig bruk av levodopa eller amantadin. Begrensede data viser høyere forekomst av bivirkninger som kvalme, oppkast og nevropsykiatriske bivirkninger, ved samtidig bruk av bupropion og levodopa eller amantadin. UGT1A2 og UGT2B7: Forsiktighet utvises ved samtidig bruk av hemmere eller induktorer av UGT1A2 og UGT2B7, da disse kan endre eksponeringen for naltrekson. Generelt: Forsiktighet tilrådes ved samtidig bruk av kjente hemmere (f.eks. valproat), da disse kan påvirke klinisk effekt og sikkerhet.

Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet: Ingen eller begrensede data. Kombinasjonen er ikke utprøvd i studier for reproduksjonstoksisitet. Dyrestudier med naltrekson har vist reproduksjonstoksisitet. Dyrestudier med bupropion gir ingen klare bevis på reproduksjonsskader. Human risiko er ukjent. Bør ikke brukes under graviditet eller av kvinner som forsøker å bli gravide. Amming: Naltrekson og bupropion med metabolitter utskilles i morsmelk. Risiko for spedbarn/nyfødte som ammes kan ikke utelukkes pga. begrensede opplysninger om systemisk eksponering. Bør ikke brukes under amming. Fertilitet: Ingen data for kombinasjonen naltrekson/bupropion. Effekt på fertilitet er ikke sett for bupropion. Administrering av høye naltreksondoser til rotte ga signifikant økning i pseudograviditet og reduksjon av graviditetsrater. Relevansen for human fertilitet er ukjent.

Bivirkninger: Bivirkninger sett ved bruk av kombinasjonen, og de enkelte virkestoffene: Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Abdominalsmerter, kvalme, forstoppelse, oppkast. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi. Nevrologiske: Hodepine, rastløshet. Psykiske: Angst, søvnløshet. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Redusert antall lymfocytter. Gastrointestinale: Munntørrhet, tannpine, smerter i øvre abdomen, diaré, gastrointestinale forstyrrelser inkl. kvalme og oppkast, abdominalsmerter. Hjerte/kar: Palpitasjoner, EKG-endringer, hetetokter. Hud: Hyperhidrose, pruritus, alopesi, utslett, svetting. Immunsystemet: Hypersensitivitetsreaksjoner som f.eks. urticaria. Kjønnsorganer/bryst: Forsinket ejakulasjon. Luftveier: Brystsmerter. Nevrologiske: Svimmelhet, tremor, dysgeusi, oppmerksomhetsforstyrrelser, letargi, konsentrasjonsvansker, somnolens, hodepine, smaksforstyrrelser. Psykiske: Irritabilitet, affektive lidelser, depresjon, angst. Stoffskifte/ernæring: Nedsatt appetitt. Øre: Tinnitus, vertigo. Øvrige: Nervøsitet, økt energi, frysninger, feber, hyperhidrose. Øye: Økt tåreproduksjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Lymfadenopati. Gastrointestinale: Smerter i nedre abdomen, raping, leppehevelse, dentale karies, blodig avføring, hernie, flatulens, hemorroider, magesår. Hjerte/kar: Takykardi, blotrykkssvingning, økt blodtrykk (noen ganger alvorlig), rødme. Hud: Akne, seborrè. Immunsystemet: Urticaria. Infeksiose: Oral herpes, tinea pedis. Kjønnsorganer/bryst: Uregelmessig menstruasjon, vaginal blødning, erektil dysfunksjon, vulvovaginal tørrhet. Lever/galle: Cholecystitt, leversykdom, økt bilirubinnivå, hepatitt, økte leverenzymer. Luftveier: Nesetetthet, ubehag i nesen, rhinorè, nysing, orofaryngeal smerte, økt spyttproduksjon, bihulelidelse, dyspnè, dysfoni, hoste, gjesping. Muskel-skjelettsystemet: Intervertebral skiveprotrusjon, kjevesmerter, lyskesmerter. Nevrologiske: Intensjonstremor, balanseforstyrrelser, amnesi, mental svekkelse, presynkope, sløvhet. Nyre/urinveier: Imperiøs vannlatingstrang, pollakisuri, dysuri. Psykiske: Unormale drømmer, nervøsitet, dissosiasjon (følelse av fjernhet), anspenthet, uro, stemningsleievsingninger, forvirringstilstand, depresjon, hallusinasjoner, paranoia, desorientering, forvirring, mareritt, nedsatt libido. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering, anoreksi. Øre: Reisesyke, øresmerter, ubehag i øret. Undersøkelser: Økt kreatinin, redusert hematokrit. Øye: Tåkesyn, øyeirritasjon, hovent øye, øyesmerte eller astenopi, fotofobi, synsforstyrrelser. Øvrige: Unormal følelse, asteni, tørste, varmefølelse, økt appetitt, vektøkning, pyreksi, perifer kulde, smerte, brystsmerter. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Blod/lymfe: ITP. Hjerte/kar: Vasodilatasjon, postural hypotensjon. Hud: Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, eksaserbasjon av psoriasis. Lever/galle: Gulsott, hepatitt. Muskel-skjelettsystemet: Rykninger. Nevrologiske: Dystoni, ataksi, parkinsonisme, nedsatt koordinasjon, tap av bevisstheit, hukommelsessvikt, parestesi, synkope, anfall/kramper. Nyre/urinveier: Hyppig vannlating, urinretensjon. Psykiske: Selvmordstanker, selvmordsforsøk, fiendtlighet, depersonalisering, irritabilitet, hallusinasjoner, unormale drømmer inkl. mareritt. Stoffskifte/ernæring: Blødsukkerforstyrrelse. Svært sjeldne (<1/10 000): Immunsystemet: Angioødem, alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkl. angioødem, dyspnè/bronkospasme og anafylaktisk sjokk. Artralgi, myalgi og feber er også rapportert i forbindelse med utslett og andre symptomer som tyder på forsinket overfølsomhet. Symptomene kan ligne på serumsyke. Muskel-skjelettsystemet: Rabdomyolyse. Psykiske: Vrangforestillinger, paranoide tanker, rastløshet, aggresjon. Ukjent frekvens: Gastrointestinale: Ubehag i abdomen, dyspepsi. Hjerte/kar: Hypertensjon. Psykiske: Selvmordstanker og selvmordsatferd, angst, hallusinasjoner, irritabilitet, psykose, insomni. Øvrige: Fatigue.

Pakninger og priser: 112 stk. (blister) Vnr 190131 NOK 1044,50 Receptstatus C. For fullstendig preparatomtale (SPC), se www.felleskatalogen.no. Dato for siste godkjente SPC: juli 2019.

Kontakt: Navamedic ASA, Tlf: 67112540, E-post: infono@navamedic.com, www.navamedic.com

* Den eksakte nevrokjemiske appetit-dempende effekten av naltrekson/bupropion er enda ikke helt klarlagt. **Referanse:** 1. www.felleskatalogen.no

Rapport fra Indremedisinsk høstmøte 2019

Tradisjonen tro, samlet Høstmøtet i Norsk Indremedisinsk Forening (NIF) mange kollegaer fra hele landet på Hotel Bristol. Første dag var bl.a. viet til ”Gjør kloke valg”-kampanjen, mens andre dag var viet til nytt fra spesialitetene slik som f.eks. ultralyd ved akutt dyspnoe. I år var også flere av læringsmålene for den generelle delen av spesialistutdanningen i indremedisin og noen av de andre spesialitetene dekket. Her følger en rapport med noen hovedpunkter fra møtet.

Maya Bass, Høstmøtekomiteen, Ole Kristian H. Furulund, redaksjonen Indremedisineren, Jelena Zugic Soares, styret i Norsk indremedisinsk forening.
Refererte foredrag er basert på egne notater og hukommelse, og det tas forbehold om evt. feil

Hovedtema for møtet 18. oktober 2019: ”Gjør kloke valg”

Nestleder i Norsk indremedisinsk forening, ***Knut E. A. Lundin***, åpnet med å vise til en dagsaktuell artikkel fra Aftenposten om at mange eldre pasienter i Norge brukte mange medisiner, og intervju med pasient som ble bedre av å redusere antall medisiner. Lundin påpekte at **”Choosing wisely”**-kampanjen som startet i USA i 2012, nå var internasjonal og omfattet 20 land, deriblant Norge. Å ”Gjøre kloke valg” handler bl.a. om å unngå overforbruk av medisiner – **flere medisiner er ikke alltid bedre!** Han viste at man har kommet lengst med kampanjen i Canada.

Hovedforedragsholder var professor ***António Vaz Carneiro*** fra Universitetet i Lisboa, som bl.a. leder Cochrane-avdelingen i Portugal. Som et eksempel på overdiagnostikk, nevnte han helkroppsscreening med CT for å lete etter mulige, ukjente svulster. En viktig driver av overdiagnostikk- og behandling, kan både være profitt, men også mangelfull kommunikasjon mellom pasient og lege. Han viste til studier fra Portugal der bl.a. mange av de spurte pasientene trodde det var nyttig med årlig sjekk hos legen uten at man hadde symptomer. Mange leger hadde rapportert behov for mer tid til å snakke med pasientene om nytte-risiko betraktninger ved bruk av tester. Carneiro anførte at **indremedisinere er særlig egnet til å arbeide for å “Gjøre kloke valg”** og viste til at programmet i Portugal var styrt av leger, i samarbeid med de fagmedisinske foreningene, og at det også inkluderte artikler i pressen for aktiv helseopplysning m.v.

Barnelege ***Ketil Størdal*** fra Sykehuset Østfold/Folkehelseinstituttet viste til at det var stor geografisk variasjon i behandling i Norge. Som eksempel på at det nytter å arbeide for å ”Gjøre klokere valg”, viste han bl.a. til at nyfødt-avdelingen i Stavanger hadde høyere **forbruk av antibiotika** enn i Bergen, og at dette **ble redusert etter at avdelingen kun bestilte CRP på indikasjon** og ikke lenger rutinemessig på alle nyfødte. Som eksempler på skadeeffekt av overdiagnostikk, trakk Størdal frem bl.a. en studie som viste at bruken av CT i USA hadde økt 3 ganger, og at dette kunne bidra til 5000 flere krefttilfeller per år som følge av strålebelastning. Videre at Norsk Pasientskadeerstatning (NPE) hadde betalt ut 350 millioner grunnet unødvendig kirurgi. Det er derfor viktig å fortsette arbeidet for å ”Gjøre kloke valg”.

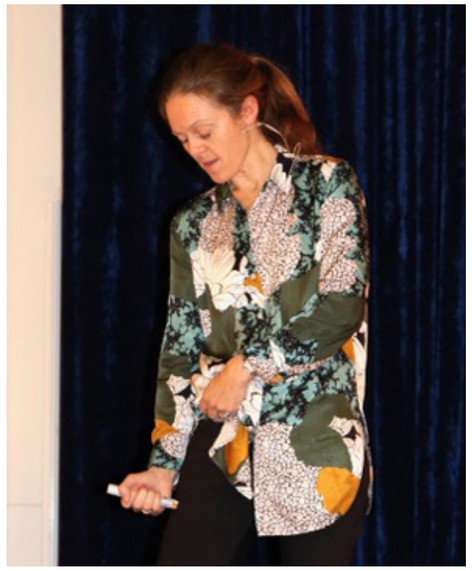
Bilde 1. Professor Carneiro

Deretter tok overlege ***Thomas Knoop*** fra nyreavdelingen ved Haukeland Universitetssykehus (HUS) for seg ny innsikt i prognose og behandling ved IgA-nefropati. Han påpekte bl.a. at diagnosen opprinnelig ble stilt i 1968 av en fransk lege ved navn Jean Berger, at **IgA-nefritt** er den vanligste formen for glomerulonefritt og at den er hyppigst hos yngre voksne. Symptomene kan variere fra makroskopisk hematuri, etter infeksjon, til asymptomatisk hematuri og nefrotisk syndrom. Tilsvarende kan det kliniske forløpet være svært variabelt, og det kan være vanskelig å forutsi forløpet. En ny modell kalt **MESTc** der man vurderer Mesangial hypercellularitet (M), Segmental sklerose (S) og interstitiell fibrose/tubular atrofi (T)-lesjoner sammen med “halvmåner” (cresents) i nyrebiopsien, har vist seg å kunne predikere prognosen. Det finnes fortsatt ingen kurativ behandling, men bl.a. kunne **eculizumab bli nye behandlingsmetode fremover.**

Etter lunsj, påpekte professor ***Torgeir Bruun Wyller*** fra geriatrisk avdeling ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål at bakgrunnen for avisoppslaget i Aftenposten samme dag var en fersk norsk studie publisert i JAMA som viste at **samhandling mellom geriater og fastlege hadde positiv effekt på pasientenes legemiddelbruk og fysiske og kognitive funksjon**. Bruun Wyller gikk deretter gjennom hvordan man gjorde legemiddelgjennomgang, som innebærer **samstemming av legemidler, vurdering av indikasjon, bivirkninger, interaksjoner og farmakogenetikk**. Ved vurdering av seponering er det viktig å vurdere om et legemiddel er gitt av 1) symptomatisk årsak eller 2) for å forhindre sykdom. Det skal mer til for å kunne seponere legemidler gitt for å forhindre sykdom. Man må se på konkurrerende risiko/skrøpelighet, tid til effekt, varighet siden siste hendelse, og om legemidlet fortsatt er relevant. Det er også viktig å vurdere om det er indikasjon for medikamenter som pasienten ikke får (f.eks. antidepressiva).

Overlege ***Ragnhild Gulsvik*** fra lungeavdelingen ved OUS, Ullevål, minnet om at **anafylaksi** er en alvorlig og potensiell livstruende hypersensitivitetsreaksjon som oftest er IgE-mediert og som involverer to eller flere organsystemer: Luftveier, sirkulasjon, gastroeintestinaltraktus og/eller hud. Diagnosen er klinisk i akuttfasen. Man skal starte behandling på mistanke og observere pasienten i 24 timer etter behandling. Det er viktig å **utrede årsak** slik at pasienten kan unngå agens i fremtiden. I tillegg til å gi pasienten resept, bør man også vise hvordan **adrenalinpenn** settes, jf. bilde 3. Agens må **registreres** under CAVE. **Angioødem** er lokalt, selvbegrensende ødem i dyp dermis, subcutis og sumukosa grunnet økt vaskulær permibilitet. Det er sjelden indisert med perorale steroider og viktig med utredning gjennom anamnese, blodprøver, fotodokumentasjon og beskrivelse av kliniske funn. Behandlingen består i å fjerne utløsende årsak og gi antihistaminer hvis angioødemet er mastcellemediert eller C1-inhibitor konsentrat hvis det er brandykininmediert.

Bilde 2. Overlege Størdal


Bilde 3. Overlege Gulsvik som viser hvordan adrenalinpenn settes

Første dag ble avsluttet av overlege ***Bjørn Bendz*** fra OUS, Rikshospitalet, som gjennomgikk **blodfortynning etter kardiologiske intervensjoner**. Han understreket bl.a. at det finnes en rekke studier og retningslinjer, og at det stadig kommer nye, som gjør at dette tema kan være vanskelig å få oversikt over for mange. Forskjellen mellom de ulike platehemmerne i studiene har ofte absolutt sett ikke vært store, om dog statistisk signifikante. For eldre pasienter anses kombinasjon av klopidogrel og acetylsalisylsyre som tryggest. Han anbefalte at man avventet med å gjøre større endringer i behandlingsopplegget til at det hadde gått litt tid.

Indremedisinske nyheter 19. oktober 2019

Overlege ***Jon Anders Halvorsen*** fra Hudavdelingen RH holdt en billedrik og lærerik presentasjon om **hudsykdommer assosiert med indremedisinske tilstander.** Et eksempel kan være *pyoderma gangrenosum*, som ses hos pasienter med IBD, artritter, hematologiske tilstander og *vaskulitter*, som er vanlige ved infeksjoner, inflammatoriske tilstander og malignitet. En annen kan være *porfyria cutanea tarda* - den vanligste av de ulike porfyritilstandene, og som assosieres med hepatitter, hemokromatose, medikamenter (ofte østrogener). Ellers gikk han gjennom forskjellene i klinisk manifestasjon og etiologi mellom *erythema multiforme* og *Stephen Johnson syndrom*, ulike presentasjoner av legemiddelutslett og vanlige hudmanifestasjoner ved endokrine og autoimmune tilstander (vitiligo, hyperpigmentering, dermatomyositt osv.) For å komme nærmere en diagnose er det viktig med en grundig anamnese og klinisk undersøkelse samt generell utredning med blodprøver, billeddiagnostikk og hudbiopsi.

Bilde 4. Fra lunsjen

Deretter gjennomgikk overlege ***Per Torger Skretteberg*** fra Pacemaker- og ICD-senteret ved OUS, Ullevål, aktuell kunnskap om **synkope og utredning** av denne tilstanden. Synkope defineres som episode med bevissthetstap forårsaket av cerebral hypoperfusjon og karakteriseres ved rask debut, kort varighet og spontan restitusjon. De vanligste formene er *refleks synkoper, ortostatiske synkoper og kardiale synkoper.* Anamnesen er sentral for å kunne differensiere mellom de ulike formene og for å risikostratifisere. Da de kardiale synkopene har en signifikant høyere risiko for mortalitet, er det spesielt viktig å identifisere disse. Høyrisiko karakteristika kan være synkope som oppstår under anstrengelse eller i liggende/sittende stilling, brystsmerter, hjertebank eller familiehistorie på plutselig prematur hjertedød samt kjent hjertesykdom. Funn av betydning kan være lavt systolisk blodtrykk (<90 mmHg), persisterende bradykardi (<40/min), patologisk bilyd, kliniske tegn til hjertesvikt samt patologiske EKG-forandringer (akutt iskemi, høygradig AV-blokk, VT, alternerende venstre og høyre grenblokk, sinuspauser >3 sekunder osv.). Grundig anamnese samt kritisk og målrettet bruk av supplerende undersøkelser bør føre til riktig diagnose samt rask og adekvat behandling.

Nekrotiserende bløtdelsinfeksjoner kan ha et dramatisk forløp, og professor/overlege ***Steinar Skrede*** ved infeksjonsavdelingen ved Haukeland universitetssykehus holdt et spennende innlegg om og presenterte INFECT-studien. Han fortalte at epidemiologisk er 60 - 80 % av bløtdelsinfeksjonene polymikrobielle og 20 - 40 % monomikrobielle. De *polymikrobielle* infeksjonene sees hyppigst hos pasienter med underliggende sykdom (diabetes, malignitet, perifer karsykdom, alkoholisme) og er oftest lokalisert til bekken, hode-hals og sjeldnere til ekstremiteter. De *monomikrobielle* rammer oftere friske, er lokalisert til ekstremiteter og kan opptre i utbrudd. Klinisk presenterer de seg initialt med smerter, erytem og ødem, og etter hvert oppstår det blemmer, hudnekrose, tap av følelse i hud. Vanlig diagnostikk (biokjemi, bakteriologi, blodkulturer, gram-preparater) er viktig, mens radiologiske undersøkelser (MR/CT) ikke må forsinke kirurgisk intervensjon. Tidlig og fullstendig debridement er av betydning for å redusere substrat for mikrobevekst og begrense påfølgende tap av vev. Det fins anbefalinger for empirisk antibiotikavalg ved nekrotiserende bløtdelsinfeksjoner, hvor kombinasjoner av klindamycin, 3. generasjons kefalosporiner og metronidazol står sentralt. ***INFECT-studien*** er en multisenter (bl.a. 5 skandinaviske sentre deltar), prospektiv, observasjonell studie som har hatt som mål å belyse patofysiologiske mekanismer, sammenligne diagnostiske metoder, karakterisere pasienter samt kartlegge behandling og prognose ved nekrotiserende bløtdelsinfeksjoner. Det er allerede publisert flere artikler med data fra studien, og det er knyttet stor interesse til de fremtidige resultatene.

Fedme og sykelig overvekt er blitt et alvorlig helseproblem, også i Norge. Overlege ***Tone Gretland Valderhaug*** fra endokrinologisk avdeling ved AHUS snakket om kompleksiteten ved sykelig overvekt, en multimorbid kronisk sykdom med biopsykososiale konsekvenser. Pasienter med fedme har høyere risiko for utvikling av sykdom, bl.a. diabetes type 2, dyslipidemier, hypertensjon, koronar sykdom, cerebrovaskulær sykdom, hjertesvikt. I tillegg kan nedsatt funksjonsnivå grunnet fedme føre

Bilde 5. Konsentrerte deltakere

til redusert livskvalitet og sosial stigma, som kan forsterke negativ selvfølelse, depresjon og trøstespising. Befolkningsstudier har vist at pasienter som har opplevd livsbelastende hendelser som mobbing i barneårene, omsorgssvikt, fysisk eller psykisk traumatisering eller PTSD, har mye høyere forekomst av fedme i voksen alder. Vektreduksjon reduserer sykdomsrisiko og bedrer livskvaliteten, men biopsykososiale mekanismer påvirker evnen til å opprettholde vekttap over tid. En helhetlig tilnærming står derfor sentralt i vurderingen og oppfølgingen av pasienter med fedme og sykelig overvekt

Utredning og behandling av noen sentrale anemi-tilstander sto i fokus før og etter lunch. Først gjennomgikk overlege ***Helle Borgstrøm Hager*** fra Sentrallaboratoriet ved SiV Tønsberg **diagnostikk av vitamin B12-og folat mangel**. Begge mangeltilstandene gir en megaloblastær anemi. Klinisk presenterer de seg med atrofisk glositt og nevrologiske /nevropsykologiske symptomer (perifer nevropati, depresjon, angst osv.), ofte i tillegg til de vanlige anemi-symptomene (tretthet, dyspne, takykardi). Klassisk pernisiøs anemi er relativt sjelden i dag, men biokjemisk vit. B12-mangel er vanlig. Folatmangel grunnet for lavt inntak er hyppigere enn tidligere antatt.

Det finnes 5 analyser som er sentrale i diagnostikken av disse 2 anemiformene: total vit. B12, aktiv vit. B12, folat, homocystein og metylmalonsyre. Dagens førstelinjeanalyse for vit. B12 mangel er total vit. B12. Referanseområdet er metodeavhengig, men ved verdier >300 pmol/l oppstår sjeldent symptomer. Verdier mellom 100 - 300 pmol/L representerer et gråsoneområde, og man anbefaler å supplere med kvantifisering av metylmalonsyre og eventuelt homocystein. Ved mangel på vit. B12 vil både metylmalonsyre og homocystein øke. Ved ren folatmangel vil kun homocystein øke. Studier har vist at bestemmelse av aktivt vit. B12 har noe bedre diagnostisk nøyaktighet og kan erstatte total vit. B12, og er spesielt nyttig hos gravide/p-pillebrukere, ved kronisk myeloproliferativ sykdom samt kreft-og leversykdom.

Overlege ***Emil Nyquist*** ved hematologisk avdeling ved SiV Tønsberg, fokuserte i sitt innlegg spesielt på jernmangelanemier og anemier ved kronisk sykdom. Begge er vanlige anemi-former, og bakenforliggende årsak er viktig å identifisere. **Jernmangelanemi** er den viktigste anemiårsaken globalt, og jernmangel uten anemi er enda hyppigere. Da jernbalansen er vesentlig for all celle eksistens, er det viktig å diagnostisere og behandle mangeltilstander. I tillegg til de vanlige biokjemiske markørene (MCV, MCH, reticulocytter, ferritin), ble det nevnt nyere diagnostiske muligheter som måling av transferrin reseptor, hepcidin, erytroferron. Årsakene til jernmangelanemi er mange, men kan oppsummeres i noen hovedkategorier: Inadekvat inntak, malabsorbsjon og forskjellige former for kronisk blodtap. Behandlingen er jernsubstitusjon, enten per oralt eller intravenøst, avhengig av grad av anemi og toleranse. **Inflammasjonstilstander** gir også anemi, og er den nest hyppigste anemiårsaken etter jernmangel. Dette skyldes flere faktorer, bl.a. at jernopptaket fra tarm reduseres, erytropoiesen hemmes, erytrocytt-levetiden reduseres, det oppstår hemolyse og hemodilusjon. Det er viktig å være oppmerksom på at ferritin mister sin diagnostiske verdi ved inflammasjon, da den er et akuttfase protein som vil induseres av ulike inflammatoriske mediatorer. Derimot vil løselig transferrin reseptor øke ved jernmangel, uavhengig av

inflammasjon. En annen diagnostisk mulighet er bestemmelse av retikulocytt-hemoglobin, som vil vise tilgjengeligheten av jern for Hb-produksjonen i benmargen i nåtid. Behandlingen avhenger av bakenforliggende årsak. Generelt anbefaler man en restriktiv transfusjonspraksis og jernsubstitusjon kun ved reel jernmangel. Erytropoese stimulenrende agens/EPO kan være aktuelt, spesielt ved kronisk nyresvikt og maligne tilstander.

Ernæringsfysiolog ***Sissel O. Olsen*** gikk deretter igjennom **reernæringssyndrom**, en konsekvens av underernæring som første gang ble beskrevet hos fanger i Japan etter den andre verdenskrig. Til tross for at tilstanden er kjent og beskrevet, representerer reernæringssyndrom en diagnostisk og behandlingsmessig utfordring siden man mangler internasjonal konsensus om definisjonen samt validerte retningslinjer for behandling. Utvikling av elektrolyttforstyrrelse, væskerestriksjon og forstyrrelser i glukosehomeostasen kan potensielt ha fatale konsekvenser. NICE kriteriene kan være nyttig diagnostisk verktøy for å identifisere pasienter i høy risiko for å utvikle syndromet. Aktuell behandlingspraksis innebærer tilførsel av tiamin, forsiktig oppstart og gradvis opptraping av ernæring, varsom rehydrering samt nøye korrigering av elektrolyttfortyrrelser.

og stipendiat ***Øyvind Johannessen*** ved AHUS. Til tross for at det var sent på dagen, klarte han å overbevise de tilstedeværende om at ultralyd er et nyttig verktøy også ved diagnostisering av patologiske lungetilstander. Lungeultralyd er en enkel metode som kan brukes til å besvare fokuserte kliniske spørsmål: Foreligger det effusjon? Foreligger det pneumotoraks? Foreligger det interstitiell sykdom? Studier har vist at lungeultralyd er overlegent i å identifisere kardiogen årsak til dyspne og kan brukes til å monitorere effekten av behandling ved hjertesvikt. Metoden er lett tilgjengelig, ikke-invasiv, gir mange opplysninger på kort tid og apparatene er blitt både brukervennlige og relativt billige.

Hvis du skulle ønske å se nærmere på foredragene, finner du disse på våre hjemmesider:

http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-indremedisinsk-forening/indremedisinsk-hostmote/Presentasjoner-fra-hostmotet-2019/

Neste års møte blir 15. til 16. oktober 2020 – merk deg datoen!

Vi håper på å se også deg til stede på Høstmøtet 2020! Husk det er gratis og gir tellende kurstimer!

Velkommen til
5. Nasjonale Konferanse om Hjertet og Hjernen

Arets Indremedisinske Høstmøte

13. – 14. februar 2020,
Oslo Kongressenter,
Folkets Hus.

Konferansens webside:
www.hjertetoghjernen.no

Indremedisineren intervjuer:
Generalsekretær Frode Jahren i Landsforeningen for hjerte- og lungesyke (LHL)

Av: Svein Ødegaard

Frode Jahren

Svein Ødegaard

IM. Du har vært generalsekretær i snart 12 år i en av Norges største organisasjoner, LHL. Det har ganske sikkert vært mange utfordringer i denne tiden, men hva var din beveggrunn for å ta denne jobben, og hvem er Frode Jahren?

FJ. Jeg har jobbet mange år i politikken både på stortinget og på partikontoret til Arbeiderpartiet, og deretter på Akershus universitetssykehus, og det fremsto som svært attraktivt å kunne jobbe for LHL. Kombinasjonen av å kunne fortsette å jobbe politisk, utvikle helsetjenester til befolkningen og jobbe med en stor medlemsorganisasjon tiltrakk meg. Jeg fikk gjort nytte av den erfaringen jeg hadde opparbeidet meg gjennom mange år.

IM. Du har arbeidet bl.a. ved Akershus universitetsklinikk og er økonom og politiker. Hvordan er det å arbeide "i den medisinske verden" med dens mange utfordringer?

FJ. Å jobbe med helse er givende. Nettopp det å være en del av et stort lag som jobber med informasjon, forebygging, diagnostikk, behandling og rehabilitering slik vi gjør i LHL oppleves meningsfylt. Jeg tenker på det som et viktig samfunnsoppdrag. Samtidig er helsesektoren krevende. Og for en frivillig organisasjon som LHL er det ekstra krevende når rammebetingelsene endrer seg og den private delen av helsevesenet blir mer og mer konkurransedrevet.

IM. Da jeg begynte som ung lege for 50 år siden, var behandlingen av hjerteinfarkt sengeleie i flere uker og deretter langsom og forsiktig rehabilitering. Hvordan har LHL klart å følge med og tilpasse sin virksomhet til de raske og store endringer som har skjedd i denne tiden både når det gjelder hjerte- og lungesykdommer?

FJ. Hjertemedisinen har hatt en fantastisk utvikling, og fremskrittene innen hjertemedisinen er en vesentlig årsak til nedgangen i antall tapte leveår. I LHL er vi opptatt av at medarbeiderne er nysgjerrige og faglig oppdaterte. Og vi legger selvsagt godt til rette for faglig oppdatering.

IM. På slutten av 70-tallet hadde vi såkalt "hjertebro" til England for bypass kirurgi før man kom i gang i Norge. Dette er en tid jeg husker godt. I dag er det kanskje avtagende behov for denne type kirurgi, hvilke kirurgiske behandlinger tilbys av LHL i dag?

FJ. LHL startet hjertebroen til England og seinere bygde vi opp Feiringklinikken, der vi både hadde åpen hjertekirurgi, angio/PCI, hjerterehabilitering og etter hvert ablasjon og TAVI.

Nå foretar ikke LHL lengre åpen hjertekirurgi, og følgelig heller ikke TAVI. På LHL sykehuset har vi i dag i hovedsak kirurgisk tilbud innen ortopedi, gastrokirurgi, endokrinkirurgi, gynekologi.

IM. Røyking var tidligere et stort samfunnsproblem, også helsepersonell røykte. Det var lite fokus på kosthold, mosjon og vektkontroll. Hvordan har LHL's innsats på dette området vært?

J. LHL har hatt et stort arbeid på det forebyggende området. Vi har jobbet politisk for å få myndighetene til å bruke avgiftssystemet, slik at det stimulerer det som er sunt og begrenser det som er skadelig. I tillegg har vi presset på for å utvide røykelovens virkeområde. LHL var av de første som foreslo at vi skulle ha et omsetnings- og innførselsforbud for røyketobakk og sigaretter. Legeforeningen fulgte opp med et liknende standpunkt.

IM. LHL begynte egentlig i 1943 som en organisasjon som arbeidet for tuberkulosepasienter. Senere har andre typer lungesykdommer kommet til. Hvilke lungesykdommer har i dag størst oppmerksomhet fra LHL?

FJ. Det er i særlig grad kols som tradisjonelt sett har hatt størst oppmerksomhet hos LHL. I den seinere tiden har også astma hos barn fått mer oppmerksomhet. Dette gir mening da forskning har vist at alvorlig astma i ung alder er en sterkere predikator for utvikling av kols enn røyking.

IM. Det sies at det er vanskelig å spå, særlig om fremtiden. Hvordan klarer LHL å følge med og tilpasse sin virksomhet til den enhver tid gjeldende kunnskap og praksis?

FJ. Våre fagfolk har et nært samarbeid med de øvrige fagmiljøene i landet. Vi var helt i front med å gjøre angio/PCI i sin tid, og Feiringklinikken var de første som gjennomførte en TAVI-prosedyre i Norge for noen få år siden. LHLs fagfolk holder seg

LHL-sykehuset Gardermoen

LHL-Resepsjon (Foto: Agurtxane Concellon)

godt oppdatert på den internasjonale utvikling i sitt fag. Vi driver også forskning både innenfor hjerte og lunge. Kunnskapsformidling er en del av LHLs virksomhet.

IM. Medisinsk utstyr er dyrt og må vedlikeholdes og fornyes. Er det mulig for LHL å håndtere de store utgiftene dere har?

FJ. Det er svært krevende. LHL jobber tradisjonelt kun på noen få områder, og vi er derfor ekstra utsatt for svingninger i priser og volum. Med de tunge investeringene som kreves i både lokaler og medisinsk-teknisk utstyr, er endringer i rammebetingelsen utfordrende. Da vi mistet den åpne hjertekirurgien ved vårt nye sykehus på Gardermoen, førte det til at vi ikke lenger hadde behov for intensivkapasitet. Nå har vi landets fineste og nyeste intensivavdeling stående tom. Det er et stort paradoks.

IM. Hvordan er personellbehovet og rekrutteringen av kompetent fagpersonell?

FJ. LHL har alltid hatt sterk rekrutteringskraft, og det er sjelden vi har problemer med å rekruttere høyt faglig kompetent personell.

IM. Er det mer kostbart å bli behandlet på en av LHL's klinikker enn i offentlige sykehus? Og hva med ventetiden for f.eks. stenting, ablasjon og bypass-behandlinger kortere hos LHL?

FJ. For angio/PCI og ablasjoner har LHL offentlige avtaler, og det koster derfor ikke noe mer hos LHL enn det gjør ved offentlige sykehus. Åpen hjertekirurgi gjør vi ikke lengere ved LHL. Den siste åpne hjertekirurgiske operasjonen ble foretatt høsten 2018. Deretter overtok OUS disse prosedyrene. Det offentlige har gjennom flere år ment at med det fallende volumet på disse prosedyrene hadde de offentlige sykehusene behov for å beholde volumet.

IM. Hvordan er samarbeidet mellom LHL, sykehus, praktisende leger og annet helsepersonell?

FJ. Jeg opplever at LHL har et fornuftig og godt samarbeid med den øvrige helsetjenesten i Norge. Særlig gjelder dette i hovedstadsområdet hvor vi har regelmessige samarbeidsmøter med OUS.

IM. LHL har mange tusen medlemmer, det holdes en årlig generalforsamling, og det finnes et overordnet styre. Er det interne samarbeidet i LHL godt, og hvem bestemmer hvilke saker som skal på årsmøteagendaen?

FJ. LHL har ca 54 000 medlemmer fordelt på 250 lokallag i hele Norge. Medlemsorganisasjonen er oppbygd som et representativt medlemsdemokrati. Øverste organ er landsmøtet som holdes vært tredje år. På dette møtet behandles strategi og politiske programmer. Landsmøtet velger et sentralstyre, som er det styret jeg som generalsekretær (daglig leder) rapporterer til for all LHLs virksomhet. Det er generalsekretær i samarbeid med styreleder som fremmer forslag til agenda til sentralstyret. Til landsmøtet er det sentralstyret som foreslår agenda.

IM. Har LHL virksomhet utenfor Norge?

FJ. Vi har et samarbeid med andre pasientorganisasjoner i Norden som jobber for hjerte- og lungesyke. LHL har også opprettet en stiftelse som heter LHL Internasjonal som arbeider med tuberkulosebekjempelse mange steder i verden.

IM. I Bergen ble det for en tid tilbake opprettet et nytt senter på Nesttun. Tidligere var virksomheten lokalisert til Krokeide i Fana. Har det nye senteret blitt som forventet og hvilke nye funksjoner er kommet til?

FJ. Vi har slitt lenge med økonomien på senteret på Nesttun, men den siste tiden har det gått bedre. På Krokeide drev vi kun med hjerterehabilitering (ved siden av den private yrkesskolen) På Nesttun driver vi i tillegg en poliklinikk som tilbyr kardiologi, ortopedi, nevrologi.

IM. Hvordan ser du for deg LHL's fremtid, hva blir de største utfordringene, kan man opprettholde dagens aktivitet med flere sykehus, opptreningssentre og lokallag?

FJ. Aktiviteten i LHLs medlemsorganisasjon er sterk og god, og den vil fortsette å utvikle seg positivt. Etter at vi flyttet inn på det nye sykehuset på Gardermoen, har vi hatt en tung tid økonomisk sett fordi vi mistet den åpne hjertekirurgien, og det tar tid å bygge opp alternativ aktivitet. Vi jobber med løsninger som jeg har

Snorklipping (Foto: LHL)

Foaje (Foto: Agurtxane Concellon)

stor tro på vil gjøre oss i stand til å komme gjennom på en fornuftig måte. I framtiden ser jeg for meg at LHL også vil gå inn på nye områder slik som eldreomsorg og sykehjem, der det vil være store behov i tiårene som ligger foran oss.

IM. Dersom noe av LHL's virksomhet vurderes avviklet, hva tror du det er minst bruk for i tiden fremover?

FJ. Jeg tror det er stort behov for de tjenestene LHL i dag yter. Samtidig har vi merket oss at både de faglige og politiske helsemyndighetene har gitt tydelig uttrykk for at ansvaret for rehabilitering av blant annet mennesker med hjerte- og lungesykdom skal tilligge kommunene. Jeg tror derfor at det etter hvert vil komme betydelig endringer på rehabiliteringsområdet.

IM. Det blir flere eldre pasienter som forventer at de får behandling som tidligere hadde en øvre aldersgrense. Tilbyr LHL behandling uansett alder?

FJ. LHL tilbyr behandling uten øvre aldergrense. Vi baserer oss på en medisinsk vurdering av den enkelte pasient.

IM. Det gjøres veldig mye frivillig innsats i regi av LHL i hele Norge. Kjenner du til alle lokallagene og LHL-programmene som finnes i landet, og får du tid til å besøke disse?

FJ. Jeg har besøkt mange av LHLs lokallag rundt i hele landet, og flere av dem flere ganger. Men jeg må innrømme at jeg har ikke besøkt riktig alle. Jeg tror likevel at jeg har truffet og kjenner mennesker fra alle lagene våre.

IM. LHL har et lotteri som sikkert betyr endel for inntektsgrunnlaget, og dessuten er det også kommet til en såkalt "Grasrotandel" via Norsk Tipping. Ellers er det vel mange som støtter LHL's virksomhet på andre måter. Hva bidrar Staten med, og er denne støtten i så fall avhengig av hvilke regjering man har?

FJ. LHL driver landets største organisasjonslotteri. Lotteriet er en veldig viktig inntektskilde for LHL. I tillegg har vi mange som gir LHL et fast pengebeløp regelmessig. Den vesentlige delen av medlemsorganisasjonens inntekter får vi gjennom våre innsamlingsaktiviteter, gaver og arv. Staten bidrar med en mindre, men like fullt viktig andel. Vi merker ikke noe forskjell på hvem det er som sitter med regjeringsmakten.

IM. På hvilke andre fagområder tilbyr foreningen i dag medisinsk behandling?

FJ. LHL har etterhvert beveget seg inn på andre områder enn hjerte og lunge. Vi har idag tilbud innen fysikalsk medisin, ØNH, hud, gyn, ortopedi, gastrokirurgi, endokrinkirurgi, søvn, allergi, nevrologi, generell kirurgi, plastikk, allmennlege, bedriftshelsetjeneste, urologi.

IM. Hvor lenge har du tenkt å bli i jobben som generalsekretær og i så fall, hva ser du som dine nærmeste utfordringer?

FJ. Jeg har tenkt å bli i jobben så lenge styret finner det formålstjenlig, og jeg opplever å kunne bidra på en fornuftig måte.

IM. Har du god hjelp i ditt daglige arbeid, og er samspillet med styret i LHL godt?

FJ. Jeg har mange fantastisk dyktige og entusiastiske medarbeidere. Samarbeidet med styret er upåklagelig.

IM. Hvordan er det med generalsekretærens personlige innsats, trener du, spiser sunt, holder vekten og hvordan har det vært med røyking?

FJ. De seinere årene har jeg vært ganske flink mht kost og holde meg litt i aktivitet. Jeg må dog innrømme at jeg angrer på at jeg røyket i yngre dager.

IM. Våre lesere vil sikkert finne det interessant å høre om du har andre gjøremål enn jobben. Hva liker du å bruke fritiden på, familie, musikk, sport, reiser osv?

FJ. Jeg er bestefar til to gutter på halvannet og tre år. I tillegg har jeg to hunder som krever oppmerksomhet og turer. Jeg er medlem i en liten vinklubb med nære venner. Vi møtes 4 – 6 ganger i året og reiser også på noen turer sammen.

IM. Da vil jeg til slutt takke deg på vegne av leserne av "Indremedisineren" for at du delte noen tanker om ditt arbeid. Vi ønsker deg lykke til med ditt viktige arbeid i tiden fremover. Tusen takk!

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[4]

- Til subkutan injeksjon 1 gang daglig, i lår, overarm eller abdominalvegg. Injeksjonsstedene skal varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi. Steady-state oppnås etter dosering i 2–3 dager
- Samme injeksjonstidspunkt anbefales, når som helst på dagen. Fleksibilitet ved behov, men minst 8 timer mellom hver injeksjon. Glemt dose tas så snart det oppdages, og deretter vanlig doseregime
- Hypoglykemi er en svært vanlig (≥1/10) bivirkning ved bruk av insulin, inkludert insulin degludec Reaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme, disse er vanligvis milde og forbigående, og forsvinner normalt ved fortsatt behandling
- Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng glukosekontroll i overgangsperioden og i de påfølgende ukene. Doser og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater, eller annen samtidig antidiabetisk behandling, må eventuelt justeres
- Det er ingen klinisk erfaring med bruk hos gravide eller under amming
- Tresiba i ferdigfylt penn finnes i to styrker (100 E/ml og 200 E/ml). Angi korrekt styrke på resepten. Tallet i doseringsvinduet angir antall enheter, ingen omregning nødvendig
- Kardiovaskulær sikkerhet bekreftet

	Kan benyttes uten dosejustering	Anbefales ikke
Alder	**Ungdom/barn fra 1 år** **Eldre (≥65 år)** Måling av glukose må intensiveres hos eldre, og insulindosen justeres individuelt	**Barn under 1 år** Ingen klinisk erfaring
Nyre-funksjon	**Kan brukes** Måling av glukose må intensiveres ved nedsatt nyrefunksjon, og insulindosen justeres individuelt	
Hjerte-svikt	Det er rapportert tilfeller av hjertesvikt når pioglitazon ble brukt i kombinasjon med insulin, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Hvis kombinasjonen benyttes skal pasienter observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Behandling med pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer.	
Lever-funksjon	**Kan brukes** Måling av glukose må intensiveres ved nedsatt leverfunksjon, og insulindosen justeres individuelt	

Referanser:

1. https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10ae06-1 (Lest 18.10.2019)
2. Tresiba® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 12.11.2018)
3. Tresiba® SPC avsnitt 4.1 (sist oppdatert 12.11.2018)
4. Tresiba® SPC, avsnitt 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 og 5.2 (sist oppdatert 12.11.2018)

Tresiba «Novo Nordisk»

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

T **INJEKSJONSVÆSKE, opplösning i sylinderampulle *100 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin degludec (rDNA) 100 enheter (E) tilsv. 3,66 mg, glyserol, metakresol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

T **INJEKSJONSVÆSKE, opplösning i ferdigfylt penn *100 enheter/ml og 200 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin degludec (rDNA) 100 enheter (E), resp. 200 enheter (E) tilsv. 3,66 mg, resp. 7,32 mg, glyserol, metakresol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

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

Dosering: Administreres 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag. Fleksibilitet i valg av administreringstidspunkt tillates når det ikke er mulig å administrere ved samme tidspunkt hver dag, men klinisk erfaring med dette mangler hos barn og ungdom. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. Doseres i overensstemmelse med pasientens individuelle behov. Optimalisering av glykemisk kontroll anbefales vha. dosejustering basert på fastende plasmaglukose. Dosejustering kan være nødvendig ved økt fysisk aktivitet, endret kosthold, eller annen samtidig sykdom. Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng blodglukosekontroll i overgangsperioden og de første påfølgende uker. Dose og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater, eller annen samtidig antidiabetisk behandling, må ev. justeres. Insulin degludec 1 enhet (E) tilsv. humaninsulin 1 internasjonal enhet (IE), insulin glargin (100 E/ml) 1 enhet (E) eller insulin detemir 1 enhet (E). ***Diabetes mellitus type 1:*** Skal kombineres med hurtigvirkende insulin for å dekke insulinbehovet ved måltider. Tas 1 gang daglig sammen med måltidsinsulin, etterfølgende individuelle dosejusteringer er påkrevd. Overgang fra andre insulinpreparater: En dosereduksjon på 20% av den tidligere dosen med basalinsulin eller den tidligere basalkomponenten i et kontinuerlig s.c. insulininfusjonsregime bør vurderes, etterfulgt av individuell dosejustering basert på glykemisk respons. ***Diabetes mellitus type 2:*** Kan administreres alene eller i enhver kombinasjon med orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister og bolusinsulin. Anbefalt daglig startdose er 10 enheter, etterfulgt av individuell dosejustering. Ved tillegg av insulin degludec til GLP-1-reseptoragonister er anbefalt startdose 10 enheter daglig etterfulgt av individuelle dosejusteringer. Ved tillegg av GLP-1-reseptoragonister til insulin degludec anbefales det å redusere dosen av insulin degludec med 20%, for å minimere risikoen for hypoglykemi. Dosen justeres deretter individuelt. Overgang fra andre insulinpreparater: For pasienter som behandles med basalinsulin 1 gang daglig, basalbolusbehandling, eller behandling med blandingsinsulin eller selvblandet insulin, kan overgangen fra basalinsulin til insulin degludec gjøres enhet for enhet basert på tidligere basalinsulindose, etterfulgt av individuelle dosejusteringer. En dosereduksjon på 20% av den tidligere dosen med basalinsulin bør vurderes ved overgang fra basalinsulin 2 ganger daglig og ved overgang fra insulin glargin (300 E/ml), etterfulgt av individuell dosejustering. ***Glemt dose:*** Glemt dose anbefales tatt så snart den oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseregime med 1 daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:* Måling av glukose må intensiveres, og insulindosen justeres individuelt. *Barn og ungdom <18 år:* Ingen klinisk erfaring med bruk av dette legemidlet til barn <1 år. Kan brukes av ungdom og barn fra 1 år. Ved endring av basalinsulin til Tresiba er det nødvendig å overveie individuell dosereduksjon av basal- og bolusinsulin for å minimere risikoen for hypoglykemi. *Eldre ≥65 år:* Måling av glukose må intensiveres, og insulindosen justeres individuelt. ***Tilberedning/håndtering:*** Oppløsning som ikke fremstår som klar og fargeløs skal ikke brukes. Skal ikke etterfylles, deles med andre eller blandes med andre legemidler. Skal ikke tilsettes infusjonsvæsker. Det skal alltid settes på en ny nål før hver bruk. Nåler skal ikke brukes om igjen: Gjenbruk av nåler øker risikoen for tette nåler, noe som kan føre til under- eller overdosering. Pasienten skal kaste nålen etter hver injeksjon. *FlexTouch ferdigfylt penn:* Med ferdigfylt penn 100 enheter/ml kan det administreres en dose fra 1-80 enheter pr. injeksjon, i trinn på 1 enhet. Med ferdigfylt penn 200 enheter/ml kan det administreres en dose fra 2-160 enheter pr. injeksjon, i trinn på 2 enheter. Dosetelleren viser antallet enheter uansett styrke, og det skal ikke foretas noen doseomregning ved overgang til ny styrke. For å unngå feildosering og potensiell overdosering skal det aldri brukes en sprøyte til å trekke legemidlet opp fra sylinderampullen som er i den ferdigfylte pennen. FlexTouch brukes sammen med NovoFine nåler med lengde opptil 8 mm. Se pakningsvedlegg. *Penfill sylinderampuller:* Brukes sammen med NovoFine nåler og insulininjeksjonssystemer fra Novo Nordisk. Se pakningsvedlegg. ***Administrering:*** Kun til s.c. injeksjon i låret, overarmen eller abdominalveggen. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi. Skal ikke administreres i.v., da dette kan gi alvorlig hypoglykemi. Skal ikke administreres i.m., da dette kan endre absorpsjonen. Skal ikke brukes i insulininfusjonspumper.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: *Hypoglykemi:* Utelatelse av et måltid, ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, eller for høy insulindose i forhold til insulinbehovet kan føre til hypoglykemi. Hos barn (spesielt ved basal-bolusregimer) er det viktig å tilpasse insulindoser med matinntak og fysisk aktivitet for å minimere risikoen for hypoglykemi. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen (f.eks. ved intensivert insulinbehandling), kan oppleve endring i vanlige varselsymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselsymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner og feber, øker vanligvis insulinbehovet. Samtidig sykdom i nyre, lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea, kan kreve doseendringer. Den forlengede effekten av insulin degludec kan forsinke restitusjon etter hypoglykemi. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og ved bilkjøring bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå dette. Det bør overveies om bilkjøring er tilrådelig for pasienter som har nedsatte eller manglende forvarsler på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. *Hyperglykemi:* Administrering av hurtigvirkende insulin anbefales ved alvorlig hyperglykemi. Utilstrekkelig dosering og/eller avbrytelse av behandlingen kan føre til hyperglykemi og potensielt til diabetisk ketoacidose. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner, kan føre til hyperglykemi og økt insulinbehov. Ved diabetes mellitus type 1 fører ubehandlet hyperglykemi etter hvert til diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. Skifte til insulin av annen type, annet merke eller fra annen tilvirker, må skje under medisinsk kontroll og kan kreve doseendring. *Kombinasjon med pioglitazon:* Tilfeller av hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis kombinasjonen vurderes, og pasienten skal observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. *Hvordan unngå feilmedisinering:* Insulinetiketten skal kontrolleres før hver injeksjon, for å unngå utilsiktet forveksling mellom de to styrkene av ferdigfylt penn, samt forveksling med andre insulinpreparater. Antall valgte enheter på pennens doseteller skal kontrolleres visuelt, og det kreves derfor at pasienter som skal injisere selv kan lese av dosetelleren. Blinde/svaksynte skal alltid få hjelp/assistanse fra annen person med godt syn, og som har fått opplæring i bruk av pennen. *Øyesykdom:* Intensivering av insulinbehandling med umiddelbar forbedret glykemisk kontroll kan være forbundet med forbigående forverring av diabetisk retinopati, mens langvarig forbedret glykemisk kontroll reduserer risikoen for progresjon av diabetisk retinopati. *Insulinantistoffer:* Administrering av insulin kan føre til dannelse av insulinantistoffer. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av slike insulinantistoffer kreve justering av insulindosen for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse.

Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. Oktreotid/lanreotid kan enten redusere eller øke insulinbehovet. Alkohol kan forsterke eller redusere insulinets hypoglykemiske effekt. Følgende kan redusere insulinbehovet: Orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister, MAO-hemmere, betablokkere, ACE-hemmere, salisylater, anabole steroider og sulfonamider. Følgende kan øke insulinbehovet: Orale antikonsepsjonsmidler, tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, veksthormon og danazol.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Ingen klinisk erfaring med bruk hos gravide. Dyrestudier har ikke vist forskjell mellom insulin degludec og humant insulin når det gjelder embryotoksisitet og teratogenisitet. Intensivert blodglukosekontroll og overvåkning anbefales generelt hos gravide med diabetes, og ved planlagt graviditet. Insulinbehovet minker vanligvis i 1. trimester og stiger deretter i 2. og 3. trimester. Etter fødselen går insulinbehovet vanligvis raskt tilbake til samme nivå som før graviditeten. *Amming:* Ingen klinisk erfaring. Hos rotter ble insulin degludec utskilt i melk; konsentrasjonen i melk var lavere enn i plasma. Ukjent om insulin degludec skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det forventes ingen metabolsk effekt på nyfødte/spedbarn som ammes. *Fertilitet:* Reproduksjonsstudier på dyr har ikke indikert negativ effekt på fertilitet.

Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi[1]. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet[2]. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Lipodystrofi[3]. Øvrige: Perifert ødem. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Immunsystemet: Overfølsomhet[4], urticaria. *Spesielle pasientgrupper:* Ingen indikasjon på forskjeller mht. frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger observert hos eldre, barn og ungdom (>1 år til <18 år) og hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon i forhold til den generelle populasjonen.

[1] Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall, og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller t.o.m. dødsfall.

[2] Inkludert hematom, smerte, blødning, erytem, knuter, hevelse, misfarging, kløe, varmefølelse samt klump på injeksjonsstedet. Vanligvis milde og forbigående, forsvinner normalt ved fortsatt behandling.

[3] Inkludert lipohypertrofi, lipoatrofi. Kontinuerlig variasjon av injeksjonsstedet innenfor det bestemte injeksjonsområdet kan bidra til å redusere risikoen.

[4] Manifestert ved hevelse i tunge og lepper, diaré, kvalme, tretthet, kløe.

Overdosering/Forgiftning: Hypoglykemi kan utvikles i sekvensielle faser. *Symptomer:* Varierer fra matthet, sult, svette og kramper til bevisstløshet (insulinsjokk). *Behandling:* Ved mild hypoglykemi gis glukose eller sukkerholdige produkter oralt. Det anbefales derfor at pasienten alltid har med seg glukoseholdige produkter. Ved alvorlig hypoglykemi, der pasienten er bevisstløs, injiseres glukose i.v. eller glukagon (0,5-1 mg) i.m. eller s.c. Glukose skal gis i.v. hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10-15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevisstheet, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insulin og analoger A10A på www.felleskatalogen.no.

Egenskaper: *Klassifisering:* Langtidsvirkende insulinanalog, fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. *Virkningsmekanisme:* Bindes spesifikt til humaninsulinreseptoren og gir samme farmakologiske effekt som humant insulin. Blodglukosenedsettende effekt skyldes at opptak av glukose lettes ved at insulinet bindes til reseptorer i muskel- og fettceller, samtidig som utskillelse av glukose fra lever hemmes. *Absorpsjon:* Etter s.c. injeksjon dannes oppløselige og stabile multiheksamerer som danner et insulindepot i det subkutane vevet. Insulin degludec monomerer spaltes gradvis av fra multiheksamerene og fører til en sakte og kontinuerlig tilførsel av insulin degludec inn i sirkulasjonen. I løpet av en 24-timers periode med behandling 1 gang daglig, er glukosenedsettende effekt jevnt fordelt gjennom første og andre 12-timers periode. Virkningstiden er >42 timer innenfor terapeutisk doseområde. Steady state-konsentrasjon i serum nås etter 2-3 dager ved daglig administrering. Doseproporsjonalitet ved total eksponering er observert etter s.c. administrering innenfor terapeutisk doseområde. Kravene til bioekvivalens er oppfylt for styrkene 100 enheter/ml og 200 enheter/ml. Sammenligning med komparator (se SPC for mer informasjon): Ved diabetes mellitus type 1 er det ved steady state vist 4 × lavere dag til dag variasjon i glukosenedsettende effekt, og betydelig antall færre alvorlige hypoglykemiske episoder. Ved diabetes mellitus type 1 og 2 er det vist betydelig antall færre nattlige hypoglykemiske episoder. Reduksjon i hypoglykemi oppnås ved lavere gjennomsnittlig fastende plasmaglukosenivå og likt HbA1C-resultat. *Proteinbinding:* >99%. *Halveringstid:* Ca. 25 timer, uavhengig av dose. *Metabolisme:* Metaboliseres på lignende måte som humant insulin. Alle metabolitter som dannes er inaktive.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Holdes borte fra kjøleelementet. Skal ikke fryses. Beskyttes mot lys. Frosset insulin skal ikke brukes. *Etter anbrudd eller medbrakt som reserve:* FlexTouch (ferdigfylt penn): Oppbevares ved høyst 30°C eller ved 2-8°C (i kjøleskap) i maks. 8 uker. La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys. Penfill (sylinderamp.): Legemidlet skal ikke oppbevares i kjøleskap. Oppbevares <30°C i maks. 8 uker beskyttet mot lys.

Pakninger og priser: ***Injeksjonsvæske, opplösning i sylinderampulle: 100 enheter/ml:*** 5 × 3 ml[1] (Penfill sylinderamp.) kr 597,50. ***Injeksjonsvæske, opplösning i ferdigfylt penn: 100 enheter/ml:*** 5 × 3 ml[1] (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 681,10. ***200 enheter/ml:*** 3 × 3 ml[1] (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 709,70.

Refusjon:

[1]A10A E06_1 Insulin degludec

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 1 diabetes mellitus

Refusjonskode:

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

Vilkår:

(180) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av: - hyppige eller alvorlige nattlige følinger som skyldes insulinbruken - store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodsukkerkontroll

(181) Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, barnesykdommer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet

(244) Refusjon ytes kun til pasienter som til tross for optimal behandling med to daglige doser middels langtidsvirkende NPH-insulin har vedvarende utfordringer med hypoglykemier.

Sist endret: 28.01.2019

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 12.11.2018

Pris per oktober 2019

NO19TSM00037 oktober 2019

Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo

Telefon: +47 22 18 50 51
www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

TRESIBA®
insulin degludec

TRESIBA®
insulin degludec

FORHÅNDSGODKJENT REFUSJON VED DIABETES TYPE 2[1]

Tresiba® kan nå skrives på blå resept ved diabetes type 2, også av allmennleger.
Se refusjonsvilkår nedenfor

1 GANG DAGLIG FOR ALLE[2]

Dosering inntil 160 enheter i hver injeksjon[2]

Overgang fra Insulatard®[2]

Insulatard® og annet basalinsulin **2** ganger daglig

Bytt til Tresiba® Reduser total daglig dose med **-20%**

Indikasjon:[3]

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

Refusjonskode:[1]

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

Vilkår:

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

NO19TSM00037 oktober 2019

Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo

Telefon: +47 22 18 50 51
www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

TRESIBA®
insulin degludec

Invester for framtida

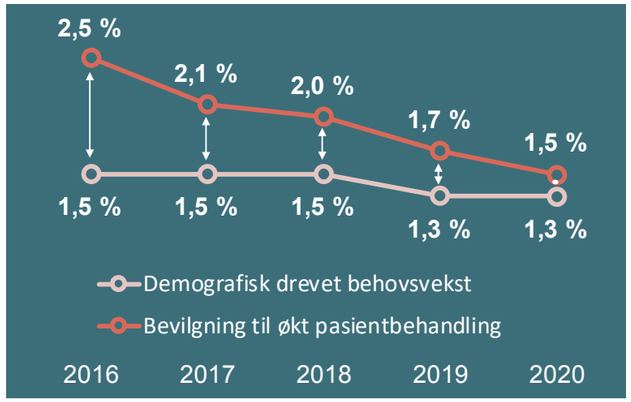
Min ledersnor som president er å kjempe for en sterk offentlig helsetjeneste. Legeforeningen har vært en pådriver for en nasjonal sykehusplan som skal gi mer avklart styring for fremtiden. Den kommende Nasjonal helse- og sykehusplan er myndighetens verktøy for å stake ut kursen. Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) legger fram planen omtrent når dette nummer av Indremedisineren trykkes. Under følger en kortversjon av hva Legeforeningen har spilt inn.

Marit Hermansen, president i Den norske legeforening

Marit Hermansen

Det er et tydelig mønster at sykehusene og spesialisthelsetjenesten har fått relativt mindre til disposisjon de siste årene, målt opp mot demografiske behov. Figur 1 gir et bilde av behov og bevilgninger til spesialisthelsetjenesten i statsbudsjettet de siste årene. Den rosa linjen illustrerer hva HOD forventer vil være behovsveksten for helsetjenester framover. På tross av økt andel eldre har HOD nedjustert anslaget fra 1,5 % til 1,3 %. Den røde linjen viser bevilgningene fra staten til sykehusene. Differansen mellom disse linjene er spesialisthelsetjenestens handlingsrom. Ressursene som skal brukes til å utvikle helsetjenesten, har blitt mindre og mindre. Handlingsrommet til å betale avdrag, lån og foreta nye investeringer, var trangt allerede i 2016.

I virkeligheten viser statsbudsjettet at den kommende Nasjonal helse- og sykehusplan er en spareplan.



Det er i dag en uro blant legene. Mange opplever å ikke få gjort det de egentlig skal, og vi henger etter med mye gammelt utstyr som bør fornyes. Det mener Legeforeningen kommende Nasjonal helse- og sykehusplan må gjøre noe med. Vi trenger en satsingsplan, ikke en spareplan.

Invester i kompetanse

Har norske sykehus riktig kompetansesammensetning i dag, og hva gjør dette med legerollen? Vi får gjort mindre enn før, selv om legene jobber hardere og hardere. Legene gjør oppgaver andre gjorde tidligere. Dette kommer i tillegg til alle nye krav om dokumentasjon. Hva er best for pasienter og arbeidsmiljø ved en indremedisinsk avdeling i dag - å ansette en lege eller mer støttepersonell?

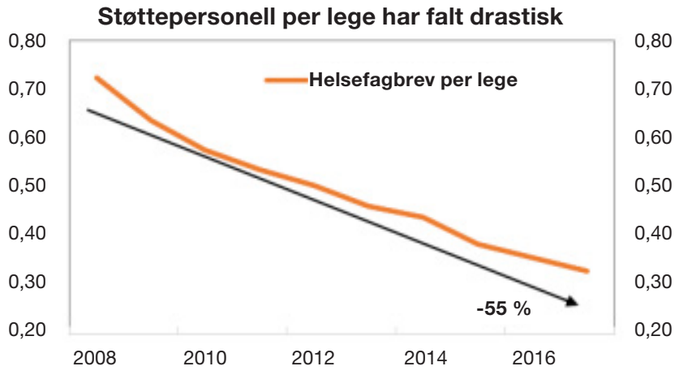
Andelen helsefagarbeidere, omsorgsarbeidere og hjelpepleiere sank med 55 % per lege i spesialisthelsetjenesten i perioden 2008-2017, etter tall fra Statistisk sentralbyrå. Legene har altså langt mindre personell-støtte rundt seg i dag, sammenliknet med tidligere. I samme periode har det vært et urovekkende fall i pasientbehandling per lege. En studie fra 2017[1] viser at legegruppens produktivitet falt med 6 % i perioden 2001 – 2013. Studien peker på legens tilgang på støttepersonell som forklaring. Legeforeningen ønsker mer støttepersonell tilbake til sykehusene.

Invester i samhandling

Sykehusene presses til å sende stadig sykere pasienter til kommunene. De regionale helseforetakene planlegger å overføre 10-15 % flere pasienter til kommunene enn i dag, fram mot 2035.

De som blir 80 år i 2035 er allerede født – det blir flere eldre, og de trenger indremedisin. I dag ser både kommunene og sykehusene på hverandre for en løsning. Legeforeningen mener samhandling må diskuteres tydeligere; på en egen nasjonal arena hvor sykehusene, HOD, KS og Legeforeningen møtes.

I statsbudsjettet presenteres "nøytrale finansieringsordninger" – som innebærer at spesialisthelsetjenester finansieres uavhengig av om annet personell enn leger utfører tjenester, om behandlinger skjer på andre steder enn på sykehus og uavhengig av hvilken type teknologi en tar i bruk. Kanskje er det sykehusene som vil organisere og utføre noen kommunale tjenester i framtiden?



Figur: Årsverk av helsefagarbeidere, omsorgsarbeidere og hjelpepleiere samlet per legeårsverk. Kilde: Statistisk sentralbyrå

Utviklingen skaper behov for løsninger lokalt mellom sykehus og kommune. Statsministeren lanserte nylig Helsefellesskap. Helsefellesskap er et "partnerskap" hvor ledelse og helsepersonell både på sykehus og kommune møtes, på ulike nivåer. Helsefellesskapene skal fatte beslutninger basert på konsensus, men disse beslutningene er bindene for sykehuset og kommunene i opptaksområdet. Fra myndighetenes side er intensjonen at dette skal styrke samarbeidet mellom forvaltningsnivåene.

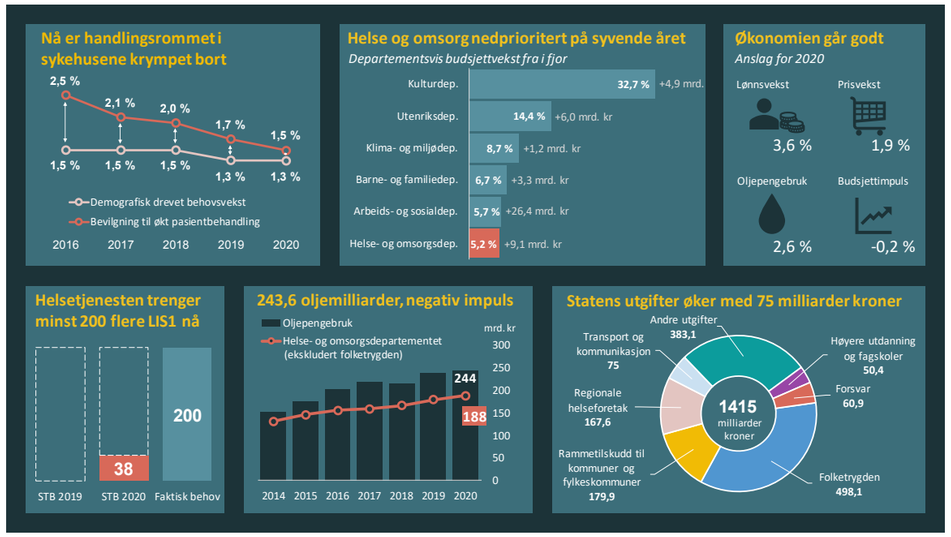
Slik Legeforeningen nå forstår signalene fra myndighetene, før Nasjonal helse- og sykehusplan er lagt fram, ønsker regjeringen nye finansielle og organisatoriske virkemidler for å ta i bruk ny teknologi og tilby helsetjenester på nye måter. Intensjonen til regjeringens tiltak ser ut til å være å understøtte ildsjeler til å sette i gang nye prosjekter, men også permanent drifte nye måter å gjøre helsetjenester på. Det er fortsatt uklart hvilke effekter tiltak som helsefellesskap og nøytrale finansieringsordninger vil ha i praksis. Legeforeningen mener fornyelse må komme nedenfra. Dette kan være et viktig skritt i riktig retning, men det knytter seg usikkerhet til rekkevidden av helsefellesskapene.

Omstilling krever investering

Myndighetene lover endring i helsetjenesten, men ikke god stemning. På tross av myndighetenes iver for at leger skal arbeide på nye måter, er det fremdeles store etterslep på vedlikehold av sykehusbygg og medisinskteknisk utstyr. Det følger ingen ressurser til omstillingen. Skal Norge møte helseframtida på en bærekraftig måte, må vi investere i helse. Og vi har dårlig tid.

Referanser

1 Johannessen, Karl Arne, Sverre AC Kittelsen, and Terje P. Hagen. "Assessing physician productivity following Norwegian hospital reform: A panel and data envelopment analysis." Social Science & Medicine 175 (2017): 117-126.



Foreningsnytt

18th European Congress of Internal Medicine

European Federation of Internal Medicine (EFIM arrangerte i år sin årlige kongress i Portugal. Organisasjonskomiteen hadde snekret sammen en innbydende seminarrekke over tre flotte augustdager i Lisboa.

Rune Eilertsen, LIS i hjertesykdommer, UNN Tromsø og Stephen Hewitt, redaksjonen

Med forventning dro vi til EFIM-kongressen (ECIM). Vi ble møtt på portugisisk vis fra med vennlighet og varme og kom oss til rette med registrering og saksdokumenter. Det var spennende og interessant program.

Det ble innledningsvis avholdt ulike precourses. Overlege Monica Bivol fra AHUS holdt innlegg i et heldagskurs innen Quality of Care, Patient Safety and Doctor-Patient Communication. Andre kurs var innen akuttdiagnostikk med ultralyd, hands-on kurs i NIV-behandling, antiotikavurderinger i klinikken og vurdering av fedme og behandling. Innen fedme ble de mange indremedisinske sykdommene vektlagt, som er knyttet til fedmen. Mange av av disse pasientene har svært dårlig livskvalitet, og ofte foreligger misbruk eller annen psykisk/fysisk vold i sykehistoriene. Vi fikk også presentasjon av fedmekirurgi og nyere medikamentelle behandlingsprinsipper.

For EFIM delegatene ble avholdt General Assembly, som er organisasjonens råd, på linje med de mange landsråd vi kjenner her hjemme. Arbeidet og økonomien er styrket, og organisasjonen er blitt mindre sårbar for svingninger, da ulike kongressteder lett har påvirket økonomien fra år til år. Det ble ellers besluttet å flytte kongressen til våren i fremtiden, for å unngå å kollidere eller komme for tett på andre viktige kongresser. European Journal of Internal Medicine og European School of Internal Medicine (ESIM, altså sommer- og vinterskolene) beskrives som organisasjonens flaggskip. Tidsskriftet opplever økende impact factor (nå 3,3). Ellers er verdt å merke seg at Sverige med Lappland vant avstemningen om å få arrangere vinter-ESIM de neste 3 år etter en strålende presentasjon.

De første to dagene ble også arrangert ulike workshops innen områder som ultralyd i indremedisin, Choosing Wisely (Kloke valg), og kvalitetssikring og pasientsikkerhet. Fra Norge deltok Odd Helge Gilja, Knut Lundin, Stephen Hewitt og Monica Bivol i disse gruppene. Bruken av ultralyd utvikles på breddebasis innen indremedisinen i de fleste europeiske land. EFIM erkjenner at overbehandling og overdiagnostikk forekommer og ser behov å slutte seg til Choosing wisely-kampanjen internasjonalt, og vil tilstrebe å definere «Top 5» områder og implementere tiltak.

Faginnleggene ble holdt av erfarne og ledende talere, som presenterte gode updates på en rekke fagfronter. Det var flere parallellsesjoner og delvis vanskelig å velge hvilken. Spennvidden var stor fra obesity management, kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon, hjertesvikt, diabetes mellitus, hjerneslag, immunterapi innen kreftbehandling, autoimmune- og autoinflammatoriske lidelser. For de fremtidsrettede var det innlegg om the impact of artificial intelligence on the future of healthcare og the impact of environmental changes on health. For yngre indremedisinere var det flere flotte lunchinnlegg i Young Internists Corner.

Oppmøtet på kongressen var god, naturlig nok med en overvekt av sydeuropeiske deltagere. Lokalene for passelig oversiktlige for de totalt ca 2000 kongressdeltakerne. Vi var flere norske leger og indremedisinere til stede, og møtte gledelig også flere svenske og danske kolleger.

For norske yngre indremedisinere kom representasjonen i år fra Universitetssykehuset Nord-Norge Tromsø ved Lis-legene Maren Glomsrød og Rune Eilertsen. Faglig sett ble vi imponert over plenary sessions av jevnt over høy kvalitet. Et gjennomgående tema ved kongressen var rollen den generelle indremedisinen innehar i utredningen av pasienter i et subspesialisert helsevesen. En musikalsk parallell ble trukket til dirigenter i symfoniorkestre - the silent musician - som ikke behersker alle instrumentene selv, men har et ledende og koordinerende ansvar.

Reinhold Gans har hatt en sentral rolle innen indremedisinsk utdanning i Europa. Han påpekte i en sesjon om fremtidige helseutfordringer betydningen av et større pasientfokus. Helsevesenet kan kanskje håndtere 20% av faktorene som påvirker helsen, mens miljøfaktorer utgjør storparten. Han refererte til Osler, og viste til at den gode lege behandler sykdommen, mens den virkelig gode behandler pasienten med sin sykdom. Dette inkluderer multimorbiditet, som er den vanligste konstellasjon innen indremedisinske sykdommer. Gans tok avslutningsvis for seg utbrenthet hos leger, det har fått økt oppmerksomhet og kan delvis forklares av manglende tid til pasienter, undersøkelser og mange dårlig «validerte» arbeidsoppgaver.

Antonio Vaz Carneiro, som deltok på vårt høstmøte, så Choosing Wisely svært relevant i en slik sammenheng, der mange av fremtidens utfordringer blir å gå gjennom de mange anbefalinger, og ikke minst integrere disse for den enkelte pasienten.

Henrique Martins hevdet at mobile undersøkelsesmetoder og IT-løsninger kan hjelpe oss nærmere pasientene. Martins mente vi ellers måtte komme pasientene i møte med mer elektronisk kommunikasjon. Sannsynligvis må vi videre innse at digitalisert diagnostikk bare vil forbedres, og også forholde oss til det. Han hadde lite dårlige erfaringer med det. Han opplevde større problemer knyttet til pasienter som ikke fulgte råd.

Ut over det faglige og kongressmessige var Lisboa en tiltalende by å besøke i seg selv. Vi fikk kjenne på sommeren igjen med den varmebølgen som var. Det var vennlige og imøtekommende innbyggere, innbydende sjømat, trivelige bygater hvor San-Fransisco liknende trikkevogner var med å sette stemning i bybildet, et avslappet og mangfoldig café- og restaurantliv, og la oss kalle det effektive taxisjåfører. Kongressen var nok et fint avbrekk og høyedpunkt i den sedvanlige sykehushverdagen, hvorpå vi ikke annet kan enn varmt å anbefale flere norske kolleger å overvære den neste europeiske indremedisinske kongressen, som skal avholdes 17-21. mars 2021 i Malaga.

Kveldsstemning

Rune Eilertsen og Maren Glomsrød

En av sesjonene

Young internist corner

Bilde 1. Det nye resepsjonsområdet og poliklinikkbygget (K-fløya) binder det eldste sykehusbygget sammen med den 45 år eldre høyblokka, som ble bygd i den arkitektoniske stilen brutalismen.
Bilde 2. Som et ledd i utbyggingen har hovedinnganggen blitt flyttet fra nord til sør og det opprinnelige sykehuset fra 1927 har fått en hovedrolle i den opprustede bygningsmassen.
Bilde 3. Previsitt på lungeavdelingen. F.v. Avd.overlege Terje Tollåli, LIS3 Miriam Andreassen, LIS2 Stig Haugset Nymo og LIS1 Ingar Skogset.

Indremedisin på Nordlandssykehuset Bodø

Ida Tveter

Synnøve Gjelsten Mortensen

Eirik Hugaas Ofstad

I utkanten av Bodø sentrum ligger sykehuset. En ti år lang byggeprosess avsluttes i disse dager. Besøkende møter nå en moderne bygningsmasse med innbydende arkitektur, hvor blant annet den ærverdige steinfasaden fra 1927 er bygget inn i den nye lobbyen. Tar man glassheisen oppover i etasjene, kommer snart en spektakulær utsikt mot hav og fjell til syne. På de gode dagene kan man se Lofotveggen i horisonten.

Ida Tveter, LIS3 infeksjonsmedisin, Nordlandssykehuset Bodø.
Synnøve Gjelsten Mortensen, LIS3 akutt- og mottaksmedisin, Nordlandssykehuset Bodø.
Eirik Hugaas Ofstad, kst. avd.overlege i akuttmottak, Nordlandssykehuset Bodø.

Bodø er en by i rask utvikling. Det er ikke bare på sykehuset det bygges. Hvor man enn snur seg er det heisekraner og nybygg. For dem som vil nyte bylivet, dukker det stadig opp nye tilbud. Samtidig er det kort avstand til fantastisk nordnorsk natur med endeløse muligheter for friluftsliv.

Bodø sykehus er en del av Nordlandssykehuset sammen med sykehusene i Lofoten og Vesterålen som betjener ca. 134.000 mennesker. Det er lokalsykehus for ca. 80.000 innbyggere i Salten og regionsykehus for alle Nordlands ca. 210.000 innbyggere. Nordland er Norges mest langstrakte fylke. Fra sør til nord er det rundt 500 km, noe som betyr at avstanden til sykehuset kan være lang.

Medisinsk avdeling

Vår medisinske avdeling består av seksjonene hjerte-, lunge-, gastro-, nyre-, hematologi- og infeksjon, samt observasjonspost og overvåknings-avdeling. Pasientene er fordelt på 66 sengeplasser, samt observasjons-post (12 senger fra januar-19). 8 av disse er overvåkningssenger (OVA). En dialyseenhet med 17 behandlings-plasser er tilknyttet nyreseksjonen. Dagbehandlingen gjøres unna på medisinsk dagpost. Det er dessuten travel poliklinisk virksomhet tilknyttet alle spesialiteter hvor det i fjor ble gjennomført nesten 37.000 konsult-asjoner. Vi har egen poliklinikk for diabetes og sykelig overvekt.

Legegruppa består for tida av 30 overlegestillinger, 21 stillinger for leger i spesialisering og 12 LIS1.

Hos oss kan man i henhold til de nye reglene for spesialistutdanning spesialisere seg innen generell indre-medisin, akutt- og mottaksmedisin, gastroenterologi, lungemedisin og nefrologi, med kun kortere opphold (uker eller måneder) ved større syke-hus. Innen kardiologi, hematologi og infeksjonsmedisin må tid tilsvarende tidligere gruppe I-tjeneste påregnes ved universitetssykehus. Geriatri og endokrinologi er spesialiteter hvor spesialistutdanningen i Bodø er begrenset.

Etter mange år med bygningsarbeid, er poliklinikker, akuttmottak og hjerteavdeling på plass i nye lokaler. Resten av sengepostene følger etter like over jul. Det blir godt å komme over i moderne omgivelser, selv om vi også i Bodø har velbegrunnede

Bilde 4. Morgenskiftet i mottaket samles hver morgen i sofaen til brief.
Bilde 5. Ved Nordlandssykehuset tas de sykeste pasientene i mot av "Akutt mottaksteam". Her fra en av de månedlige fullskala simuleringene.
Bilde 6. Trangt om plassen på legenes arbeidsrom i akuttmottaket. Kirurger, ortopeder, nevrologer og medisinere må dele broderlig.
Bilde 7. Medisinsk avdeling ved Nordlandssykehuset samles i sin helhet fire dager i uken til morgenmøte og internundervisning. Her foreleser LIS2 Solvor Olaisen om urinsyregikt.

bekymringer rundt plassforhold og fremtidig sengeantall i nyoppusset bygningsmasse.

Nye satsninger

Akkurat som sykehusbygningene, er også den medisinske virksomheten i stadig forandring og oppgradering. De spesielle geografiske forholdene i vårt opptaksområde gjør at ny praksis ofte må tilpasses lokale forhold. Spesielt kan vi trekke fram satsningen i akuttmottaket og nært forestående etablering av PCI tilbud.

Siden april 2018 har vi hatt fire erfarne leger med fast arbeidssted i akuttmottaket på dagtid fem dager i uken. Alle er i spesialisering til å bli akutt- og mottaksmedisinere, to av dem er generelle indremedisinere fra tidligere, mens de to andre også sikter på dobbel generalistspesialitet. I Bodø kaller vi disse legenes rolle «lege-i-front».
Legenes oppgaver er å gjennomføre «team-triage» sammen med mot-takssykepleier, lede eller supervisere team-mottak av kritisk syke pasienter (unntatt traume, slag og hjertestans, hvor veletablerte sløyfer følges som tidligere), supervisere og være beslutningsstøtte for LIS-leger, bistå med relevante prosedyrer (for eksempel ultralyd) og bistå koordinator i å sikre god pasientflyt og pasientsikkerhet i akuttmottaket.
Det generelle inntrykk etter at ordningen ble innført, er at både pasienter, sykepleiere og leger på vakt er fornøyde med økt tilstedeværelse og økt kompetanse i mottaket. Som i de fleste akuttmottak hvor man har innført spesialistutdanning i akutt- og mottaksmedisin, er det en pågående prosess hvor det gjelder å skape gode systemer sammen, på tvers av spesialiteter og yrkesgrupper.

Fra januar 2020 får hjertepasienter i Nordland PCI tilbud lokalt. Tilbudet blir i første omgang tilgjengelig i kjernetiden fra klokken 8-16 på hverdager og skal drives etter en satellittmodell tilknyttet UNN, den første av sitt slag her til lands. To av våre unge kardiologi-LIS er i gang med opplæring i invasiv kardiologi ved andre sykehus, mens resten av staben forbereder seg på nye arbeidsoppgaver. Vi gleder oss til å komme i gang.

Utdanning og forskning

Nordlandssykehuset er tilknyttet Universitetet i Tromsø. Studenter fra 5. og 6. studieår fullfører studiet, inkludert avsluttende eksamen, hos oss. Dette er en del av den desen-traliserte Bodøpakken, som i år har 10 årsjubileum. Til sammen har 175 leger avlagt avsluttende eksamen i Bodø de siste ti år. Vi har til enhver tid 48 legestudenter. Deres interesserte deltakelse og gode spørsmål gir oss alle ekstra insitament til å holde oss faglig oppdatert.
Avdelingen har etter hvert også et aktivt forskningsmiljø. Blant annet har 8 av våre leger avlagt sin PhD og ytterligere 4 er i gang med sine grader i samarbeid med Universitet i Tromsø. Vi arrangerer også i år, for tiende år på rad, kurs i akuttmedisin for indremedisinere. Et kurs smidd over lesten på det velrenommerte Ullevål-kurset, men skreddersydd for vaktgående indremedisinske LIS på små og mellomstore sykehus, både i innhold og form med gruppearbeid og praktiske stasjoner.

Miljø og arbeidshverdag

Dagene som lege ved medisinsk avdeling er travle. Som på mange andre sykehus, er sengeplassene ofte overfylte og logistikken vanske-lig. Hos oss er det likevel godt å jobbe. Det er en god tone mellom kolleger. Her er det dyktige folk med runde albuer. Står man fast, er det lett å få hjelp fra mer erfarne kolleger og kolleger innenfor andre fagfelt. Miljøet er lite nok til at man vet hvem det er lurt å spørre. Det er lett å finne hverandre og lav terskel for å ta kontakt. Samtidig er sykehuset stort nok til at vi har dyktige folk på de fleste områder.

Oppslutningen om julebord og sommerfester, både fra den eldre og yngre garde, vitner om at vi ikke går lei av hverandre, selv etter å ha delt utallige mandagsmorgener. Det er nok ikke så mange andre arbeids-plasser av samme størrelse hvor slike arrangement av og til avholdes hjemme hos kolleger. Medisinsk avdeling ved Bodø sykehus er en arbeidsplass med et faglig sterkt og hyggelig miljø, til glede for våre pasienter og kolleger. Velkommen til oss!

Klexane®
enoksaparin

KLEXANE®

med automatisk sikkerhetssprøyte*

Skann denne QR-koden for å melde deg på Sanofis nyhetsbrev om kardiologi.

www.sanofi.no/no/contact-hcp

SANOFI

SANO.ENO.19.10.0296

*Automatisk sikkerhetssprøyte fås til Klexane 12000 IE/120 MG og Klexane 15000 IE/150 MG

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

Lever/galle: Kolestatisk leverskade. Muskel-skjelettsystemet: Osteoporose etter langtidsbruk (>3 måneder). Undersøkelser: Hyperkalemi. Se SPC for detaljer vedrørende ulik bivirkningsfrekvens innenfor ulike indikasjoner i kliniske studier. **Overdosering/Forgiftning:** Store doser enoksaparin i.v., s.c. eller ekstrakorporal kan gi blødninger. Effekten kan nøytraliseres med protaminsulfat som langsom i.v. injeksjon. 1 mg protaminsulfat nøytraliserer antikoagulasjonseffekten av 100 IU (1 mg) enoksaparin hvis enoksaparin er gitt <8 timer tidligere. Hvis enoksaparin er gitt >8 timer tidligere, eller ved behov for gjentatt dosering av protaminsulfat, gis 0,5 mg protaminsulfat pr. 100 IU (1 mg) enoksaparin. Dersom enoksaparin er gitt >12 timer tidligere, er injeksjon av protaminsulfat kanskje ikke nødvendig. Selv ved høye doser protamin, kan anti-Xa-aktiviteten aldri fullstendig nøytraliseres (maks. 60%). Ved short peroralt inntak av enoksaparin (aldri rapportert) forventes ingen komplikasjoner, pga. meget liten gastrointestinal absorpsjon. Se Giftinformasjonens anbefalinger for heparin B01A B01 på www.felleskatalogen.no.**Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares <25°C. Skal ikke fryses. *Hetteglass:* Oppbevares i maks. 28 dager ved 25°C etter anbrudd. **Pakninger og priser:** ***Injeksjonsvæske: 10 000 IU/ml (100 mg/ml):*** 10 × 0,2 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 2000 IU (20 mg)) kr 215,30. 50 × 0,2 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 2000 IU (20 mg)) kr 931,70. 10 × 0,4 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 4000 IU (40 mg)) kr 366,40. 50 × 0,4 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 4000 IU (40 mg)) kr 1687,20. 10 × 0,6 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 6000 IU (60 mg)) kr 481,90. 10 × 0,8 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 8000 IU (80 mg)) kr 567,80. 10 × 1 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 10 000 IU (100 mg)) kr 649,70. ***15 000 IU/ml (150 mg/ml):*** 10 × 0,8 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 12 000 IU (120 mg)) kr 963,70. 10 × 1 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 15 000 IU (150 mg)) kr 1083,60. ***Injeksjonsvæske, opplø sning i hetteglass (flerdose): 10 000 IU/ml (100 mg/ml):*** 3 ml[1] (hettegl., 30 000 IU (300 mg)) kr 279,10. **Refusjon:** [1] ***B01A B05_1 Enoksaparin*** *Refusjonsberettiget bruk:* Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi. Profylakse hos pasienter med kraftig øket risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga akutte medisinske tilstander som for eksempel hjertesvikt, respirasjonssvikt eller alvorlige infeksjoner. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk. *Refusjonskode:*

ICPC		*Vilkår nr*	*ICD*		*Vilkår nr*
-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136	-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136
-51	Organtransplantasjon	136	-90	Palliativ behandling i livets sluttfase	136
-90	Palliativ behandling i livets sluttfase	136	D68.8	Andre spesifiserte koagulasjonsforstyrrelser	-
B83	Koagulasjonsdefekt INA	136	D68.9	Uspesifisert koagulasjonsforstyrrelse	136
B83	Koagulasjonsdefekt spesifisert	-	I20.0	Ustabil angina	-
K74	Angina pectoris ustabil	-	I21	Akutt hjerteinfarkt	-
K75	Akutt hjerteinfarkt	-	I22	Påfølgende hjerteinfarkt	-
K93	Lungeemboli	-	I26	Lungeemboli	-
K94	Dyp venetrombose	-	I80	Flebitt og tromboflebitt	-
U28	Redusert funksjonsevne nyredialyse	-	I82	Annen emboli og trombose i vener	-
			Z94	Status etter transplantert organ og vev	136
			Z99.2	Avhengighet av nyredialyse	-

Vilkår: (136) Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

Sist endret: 31.10.2018 **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 26.10.2018

Klexane «sanofi-aventis»

C ***Lavmolekylært heparin. Fysiologisk antikoagulans.*** ATC-nr.: B01A B0
T **INJEKSJONSVÆSKE, opplø sning i fer digfylt sprøyte *10 000 IU/ml (100 mg/ml):*** *1 ml inneh.:* Enoksaparinnatrium 10 000 IU (100 mg) anti-Xa, sterilt vann til 1 ml. Uten konserveringsmiddel.
T **INJEKSJONSVÆSKE, opplø sning i ferdigfylt sprøyte *15 000 IU/ml (150 mg/ml):*** *1 ml inneh.:* Enoksaparinnatrium 15 000 IU (150 mg) anti-Xa, sterilt vann til 1 ml. Uten konserveringsmiddel.
T **INJEKSJONSVÆSKE, opplø sning i hetteglass (flerdose) *10 000 IU/ml (100 mg/ml):*** *1 ml inneh.:* Enoksaparinnatrium 10 000 IU (100 mg) anti-Xa, benzylalkohol 15 mg, sterilt vann til 1 ml. Med konserveringsmiddel.

Indikasjoner: ***Voksne:*** Profylakse mot venøs tromboembolisme (VTE) hos kirurgiske pasienter med moderat eller høy risiko, særlig ved ortopedisk eller generell kirurgi, inkl. kreftkirurgi. Profylakse mot VTE hos medisinske pasienter med akutt sykdom (f.eks. akutt hjertesvikt, respirasjonssvikt, alvorlige infeksjoner eller revmatisk sykdom) og redusert mobilitet som har økt risiko for VTE. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE), unntatt tilfeller av PE der det er sannsynlig at trombolytisk behandling eller kirurgi er påkrevd. Forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse. *Akutt koronarsykdom:* Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-segment elevasjon (NSTEMI), i kombinasjon med oral acetylsalisylsyre (ASA). Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI), inkl. pasienter som skal behandles medikamentelt eller med påfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI). **Dosering:** For å bedre sporbarheten til lavmolekylære hepariner (LMWH), som er biologiske legemidler, anbefales det at preparatnavn og batchnummer registreres i pasientjournalen. ***Profylakse mot VTE hos kirurgiske voksne pasienter med moderat til høy risiko:*** Ved moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose 2000 IU (20 mg) 1 gang daglig gitt s.c. Preoperativ initiering (2 timer før operasjon) med 2000 IU (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko. Ved moderat risiko bør behandling fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har særlig redusert mobilitet. Ved høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose 4000 IU (40 mg) 1 gang daglig gitt s.c. med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyrisikopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon ikke gis senere enn 12 timer før operasjon, og neste injeksjon 12 timer etter operasjon. Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker. Hos pasienter med høy risiko for VTE som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboprofylakse i opptil 4 uker. ***Profylakse mot VTE hos medisinske voksne pasienter:*** 4000 IU (40 mg) gitt s.c. 1 gang daglig. Behandlingsvarigheten er minst 6-14 dager uavhengig av pasientens tilstand. ***Behandling av DVT og PE hos voksne:*** Kan administreres enten som 1 daglig s.c. injeksjon à 150 IU/kg (1,5 mg/kg) eller som 2 daglige s.c. injeksjoner à 100 IU/kg (1 mg/kg). Regimet bør velges av legen basert på individuell vurdering, inkl. vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning. Doseringsregimet med 150 IU/kg (1,5 mg/kg) 1 gang daglig bør brukes til ukompliserte pasienter med lav risiko for ny VTE. Doseringsregimet med 100 IU/kg (1 mg/kg) 2 ganger daglig bør brukes hos alle andre pasienter, f.eks. pasienter med fedme, med symptomatisk PE, kreft, gjentakende VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet er 10 dager. Behandling med et oralt antikoagulantia startes når det er hensiktsmessig. ***Forebyggelse av trombedannelse under hemodialyse hos voksne:*** Anbefalt dose er 100 IU/kg (1 mg/kg). Ved høy risiko for blødning, kan dosen reduseres til 50 IU/kg (0,5 mg/kg) ved dobbel vaskulær adgang, eller 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ved enkel vaskulær adgang. Ved hemodialyse gis enoksaparin i den arterielle delen av dialyseenheten ved begynnelsen av dialysen. Effekten av denne dosen er normalt tilstrekkelig til 4 timers dialyse. Hvis fibrinringer sees, f.eks. hvis varigheten av dialysen er lenger enn normalt, kan man imidlertid gi ytterligere en dose på 50-100 IU/kg (0,5-1 mg/kg). Ingen data tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparin som profylakse eller behandling og ved hemodialyse. ***Akutt koronarsyndrom hos voksne; behandling av ustabil angina og NSTEMI og behandling av akutt STEMI:*** *Behandling av ustabil angina og NSTEMI:* Anbefalt dose er 100 IU/kg (1 mg/kg) hver 12. time gitt s.c. i kombinasjon med blodplatehemmende behandling i minst 2 dager og inntil klinisk stabilisering; vanligvis 2-8 dager. ASA er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjon, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter), og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid, uavhengig av behandlingsstrategi. *Behandling av akutt STEMI:* Anbefalt dosering er 3000 IU (30 mg) gitt som 1 enkelt i.v. bolusdose + 1 s.c. dose på 100 IU/kg (1 mg/kg), etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) administrert s.c. hver 12. time (maks. 10 000 IU (100 mg) for de 2 første s.c. dosene). Hensiktsmessig blodplatehemmende behandling som f. eks. oral ASA (75-325 mg 1 gang daglig) bør gis samtidig dersom det ikke er kontraindisert. Anbefalt behandlingsvarighet er enten 8 dager eller inntil utskriving fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer først. Ved samtidig administrering med trombolytika (fibrinspesifikk eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparin gis mellom 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytisk terapi er startet. *STEMI-pasienter med påfølgende PCI:* Hvis den siste s.c. enoksaparindosen ble gitt <8 timer før ballongen blåses opp, behøves ingen ekstra dose. Hvis den siste s.c. enoksaparindosen ble gitt >8 timer før ballongen blåses opp, bør en i.v. bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksaparin gis. For dosering hos eldre ≥75 år, se Spesielle pasientgrupper under. ***Bytte mellom enoksaparin og orale antikoagulantia:*** *Bytte mellom enoksaparin og vitamin K-antagonist (VKA):* Bytte fra enoksaparin til VKA: Da det tar en stund før VKA gir maks. effekt bør behandling med enoksaparin fortsette med konstant dose inntil INR er opprettholdt innenfor ønsket område i 2 påfølgende tester. Bytte fra VKA til enoksaparin: Behandling med VKA bør seponeres og 1. dose enoksaparin gis når INR er under det terapeutiske området. *Bytte mellom enoksaparin og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK):* Bytte fra enoksaparin til DOAK: Behandling med enoksaparin skal seponeres, og DOAK startes 0-2 timer før tidspunktet for når neste planlagte administrering av enoksaparin skulle blitt gitt. Bytte fra DOAK til enoksaparin: 1. dose enoksaparin skal gis når neste dose DOAK egentlig skulle vært gitt. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Begrensede data, forsiktighet skal utvises pga. økt blødningsrisiko. Dosejustering basert på måling av anti-Xa-nivåer er upålitelig ved levercirrhose og anbefales ikke. *Nedsatt nyrefunksjon:* Dosejustering ikke anbefalt ved moderat (Cl_{CR} 30-50 ml/minutt) og lett (Cl_{CR} 50-80 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Bruk er ikke anbefalt ved Cl_{CR} <15 ml/minutt, bortsett fra som tromboseprofylakse i ekstrakorporal sirkulasjon ved hemodialyse. Ved Cl_{CR} 15-30 ml/minutt reduseres dosen etter følgende tabell (de anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse):

Indikasjon	Doseringsregime
Profylakse mot VTE	2000 IU (20 mg) s.c. 1 gang daglig
Behandling av DVT og PE	100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. 1 gang daglig
Behandling av ustabil angina og NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. 1 gang daglig
Behandling av akutt STEMI (pasienter <75 år)	1 × 3000 IU (30 mg) i.v. bolusdose + 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. og deretter 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. hver 24. time.
Behandling av akutt STEMI (pasienter >75 år)	Ingen initial i.v. bolus, 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. og deretter 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. hver 24. time.

Det foreligger ikke anbefaling om dosejustering ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, men nøye klinisk overvåkning tilrådes. *Barn og ungdom:* Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Hetteglasset inneholder benzylalkohol og skal ikke brukes hos nyfødte eller for tidlig fødte barn. *Eldre:* Ikke nødvendig med dosejustering hos eldre ved andre indikasjoner enn STEMI, med mindre nyrefunksjonen er nedsatt. Ved akutt STEMI hos eldre ≥75 år skal ikke en initial i.v. bolusdose gis. Dosering innledes med 75 IU/kg (0,75 mg/kg) s.c. hver 12. time (maks. 7500 IU (75 mg) kun for hver av de 2 første s.c. dosene, etterfulgt av 75 IU/kg (0,75 mg/kg) s.c. for påfølgende doser). Økt blødningsrisiko er sett ved terapeutiske doser hos eldre ≥80 år. Nøye klinisk overvåkning er anbefalt, særlig for de som er ≥80 år. Dosereduksjon kan vurderes hos eldre >75 år som behandles for STEMI. *Vekt:* Kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg) vil ved profylaktiske doser (ikke vektjusterte) ha økt risiko for blødning ved enoksaparinbehandling. Nøye klinisk overvåkning anbefales. ***Tilberedning/Håndtering:*** Kun klar, fargeløs til gulaktig opplø sning skal anvendes. *Ferdigfylt sprøyte:* Klar til bruk, til s.c. injeksjon. Hver sprøyte er kun til engangsbruk. Luftboblen i sprøyten skal ikke fjernes før injeksjon/bruk, da dette kan føre til tap av legemidlet. Når legemiddelmengden som skal injiseres må justeres basert på pasientens kroppsvekt, skal overskytende volum fjernes fra den graderte sprøyten før injeksjon. Vær oppmerksom på at det i enkelte tilfeller ikke er mulig å oppnå en eksakt dose pga. graderingen på sprøytene, og i slike tilfeller skal dosen rundes opp til nærmeste gradering. Skal ikke blandes med andre legemidler. *Hetteglass (flerdose):* Til i.v. (bolus) injeksjon og kun ved indikasjonen akutt STEMI, straks etterfulgt av en s.c. injeksjon. Både hetteglass og ferdigfylt sprøyte kan gis som i.v. injeksjon. Administreres da via en i.v. tilgang, se Administrering. Kan administreres sammen med fysiologisk saltvann (0,9%) eller med 5% glukoseopplø sning. Skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding med andre legemidler skal den i.v. tilgangen som er valgt skylles med en tilstrekkelig mengde fysiologisk saltvann (0,9%) eller 5% glukoseopplø sning før og etter i.v. bolus administrering. Bruk av en tuberkulinsprøyte eller tilsvarende anbefales for å sikre opptrekking av nøyaktig legemiddelvolum. ***Administrering:*** Gis som dyp s.c. injeksjon ved forebyggelse av VTE etter kirurgi, ved behandling av DVT og PE og ved behandling av ustabil angina og NSTEMI. Ved akutt STEMI innledes behandling med 1 i.v. bolusdose straks etterfulgt av s.c. injeksjon. Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse gis enoksaparin i den arterielle delen av dialyseenheten. Enoksaparin skal ikke gis i.m. *Ferdigfylt sprøyte:* Administreres ved dyp s.c. injeksjon og bør fortrinnsvis gjøres når pasienten ligger. Hele lengden av nålen skal stikkes vertikalt inn i hudfolden som holdes forsiktig mellom tommel og pekefinger. Hudfolden skal ikke slippes før injeksjonen er helt ferdig. Ikke gni på injeksjonsstedet etter administrering. Injeksjonsstedet bør byttes på mellom høyre og venstre side av anterolaterale eller posterolaterale av mageregionen/abdomen. Se for øvrig pakningsvedlegget for nærmere bruksanvisning. *Hetteglass:* I.v. (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI): Initieres med en i.v. bolus injeksjon, straks etterfulgt av en s.c. injeksjon. Både hetteglass og ferdigfylt sprøyte kan gis som i.v. injeksjon. Ved bruk av gradert ferdigfylt sprøyte til den innledende bolusdosen på 3000 IU (30 mg) fjernes overskytende volum slik at sprøyten kun inneholder 3000 IU (30 mg). Deretter kan dosen injiseres rett i i.v.-slangen. For pasienter som behandles med PCI, administreres en ytterligere bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) dersom siste s.c. administrering ble gitt >8 timer før oppblåsing av ballongen. For å sikre nøyaktigheten til det lille volumet som skal injiseres anbefales det å fortynne legemidlet til 300 IU/ml (3 mg/ml), se SPC for bruksanvisning. *Hemodialyse; injeksjon i arteriell del:* Ved hemodialyse gis enoksaparin via den arterielle delen av dialyseenheten for å forhindre trombedannelse i enheten. *Administrering under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon:* Se SPC for prosedyre ved profylaktiske doser og ved doser brukt til behandling. Risiko for spinale/epidurale hematomer, se Forsiktighetsregler. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for enoksaparin, heparin og heparinderivater, inkl. andre lavmolekylære hepariner. Immunmediert heparinindusert trombocytopeni (HIT) i løpet av de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer. Aktiv klinisk signifikant blødning og sykdommer med høy blødningsrisiko, inkl. nylig hjerneblødning, gastrointestinale sår, tilstedeværelse av maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig kirurgi i hjerne, ryggmarg eller øyet, kjente eller mistenkte øsofageale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinale eller intracerebrale vaskulære misdannelser. Spinal-/epiduralanestesi eller lokoregional anestesi når enoksaparin er brukt terapeutisk i løpet av de foregående 24 timene. *Hetteglass:* Hypersensitivitet for benzylalkohol. Hetteglassene skal ikke brukes til nyfødte eller for tidlig fødte barn. **Forsiktighetsregler:** *Generelt:* Enoksaparin og andre lavmolekylære hepariner (LMWH) kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet) pga. forskjellig fremstillingsprosess, molekylvekt, enheter, dosering, klinisk effekt og sikkerhet som medfører ulikheter i farmakokinetikk og biologisk aktivitet, f.eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjon. Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye. *Historie med heparinindusert trombocytopeni (HIT) (>100 dager siden):* Antistoffer kan være tilstede i sirkulasjonen i flere år. Enoksaparin brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med HIT med eller uten trombose i anamnesen. Bruk i slike tilfeller må kun tas etter en nøye nytte-/risikoanalyse og etter at alternative behandlinger med ikke-hepariner er vurdert. *Monitorering av blodplater:* Risiko for antistoffmediert HIT kan vedvare i flere år, og er også tilstede med LMWH. Slik trombocytopeni oppstår vanligvis mellom 5. og 21. dag etter behandlingsstart. Det er derfor anbefalt å måle antall trombocytter før og jevnlig under behandlingen. Ved fall i platetallet på 30-50% av initial verdi, må behandlingen umiddelbart avbrytes og pasienten settes på annen ikke-heparin antikoagulansbehandling. *Blødning:* Ved blødning må årsaken undersøkes og behandling iverksettes. Forsiktighet utvises ved tilstander som øker blødningsfaren, som f.eks. ved svekket hemostase, tidligere magesår, nylig iskemisk slag, alvorlig arteriell hypertensjon, nylig diabetes retinopati, nevrokirurgi eller øyeoperasjoner, eller samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen. *Laboratorietester:* Doser brukt ved profylakse mot venetrombose påvirker ikke enoksaparin blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke. Ved høyere doser kan aPTT og ACT øke. Denne økningen er ikke lineært korrelert med økning av enoksaparins antitrombotiske aktivitet og derfor uegnet til å måle enoksaparinaktivitet. *Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon:* Skal ikke utføres i løpet av de første 24 timene etter administrering av terapeutiske doser enoksaparin. Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralyse ved samtidig bruk av enoksaparin og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Risikoen antas å være høyere ved bruk av daglige doser >4000 IU (40 mg), ved postoperativt inneliggende epiduralkateter eller ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen (f.eks. NSAID), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunksjon, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinalmisdannelser. For å redusere potensiell blødningsrisiko må plassering og fjerning av kateter utføres når antikoagulant effekt av enoksaparin er lav, dvs. minst 12 timer etter administrering av lavere doser og minst 24 timer etter høyere doser. Ved Cl_{CR} 15-30 ml/minutt bør det vurderes å doble utsettelsestiden. Etter fjerning av kateter bør minst 4 timers utsettelse av neste enoksaparindose vurderes. Beslutter man å gi antikoagulasjon sammen med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunksjon, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage ev. symptomer på nevrologisk svikt, som ryggsmerter, nummenhet eller svakhet i ben, dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen av symptomene nevnt over skulle forekomme. Mistenkes spinalt hematom, kreves rask diagnose og behandling inkl. spinal dekompresjon som må igangsettes omgående. *Hudnekrose/kutan vaskulitt:* Hudnekrose og kutan vaskulitt er rapportert med LMWH og skal føre til øyeblikkelig seponering av behandlingen. *Perkutan koronar revaskularisering:* For å redusere risiko for blødning etter vaskulære inngrep ved behandling av ustabil angina, NSTEMI og akutt STEMI, må de anbefalte tidsintervallene mellom hver enoksaparindose følges nøye. Det er viktig å oppnå hemostase ved innstikkstedet etter PCI. I de tilfeller en lukkemekanisme brukes kan innføringshylsen fjernes med en gang. Hvis manuell kompresjonsmetode brukes skal innføringshylsen fjernes 6 timer etter siste i.v./s.c. enoksaparindose. Hvis enoksaparinbehandlingen fortsetter skal neste dose ikke gis før 6-8 timer etter at innføringshylsen er fjernet. Prosedyrestedet skal observeres for å konne oppdage tegn til blødninger eller hematomdannelse. *Akutt infeksiøs endokarditt:* Bruk av heparin ved akutt infeksiøs endokarditt er ikke anbefalt pga. risiko for cerebral blødning. En grundig nytte/risikovurdering må tas hvis bruk anses som absolutt nødvendig. *Kunstige hjerteklaffer:* Begrenset data. Brukes med forsiktighet som profylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Gravide med kunstig hjerteklaff, se Graviditet, amming og fertilitet. *Eldre, nedsatt leverfunksjon eller lav vekt:* Se Dosering. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved nedsatt nyrefunksjon er eksponeringen for enoksaparin økt, noe som øker risikoen for blødning. Nøye klinisk overvåkning anbefales, og biologisk monitorering ved måling av anti-Xa-aktivitet kan vurderes. Se Dosering. *Pasienter med fedme:* Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser ved fedme (BMI >30 kg/m^2) er ikke klarlagt. Det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme. *Hyperkalemi:* Hepariner kan undertrykke utskillelsen av aldosteron fra binyrene og føre til hyperkalemi. Plasmakalium bør kontrolleres regelmessig, særlig ved diabetes mellitus, kronisk nyresvikt, allerede eksisterende metabolsk acidose og pasienter som tar legemidler kjent for å øke kalium. *Hjelpestoff:* Hetteglassene inneholder benzylalkohol (konserveringsmiddel), og skal ikke benyttes hos nyfødte eller for tidlig fødte barn pga. fare for «gasping syndrome». Benzylalkohol kan også gi forgiftninger og anafylaktoide reaksjoner hos spedbarn og barn ≤3 år. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. *Ikke-anbefalte kombinasjoner:* Det anbefales at behandling med midler som påvirker hemostasen seponeres før enoksaparinbehandling startes, om ikke bruken er strengt nødvendig. Slike midler er: Systemiske salisylater, ASA, NSAID, andre trombolytika (f.eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenekteplase, urokinase) og antikoagulantia. Dersom samtidig bruk er nødvendig skal enoksaparin brukes med nøye klinisk overvåkning og laboratorietester når relevant. *Kombinasjoner som brukes med forsiktighet:* Blodplateaggregasjonshemmere inkl. ASA i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopidogrel, tiklopidin og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsykdom (pga. blødningsrisiko), dekstran 40 og systemiske glukokortikoider. Legemidler som øker kaliumnivået i serum kan gis samtidig under nøye klinisk overvåkning og relevante laboratorietester. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen holdepunkter for at enoksaparin passerer placentabarrieren i 2. og 3. trimester. Data fra 1. trimester mangler. Dyrestudier indikerer ikke reproduksjonstoksiske effekter. Preparatet bør kun brukes under graviditet dersom strengt nødvendig. Ingen økt risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose ved bruk, men gravide bør følges nøye opp mht. tegn på blødning eller overdreven antikoagulasjon og skal bli informert om risikoen for blødning. Ferdigfylt sprøyte anbefales ved bruk da hetteglasset inneholder benzylalkohol som krysser placenta. Dersom epiduralanestesi er planlagt anbefales det å avslutte behandlingen med enoksaparin på forhånd. Gravide med kunstig hjerteklaff kan ha en forhøyet risiko for tromboembolisme og bruk anbefales ikke. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent, men oral absorpsjon er lite sannsynlig. Kan brukes under amming. *Fertilitet:* Ingen humane data foreligger. Dyrestudier viste ingen påvirkning på fertilitet. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Lever/galle: Forhøyede leverenzymer (i hovedsak transaminaser; >3 × ULN). *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Blødninger (hematom, ekkymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning), hemoragisk anemi, trombocytopeni, trombocytose (blodplater >400 g/liter). Hud: Urticaria, pruritus, erytem. Immunsystemet: Allergiske reaksjoner. Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet: Hematom, smerter, eller annen reaksjon som lokalt ødem, blødning, hypersensitivitet, inflammasjon, kuler, smerter, reaksjoner. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Bulløs dermatitt. Lever/galle: Hepatocellulær leverskade. Øvrige: Lokal irritasjon, hudnekrose ved injeksjonsstedet. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Eosinofili, hemoragisk anemi, immunoallergisk trombocytopeni med trombose; i enkelte tilfeller ytterligere komplisert av organinfarkt eller iskemi i ekstremitetene. Hjerte/kar: Tilfeller av spinale/epidurale hematom (disse reaksjonene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inkl. langvarig eller permanent lammelse). Hud: Alopesi, kutan vaskulitt, hudnekrose som vanligvis oppstår ved injeksjonsstedet (forut for slike reaksjoner opptrer ofte purpura eller infiltrerende og smertefulle erytematøse utslett), kuler på injeksjonsstedet (inflammatoriske infiltrater som ikke var cyster med innkapslet enoksaparin; disse forsvinner etter få dager og avbrudd er unødvendig). Immunsystemet: Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkl. sjokk.

Geriatrisk høstmøte 2019

På en ellers grå dag, ble Geriatrisk Høstmøte en vitamininnsprøytning. Møtet, som ble holdt på Thon Conference i Oslo, hadde god deltakelse med 85 leger fra store deler av landet. I løpet av dagen ble vi tatt med på et dypdykk inn i fremtidens diagnostiske metoder og muligheter. Vi fikk også solid dokumentasjon på at etablerte rutiner med legemiddelgjennomgang gjør livet bedre for eldre pasienter.

Katinka Nordheim Alme, Haraldsplass Diakonale sykehus og Universitetet i Bergen
Trine Holt Edwin, Oslo Universitetssykehus
Magnhild Skråmestø Dejgaard, Oslo Universitetssykehus
Nina Ommundsen, Oslo Universitetssykehus

Katinka Nordheim Alme

Trine Holt Edwin

Magnhild Skråmestø Dejgaard

Nytt om demens

Professorene Geir Selbæk fra OUS og Tormod Fladby fra AHUS åpnet med en dynamisk forelesning om presis diagnostikk av demens i prodromalfasen. Formålet med tidlig diagnostikk kan være å screene pasienter for inklusjon i kliniske studier, da de nevropatologiske forandringene i hjernen starter lenge før sykdommen er klinisk erkjent. Identifikasjon i tidlig fase vil være viktig for videre utprøving av sykdomsmodifiserende medisiner, som til nå har gitt skuffende resultater. Studier viser at hele 78% av de eldste pasientene med demens har funn av to eller flere ulike nevropatologiske forandringer i hjernen. Med andre ord er demens en sammensatt sykdom som trenger en sammensatt tilnærming. Per i dag er forebygging det beste alternativet, eksempelvis behandling av hypertensjon tidlig i livet og å unngå alkoholoverforbruk. Til slutt anbefalte Selbæk alle å implementere TIME-modellen (Targeted Intervention Interdisciplinary Model for Evaluation and Treatment of Neuropsychiatric Symptoms) som bygger på prinsipper fra kognitiv terapi, i behandling av nevropsykiatriske symptomer som agitasjon og uro hos pasienter med demens. Modellen brukes av sykehjemspersonalet og leger med tre overlappende faser; registeringer, vurderinger og refleksjon, og handling- og evaluering. Studier har vist at personalet opplever økt mestring av komplekse problemer med denne modellen. I tillegg blir behandlingen mer skreddersydd.

Legemiddelbruk hos eldre

"Dette er det jeg mener. Det må dere bare leve med." Slik startet Professor Torgeir Bruun Wyller fra OUS sin "state of the art"-forelesning om geriatrisk legemiddelgjennomgang. «Skal pasienten ha det bra nå eller i fremtiden?» spurte han retorisk. Til tross for den tilsynelatende konfronterende tonen, var det lite tegn til uenighet om innholdet, og latteren satt løst. Professor Wyller understreket at korrekt indikasjon for behandling må være kjent og fremdeles tilstede. En Erasmus Montanus-tilnærming til tidligere sykehistorie; "pasienten står på protonpumpehemmer, derfor må pasienten ha refluks", hadde han ikke spesielt mye tro på. Han avsluttet med oppmuntrende ord til alle kommende geriatere: "Det er du som forstår deg på komplekse helseproblemer. Alt er relativt. Ingen ting er absolutt!».

"Breaking news" – korrekt legemiddelbruk gjør livet bedre!
Neste foredragsholder, Rita Romskaug fra OUS, kunne presentere resultater publisert i tidskriftet JAMA Intern Med. (1), bare 30 minutter før hun entret podiet. Hun leverte solid dokumentasjon på at geriatrisk legemiddelgjennomgang er akkurat så nyttig som man trodde. Ikke bare fikk pasientene i denne randomiserte studien seponert flere legemidler enn kontrollgruppen, men de fikk også startet flere nye og korrekte legemidler. Og viktigst av alt; de fikk det mye bedre!

"Hot or not"?
Siste par ut i sesjonen om legemidler var professor i kardiologi, Sverre Kjeldsen, og professor i geriatri, Anette Hylen-Ranhoff, som argumenterte for og imot blodtrykksbehandling hos eldre pasienter.

Viktigheten av blodtrykksbehandling var det lite uenighet om, men mangelen på dokumentasjon for behandling hos skrøpelige eldre ble understreket. Kjeldsen poengterte at svimmelhet er tegn på overbehandling, og at ortostatisk blodtrykksmåling og ambulatorisk 24-timers blodtrykk er ekstra viktig hos de eldre.

Professor Ranhoff tok opp denne ballen og snakket om hvordan høyere blodtrykk ser ut til å være assosiert med et mer gunstig utfall hos skrøpelige eldre, som en mulig kompensasjonsmekanisme for organsvikt. Når det gjelder blodtrykk som risikofaktor for demens, kan det se ut som at blodtrykksvariabilitet er sterkest assosiert med rask progresjon av demens. I denne sammenheng er blodtrykksbehandling i tidligere år viktigere.

Konklusjonen som begge kunne være enige om, ble at i den heterogene eldre populasjonen er det én gruppe hvor blodtrykksbehandling er "hot" og en annen hvor det er "not: Eldre skrøpelige som får bivirkninger av behandlingen bør slippe, evt. få mindre medisin.

Bilde 1. Høstmøtekomiteen ønsker velkommen.

Bilde 2. En glad gjeng med imponerende artikkel publisert samme dag.

Geriatri inn i fremtiden

Som en del av høstmøtet ble kurset "Geriatrics for juniors – Oslo" arrangert av årets EAMA-studenter. Dette konseptet, kommer fra Storbritannia, og har som mål å inspirere unge leger til å velge geriatri. EAMA (European Academy for Medicine of Ageing) er et to-årig etterutdanningsprogram i geriatri i regi av den Europeiske geriatriske organisasjonen. Deltagelse støttes av Norsk Geriatrisk forening, og det er for tiden fire norske deltagere. Det hele begynte med praktiske øvelser hvor publikum fikk skåre antikolinerg belastning, teste fysisk funksjonsevne, diagnostisere delirium og utrede en skrøpelig traumepasient. Deretter snakket Marte Mellingsæter fra AHUS om hvordan en geriatrisk fallpasient må sees på som en mulighet til å unngå en ortopedisk fallpasient – et varsel om at det snart går ordentlig galt og en mulighet til å gjøre noe!

Ole Martin Steihaug fra Mottaksklinikken på HUS tok oss med på en "rundtur" i akuttmottaket, hvor han belyste uheldige forhold for den eldre pasienten. Eldre utgjør en stor andel av akutt innlagte pasienter i Norge og hver tredje person over 85 år hadde et opphold på somatisk sykehus i 2018. Likevel er akuttmottakene lite eldrevennlige. Eldre pasienter må møtes med kunnskap, tid og forståelse i samarbeid med pårørende og kommune.

Kognisjon og bilkjøring

Bilkjøring - en "super-I-ADL"
De siste måneders skriverier om førerkortattest hos eldre bilførere gjorde siste punkt på programmet høyaktuelt. Overlege Anne Brækhus fra Hukommelsesklinikken på Ullevål påpekte at "gullstandarden", som er praktisk kjøretest, ikke nødvendigvis er prediktiv for fremtidige ulykker. "Kjøring er en kombinasjon av autopilot og bevisst pilot". Så lenge ingen ting uforutsett skjer, kan man greie seg lenge på autopiloten. Dette gjør kjørevurdering vanskelig og en helhetsvurdering er viktig. Hun viste også til at det er en utbredt misforståelse om at alle som skal få helseattest må testes for kognitiv svikt, og ikke bare på klinisk mistanke.

Meldeplikt er ikke et valg!
Assisterende fylkeslege i Oslo og Viken, Kristin Lowzow Bentzrød og jurist Lisa Melting Basmo, minnet om meldeplikten: Leger kan ikke velge bort ansvaret dersom man mistenker at helsekravene til bilkjøring ikke er oppfylt. De understreket også at vi må tenke på praktisk kjøretest på samme måte som andre tester vi rekvirerer; resultatet må få konsekvens. Har du allerede bestemt deg, ikke henvis.

Det ble en dag med spennende faglig påfyll og hyggelige møter med kolleger fra ulike deler av landet. Geriatrisk høstmøte er nå gjennomført for tredje gang og har blitt en tradisjon. Neste års høstmøte blir onsdag 14. oktober 2020. Hold av datoen!

Referanse

1) Romskaug R, Skovlund E, Straand J, et al. Effect of Clinical Geriatric Assessments and Collaborative Medication Reviews by Geriatrician and Family Physician for Improving Health-Related Quality of Life in Home-Dwelling Older Patients Receiving Polypharmacy: A Cluster Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. Published online October 16, 2019. doi: *https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.5096*

Forbedret diagnostikk av kortisolproduserende binyretumorer

Grethe Ueland har vist at binyrevenekateterisering er en nyttig metode for bestemme hvilken binyre som skal fjernes ved adrenal autonom kortisolproduksjon. Artikkelen som presenterer resultatene ble 21. november kåret til årets beste artikkel i Europa i 2018 (i klassen non-aldosteronproduserende binyretumorer) av European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT).

Adrenal autonom kortisolproduksjon er en nylig definert tilstand karakterisert av mild overproduksjon av kortisol uten de klassiske symptomer og funn man finner ved Cushings syndrom. Derimot finner man overhyppighet av overvekt, hypertensjon, type 2 diabetes mellitus og dyslipidemi. Typisk avdekker man autonom kortisolproduksjon ved utredning av tilfeldig oppdagete tumorer i binyrene. Såkalte insidentalomer. Om overproduksjonen er ensidig er operativ fjerning en behandlingsmulighet, men funn av tumor er ikke ensbetydende med av overproduksjonen finner sted i denne tumoren.

Derfor har man ved Haukeland universitetssykehus siden 2015 etablert binyrevenekateterisering som rutineundersøkelse før eventuell kirurgi ved autonom kortisolsekresjon slik rutinen er ved primær hyperaldosteronisme. Prosedyren bygger på en modifisert protokoll fra Mayoklinikken, der man måler metanefriner for å avgjøre om kateteret er i rett posisjon i binyrevenen, og kortisolverdiene i de to binyrevenene sammenliknes for å avgjøre om kortisolsekresjonen er uni- eller bilateral. Metoden har vist høy treffsikkerhet ved sammenlikning med kolesterolskintigrafi, og postoperative kurasjonsdata.

Grethe Ueland er postdoktor ved Klinisk medisin 2, Universitetet i Bergen og overlege ved Endokrinologisk seksjon, Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus. Les mer om den prisbelønnede studien her: Ueland GÅ, Methlie P, Jøssang DE, Sagen JV, Viste K, Thordarson HB, Heie A, Grytaas M, Løvås K, Biermann M, Husebye ES. *Adrenal Venous Sampling for Assessment of Autonomous Cortisol Secretion.* J Clin Endocrinol Metab. 2018, 103(12):4553-4560.

Diabetesforbundets forskningspris 2019 er tildelt professor Kåre Birkeland

Birkeland får prisen for sin internasjonalt ledende forskning innen type 2 diabetes med vekt på fedme, metabolsk syndrom og insulinresistens.

Birkelands startet med forskning på diabetes type 2 da det var nærmest ingen aktivitet på dette feltet i Norge. Han har bygget opp forskningsgruppen «Type 2 diabetes og metabolisme» ved Oslo universitetssykehus. Gruppen er i dag det største forskningsmiljøet i Norge innen dette fagområdet. *Forskningsprisen på 100.000 kroner går til hans videre diabetesforskning.*

Norsk endokrinologisk forening

Helse-Vests forskingspris til Professor Eystein Husebye for studier av autoimmune endokrine sykdommer

Eystein Sverre Husebye, professor ved Universitetet i Bergen og overlege ved Haukeland universitetssjukehus fikk tildelt forskningsprisen på den årlige forskningskonferansen i Helse-Vest 24. oktober.

Husebye og forskningsgruppen hans har arbeidet målrettet med å bedre forholdene for pasienter med binyrebarksvikt. I tillegg til mekanismeorientert forsking, inkluderer innsatsen, bedring av diagnostiske metoder og laboratorieanalyser, og etablering av nye behandlingsmetoder, blant annet pumpebehandling med kortisol ved binyrebarksvikt.

Diabetesforbundets forskningspris for yngre forskere 2019 er tildelt Christine Sommer

Sommer får prisen for sin forskning på etniske forskjeller i mors fedme, sammenhengen med svangerskapsdiabetes og hvordan det påvirker barnas vekt og fettmasse ved fødsel.

Som forsker har hun utført banebrytende arbeider på leptinreseptoren, og genetiske og epigenetiske risikofaktorer for svangerskapsdiabetes. Sommer arbeider som postdoktor ved Oslo universitetssykehus med professor Birkeland som mentor. *Forskningsprisen på 50.000 kroner som går til hennes videre diabetesforskning*

Priser utdelt på Norsk Forening for Lungemedisins høstmøte

Hvert år på høstmøtet til Norsk Forening for Lungemedisin utdeles en rekke prestisjefulle priser. Det gis priser for forskningsformidling i høyt rangerte tidsskrift, pris for beste kasuistikk og beste frie foredrag. I tillegg ble det gitt hele 9 priser for fremragende forskning innen lungemedisin.

Tekst: Bernt Bøgvald Aarli

Bernt Bøgvald Aarli

Vinnere av Lungeprisene:
Det ble utdelt priser for de 3 beste publiserte fagfellevurderte artiklene innen lungefeltet det siste året. For 2019 gikk prisene til Solveig Tangedal for «Sputum microbiota and inflammation at stable state and during exacerbations in a cohort of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients" publisert i PloS One, Sverre Lehmann for «A randomized trial to determine the impact of indacaterol/glycopyrronium on nighttime oxygenation and sympatic activity on patients with moderate-to-severe COPD: the Duosleep study» i Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, og Camilla Udjus for «Caspase-1 induces smooth muscle growth in hypoxia-induced pulmonary hypertension» i Am J Physiolo Lung Cell Mol Physiol.

Vinnere av beste kasuistikk og beste frie foredrag
Prisen for beste kasuistikk ble vunnet av Astrid Kravdal med «En sang fra fortiden», en spennende sykehistorie om en pasient som fikk reaktivert tuberkulose 67 år etter tidligere sykdom i form av empyema necessitans i området rundt en pacemakerlomme. PhD stipendiat Elise Leiten vant pris for beste foredrag med «Er lungemikrobiomet assosiert med kols-forverring?» hvor klar sammenheng ikke kunne påvises.

Priser for fremdragende forskning
Farmasøytisk industri og Norsk Sarkoidose Forening har generøst bidratt med stipender til forskning innen lungemedisinske emner. Vinnere av stipender for 2019 er:

Stipendiat Camilla Udjus, ved Universitetet i Oslo, avdeling Ullevål vant Novartis stipend til forskning innen obstruktive lungesykdommer. Både astma og KOLS er kroniske sykdommer med betydelig grad av lokal inflammasjon. Hypoksi og lokal inflammasjon kan føre til bivirkninger som pulmonal hypertensjon. Hun vil i prosjektet «Inflammasjon i hypoksi-indusert pulmonal hypertensjon» med cellestudier og studier på forsøksdyr undersøke effekten av hypoksemi på inflammasomet i luftveiene, og utvikling av vaskulære bivirkninger.

Overlege Marit Wilskow ved Nordlandssykehuset i Bodø vant GlaxoSmithKlines åpne stipend til forskning innen lungesykdommer. Gode data på den reelle forekomsten av interstitielle lungesykdommer er mangelvare. Et mulig verktøy for å kartlegge forekomst er gode helseregistre. I prosjektet «Interstitielle lungesykdommer i Nord» vil hun, i samarbeid med Rikshospitalet, etablere et ILS register for å kartlegge risikofaktorer for og forekomst av ILS i Nordland.

Professor Vidar Søyseth ved Akershus Universitetssykehus vant Chiesis stipend til forskning innen obstruktive lungesykdommer. Pasienter med KOLS har betydelig økt risiko for komorbid hjertesykdom. I hvilken grad dette skyldes delt risikofaktor som tobakk eller effekter av KOLS som feks gjennom systemisk inflammasjon er foreløpig ikke avklart. Høysensitivitets målingen av troponiner hos friske har vist at subkliniske nivåer av kardiale troponiner har prediktiv verdi for økt dødelighet. I prosjektet «Hjertearytmi og troponin ved KOLS» skal han undersøke om forhøyede nivåer av kardiale troponiner hos KOLS pasienter disponerer for økt forekomst av hjertearytmier og i tilfelle om en slik økt forekomst kan forklare den økte dødeligheten.

Pris for beste artikler ble gitt til (fra venstre): Marianne Aanerud (på vegne av Solveig Tangedal), Sverre Lehmann og Camilla Udjus.

Pris for beste kasuistikk og for beste foredrag ble vunnet av Astrid Kravdal og Elise Leiten.

Pris for beste artikler ble gitt til (fra venstre): Marianne Aanerud (på vegne av Solveig Tangedal), Sverre Lehmann og Camilla Udjus.

Priser for fremdragende forskning. Fra venstre: Camilla Udjus, Are Holm (på vegne av Marit Wilskow), Vidar Søyseth, Ingunn Sikkeland, Kristel Knudsen, Trond Bjørge (på vegne av Anne Louise Kleiven), Øyvind Johannessen og Fabian Gärtner.

Forsker på Rikshospitalet Universitetssykehus Ingunn Sikkeland vant Boehringer Ingelheims stipend til forskning innen IPF/ILS området. Årsak til fibrosedannelsen ved IPF er ukjent. I prosjektet «Single-cell transcriptomics of CD4+ T cells in IPF» er det så langt identifisert en tidligere ubeskrevet subtype av T celler med høyt IL-13/IFN gamma uttrykk som produserer fibrosedrivende cytokiner. For nærmere kartlegging av cellenes funksjonalitet planlegges sekvensering av cellenes transkriptom, og karlegging av proteinprofilen i BAL hos pasienter med IPF.

Overlege og PhD stipendiat Kristel Knudsen ved Haukeland Universitetssykehus vant Boehringer Ingelheims stipend til forskning innen KOLS området. KOLS er en kronisk inflammatorisk lungesykdom, og en hypotese er at inflammasjonen speiler et luftveismikrobiom i ubalanse. Flere studier tyder på at luftveismikrobiomet er endret ved forskjellige lungesykdommer, men få studier har så langt kartlagt den ledsagende immunresponsen. Hun skal i prosjektet «The respiratory microbiome and host immune response in chronic respiratory diseases» undersøke inflammasjonsmarkører i BAL sammenholdt med mikrobiomprofilen funnet ved 16S sekvensering hos pasienter med KOLS og IPF sammenlignet med friske kontroller.

Sykepleier og masterstudent Anne Louise Kleiven ved Ullevål Universitetssykehus vant GlaxoSmithKlines åpne stipend til forskning innen lungesykdommer. Hun vil i prosjektet «Langtids mekanisk ventilasjon og helserelatert livskvalitet» undersøke om behandlbare faktorer som hypoventilasjon, maskelekkasje, apnoeindeks og respiratorasynkroni påvirker pasientenes livskvalitet.

Stipendiat Øyvind Johannessen ved Universitetet i Oslo, Campus Ahus vant AstraZenecas stipend til forskning innen obstruktive lungesykdommer. Korttids adrenerge beta-2-reseptorantagonister (SABA) brukes i utstrakt grad ved diagnostikk og behandling av obstruktiv lungesykdom. Den adrenerge stimuleringen kan ha kjente kardiale bivirkninger i form av takyarytmier, men hvorvidt SABA kan bidra til økt hjertesvikt er lite kjent. I prosjektet «Stuvning og arytmier ved reversibilitetstest hos KOLS pasienter i stabil fase» vil han gjennomføre en enkeltblindet randomisert studie på forskjellige doser salbutamol og i hvilken grad det gir synlige tegn på økt interstitiell væske i lungene og/eller kardiale arytmier, og dermed disponerer for hjertesvikt.

Overlege Fabian Gärtner ved Haukeland Universitetssykhus mottok Roche's pris til forskning på genfusjonspositiv lungekreft. Immunterapi representerer et nær paradigmeskifte i behandlingen av lungekreft. Men, selv om PDL-1 uttrykk på tumorcellene er knyttet til respons, svarer ikke alle pasientene på behandlingen. En hypotese er at aktivering av tyrosin kinase reseptoren AXL bidrar til behandlingssvikten. Aktivering av AXL reseptor ses også ved erhvervet resistens ved målrettet behandling mot EGFR og ALK positive lungekreft. Han planlegger i prosjektet: «AXL- reseptorekspresjon i tumor- og immunceller i tumormikromiljøet ved ikke-småcellet lungekreft. Hvordan påvirker AXL-uttrykk responsen på behandling med immun- sjekkpunkt- hemmere?» å undersøke alle pasienter som har mottatt immunterapi på Haukeland fra 2016 til d.d., mtp reseptor uttrykk og AXL aktivering som prediktorer for respons.

PostDoc Hanne Sorger vant sarkoidoseprisen med prosjektet «Betydning av genetikk og biomarkører for sykdomsforløp og overlevelse ved sarkoidose». Sarkoidose er en sykdom med et svært heterogent sykdomsbilde, med varierende forløp, funksjonstap og organaffeksjon. Gode prognostiske markører for å identifisere pasienter med risiko for alvorlig forløp er mangelvare. Fra helse-undersøkelsene i Nord-Trøndelag (HUNT) har man kliniske oppfølgingsdata på over 400 pasienter med sarkoidose med over 30 års oppfølgingstid.

Det medisinske selskap i Bergen; Norges eldste legeforening.

Av: Lorentz M Irgens, professor (em.) dr. med. Institutt for global helse og samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen.

Det medisinske selskap i Bergen ble opprettet i 1831 under navnet Bergens Lægeforening, to år før tilsvarende institusjon i Christiania. For ikke å bli forvekslet med underavdelingen av Den norske lægeforening ble navnet i 1910 forandret til Det Medicinske Selskap i Bergen. Den nåværende navneform fikk Selskapet ved vedtak i årsmøtet 2012. Selskapet har vært et viktig forum for debatt og tiltak med formål å bedre folkehelsen i Norge.

Lorentz M Irgens

Hvorfor ble Norges første legeforening opprettet?

Den første skriftlige kilde om Selskapet fastslo at «Uagted Bergen paa det Nærmeste har ligesaa mange Indbyggere som Christiania, har den neppe en Tredieddel af Lægeantallet. (Legene) leve i indbyrdes Enighed og Roe…Denne Samdrægtighed kunde vi for endeel tilskive en Lægeforening der blev stiftet af Hr. Overlæge Wisbech i 1831, altsaa den første her i Landet»(1). Christian Wisbech (1801-69) var overlege ved Bergens Sygehus fra 1826. Sannsynligvis deltok to medstiftere. Jacob Worm Müller (1793-1863) var nevø og adoptivsønn av landets første professor i medisin Michael Skjelderup (1769-1852). I 1831 var Müller stadsfysikus i Bergen. Johan Anton Adrian Wolff (1787-1867), som hadde innvandret fra Tyskland, var brigadelege.

Samdrektighet var tydeligvis et mål for den nye foreningen. I motsetning til prester og offiserer utgjorde de som utøvet legevirksomhet på denne tiden en ganske heterogen gruppe som omfattet alt fra universitetsutdannede leger og etter hvert kirurger til barberer, kvakksalvere og rene sjarlataner. Folk flest må ofte ha hatt vanskeligheter med å skille disse gruppene fra hverandre, noe som kan ha medført manglende autoritet og tillit for legestanden.

Standsinteresser kan derfor ha vært en medvirkende årsak til at Selskapet ble opprettet. Et initiativ i 1833 om å få slutt på huslegeordningen kan sees i denne sammenheng. Man hevdet i et avisinnlegg at tallrike husbesøk i løpet av året uten at det forelå noen syke innebar at «lægen vilde forspilde den Tid han høiligen trænger for at gjøre sig bekjendt med de Fremskridt Lægevidenskaben gjør i andre Lande» (2). Til tross for denne høyst aktverdige begrunnelsen førte ikke initiativet frem, og huslegeordningen overlevet i ulike former til langt ut på 19-hundretallet.

Langt viktigere enn snevre standsinteresser var likevel de helseproblemene samfunnet sto overfor på denne tiden. Mye tyder på at legestanden opplevet et paradigmeskifte. Fra å ha hatt den enkelte pasient som sin oppdragsgiver og sitt ansvar, kom legen etter hvert til også å ta på seg et samfunnsansvar. Dette må sees i lys av flere faktorer.

Dels førte den industrielle revolusjon til fremveksten av en befolkningsgruppe i byene som levet under dårlige sosioøkonomiske forhold, forhold som man mente kunne føre til sykdom. Etter den franske revolusjon fremsto en reformbevegelse både på kontinentet og i Storbritannia der leger spilte en viktig rolle. Formålet var å bedre befolkningens sosioøkonomiske forhold. Denne reformbevegelsen satt også sitt preg på den norske legestand (3).

Dels fremsto de epidemiske sykdommene som en stor trussel mot samfunnet, først og fremst representert ved kolera. I kampen mot epidemiene hadde de danskknorske helsemyndighetene tidlig på 18-hundretallet innført en form for meldeplikt for visse epidemiske sykdommer. Sykdommene skulle bekjempes med karantene. Ad hoc sunnhetskommisjoner ble opprettet for å organisere de nødvendige tiltakene. På denne tiden var vaksinasjon allerede blitt et meget effektivt våpen i kampen mot kopper. I disse formene for forebyggende helsearbeid var legen den sentrale aktør. I 1831 truet kolera Norge, og Bergen fikk sin første sunnhetskommisjon der Wisbech var medlem. Både Wisbech og Müller var overbeviste og ivrige autoriserte vaksinatører. Stadsfysikus Müller benyttet seg av ganske sterke virkemidler for å øke dekningsgraden av koppevaksineringen. I 1831 offentliggjorde han uvaksinerte koppeofres navn og adresser i form av avertissementer i en av byens aviser. Disse forebyggende tiltakene kom til å stå sentralt blant Selskapets aktiviteter de første årene og ganske særlig etter 1845 da kolera ble en realitet.

Figur 1. Daniel Cornelius Danielssen som ung og gammel.

Figur 2. Gerhard Henrik Armauer Hansen som ung og gammel.

Hva ble Selskapets viktigste interessefelter?

I det lange løp var kolera en kortvarig episode i motsetning til sykdommen som kom til å prege virksomheten i Selskapet langt ut på 19-hundretallet: lepra. Bergen ble lepraforskningens internasjonale hovedstad. Dette skyldtes St Jørgens Hospital der Daniel Cornelius Danielssen (1815-94) (figur1) påbegynte sin banebrytende forskningsinnsats. Frem til 1870-årene var sykdommens etiologi det store debattemnet i Selskapet og Danielssen ble tidlig en sentral aktør. På grunnlag av et omfattende felt-epidemiologisk materiale over familier med lepra, publisert i den senere så berømte monografien fra 1847 (4) hevdet Danielssen at sykdommen var arvelig, en oppfatning han for øvrig holdt fast ved helt til sin død (2). Som en konsekvens av dette mente han at lepra måtte forebygges ved seksuell isolasjon av fertile pasienter ved innleggelse i egne institusjoner. Ikke uventet møtte dette synet sterk motstand hos andre av Selskapets medlemmer. Debatten ble videreført i Stortinget da tiltak mot sykdommen skulle vedtas. Danielssens syn vant ikke frem. Likevel vedtok Stortinget å opprette institusjoner, men av hensyn til de omfattende behov for pleie som leprapasientene representerte.

Det neste gjennombruddet kom i 1873 med Gerhard Henrik Armauer Hansens (1841-1912) (figur 2) påvisning av leprabasillen. Men også dette ga grunnlag for debatt i Selskapet. At en kronisk sykdom kunne skyldes et *contagium vivum* som de kalte det, var ikke umiddelbart lett å akseptere. Tallrike negative podningsforsøk på forsøksdyr (angivelig også på legene selv) bidro til skepsisen. Men etter hvert snudde stemningen, og da Albert Neisser (1855-1916) som arbeidet hos Robert Koch (1843-1910) kom på banen, mobiliserte Selskapet. Neisser besøkte Bergen sommeren 1879 for å finne en farvemetode for leprabasillen. Samme høst publiserte han resultatet og hevdet at han, Albert Neisser, var oppdageren av leprabasillen. Selskapet, med Danielssen i spissen, påpekte den formidable uretten som forelå og motiverte Armauer Hansen til å hevde sin prioritet, noe han gjorde i artikler på engelsk, fransk og tysk. Selskapet engasjerte seg også i rettsaken der Armauer Hansen ble fradømt sin sykehusstilling etter et eksperiment i desember 1879 der han hadde innpodet antatt smittestoff i conjunctiva hos en pasient i sykehuset. Dommen vakte bestyrtelse i Selskapet som støttet Armauer Hansen. Dommen fikk heller ikke større prestisjemessige konsekvenser. I 1892 ble Armauer Hansen ridder av St Olavs Orden og senere forfremmet til kommandør av 1. klasse.

Selskapet hadde også sine internasjonale forbindelser i orden. I 1891 sendte Selskapet et hyllnings-telegram i anledning Rudolf Virchows (1821-1902) 70-årsdag og ti år senere ble Armauer Hansen Selskapets offisielle delegat ved feiringen av 80-årsdagen i Berlin. De internasjonale forbindelsene var også gjensidige. I 1901 ble Armauer Hansen internasjonalt hyllet på sin 60-årsdag for sin epokegjørende innsasts for menneskeheten. Professor Oskar Lassar (1849-1907) brakte med fra Berlin et antall voksmodeller som fødselsdagspresang. Det dreiet seg om leprøse affeksjoner hos pasienter i datidens tyske kolonier. Voksmodellene kan fremdeles studeres i Armauer Hansens minnerom på Pleiestiftelsen for Spedalske i Bergen (figur 3).

Etter hvert kom innsatsen mot tuberkulose til å bli Selskapets store utfordring under ledelse av Klaus Hanssen (1844-1914) (figur 4), Armauer Hansens yngre bror. Klaus Hanssen ble den nasjonale høvdingen i kampen mot tuberkulose i Norge. Hans viktigste bidrag var arbeidet med tuberkuloseloven av 1900 som innebar melding og isolasjon av smittefarlige pasienter etter modell av lovgivningen mot lepra. Argumentet om at dette kunne innebære en inhuman diskriminering av allerede hardt rammede

Figur 3. Laboratoriet i Armauer Hansens minnerom, Pleiestiftelsen for Spedalske no 1.

mennesker ble tungt imøtegått med erfaringsgrunnlag fra kampen mot lepra. Klaus Hanssen ble i 1910 også stifter av og første formann i Nationalforeningen mot tuberkulosen (den nåværende Nasjonalforeningen for folkehelsen).

Også i forbindelse med tuberkulose var de internasjonale forbindelsene i orden. I 1890 holdt Robert Koch et sensasjonelt foredrag i Berlin om påstått suksessfull behandling av tuberkulose med tuberkulin. Umiddelbart deretter, etter et foredrag i Selskapet av Klaus Hanssen om denne sensasjonen, sendte Selskapet nok et hyllnings-telegram til Berlin, nå til Kochs om hans «velgjerninger mot menneskeheten» (2). Kort etter mottok Hanssen en sending med tuberkulin fra Koch, og Selskapets medlemmer ble invitert til å overvære en injisering av stoffet i et forsøk på å behandle hudtuberkulose. Man kan lett forestille seg stundens spente alvor: «En vakker, stille, lett kjølig desember morgen vandret lægene så ad klinikken til; to og to og i grupper diskuterte man det forestående. Oppe på klinikken var stemningen nærmest høitidelig, som det skulle skje et mirakel. Injeksjonen blev gjort og lægene hadde anledning til å følge resultatet de følgende dager» (2 s. 136-7). Resultatet ble imidlertid snart avklart som negativt og det samme ble tilsvarende behandlingsforsøk mot lepra.

Selskapets prosjekter

Fra 1831 til i dag har Selskapets hovedprosjekt vært å oppdatere medlemmene faglig samt å sette faglige emner under debatt. Et ambisiøst og imponerende tiltak for oppdatering av landets legestand var etableringen i 1884 av det som ble Norges tredje medisinske fagtidsskrift: Medicinsk Revue. Man ønsket «at nyttiggjøre for vort Lands Lægestand det eneste større medicinske Bibliothek, der findes udenfor Universitetet» (2), dvs. Lungegaardshospitalets i Bergen. Tidsskriftet overlevet helt til 1939 da det gikk inn i Nordisk Medicin sammen med en del andre nordiske tidsskrifter.

De senere tiår har det vært avholdt månedlige møter. Fra 1949 har oktobermøtet vært arrangert som en Armauer Hansen forelesning, ofte med foredragsholdere fra utlandet, og, i samsvar med selskaps-betegnelsen, med etterfølgende middag i verdige former.

Selskapet ble også et forum der debatten førte til en rekke helsefaglige tiltak; mye fordi sentrale aktører på området var toneangivende medlemmer. Til å begynne med dreiet det seg om lepra. Institusjonsbyggingen endte med til sammen fem sykehus for henimot 1000 pasienter rundt 1860, og lovgivningen for å forebygge smitte innebar lover vedtatt i 1877 og 1885. Debatten i Selskapet om det nye folkehelseproblemet, tuberkulose, fikk tilsvarende konsekvenser. Medlemmene sto bak etableringen i 1893 av Kysthospitalet i Hagevik utenfor Bergen for tuberkuløse barn. I 1896 ble Lungegaardshospitalet konvertert fra lepra til tuberkulose. I 1900 kom lovgivningen på plass, kjempet frem av et av Selskapets toneangivende medlemmer. I 1902 åpnet Lyster sanatorium i Sogn, bygget for midler stilt til rådighet av St. Jørgens Hospital i Bergen, den gamle leprainstitusjonen med røtter

Figur 4. Klaus Hanssen

> Det medisinske selskap i Bergen har siden 1831 vært et forum for informasjon og debatt som ofte også har ledet til gjennomføring av helsetiltak, lokalt så vel som nasjonalt, og i noen tilfeller også internasjonalt.

tilbake til middelalderen. Også her spilte Klaus Hanssen en sentral rolle.

Helt frem til andre verdenskrig sto de smittsomme sykdommene sentralt på Selskapets dagsorden. Naturlig nok fikk spanskesyken stor oppmerksomhet. Mange husket en influensaepidemi i 1890, men epidemien i 1918 var noe ganske nytt. De fleste syntes å oppfatte situasjonen omtrent slik vi forholder oss til våre dagers epidemier. Likevel var det overraskende nok enkelte som trakk frem gamle miasmeteorier i debatten om spanskesyken.

Generelt sett var Selskapets første hundre år preget av sterkt engasjement i samfunnets helsemessige utfordringer. Resolusjoner avsendt til myndighetene spilte en stor rolle. De senere årene har virksomheten vært mer rettet mot å belyse og debattere medisinsk metodeutvikling innenfor diagnostikk og terapi (5).

Gjennom hele Selskapets historie har man savnet et fast tilholdssted for aktivitetene. Etter hvert ble det samlet inn betydelige midler blant medlemmene med tanke på å kjøpe en egnet eiendom. Da Hordaland legeforening kjøpte Legenes hus, en stor, staselig villa i Kalfarbakken, ble det i 1997 inngått en avtale som ga Selskapet rett til å avholde sine møter i huset mot et rente og avdragsfritt lån. Her har Selskapet egnede lokaler til sine sammenkomster som fra 2012 også omfatter meget populære månedlige formiddagsmøter for pensjonerte medlemmer.

Oppsummering

Det medisinske selskap i Bergen har siden 1831 vært et forum for informasjon og debatt som ofte også har ledet til gjennomføring av helsetiltak, lokalt så vel som nasjonalt, og i noen tilfeller også internasjonalt. Gjennomføringskraften har uten tvil hatt sammenheng med enkeltmedlemmers posisjon innenfor forskning, klinisk medisin og samfunnsmedisin. Dette ble tydelig signalisert i en hilsen og lykke-ønskning fra Det norske medisinske selskap i Oslo (datidens navneform) til Selskapets 100-årsjubileum i 1931: «Det beste ønske som kan uttales for Det medisinske selskap i Bergen er, at det alltid i fremtiden måtte telle menn (sic.) innen sin midte av samme støpning som de, der har bygget og ledet selskapet i de hundre år, som har gått hen siden dets stiftelse» (2).

Referanser.

1 Om Bergens Lægeforening. *Ugeskr.f.Medicin og Pharmacie,* 1842 s.104. (sitert i (2)).
2 Tschudi Madsen S, Sollied O. *Medisinsk liv i Bergen. Festskrift i anledning 100 årsjubileet for Det medicinske selskap i Bergen.* Bergen 1931
3 Irgens LM. The roots of Norwegian epidemiology,-Norwegian epidemiology in the 19th. century. *Norsk Epidemiologi* 2015; 25 (1)21-29.
4 Danielssen DC, Boeck CW. *Om Spedalskhed.* Chr. Grøndahl, Christiania 1847.
5 Tschudi Madsen S. *Det medicinske selskap i Bergen 1831-1981.* En 150-års beretning. Bergen 1981.

VENCLYXTO i kombinasjon med rituksimab er en **kjemofri** behandling over **2 år***, som gir pasienter med KLL dyp og varig respons [2]

*Behandlingstid 24 mnd. + 5 uker dosetitrering

Kombinasjonen VENCLYXTO + rituksimab

er vist å gi lengre progresjonsfri overlevelse (PFS) enn bendamustin + rituksimab[3]

PFS ved 36-måneder[3]

VENCLYXTO + rituksimab **71,4 %** n=194

VS

bendamustin + rituksimab **15,2 %** n=195

VENCLYXTO-kombinasjonen ga[3]

- 84 % reduksjon i risiko for progresjon og død (95 % KI: 0,12, 0,26)
- 71 % estimert 3-års progresjonsfri overlevelse (95 % KI: 64,8, 78,1)
- Lenger PFS hos pasienter i alle undergrupper

Helseøkonomiske besparelser

VENCLYXTO® ▼ venetoklaks tabletter

Sammenlignet med kontinuerlig behandling med ibrutinib, har 24 mnd. + 5 uker definert behandlingstid med VENCLYXTO + rituksimab potensial for å kunne gi betydelige økonomiske besparelser.[5]

Dette er avtaleprodukter hvor det er inngått egne prisavtaler med Sykehusinnkjøp HF. For flere detaljer - se legemiddelverkets rapport.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon for VENCLYXTO[4]

Forebygging av tumorlysesyndrom (TLS)
VENCLYXTO fører til rask reduksjon av tumor og utgjør derfor en risiko for tumorlyse. Endringer i elektrolytter som er forenlig med tumorlysesyndrom kan oppstå så tidlig som 6-8 timer etter første dose og ved hver doseøkning. Venclyxtodosen skal økes fra 20 mg til 400 mg på fem uker for gradvis å redusere tumormasse og risikoen for tumorlysesyndrom.

Samtidig bruk av VENCLYXTO med sterke eller moderate CYP3A-hemmere bør unngås på grunn av økt risiko for tumorlyse ved oppstart og under dosetitreringsfasen. For detaljer om profylakse og monitorering se punkt 4.2 i preparatomtalen.

De vanligste (≥20 %) og hyppigst rapporterte (≥2 %) alvorlige bivirkningene
Vanligste bivirkninger (≥20 %) hos pasienter i studien som fikk VENCLYXTO i kombinasjon med rituksimab, var nøytropeni, diaré og øvre luftveisinfeksjoner.

I monoterapistudiene var de vanligste bivirkningene nøytropeni/redusert antall nøytrofile, diaré, kvalme, anemi, fatigue og øvre luftveisinfeksjon. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene (≥2 %) hos pasienter som fikk VENCLYXTO i kombinasjon med rituksimab eller som monoterapi, var pneumoni, febril nøytropeni og tumorlysesyndrom.

Kontraindikasjoner
Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene. Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere ved oppstart og under dosetitreringsfasen. Samtidig bruk av preparater som inneholder Johannesurt.

Samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere er ikke anbefalt pga økt risiko for tumorlysesyndrom.

Interaksjoner som kan medføre behov for dosejusteringer
Midler som kan endre plasmakonsentrasjonen av VENCLYXTO: CYP3A-hemmere og -induktorer, P-gp og BCRP-hemmere, gallesyrekompleksdannere

Midler som kan få endret plasmakonsentrasjon av VENCLYXTO: Warfarin, substrater av P-gp, BCRP og OATP1B1

Nøytropeni
Nøytropeni grad 3 eller 4 er rapportert hos pasienter behandlet med VENCLYXTO. Fullstendig blodtelling skal utføres gjennom hele behandlingsperioden.

Doseavbrudd eller dosereduksjon er anbefalt hos pasienter med alvorlig nøytropeni. Støttetiltak bør vurderes, inkludert antimikrobielle midler ved eventuelle tegn på infeksjon. Alvorlige infeksjoner inkludert hendelser med sepsis med dødelig utfall har blitt rapportert.

Utvalgt produktinformasjon for VENCLYXTO[6] – Antineoplastisk middel, reseptgruppe C

Doseringsform og styrke
- VENCLYXTO 10 mg filmdrasjerte tabletter til oral bruk
- VENCLYXTO 50 mg filmdrasjerte tabletter til oral bruk
- VENCLYXTO 100 mg filmdrasjerte tabletter til oral bruk

Dosering
Startdosen er 20 mg VENCLYXTO én gang daglig i 7 dager. Dosen skal økes gradvis over en periode på 5 uker opp til daglig dose på 400 mg, som vist i tabell:

Uke	Daglig dose med VENCLYXTO
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Ved kombinasjon med rituksimab bør rituksimab administreres etter at pasienten har fullført dosetitreringsplanen og har fått den anbefalte daglige dosen på 400 mg VENCLYXTO i 7 dager.

VENCLYXTO bør tas i 24 måneder fra syklus 1 dag 1 med rituksimab.

Indikasjon
VENCLYXTO i kombinasjon med rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere terapi.
VENCLYXTO som monoterapi er indisert til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL):
- med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne pasienter der behandling med en hemmer av B-cellereseptor-signalveien er ansett som uegnet eller har sviktet.
- i fravær av 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne pasienter der behandling med både kjemoimmunterapi og en hemmer av B-celle-reseptor-signalveien har sviktet.

Informasjon om pris og refusjon[7]
Pakninger og priser
10 mg 14 stk kr. 7612,50, 50 mg 7 stk kr. 6347,10, 100 mg 7 stk kr. 6347,10, 100 mg 14 stk kr. 12657,90, 100 mg 112 stk kr. 78747,40. Dette er et avtaleprodukt hvor det er inngått en egen prisavtale med Sykehusinnkjøp HF.

Refusjon
H-resept: L01X X52 VENCLYXTO. Refusjonsberettiget bruk: Rekvirering skal gjøres i tråd med nasjonale handlingsprogrammer for kreft og føringer fra RHF/LIS spesialistgruppe. Vilkår: Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist.

NO-VNCCLL-190059, THAU

For utfyllende informasjon om indikasjoner, dosering, kontraindikasjoner, interaksjoner, forsiktighetsregler, bivirkninger, pris og refusjon se www.felleskatalogen.no

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via skjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.statenslegemiddelverk.no/meldeskjema.

Referanser: 1. https://nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclyxto-indikasjon-ii, sist avlest 27.08.2019. **2.** VENCLYXTO SPC sist oppdatert 28.06.2019, avsnitt 4.1 og 5.1. **3.** VENCLYXTO SPC sist oppdatert 28.06.2019, avsnitt 5.1. **4.** VENCLYXTO SPC, sist oppdatert 28.06.2019, avsnitt 4.3, 4.4 og 4.8. **5.** https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Venetoklaks%20(Venclyxto)_%20ID2018_017%20-%20hurtigmetodevurdering%20oppdatert%2006.08.2019.pdf Sist avlest 27.08.2019. **6.** VENCLYXTO SPC sist oppdatert 28.06.2019, avsnitt 4.1 og 4.2. **7.** https://www.legemiddelsok.no/sider/default.aspx?searchquery=venclyxto&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;-gen;par;&pane=0. Avlest 11.09.2019.

©2019 AbbVie AS • Postboks 1 • 1330 Fornebu Tlf: 67 81 80 00 • Desember 2019

abbvie

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

ResMed
connected

AirView - Medisinsk avstandsoppfølgning av søvn- og ventilasjonspasienter

Få full oversikt over pasientenes behandling fra ditt eget kontor. For bedre utnyttelse av tid - både for pasientene og deg.

Les mer på ResMed.com/connected-health