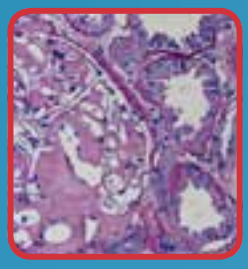
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 2 • 2013

Tema: Diabetes (s.20)



Lettkjede-amyloidose
s. 8

Interstitielle pneumonier
s. 14

HbA1c som diagnosticum
s. 22

ACP 2013
s. 47

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

C **Victoza® «Novo Nordisk»**

Antidiabetikum. ATC-nr.: A10B X0

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn:** Liraglutid 6 mg, dinatriumfosfatdihydrat, propylenglykol, fenol, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 for å oppnå glykemisk kontroll: I kombinasjon med metformin eller et sulfonylureapreparat hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for høyeste tolererte dose med metformin eller sulfonylurea gitt alene. I kombinasjon med metformin og et sulfonylureapreparat eller metformin og et tiazolidindionpreparat hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for behandling med to preparater. **Dosering:** For å bedre gastrointestinal toleranse er startdosen 0,6 mg liraglutid daglig. Etter minst 1 uke bør dosen økes til 1,2 mg. Noen pasienter forventes å ha fordel av en økt dose fra 1,2 mg til 1,8 mg, og basert på klinisk respons kan dosen økes etter minst 1 uke til 1,8 mg for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere. Daglige doser over 1,8 mg anbefales ikke. Gjeldende dose av metformin og tiazolidindion kan beholdes uforandret. Når preparatet gis i tillegg til sulfonylureabehandling, bør det vurderes å redusere dosen med sulfonylurea for å redusere risikoen for hypoglykemi. Egenmålinger av blodglukose er ikke nødvendig for å justere liraglutiddosen. Ved oppstart av behandling med preparatet i kombinasjon med et sulfonylureapreparat kan det imidlertid være nødvendig med egenmålinger av blodglukose for å justere dosen av sulfonylureapreparatet. ***Spesielle pasientgrupper:*** Anbefales ikke da erfaring p.t. er for begrenset. Ikke nødvendig med dosejustering ved mildt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 60-90 ml/minutt). Preparatet kan p.t. ikke anbefales til bruk ved moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkl. pasienter med terminal nyresykdom. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ikke nødvendig med dosejustering pga. alder. Erfaring med behandling hos pasienter ≥75 år er begrenset. ***Administrering:*** Injiseres s.c. 1 gang daglig i abdomen, låret eller overarmen. Gis når som helst på dagen på omtrent samme klokkeslett hver dag, uavhengig av måltider. Skal ikke administreres i.v. eller i.m. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Preparatet er ikke et erstatningspreparat for insulin. Tillegg av liraglutid hos pasienter som allerede behandles med insulin er ikke evaluert og derfor ikke anbefalt. Det er begrenset erfaring ved kongestiv hjertesvikt, NYHA klasse I-II og ingen erfaring ved kongestiv hjertesvikt, NYHA klasse III-IV. Det er begrenset erfaring ved inflammatorisk tarmsykdom og diabetisk gastroparese, og preparatet anbefales derfor ikke til disse pasientene. Bruk av preparatet er forbundet med forbigående gastrointestinale bivirkninger, inkl. kvalme, oppkast og diaré. Bruk av GLP-1-analoger er forbundet med risiko for pankreatitt. Det er rapportert få tilfeller av akutt pankreatitt. Pasientene bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt: Vedvarende, kraftig magesmerte. Ved mistanke om pankreatitt, bør preparatet og andre mulige mistenkte legemidler seponeres. Thyreoideabivirkninger, inkl. økt kalsitonin i blodet, struma og thyreoideaneoplasme er rapportert, spesielt hos pasienter med allerede eksisterende thyreoideasykdom. Kombinasjon med et sulfonylureapreparat kan gi økt risiko for hypoglykemi. Risikoen for hypoglykemi kan reduseres ved å minske dosen av sulfonylurea. Tegn og symptomer på dehydrering, inkl. nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt er rapportert. Pasienten bør informeres om den potensielle risikoen for dehydrering i forbindelse med gastrointestinale bivirkninger og ta forholdsregler for å unngå væskemangel. Liraglutid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forholdsregler må tas for å unngå hypoglykemi under bilkjøring og ved bruk av maskiner, særlig i kombinasjon med et sulfonylureapreparat. **Interaksjoner:** In vitro har liraglutid vist svært lavt potensiale for farmakokinetiske interaksjoner med andre virkestoffer relatert til cytokrom P-450 og plasmaproteinbinding. Den lille forsinkelsen i magetømming som liraglutid medfører, kan påvirke absorpsjon av orale legemidler som tas samtidig. Interaksjonsstudier viste ingen klinisk relevant forsinkelse av absorpsjonen. Noen få pasienter behandlet med liraglutid rapporterte minst én episode med kraftig diaré. Diaré kan påvirke absorpsjon av orale legemidler som tas samtidig. En klinisk relevant interaksjon med virkestoffer med dårlig løselighet eller med smal terapeutisk indeks, slik som warfarin, kan ikke utelukkes. Ved oppstart av liraglutidbehandling hos pasienter på warfarin eller andre kumarinderivater, anbefales hyppigere monitorering av INR. Ingen interaksjoner er observert mellom liraglutid og insulin detemir ved administrering av en enkeltdose insulin detemir 0,5 E/kg til pasienter med type 2-diabetes som var i steady state med liraglutid 1,8 mg. **Graviditet, amming og fertilitet:** Det foreligger ikke tilstrekkelige data for bruk hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter. Risikoen for mennesker er ukjent. Preparatet skal ikke brukes under graviditet, i stedet anbefales bruk av insulin. Hvis en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen seponeres. Bortsett fra en svak reduksjon i antall levende implantat, indikerte dyrestudier ingen skadelige effekter mht. fertilitet. Ukjent. Dyrestudier har vist liten overgang til morsmelk for liraglutid og strukturelt sett lignende metabolitter. Prekliniske studier har vist en behandlingsrelatert reduksjon av neonatal vekst hos diende rotter. Pga. manglende erfaring, bør ikke preparatet brukes under amming. **Bivirkninger:** De hyppigst rapporterte bivirkningene var gastrointestinale bivirkninger, disse forekommer hyppigere i begynnelsen av behandlingen og reduseres vanligvis i løpet av få dager eller uker med fortsatt behandling. Hodepine og nasofaryngitt var også vanlig. Hypoglykemi: De fleste tilfeller av hypoglykemi var milde. Alvorlig hypoglykemi var mindre vanlig og primært observert med liraglutid kombinert med sulfonylureapreparat (0,2 tilfeller/pasientår). ***Ved kombinasjon av liraglutid og metformin:*** Gastrointestinale: Kvalme, diaré. Nevrologiske: Hodepine. Gastrointestinale: Oppkast, dyspepsi, gastritt. Nevrologiske: Svimmelhet. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi, redusert appetitt. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet. ***Ved kombinasjon av liraglutid og glimepirid:*** Gastrointestinale: Kvalme, diaré, oppkast, dyspepsi, obstipasjon, abdominalt ubehag. Infeksiøse: Nasofaryngitt. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi, anoreksi. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet. ***Ved kombinasjon av liraglutid, metformin og glimepirid:*** Gastrointestinale: Kvalme, diaré. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Gastrointestinale: Oppkast, dyspepsi, øvre magesmerter, obstipasjon, tannverk. Infeksiøse: Bronkitt. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet. ***Ved kombinasjon av liraglutid, metformin og rosiglitazon:*** Gastrointestinale: Kvalme, diaré, oppkast. Gastrointestinale: Dyspepsi, obstipasjon, flatulens, abdominal distensjon, gastroøsofageal reflukssykdom, viral gastroenteritt. Infeksiøse: Nasofaryngitt. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi, anoreksi, redusert appetitt. Øvrige: Tretthet, pyreksi, reaksjoner på injeksjonsstedet. ***Spontanrapporterte:*** Hud: Hudutslett. Hud: Urticaria, kløe. Metabolske: Dehydrering. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt. Øvrige: Malaise. Øvrige: Anafylaktiske reaksjoner. Gastrointestinale: Pankreatitt (inkl. nekrotiserende pankreatitt). Økt hjertefrekvens. ***Utvalgte bivirkninger:*** Immunogenisitet: I gjennomsnitt utviklet 8,6% av pasientene anti-liraglutidantistoffer. Dannelse av slike antistoffer er ikke forbundet med redusert effekt. Få tilfeller av angioødem (0,05%) er rapportert. Pankreatitt: Få tilfeller (<0,2%) av akutt pankreatitt er rapportert, også etter markedsføring. Reaksjoner på injeksjonsstedet: Rapportert hos ca. 2%. Disse reaksjonene har vanligvis vært milde. Thyreoideabivirkninger: Frekvensen i studier med middels og lang varighet var 33,5 (hvorav 5,4 alvorlige) tilfeller pr. 1000 pasientår. De hyppigste thyreoideabivirkningene er thyreoideaneoplasmer (6,8 tilfeller pr. 1000 pasientår), struma (5,4 tilfeller pr. 1000 pasientår) og økt kalsitonin i blod (10,9 tilfeller pr. 1000 pasientår). Allergiske reaksjoner: Rapportert etter markedsføring og inkluderer urticaria, hudutslett og kløe samt noen få tilfeller av anafylaktiske reaksjoner med tilleggssymptomer som hypotensjon, palpitasjoner, dyspné og ødem. **Overdosering/Forgiftning:** Fra kliniske studier og ved bruk etter markedsføring er det rapportert overdoser med opptil 40 ganger anbefalt vedlikeholdsdose (72 mg). Rapporterte tilfeller inkluderte sterk kvalme og kraftig oppkast. Ingen av rapportene inkluderte alvorlig hypoglykemi. Alle pasientene ble restituert uten komplikasjoner. Egnet støttebehandling iht. pasientens kliniske tegn og symptomer. **Egenskaper:** Glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi, 97% homologi for inkretinhormonet humant GLP-1. GLP-1-reseptoren er målet for naturlig GLP-1, som forsterker glukoseavhengig insulinutskillelse fra pankreatiske betaceller. Liraglutid har en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil som egner seg til administrering 1 gang daglig. Virkningen til liraglutid medieres via en spesifikk interaksjon med GLP-1-reseptorer, noe som gir en økning i cAMP. Ved høy blodglukose blir insulinutskillelse stimulert og glukagonutskillelse hemmet. Omvendt vil liraglutid under hypoglykemi redusere insulinutskillelse og ikke svekke glukagonutskillelse. 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. Liraglutidbehandling har vist klinisk og statistisk signifikant forbedring av HbA_{1C}, fastende plasmaglukose og postprandial glukose. Studier med liraglutid tyder på forbedret betacellefunksjon og det er vist reduksjon i systolisk blodtrykk. Tillegg av insulin detemir til pasienter som ikke nådde behandlingsmålet med liraglutid 1,8 mg i kombinasjon med metformin, viste forbedret HbA_{1C} (0,54%-poeng) og vedvarende vekttap, med en liten økning i antall mindre alvorlige hypoglykemiske episoder (0,23 vs. 0,03 hendelser pr. pasientår). Liraglutid kombinert med metformin ga bedre effekt på HbA_{1C} enn sitagliptin eller exenatid kombinert med metformin, effekten var i tillegg bedre med liraglutid enn sitagliptin på vekt. Se SPC for ytterligere sammenligninger av effekt og sikkerhet. Langsom, maks. konsentrasjon oppnås etter 8-12 timer. Beregnet maks. liraglutidkonsentrasjon var 9,4 nmol/liter for en s.c. enkeltdose med liraglutid 0,6 mg. Ved 1,8 mg liraglutid ble gjennomsnittlig steady state-konsentrasjon av liraglutid ($AUC_{/24}$) ca. 34 nmol/liter. Liraglutideksponeringen økte proporsjonalt med dosen. Den intraindividuelle variasjonskoeffisienten for liraglutid AUC var 11% etter administrering av en enkeltdose. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 55%. >98%. Tilsynelatende distribusjonsvolum er 11-17 liter. Gjennomsnittlig clearance etter en s.c. enkeltdose er ca. 1,2 liter/time med en halveringstid for eliminasjon på ca. 13 timer. Liraglutideksponering ble redusert ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon og ved nedsatt nyrefunksjon. 24 timer etter administrering av en enkelt dose av radiomerket liraglutid var hovedkomponenten i plasma intakt liraglutid. To mindre plasmametabolitter ble sett (≤9% og ≤5% av total radioaktivitetseksponering i plasma). Liraglutid metaboliseres på lignende måte som store proteiner uten at noe spesifikt organ er identifisert som hovedeliminasjonsvei. Intakt liraglutid ble ikke sett i urin eller feces etter en radiomerket liraglutiddose. Kun en mindre del av administrert radioaktivitet ble utskilt som liraglutidrelaterte metabolitter i urin eller feces (hhv. 6% og 5%). Radioaktiviteten i urin og feces ble hovedsakelig skilt ut i løpet av de første 6-8 dagene og korresponderte med 3 mindre metabolitter. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Holdes borte fra fryseseksjonen. Skal ikke fryses. La hetten sitte på pennen for å beskytte mot lys. Etter første gangs bruk: Oppbevares ved høyst 30°C eller ved 2-8°C (i kjøleskap) i maks. 1 måned. **Andre opplysninger:** Oppløsning som ikke fremstår klar og fargeløs skal ikke brukes. Preparat som har vært frosset skal ikke brukes. Utformet til bruk sammen med NovoFine engangsnåler med lengde opptil 8 mm. Skal ikke blandes med andre legemidler. **Pakninger og priser:** 3 × 3 ml (ferdigfylt penn) kr 1484,30. **Refusjon:** ***A10B X07_1. Liraglutid***. Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea 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 ikke-insulinavhengig	191	E11	Diabetes mellitus type II	191

(191). - Kun til pasienter med betydelig overvekt (tilsvarende BMI lik eller over 30 for de med europeisk avstamning), og - Kun til pasienter hvor insulin ville vært alternativet, og - Kun til pasienter som oppnår et vekttap på 3 % eller mer på 1 år og 5 % eller mer på 2 år

Sist endret: 05.04.2013

Basert på SPC godkjent av SLV: 11.03.2013

Pris per april 2013

Til type 2-diabetes

Grip diabetes ved røttene!

Når både HbA1c og vekt betyr noe

Victoza® (liraglutid) en gang daglig i kombinasjon med tablettbehandling gir:

- Signifikant reduksjon av HbA_{1c}[1]
- Signifikant reduksjon av vekt[1]

1. Pratley RE et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. Int J Clin Pract 2011; 65(4): 397-407.

novo nordisk®

VICTOZA®
liraglutid

NO/LR/0812/0215

Kjære lesere

Sommeren står for tur, og det er godt å legge siste hånd på et nytt nummer. Som det fremgår, er bladet i utvikling og formes.

Bidragsyternes positive respons er en viktig forutsetning. Responsen fra leserne tilsier at Norsk indremedisinsk forening har truffet et behov med Indremedisineren. Ett mål for oss er å gjøre innleggene mer tilgjengelige. Vår utfordring er å tilrettelegge - å tilse adekvat stoff, gå over innlegg, og sikre annonser. Redaksjonen forøvrig med Ole Kristian Furulund, Erik Olsen, Unni Ånstad og Svein Ødegaard fortjener en stor takk. Innholdsmessig etterlyses fortsatt faglige innlegg, hjelp oss med å fange det nye som skjer, og vi trenger en viss variasjon i innholdet.

Vi har nylig lansert en egen nettside. Utveksling og innhenting av informasjon skjer nå digitalt. Slik håper også vi å være delaktige i utviklingen. Sidene presenteres senere i bladet, og de betjenes av Ole Kristian Furulund som nettredaktør i samarbeid med DRD.

Dette nummeret har en blanding av spredtvise fagartikler, et fyldig temanummer om diabetes, samt noe forskjelligartet stoff i bakre del. Blant viktige ting foreligger forslag til ny spesialitets-struktur fra Helsedirektoratet.

Først ut er Fredrik Schjesvold, som skriver om lettkjede-amyloidose etter innlegget han holdt på indremedisinsk høstmøte. Han skriver om kjennetegn, diagnostikk og behandling. Særlig interessant var det å lese om manifestasjonene i ulike organer.

Anne Naalsund har i mange år holdt innlegg om interstitielle lungesykdommer. Hun tar for seg idiopatiske undergrupper. Klinikken utgjør nå en viktigere del av diagnostikken. Særlig understreker hun samspillet mellom klinikeren, radiologen og patologen.

Kristian Hanssen har samlet flere av våre toneangivende diabetologer. De gir en omfattende dekning av diagnostikk, og en oversikt over behandlingen av type 2 diabetes og diabetesarbeidet de siste årene. Feltet har vært et satsningsområde og i stor utvikling. Hanssen omtaler de enkelte artiklene på side 20.

Helsedirektoratets arbeid med ny spesialitetsstruktur kommenteres i flere innlegg. Legeforeningen har også hatt arbeidsgrupper med dette fokus. Først og fremst håper vi at indremedisinen og fagområdene vil bevare sin felles identitet fremover.

Helsedirektoratets utspill om å styrke generell indremedisin, også med egen spesialitet, er gledelig og samsvarer med tanker uttrykt i dette forum. Vi bekymres imidlertid over forslaget om en ytterligere nedkorting av felles grunnutdanning til 3 år, og også om store deler av turnustiden skal inngå. Vil ikke det bidra til at man mister det generelle mer av syne, med et fellesløp som avsluttes etter 3 år - mot 6 år i dag? ”Det skjer noe i hodene til folk også”, som en kommenterte. Utdanningskravet ble nylig redusert til 3 1⁄2 års fellesløp, nettopp for å imøtekomme ønsket om mer tid og tidligere anledning til fordypning i spesialfagene. Og det er nå lagt til rette for at 2 1⁄2 år av grenspesialitetene kan gjennomføres innenfor en indremedisinsk utdanning. Når man diskuterer tidsfaktoren i utdanningsløpet, erkjenner de fleste at logistikken er et stort problem. Problemene knyttet til køer, prosedyreopplæring og overgangsmuligheter mellom ulike seksjoner, avdelinger og sykehus bør nå få høyeste prioritetet.

I Indremedisineren har vi tatt til orde for et sterkere breddefokus i indremedisinen. Med bakgrunn i det nye forslaget spør vi nå om dette har kommet vel sent. Vil ikke indremedisinen lide hvis vår felles utdanning reduseres til en ”indremedisin-light”-løsning, med et ytterligere nedkortet fellesløp? Hvis man virkelig ønsker å styrke generell indremedisin - bør da ikke fellesløpet utvides? - og breddeutdanningen samtidig styrkes på annet vis? Sterkere spesialiserte avdelinger kan også tilsi en styrking av breddekompetansen på disse. Stoltheten av å ha gjort et godt arbeid, betinger ikke den også en bredbasert håndtering av pasientens tilstand?

Stephen Hewitt
Redaktør

Indremedisineren

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

Hanne L. Thürmer
Leder
Sykehuset Telemark
hanne.thurmer@live.no
T: 901 51 761

Steinar Madsen
Statens Legemiddelverk
Kasserer

Cathrine Lofthus
Oslo Universitetssykehus

Erik Olsen
Haukeland universitetssykehus

Bjørn Jørgensen
Sykehuset Buskerud,
Asker og Bærum

Ole Kristian H. Furulund
Helseavdelingen,
Fylkesmannen i Oslo
og Akershus

Rune Isene
OUS Ullevål
Høstmøtekomitéen

Redaksjon:
Stephen Hewitt (redaktør)
Oslo Universitetssykehus
stehewi@online.no
T: 913 72 199

Ole Kristian H. Furulund
Helseavdelingen, Fylkes-
mannen i Oslo og Akershus

Unni Ånstad
Slemdalsvingen 87, 0374 Oslo
u-aans@online.no

Erik Olsen
Haukeland universitetssykehus
erolsen4@online.no

Svein Ødegaard
Bjørndalen 27, 5009 Bergen
odegaard.svein@gmail.com

Indremedisineren er et fagtidsskrift rettet mot norske leger som arbeider innen fagområdet indremedisin, med dets ulike grenretninger. Indremedisineren sendes ut til alle medlemmer av Norsk indremedisinsk forening (Nif), som for tiden er ca 2000, samt til andre med interesse for faget, som sykehusavdelinger, medisinske læresteder, forskningsmiljøer og legemiddelfirmaer.

Indremedisineren presenterer 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 2 600 eks
Utfallende trykk 210 x 297 + 5 mm
Bladformat 210 x 297 mm = A4

Utgivelsesplan

	Bestillingsfrist/ Materiellfrist	Levering Posten
Nr. 3 2013	10/9	10/10
Nr. 4 2013	12/11	13/12

Forsidebilde: Shutterstock.

Annonsepriser

4-Farger 1/1 side	12.900
Bakside	15.900
1/2 side stående	7.000
1/2 side liggende	7.000

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås 20% rabatt.

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

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

Layout, produksjon og annonsesalg
DRD DM, Reklame & Design AS
Pilestredet 75 D, 7 etg. / Pb. 7011 Majorstua, 0306 Oslo
Tlf. 22 59 90 07 / 92 84 84 02 / e-post: ragnar.madsen@drd.no
www.drd.no

Faste spalter

Redaktøren 4
Leder 7

Fagartikler

En innføring i Al-amyloidose 8
Idiopatiske interstitielle pneumonier 14

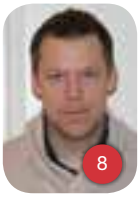
Tema - Diabetes

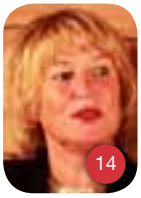
Innledning ved Kristian Hansen 20
HbA1c som diagnostikum - fordeler og forutsetninger 22
Diabetestyper, hvordan skiller vi mellom dem? 26
Hva er LADA? – og hvordan skal LADA behandles? 28
Diabetiske senkomplikasjoner i Norge - forekomst og behandling 31
Blodsukkersenkende behandling ved type 2 diabetes i 2013 38
Organisering av diabetesomsorgen i Norge - behov for nytenkning? 44

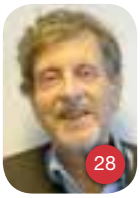
Foreningsnytt

Høstmøte 2013 36-42
Utredning av fremtidig spesialitetsstruktur i indremedisin 46
Forslag til radikale endringer 47
Ny nettside - www.indremedisineren.no 47
Symposium – Finn Wisløff 48
Reisebrev fra American College of Physicians 49

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







EVIS EXERA III

OLYMPUS

Your Vision, Our Future

EVIS EXERA III

Advancing the Art of Endoscopy.

I jakten på det perfekte endoskopisystemet, introduserer Olympus nå EVIS EXERA III som sin neste milepæl for å sikre enda bedre kliniske resultater.

For mer informasjon vennligst ta kontakt med oss på adm@olympus.no eller les mer på www.olympus.no

OLYMPUS NORGE AS
Postboks 119 Kjelsås, 0411 Oslo | Tlf: 23 00 50 50 | www.olympus.no

Sommerhilsen fra Telemark

Våren? Det tok lang tid før våren kom til Telemark i år. Det var kaldt i april og mai, kuldegrader om natten og lite tegn til løvsprett og varme dager. Men heldigvis – det ble vår i år også!

Våren er landsmøtetid, både i politikken og for legeforeningen. Partiene har på sine landsmøter vedtatt politikk fram mot stortingsvalget 2013. Helsepolitikk er viktig – og løsningene ulike. Vi ser både ønske om mer "new public management", mer privatisering, mer offentlig styring, mer plass til ideelle organisasjoner osv osv. I mange år har sykehusene og spesialisthelsetjenesten levd et liv skjermet fra direkte politisk styring. RHF'ene (regionale helseforetak) har vært ansvarlige overfor helseministeren, men ellers er det lite helsepolitikk for Storting, fylkesting og kommunestyrer. Kanskje var dette nødvendig i en overgangsperiode, men har det nå gått for langt? Er det på tide å avvikle de regionale helseforetak og finne tilbake til en modell med regional eller nasjonal styring, en modell som også involverer politikere på flere nivå? Spesialisthelsetjenesten er tjent med engasjerte helsepolitikere, da må helse være et felt for aktive politikere.

Legeforeningen utvikler også helsepolitikk. Blant mange viktige saker er debatten om spesialitetsstrukturen. Hvordan blir helse-Norge når de kirurgiske fag deles opp i hovedspesialiteter, og gastrokirurgen tar oppgavene innen generell kirurgi? Hva skjer når kardiologi blir egen hovedspesialitet? Skal alle grenene i indremedisin bli egne hovedspesialiteter? Bør generell indremedisin også blir en egen hovedspesialitet? Flere europeiske land, Canada og USA har en hovedspesialitet som kan kalles generell indremedisin. I USA brukes begrepet "hospitalist" om akuttmedisinsk og generell medisinsk kompetanse på sykehus, ofte med ansvar for å koordinere pasientforløp mellom andre spesialister og undersøkelser.

Ny spesialitetsstruktur krever utdanningsplaner, målbeskrivelser, ferdighetskrav og kurspakker. Helsedirektoratet har ansvar for både spesialitetsstruktur, utdanning og godkjenning av spesialister. Det ser ut som om direktoratet ønsker en såkalt "common trunk" i starten av utdanningen både innen kirurgiske og indremedisinske fag. Dette skal være en 2-3 års periode med innlæring av basisferdigheter, vaktkompetanse og grunnleggende forståelse. Så skal kandidatene velge en hovedspesialitet og utdanne seg videre innen for eksempel hjertesykdommer, fordøyelsessykdommer eller generell indremedisin. Etter totalt 6-6,5 år vil man da være hovedspesialist i noe som tidligere var en gren innen generell medisin/kirurgi. På sikt vil ingen lenger bli generelle kirurger, og bare noen få vil bli generelle indremedisinere. Gastrokirurgen får ansvar for å dekke vaktansvar for generell kirurgi. I indremedisin synes jeg det er mer uklart. Det hevdes at alle de medisinske hovedspesialitetene vil opprettholde generell vaktkompetanse og kunne gå vakter på et middels stort norsk sykehus. Men når stillinger for hematologer, kardiologer eller endokrinologer lyses ut er jeg ikke sikker på om alle vil føle seg kallet til å gå generelle vakter? Spesialistkandidatene har hatt kurs og utdanning i sin egen hovedspesalitet de siste 3-4 år av utdanningen, og kanskje glemt basisferdigheter i andre grener?? Spesialisering går dessverre ofte ut over generell kompetanse.

Selv om sykehusene fritt kan lyse ut legestillinger uten hensyn til nasjonalt råd, må man organisere utdanning av LIS-leger basert på hovedspesialiteter. Da må veiledere med riktig kompetanse finnes. LIS-legene må velge hovedspesialitet tidligere – og sykehusene må sikre kontinuitet i overlegesjiktet for å ivareta utdanningen. Små lokalsykehus kan kanskje satse på startutdanning i generell indremedisin? Denne endringen vil derfor føre til omfattende endring i sykehusstruktur og spesialisthelsetilbud.

Som vanlig setter jeg min lit til engasjerte og aktive indremedisinere! Dette vil forme vår kliniske hverdag og definere oss og kollegiet på en ny måte.

Hilsen Hanne Thürmer, leder NIF

En innføring i lettkjede-amyloidose

Alle indremedisinere ser regelmessig pasienter med lettkjedeamyloidose (AL-amyloidose). Utfordringen er å fange dem opp, sette riktig diagnose og gi riktig behandling. Med dagens forbedrete diagnostiske og terapeutiske tilbud, er dette viktigere enn noen gang. Kort tid til diagnose og behandling forlenger livet til disse pasientene.

Fredrik Hellem Schjesvold, Overlege i hematologi, Bærum sykehus og Stipendiat i immunologi, Rikshospitalet

Fredrik Hellem Schjesvold

Hva er egentlig amyloidose?

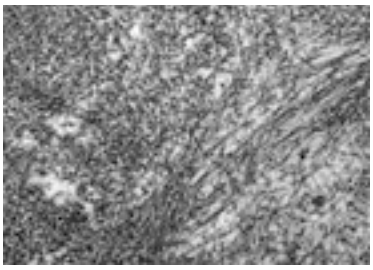
Amyloidose er en proteinavleiringssykdom. Det finnes forskjellige måter proteiner kan avleires på; ved amyloidose kalles strukturen amyloidfibriller. Mange proteiner kan lage amyloidose, men uavhengig av hvilket protein som lager amyloidet blir strukturen den samme, såkalte betaplater. Denne strukturen er lett gjenkjennelig ved elektronmikroskopi *(figur 1)*. For en detaljert beskrivelse av hvordan dette skjer, kan man se referanse (22). Noen overordnede prinsipper skal vi se på her. Utgangspunktet er oftest et feilfoldet eller ikke-foldet protein. Det er først i en slik ustabil tilstand at proteiner blir tilbøyelige til å aggregere i fibrillstruktur. Hvorfor blir et protein feilfoldet? Tertiærstrukturen til et protein avhenger hovedsakelig av aminosyrene proteinet er sammensatt av. Hovedårsaken til feilfolding er således aminosyreforandringer, altså mutasjoner. Dette er årsaken til at de fleste amyloidosene vi kjenner til er enten forårsaket av mutasjoner, eller av lette kjeder som har gjennomgått somatisk hypermutasjon. De siste er i tillegg ofte trunkerte (ødelagte) når de forårsaker amyloidose. En annen faktor som spiller inn er mengden av proteinet. Hvis mengden, eller konsentrasjonen, av et protein blir stor nok, kan normale proteiner lage amyloidfibriller. Det vanligste eksemplet er det som tidligere ble kalt sekundær amyloidose, men som nå kalles AA-amyloidose. Proteinet i dette amyloidet er Serum Amyloid A (AA), et akuttfaseprotein som produseres ved inflammasjon. Ved store mengder av dette proteinet over tid, kan AA-amyloid dannes. Alle amyloidosesykdommer har navn etter proteinet som danner amyloidet, med forstavelsen Amyloid. Slik blir lettkjedeamyloidose Amyloid Light-chain Amyloidosis, eller AL-amyloidose. Det internasjonale amyloidselskapets nomenklaturkomité oppdaterer regelmessig listen over proteiner som er påvist å danne amyloid. Denne listen utvides stadig og den siste oppdateringen ble publisert i 2012 med 30 humane amyloide proteiner (1). Det finnes også tungkjede-amyloidose, Amyloid Heavy-chain amyloidosis, eller AH-amyloidose. Behandlingen er som for AL-amyloidose, og vil for øvrig ikke bli omtalt videre her.

AL-amyloidose

Systemisk AL-amyloidose kan ramme alle kroppens organer, bortsett fra hjernen. Vi kaller sykdommen systemisk når den forårsakes av plasmaceller i benmargen, og de lette kjedene fraktes hematogent til organet de avleires i. Lokalisert AL-amyloidose forårsakes av lokale plasmaceller i andre organer, ofte hud eller lunge, og er en mye mer godartet sykdom. Denne vil ikke omtales videre her. Systemisk AL-amyloidose kan ramme alle organer (bortsett fra hjerne) og pasienter har veldig forskjellige organmanifestasjoner. Dette skyldes hvordan mikromiljøet i det enkelte organ påvirker foldingen av det enkelte protein. Vi har per i dag ingen mulighet til å forutsi hvilke organmanifestasjoner en pasient har eller vil få ut fra undersøkelser av proteinet.

Hvordan får man AL-amyloidose?

Bakgrunnen for AL-amyloidose er alltid en klonal ekspansjon av en cellelinje som lager lette kjeder. I de fleste tilfeller er dette plasmaceller, men lette kjeder fra alle antistoffproduserende kloner av B- lymfocytter kan være substrat for amyloid. Ved en polyklonal immunreaksjon vil ikke den enkelte klon lage tilstrekkelig med lette kjeder til at det dannes



Figur 1:
Elektronmikroskopisk bilde av amyloidfibriller, 10nm brede.
Bilde: Erik Heyerdahl Strøm, OUS

amyloid, men ved en neoplastisk vekst vil dette potensielt kunne skje. De fleste slike kloner gir imidlertid ikke amyloidose og godartede B-cellekloner er meget vanlige i befolkningen. Blant annet har 1-2% monoklonal gammopati (MGUS) uten sikker signifikans (2) og 5% av personer over 60 år har monoklonal B-lymfocytose (MBL) (3). Både godartede og ondartede B-cellekloner kan være årsak til AL-amyloidose. Forskjellen er at ved AL-amyloidose er det bare egenskapene til den utskilte lette kjeden som har betydning, mens ved lymfomer, leukemier og myelomatose er det også egenskapene til de maligne cellene som bestemmer sykdomsmanifestasjonene. Utfra denne forklaringsmodellen forstår man at AL-amyloidose kan ses sammen med alle B-cellekloner, så lenge de skiller ut frie lette kjeder.

Hvilke symptomer ser man?

De vanligste kliniske syndromene ved AL-amyloidose er nefrotisk nyresvikt (70%), restriktiv hjertesvikt (60%), hepatomegali med ALP-økning (70%), autonom og/eller perifer nevropati (20%), makroglossi (10-15%) og canalis carpi syndrom (25%). Andre manifestasjoner er hudlesjoner av ulik art, orbital pur-

pura og generell blødningstendens. Den autonome nevropatien viser seg oftest som ortostatisk hypotensjon, men kan også gi mage/tarmforstyrrelser. Det er laget kriterier som må oppfylles for at man skal definere et organ som affisert av sykdommen *(tabell 1)*. Selv om det ofte er flere organer involvert, er det klinisk dominante problemet vanligvis nyresvikt eller hjertesvikt *(figur 2)*.

Tabell 1. Definisjon av organaffeksjon, noe forenklet

Nyre	Døgnurin > 0,5g protein, hovedsakelig albumin Positiv nyrebiopsi + kliniske/biokjemiske tegn på nyredysfunksjon
Hjerte	Positiv hjertebiopsi + kliniske/biokjemiske tegn på hjertedysfunksjon Gj.snitt av tykkelse av ventrikkelseptum og bakre vegg > 12mm uten hypertensjon
Lever	Amyloid påvist interstitielt i leverbiopsi + tegn til leverdysfunksjon Leverstr > 15cm uten hjertesykdom, målt radiologisk ALP > 1,5x øvre grense i referanseområdet
Nerve	Positiv suralnerve-biopsi Perifer: klinisk, symmetrisk, u.ex sensorimotorisk nevropati Autonom: Motilitetsproblemer i GI-tractus, ortostatisk hypotensjon, blæreforstyrrelser.
GI-tractus	Amyloid interstitielt i tarmbiopsi + symptomer (diare, motilitetsforstyrrelser, vekttap)
Lunge	Positiv biopsi + lungesymptomer + interstitielle forandringer på røntgen/CT
Bløtvev	Klinisk tungeforstørrelse (vær tilbakeholden med biopsi pga.smerte og blødningsfare) Bør biopseres: Muskel, lymfadenopati, canalis carpi syndrom, artropati, hud

Tabell.1: Hver linje indikerer et selvstendig kriterium. Der hvor biopsi ikke er nevnt, kreves det at amyloid er påvist et annet sted. I tillegg må man vurdere om tilstanden kan ha andre årsaker. Bløtvev kan i visse tilfeller defineres som involvert etter klinisk undersøkelse og positiv biopsi annet sted.
(Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Am J Hematol 2005; 79: 319–28).

Myelomatose og AL-amyloidose

Myelomatose (benmargskreft) er en av de vanligste hematologiske sykdommene med en insidens på ca. 5/100.000 (4). Utgangspunktet for myelomatose er en plasmacelleklon, og sykdommen forutgås alltid av en periode med MGUS (5). Det er som forklart over, forskjellige egenskaper som gir organmanifestasjonene ved de to sykdommene, og én og samme klon kan gi både myelomatose og AL-amyloidose. 10-15% av pasienter med myelomatose har samtidig amyloidose ved debut av sykdommen, mens 10-50% av pasienter med AL-amyloidose også har myelomatose. Det betyr at når man diagnostiserer en av disse, må man alltid ta stilling til om pasienten også har den andre tilstanden. Dette får konsekvenser for hvilken behandling man velger, og hvilken prognose pasienten har.

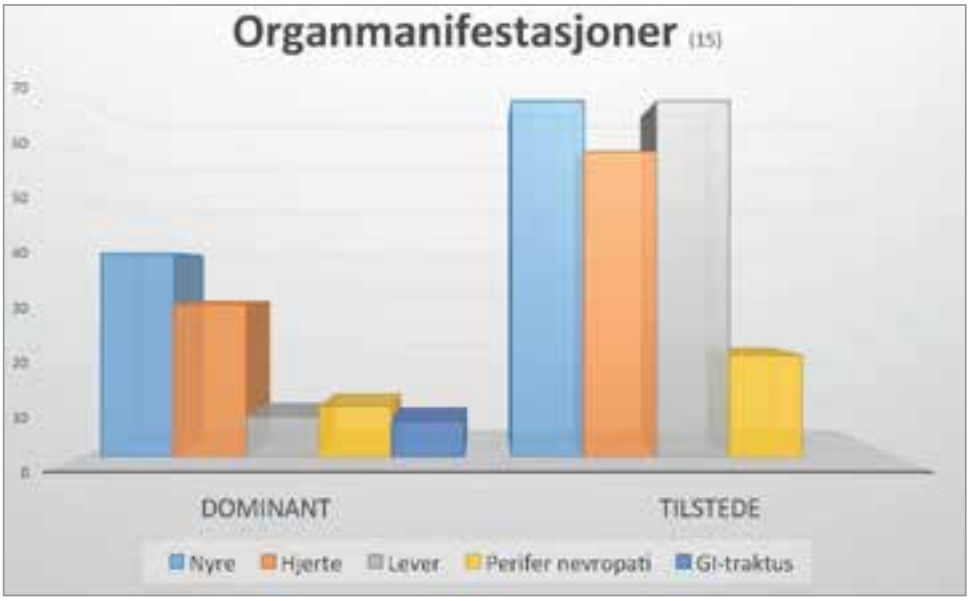
Begge diagnosene forutsetter en B-celleklon, oftest en plasmacelleklon. For å være sikker på å fange opp en liten plasmacelleklon må det gjøres immunfiksasjon av serum og urin, og måling av frie lette kjeder i serum (24). Den viktigste av disse er nok frie letter kjeder. Hvis alle er negative kan man se bort fra muligheten for AL-amyloidose (og nesten for myelomatose). Forutsatt tilstedeværelsen av en plasmacelleklon, diagnostiseres myelomatose med et CRAB-kriterium (hyperCalcemi, Renal svikt, Anemi, Bensykdom). AL-amyloidose diagnostiseres ved positiv kongofarging *(figur 3)*, spesifikk farging for lettkjede i amyloidet *(figur 4)* og et klinisk syndrom forenlig med AL-amyloidose *(tabell 1)* (6). Plasmacelleklonens størrelse har ingen plass i denne vurderingen. Hos en pasient med plasmacelleklon og nyresvikt kan det noen ganger være vanskelig å stille den riktige diagnosen. Hvis det er stor albuminuri taler det for AL-amyloidose, mens filtrasjonssvikt med kun lett albuminuri taler for myelomatose. Noen ganger vil en nyrebiopsi kunne avklare om det er amyloidnedslag i glomeruli (AL-amyloidose) eller lettkjedesylindre i tubuli (myelomatose), eller begge. Det er uansett ved alle manifestasjoner viktig å ta stilling til om de skyldes plasmacellesykdommen eller har annen årsak, da ingen av disse kliniske symptomene er spesifikke.

Over- og underdiagnostisering

Hvis man ser bort fra skjæringspunktet med myelomatose, er det to feller å gå i når det gjelder diagnostisering av AL-amyloidose. Den første er å ikke diagnostisere sykdommen, noe nasjonale data kan tyde på skjer til en viss grad (7). Pasientene presenterer seg med mange forskjellige kliniske syndromer, hvorav alle også kan ha andre årsaker. Det er ikke alltid utredende lege tenker AL-amyloidose, og pasienten kan da – spesielt ved hjertesvikt som har kort median overlevelse – miste muligheten for målrettet behandling. Makroglossi som er patognomonisk for sykdommen, er bare tilstede i 10-15% av pasientene.

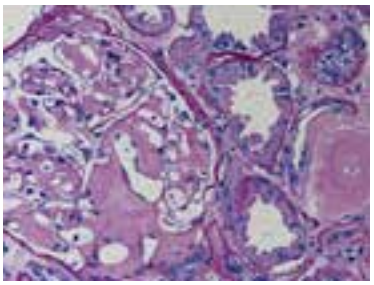
Den andre fellen er overdiagnostisering, noe som er dokumentert å ha skjedd i en ikke ubetydelig grad internasjonalt (8,9). Prevalensen av

Figur 2.

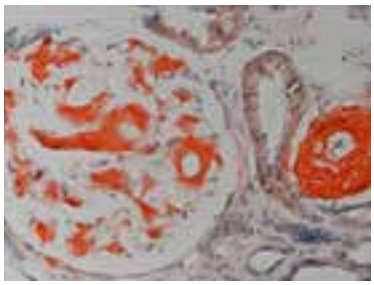


Figur 3: En glomerulus til venstre og et amyloid plakk til høyre.

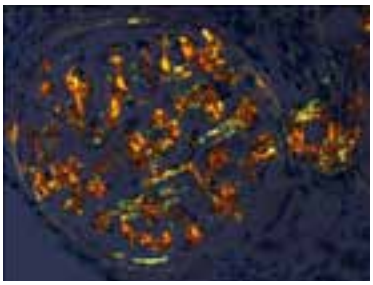
Bilder: Erik Heyerdahl Strøm, OUS



Vanlig PAS-farging. Amyloid ses som en homogen avleiring.



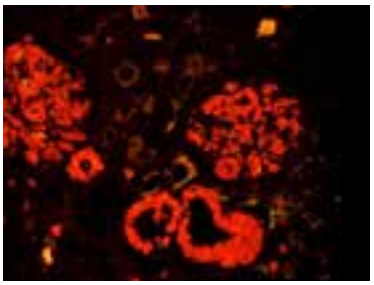
Farging med kongorød. Amyloidet farges spesifikt, men det finnes falsk positive.



Birefringens i polarisert lys. Må være tilstede for å klassifiseres som positiv kongofarging.

Figur 4: Dobbeltfarging med rød for lambda og grønn for kappa. Biopsi derfor positiv for lambda. Dessverre er det ofte ikke så klare resultater med denne fargingen.

Bilde: Erik Heyerdahl Strøm, OUS



MGUS og MBL i befolkningen er høy, og bortsett fra ved AA-amyloidose er de immunhistokjemiske metodene for å påvise selve amyloidproteinet lite presise. I tillegg har det vist seg at de arvelige formene for amyloidose er betydelig vanligere enn tidligere anerkjent. Resultatet av dette har vært at pasienter med påvist amyloid (positiv kongofarging) og samtidig MGUS, har fått diagnosen AL-amyloidose og blitt behandlet med cellegift. En studie viste at opptil 10% av pasienter med AL-amyloidosediagnose egentlig hadde en arvelig variant (8). Nye retningslinjer krever nå positiv påvisning av lette kjeder i amyloidet (6).

Ingen biopsi – ingen amyloidosediagnose

For å stille diagnosen AL-amyloidose kreves det et klinisk syndrom forenlig med AL-amyloidose, positiv kongofarging i biopsi og påvisning av lette kjeder i amyloidet. Det fremgår da at dette er en diagnose som er umulig å stille uten biopsi. Det finnes scintigrafimetoder, f.eks. 99mTc-DPD ved transthyretinamyloidose, men per i dag er ikke disse hverken spesifikke eller tilgjengelige nok (10). Førstevalget er biopsi av affisert organ, men fettvevsbiopsi er en meget god erstatning (11) og anbefales der biopsi av affisert organ er praktisk eller medisinsk vanskelig. Spesielt gjelder dette ved makroglossi der det kan være risikabelt å biopsere, og nevropatier der det ikke finnes noen validert metode for biopsering. Kirurgisk fettvevsbiopsi (1cm2) er å foretrekke fremfor fettvevsaspirasjon da sistnevnte har en dårlig sensitivitet i utrente hender (12). Sensitiviteten på fettvevsbiopsi er på mellom 80 og 90%.

En ny diagnostisk gullstandard

Biopsiens sentrale plass i diagnostiseringen er styrket av at ny teknologi har gitt muligheten for påvisning av det patologiske proteinet i så godt som alle pasienter (13). Denne teknologien, lasermikrodisseksjon med massespektrometri, er nå anerkjent som gullstandarden i diagnostisering av amyloidose (6,14), og er under etablering på Oslo Universitetssykehus. Vi ønsker etter hvert å tilby dette nasjonalt. Metoden fungerer slik: I et mikroskop dissekerer man ut multiple amyloidavleiringer med en laser. Materialet samles, løses opp og analyseres i et massespektrometer som påviser alle peptidfragmenter som finnes i prøven. Oftest vil peptider fra det amyloide proteinet dominere. Teknikken har flere gode sider. Den er mer sensitiv og mer spesifikk enn immunhistokjemiske metoder(13), og har den fordelen at den ikke begrenses av hvilke proteiner man ser etter, som antistoffbaserte metoder gjør. I og med at det nå er kjent over 30 mulige forårsakende proteiner (1), og jevnlig oppdages flere, er dette viktigere enn noen gang.

Behandling og prognose

Prognosen varierer betydelig, og type organaffeksjon er den viktigste faktoren. Pasienter med hjertesvikt har en median overlevelse på godt under ett år, mens overlevelsen til pasienter med perifer nevropati nok overstiger fem år (15).

All aktuell behandling for systemisk AL-amyloidose handler om å redusere B-celleklonen (oftest en plasmacelleklon). Stoffer som løser opp selve amyloidet er foreløpig bare i preklinisk fase, men det er et spennende konsept for fremtiden. I mellomtiden må vi klare oss med støttende behandling (f.eks. hjertesviktmedikasjon), og forskjellige typer kjemoterapiregimer for å minske produksjonen av det amyloidogene proteinet. De fleste studier er gjort på AL-amyloidose forårsaket av plasmaceller, og har vært bygd på regimer fra myelomatosebehandlingen. De siste 15 år er det bare gjort en fase-III-studie; den sammenlignet høydose cytostatikabehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) med Melfalan-Dexamethason (Mel-Dex) hos pasienter under 65 år. Hovedfunnet var at det ikke var noen forskjell i overlevelse mellom gruppene (16). Mel-Dex er på bakgrunn av denne studien og gode resultater i fase-II-studier anerkjent som standard behandling for alle pasienter som ikke vil tåle HMAS (6,14,15). Det foregår per i dag to store multisenterstudier med sammenligning av Mel-Dex (dagens standard) mot Mel-Dex med tillegg av Bortezomib (Velcade), såkalt Mel-Vel-Dex. Hvorvidt tillegget av Velcade vil bedre overlevelsen til disse pasientene gjenstår å se, det er imidlertid noe bekymring for økning av tidlig hjertedød (17). Et særtilfelle er pasienter med stadium III hjerteaffeksjon (TropT >60 og proBNP>322), som har en median overlevelse under 6 måneder. Det finnes data som indikerer at disse burde få CyVel-Dex, men det er foreløpig basert på upubliserte data (19). Refraktær og relapserende sykdom vil jeg ikke gå inn på her, utover to kommentarer. 1. Bortezomib er det best dokumenterte medikamentet. 2. Husk at de

lette kjedene er toksiske. Man må i større grad enn ved myelomatose ta hensyn til M-komponentens størrelse i vurdering av behandlingsindikasjon.

HMAS

For pasienter som anses tilgjengelige for HMAS etter strenge retningslinjer *(figur 5)*, er dette fortsatt anbefalt, med lav evidens. Tilhengere av HMAS mener sammenligningsstudien mot Mel-Dex inkluderte for dårlige pasienter, og at HMAS fortsatt er det beste for pasienter som tåler det. Hvis pasienten skal ha HMAS går enkelte sentra rett på høsting og HMAS (15), mens andre gir vanlig induksjonsbehandling først (18). Argumentet mot induksjonsbehandling er manglende dokumentasjon; argumentet for induksjonsbehandling er at det er dokumentert at noen pasienter dør i påvente av behandling da det tar lengre tid å starte høydosebehandling enn å gi induksjonsbehandling (16). I Helse SørØst gir vi induksjonsbehandling med CyVelDex før HMAS ved AL-amyloidose. Selve høstingen gjøres med G-CSF, uten cyklofosfamid, i motsetning til ved myelomatose.

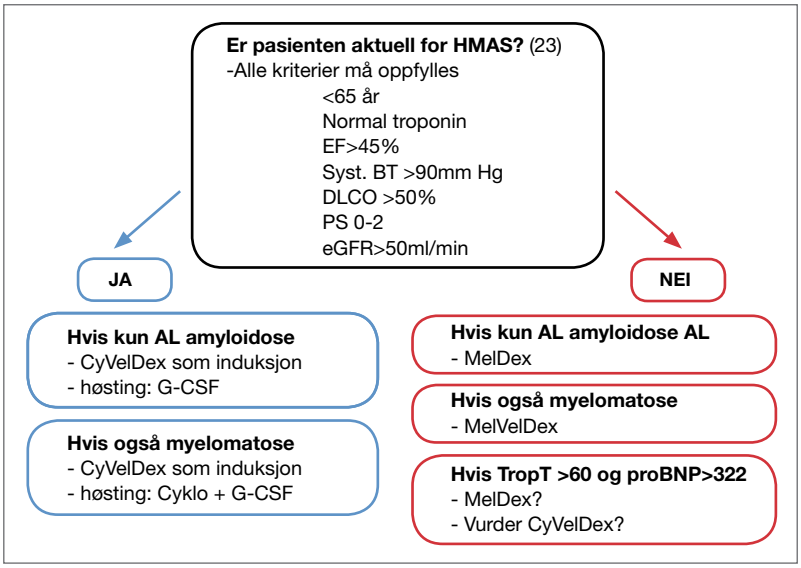
Samtidig myelomatose

Hvis pasienten har samtidig myelomatose, som ikke er uvanlig, må man bruke skjønn da disse pasientene alltid er ekskludert fra studier. En fornuftig tilnærming er denne: Pasienter < 65 år gis behandling som ved myelomatose hvis de er tilgjengelige for HMAS. De vil da få høstekur med cyklofosfamid. Pasienter >65 år gis Mel-Vel-Dex, et naturlig kombinasjon av medikamentene med best dokumentasjon for begge sykdommer. Se behandlingsalgoritme *(figur 5)*.

Organtransplantasjoner

I mange tilfeller av AL-amyloidose lar det seg gjøre å få kontroll på plasmacelleklonen. Klinisk respons av organsykdommen kan imidlertid ta flere år (15). Spesielt ved hjertesvikt er dette oftest for lang tid, og pasienten dør av sin hjertesvikt i mellomtiden. Nyresvikt kan forverres av medikamentell behandling og pasienten kan ende som dialysetrengende. I begge tilfeller kan organtransplantasjon være aktuelt. Nylig ble det publisert et materiale fra London med 25 nyretransplantasjoner for AL-amyloidose med dialysebehov (20). Median graftoverlevelse var 5,8 år, og man påviste ingen nyresvikt pga amyloid i graftet med median oppfølging på 4,6 år. Kun 20% av pasientene hadde komplett klonal respons ved transplantasjon. Disse tallene underbygger sikkerheten i nyretransplantasjon for disse pasientene, og senker frykten for raskt residiv av grunnsykdommen i det nye organet.

Når det gjelder hjertetransplantasjon er dette et alternativ i helt spesielle tilfeller, hos unge pasienter med kardiell AL-amyloidose uten signifikant komorbiditet (21). Hvert enkelt av disse tilfellene må drøftes med OUS Rikshospitalet. Per i dag er dette utført på en pasient i Norge.



Oppsummering og hovedbudskap

Alle pasienter med kliniske syndromer forenlig med AL-amyloidose bør gjøre M-komponentutredning (frie lette kjeder i serum og immunfiksasjon av serum og urin). Ved funn bør det gjøres biopsi av affisert organ eller fettvev. Alle myelomatosepasienter bør ved diagnose få målt pro-BNP, albuminuri og ALP, samt bli forespurt om nevropati og ortostatisk hypotensjon. Ved funn må det utredes for AL-amyloidose. Det bør hos de aller fleste pasienter gjøres forsøk på definitiv påvisning av det amyloide proteinet. Behandling av AL-amyloidose bør gjøres med den best dokumenterte behandlingen. Et nasjonalt handlingsprogram er under utarbeidelse ●

Referanser

1. Sipe J, Benson M, Buxbaum J et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid 2012; 19: 167-70
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2006; 354:1362.
3. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2008; 359:575.
4. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer 2011; 105:1684.
5. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood 2009 28;113(22):5412-7.
6. Rajkumar V. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American journal of Hematology 2011; 86: 57-65
7. Schjesvold FH, Sjo M, Tangen J-M et al. Tidsskr Nor Legeforen nr. 12, 2008; 128: 1392–6
8. Lachmann H, Chir B, Booth D et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. N Engl J Med 2002; 346: 1786-91
9. Comenzo R, Zhou P, Fleisher M et al. Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. Blood 2006; 107: 3489-91
10 Quarta C, Obici L, Guidalotti P et al. High 99mTc-DPD myocardial uptake in a patient with apolipoprotein AI-related amyloidotic cardiomyopathy. Amyloid 2012; Early Online 1-4: 1350-6129
11. Westermark P, Davey E, Lindbom K et al. Subcutaneous fat tissue for diagnosis and studies of systemic amyloidosis. Acta histochemica 2006; 108: 209-13
12. Halloush RA, Lavrovskaya E, Mody D et al. Diagnosis and typing of systemic amyloidosis: The role of abdominal fat pad fine needle aspiration biopsy. Cytojournal 2009; 6: 24.
13. Vrana J, Gamez J, Madden B et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. Blood 2009; 114: 4957-9
14. Leung N, Nasr S, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. Blood 2012; 120: 3206-13
15. Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi F. What do I need to know about immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis? Blood Rev 2012, doi:10.1016/j.blre.2012.03.001
16. Jaccard A, Moreau P, LeBlond V. et al. High-Dose Melphalan versus Melphalan plus Dexamethasone for AL Amyloidosis. N Engl J Med 2007;357:1083-93.
17. A.Dispenzieri, Mayo Clinic. Personlig meddelelse
18. P.Moreau, Nantes. Personlig meddelelse
19. Venner, Lane T, Foard D et al. A Matched Comparison of Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CVD) Versus Cyclophosphamide, Thalidomide and Dexamethasone (CTD) in the Treatment of Mayo Cardiac Stage III Patients with AL Amyloidosis. ASH 2012, abstract 2966
20. Pinney JH, Lachmann HJ, Sattianayagam PT. Renal Transplantation in Systemic Amyloidosis—Importance of Amyloid Fibril Type and Precursor Protein Abundance. American Journal of Transplantation 2013; 13: 433–441
21. Kamble R. Orthotopic Heart Transplant Facilitated Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Light-Chain Amyloidosis. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2012 Jul-Sep; 8(3): 17–18.
22. Merlini G, Bellotti V. Molecular Mechanisms of Amyloidosis. N Engl J Med 2003;349:583-96
23. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options. J Clin Oncol 2011; 29:1924-1933
24. Palladini G, Russo P, Bosoni T et al. Identification of Amyloidogenic Light Chains Requires the Combination of Serum-Free Light Chain Assay with Immunofixation of Serum and Urine. Clinical Chemistry 55:3;499–504 (2009)

KLEXANE®
enoxaparin

C1 Klexane «sanofi-aventis»

Lavmolekylært heparin. Fysiologisk antikoagulans. ATC-nr.: B01A B05

T1 **INJEKSJONSVÆSKE *100 mg/ml:*** *1 ml inneh.:* Enoksaparin 100 mg/10 000 IE anti-Xa, sterilt vann til 1 ml.

T **INJEKSJONSVÆSKE *100 mg/ml med konserveringsmiddel:*** *1 ml inneh.:* Enoksaparin 100 mg/10 000 IE anti-Xa, benzylalkohol 15 mg, sterilt vann til 1 ml.

INJEKSJONSVÆSKE *150 mg/ml:* *1 ml inneh.:* Enoksaparin 150 mg/15 000 IE anti-Xa, sterilt vann til 1 ml.

Indikasjoner: Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi. Profylakse hos pasienter med kraftig økt risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga. akutte medisinske tilstander som f.eks. ved 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. *100 mg/ml:* Akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevasjon (STEMI), inkl. pasienter som behandles medikamentelt eller med perkutan koronar intervensjon (PCI). **Dosering:** Pga. høy biotilgjengelighet, er det generelt ikke nødvendig å gi preparatet i.v. Må ikke gis i.m. *Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi:* Som tromboseprofylakse pre- og postoperativt gis enoksaparin s.c. som 1 daglig injeksjon à 20 mg. Første injeksjon bør settes ca. 2 timer før operasjonen. Til pasienter med større risiko for tromboembolier og spesielt ved ortopedisk kirurgiske inngrep gis enoksaparin s.c. som 1 daglig injeksjon à 40 mg. Ved slike inngrep settes første dose 12 timer før operasjonen. Behandlingens varighet er 7-10 dager eller til mobilisering. Ved hoftekirurgi kan anbefales langtidsprofylakse, dvs. en behandlingstid på ytterligere 3 uker med dosering 40 mg 1 gang daglig. De ferdigfylte sprøytene er egnet til hjemmebehandling hos utskrevne pasienter. *Profylakse hos pasienter med akutte medisinske tilstander:* 40 mg s.c. 1 gang daglig i minimum 6 dager og inntil pasienten er oppegående, maks. 14 dager. *Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert:* Enoksaparin kan administreres s.c. enten som 1 injeksjon med 1,5 mg/kg daglig eller som 2 injeksjoner med 1 mg/kg daglig. Hos pasienter med kompliserte tromboemboliske tilstander er det anbefalt å gi 2 injeksjoner med 1 mg/kg daglig. Behandling med oralt antikoagulasjonspreparat (vitamin K-antagonist) startes vanligvis samtidig med Klexane. Behandling med enoksaparin skal fortsette inntil terapeutisk antikoagulasjonseffekt er oppnådd (Internasjonal Normaliserings Ratio 2-3). Pasienter med stor risiko for blødning, lever- eller nyre-svikt kan kreve laboratoriemessig overvåking av behandlingen, fortrinnsvis ved måling av anti-Xa plasmanivå. Behandling med Klexane bør fortsette til nivåene av protrombinkompleksets faktorer (FII, FVII, FIX, FX) har sunket til terapeutisk nivå, vanligvis minst 5 døgn. *Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon:* Ved kronisk intermitterende hemodialyse gis 0,5-1 mg/kg i den arterielle delen av dialyseenheten ved begynnelsen av behandlingen. Dette rekker normalt for 4 timers dialyse. Hvis det oppstår fibrindannelse kan en gi 0,5-1 mg/kg som fornyet injeksjon avhengig av tidspunkt for avslutning av dialysen. Til pasienter med stor risiko for blødning (pre- og postoperativ dialyse), eller med progressive blødningsforstyrrelser, kan en dosere med 0,5 mg/kg (dobbel vaskulær adgang), eller 0,75 mg/kg (enkel vaskulær adgang). *Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk:* S.c. injeksjon av 1 mg/kg hver 12. time administrert samtidig med 100-325 mg ASA gitt oralt. Behandlingsvarighet: Vanligvis 2-8 dager, minimum 2 dager. *Akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevasjon:* 30 mg gis som i.v. bolusdose, med tillegg av s.c. dose 1 mg/kg, etterfulgt av s.c. dose 1 mg/kg hver 12. time (maks. 100 mg for de første 2 doser, deretter 1 mg/kg for de gjenværende doser). Flerdosehetteglass brukes for i.v. administrering. Enoksaparin administreres da via i.v. tilgang. Enoksaparin kan administreres sammen med fysiologisk saltvann (0,9%) eller med 5% glukoseoppløsning. For å unngå mulig blanding av enoksaparin med andre legemidler skal i.v. tilgang skylles med tilstrekkelig mengde fysiologisk saltvann eller glukoseoppløsning før og etter. Ved samtidig administrering med trombolytika (fibrin eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparin gis 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytiskterapi er startet. Alle pasienter bør få acetylsalisylsyre (ASA) så snart STEMI er konstatert, og deretter oppfølgingsbehandling med ASA 75-325 mg 1 gang daglig, dersom ASA ikke er kontraindisert. Behandlingsvarighet: 8 dager eller inntil utskriving fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer først. For pasienter som behandles med perkutan koronar intervensjon (PCI): Hvis siste s.c. dose av enoksaparin ble gitt <8 timer før ballongen blåses opp, behøves ingen ytterligere dose. Hvis siste s.c. dose gis >8 timer før ballongen blåses opp bør 0,3 mg/kg enoksaparin gis i.v. *Eldre og pasienter med redusert nyrefunksjon:* Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre ved andre indikasjoner enn STEMI, med mindre nyrefunksjonen er svekket. Nøye klinisk overvåking er imid-lertid anbefalt, særlig for de som er 80 år eller eldre. Ved STEMI hos eldre >75 år brukes ikke i.v. bolus som startdose. Start med 0,75 mg/kg s.c. hver 12. time (maks. 75 mg for de første 2 doser, deretter 0,75 mg/kg for de gjenværende doser). Vekt: Kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg) vil ved profylaktiske doser (ikke vekt-justerte) ha økt risiko for blødning ved enoksaparinbehandling. Nøye klinisk overvåkning anbefales. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved CLCR <30 ml/minutt reduseres dosen etter følgende tabeller: Følgende dosejusteringer anbefales ved terapeutiske doser:

Standarddosering	Alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon
1 mg/kg s.c. 2 ganger daglig	1 mg/kg s.c. 1 gang daglig
1,5 mg/kg s.c.1 gang daglig	1 mg/kg s.c. 1 gang daglig
I.v. bolus 30 mg med tillegg av 1 mg/kg s.c., etterfulgt av 1 mg/kg s.c. 2 ganger daglig	I.v. bolus 30 mg med tillegg av 1 mg/kg s.c., etterfulgt av 1 mg/kg s.c. 1 gang daglig
Eldre ≥75 år (kun for akutt STEMI-indikasjonen)	
0,75 mg/kg s.c. 2 ganger daglig uten bolus som startdose	1 mg/kg s.c. 1 gang daglig uten bolus som startdose

Følgende dosejusteringer anbefales ved profylaktiske doser:

Standarddosering	Alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon
40 mg s.c. 1 gang daglig	20 mg s.c. 1 gang daglig
20 mg s.c. 1 gang daglig	20 mg s.c. 1 gang daglig

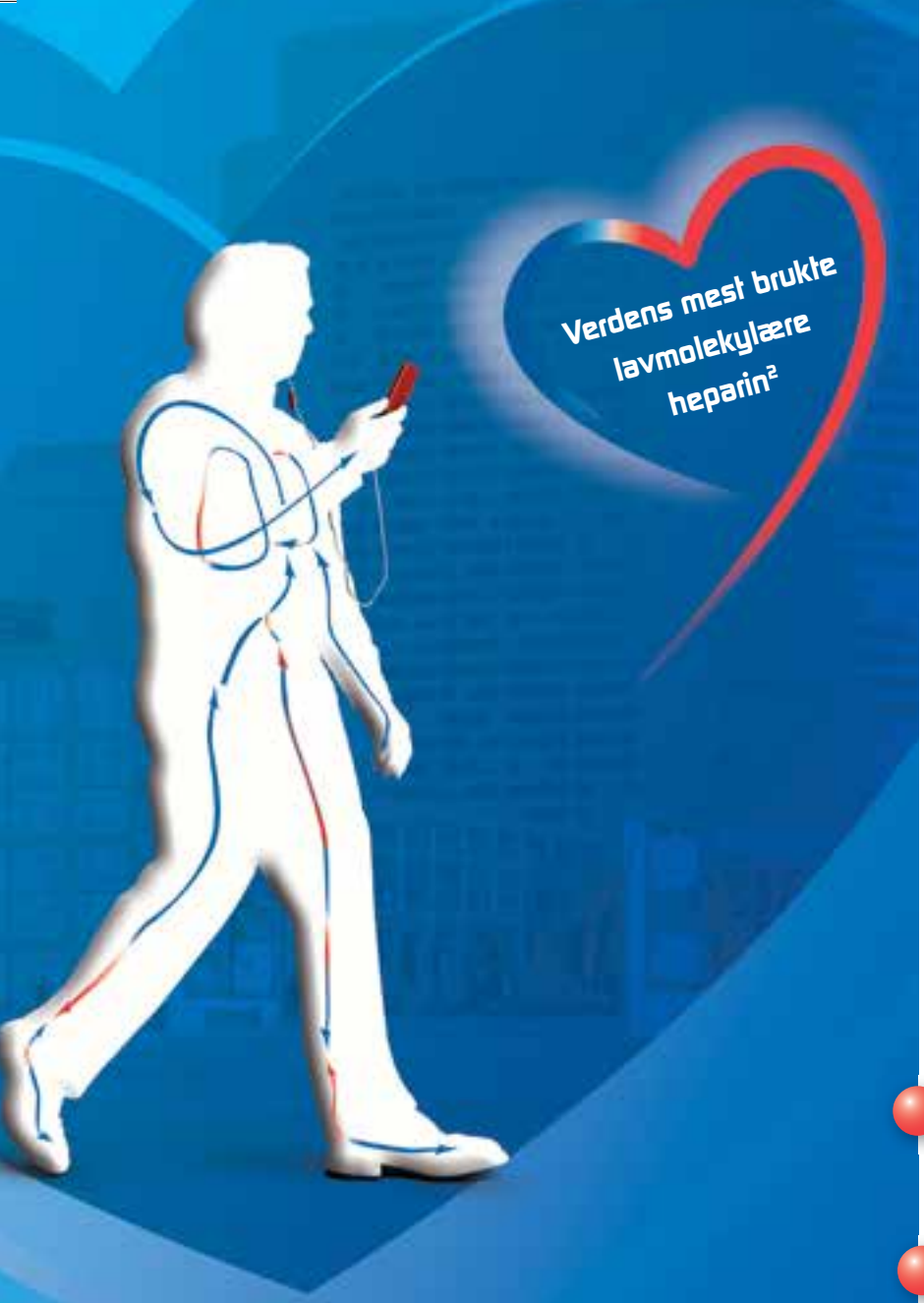
De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke følgende indikasjon: Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Det foreligger ikke anbefaling om dosejustering ved mild eller moderat grad av nedsatt nyrefunksjon, men nøye klinisk overvåking tilrådes. Barn: Sikkerhet og effekt hos barn er ikke klarlagt. Redusert leverfunksjon: Pga. manglende farmakokinetiske data bør enoksaparin gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for enoksaparin, heparin og heparinderivater, inkl. andre lavmolekylære hepariner, eller trombocytopeni forårsaket av enoksaparin. Blødninger og ulcererende prosesser med blødningstendens. Nylig hjerneblødning. Alvorlige koagulasjonsforstyrrelser. Septisk endokarditt. Nylige skader og operasjoner i sentralnervesystemet, øyet og øret. Ved Klexanebehandling av akutt dyp venetrombose er spinal og epidural anestesi kontraindisert. Hypersensitivitet for benzylalkohol (gjelder hetteglasset). Hetteglassene skal ikke brukes til nyfødte eller for tidlig fødte barn. **Forsiktighetsregler:** Lavmolekylære hepariner bør ikke brukes om hverandre pga. ulikheter i farmakokinetikk og biologisk aktivitet, f.eks. anti-IIa-aktivitet og blodplateinteraksjon. Forsiktighet anbefales i forbindelse med trombocytopeni og trombocyttfunksjonsforstyrrelser. Forsiktighet må utvises ved lever- og nyreinsuffisiens, samt ved høydosebehandling av nyopererte pasienter. Ved blødning må årsaken undersøkes og behandling iverksettes. Perkutan koronar revaskularisering: For å redusere risiko for blødning etter vaskulære inngrep ved behandling av ustabil angina, myokardinfarkt uten Q-takk og akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevasjon, må de anbefalte doseringsintervallene 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 bør observeres for å kunne oppdage tegn til blødninger eller hematomdannelse. Forsiktighet utvises ved tilstander som øker blødningsfaren, som svekket hemostase, tidligere magesår, nylig iskemisk slag, ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon, diabetes retinopati, nylig gjennomgått nevrokirurgi eller øyeoperasjoner, eller samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen. Økt blødningsrisiko hos personer med lav vekt. Laboratorietester: For monitorering av effekt anbefales anti-Xa-metoden, fordi APTT og hemming av trombin kun påvirkes i liten grad ved terapeutiske doser. Ved høyere doser kan APTT og ACT øke. Denne økningen er ikke lineært korrelert med økning av antitrombotisk aktivitet og derfor uegnet til å måle enoksaparinaktivitet. Heparin og lavmolekylære hepariner må ikke administreres i.m. Brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med heparinindusert trombocytopeni med eller uten trombose i anamnesen. Risiko for antistoffmediert heparinindusert trombocytopeni kan vedvare i flere år, og er også tilstede med lavmolekylære hepariner. Slik trombocytopeni oppstår vanligvis mellom 5. og 21. dag etter start av enoksaparinbehandlingen. Det er derfor anbefalt å bestemme 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 terapi. Det er rapportert enkelttilfeller av intraspinale hematomer ved samtidig bruk av enoksaparin og spinal-/epidural-anestesi som resulterte i langtids eller permanent paralyse. Risikoen antas å være høyere ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkatetre eller ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs, klopidogrel eller acetylsalisylsyre. Risikoen er økt ved traumatisk eller repetert spinal punksjon. Brukes med forsiktighet som profylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Hetteglassene inneholder benzylalkohol som konserveringsmiddel, og skal ikke benyttes hos nyfødte eller for tidlig fødte barn pga. fare for «gasping syndrome». **Interaksjoner:** Stoffer som interfererer med hemostasemekanismen. Økning av antikoagulasjonseffekten med K-vitaminantagonister, trombocytthemmende midler, ikke-steroide antiinflammatoriske midler, dekstran, probenecid, etakrynsyre i.v. Reduksjon av antikoagulasjonseffekten med antihistaminer, digitalisglykosider, tetracyklin og askorbinsyre. **Graviditet/Amming:** Risiko ved bruk under graviditet og amming er ikke klarlagt. Dyrestudier indikerer ikke reproduksjonstoksiske effekter. Anbefales ikke til gravide med kunstige hjerteklaffer. **Bivirkninger:** Blødningsrisiko øker ved høy dosering. Større blødninger inkl. retroperitoneal og intrakraniell blødning er blitt rapportert, hvorav noen dødelige. Enkelte tilfeller av moderat trombocytopeni er beskrevet. Reaksjoner i huden (bulløse erupsjoner) og systemiske allergiske reaksjoner, inkl. anafylaktoide, sees sjelden. Osteoporose ved langtidsbehandling er ikke observert, men kan sannsynligvis forekomme. Hematom og hudnekrose på injeksjonsstedet sees sjelden. Svært sjeldne tilfeller av hypersensitiv vaskulitt i huden. Enkelttilfeller av intraspinale hematomer ved samtidig bruk av enoksaparin og spinal-/epiduralanestesi og postoperativt inneliggende katetre er rapportert, som har ført til varierende grad av nevrologisk skade inkl. langtids eller permanent paralyse. **Overdosering/Forgiftning:** Store doser enoksaparin kan gi blødninger. Effekten kan nøytraliseres med protaminsulfat som i.v. injeksjon. 1 mg protaminsulfat nøytraliserer antikoagulasjonseffekten av 1 mg enoksaparin hvis enoksaparin er gitt innen 8 timer tidligere. Hvis enoksaparin er gitt mer enn 8 timer tidligere, eller ved behov for gjentatt dosering av protaminsulfat, gis 0,5 mg protaminsulfat pr. 1 mg enoksaparin. Selv ved høye doser protaminsulfat, kan anti-Xa-aktiviteten aldri fullstendig nøytraliseres (maks. 60%). Ved stort peroralt inntak av enoksaparin (aldri rapportert) forventes ingen komplikasjoner, pga. meget liten gastrointestinal absorpsjon. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A B05 side d. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares <25°C. Ferdigfylte sprøyter kan oppbevares i kjøleskap ved behov. Må ikke fryses. Flerdose hetteglass med benzylalkohol må ikke oppbevares i mer enn 28 dager etter at det er tatt i bruk. **Andre opplysninger:** S.c. injeksjon: Må ikke blandes med andre legemidler. Intravenøs (bolus) injeksjon (kun for indikasjonen akutt STEMI): Enoksaparin kan administreres sammen med fysiologisk saltvann (0,9%) eller med 5% glukoseoppløsning. **Pakninger og priser:** 100 mg/ml: 10 × 0,2 ml (ferdigfylt sprøyte, 20 mg) kr 225,90. 50 × 0,2 ml (ferdigfylt sprøyte, 20 mg) kr 999,40. 10 × 0,4 ml (ferdigfylt sprøyte, 40 mg) kr 381,30. 50 × 0,4 ml (ferdigfylt sprøyte, 40 mg) kr 1766,30. 10 × 0,6 ml (ferdigfylt sprøyte, 60 mg) kr 492,10. 10 × 0,8 ml (ferdigfylt sprøyte, 80 mg) kr 542,70. 10 × 1 ml (ferdigfylt sprøyte, 100 mg) kr 605,60. ***100 mg/ml med konserveringsmiddel:*** 3 ml (hettegl., 300 mg) kr 253,70. ***150 mg/ml:*** 10 × 0,8 ml (ferdigfylt sprøyte, 120 mg) kr 936,50. 10 × 1 ml (ferdigfylt sprøyte, 150 mg) kr 1041,20. **Refusjonsberettiget bruk:** Gjelder injeksjonsvæske 100 mg/ml. 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. Se B01A B05, side f i Refusjonslisten.

Sist endret: 15.02.2011

NO.ENO.12.02.02

sanofi-aventis Norge AS, Strandveien 15, 1366 Lysaker. P.O.Box 133, 1325 Lysaker.
Tlf: +47 67 10 71 00. Faks: +47 67 10 71 01.

SANOFI



KLEXANE®
enoxaparin[1]

EFFEKTIV
TROMBOSEPROFYLAKSE
OG BEHANDLING VED

- AKUTTE MEDISINSKE TILSTANDER SOM GIR IMMOBILISERING[1]
- USTABIL ANGINA, NSTEMI OG STEMI[1]
- AKUTT DYP VENETROMBOSE OG LUNGEEMBOLI[1]

SANOFI

sanofi-aventis Norge AS, Strandveien 15, 1366 Lysaker.
P.O.Box 133, 1325 Lysaker.
Tlf: +47 67 10 71 00. Faks: +47 67 10 71 01.

Ref: 1. SPC 12.03.2010. 2. IMS 2011.

NO.ENO.12.02.02

Idiopatiske interstitielle pneumonier

De siste tiår har kunnskapen økt vedrørende klassifikasjon, utvikling og behandling av idiopatiske intersitielle pneumonier. Idiopatisk interstitiell fibrose forekommer hyppigst. Artikkelen gir en oversikt over alle de syv undergruppene.

Anne Naalsund, fhv overlege, Lungeavdelingen, OUS Rikshospitalet. Trond Mogens Aaløkken, Overlege, Radiologisk avdeling, OUS Rikshospitalet og Tone Sjåheim, Overlege, Lungeavdelingen, OUS Rikshospitalet.

Anne Naalsund

Idiopatiske interstitielle pneumonier (IIP)

Idiopatiske interstitielle pneumonier (IIP) er en gruppe diffuse parenkymatøse lungesykdommer av ukjent etiologi karakterisert ved ulike grader av inflammasjon og fibrose, og tilstrekkelig ulike til å oppfattes som separate sykdommer. I henhold til American Thoracic Society/ European Respiratory Society (ATS/ ERS) consensus klassifikasjon i 2002 (1) omfatter IIP syv tilstander, hvorav den hyppigst forekommende, idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) utgjør ca 50 % *(Figur 1)*. Klassifikasjonen ble utarbeidet ved "expert opinions" og "consensus" innen forfattergruppen heller enn tuftet på evidensbasert kunnskap, men representerte likevel et gjennombrudd internasjonalt fordi det for første gang ble oppnådd enighet om en felles klinisk, radiologisk og patologisk klassifikasjon av de sju sykdomsbilder som utgjør IIP. Dokumentet har hatt betydning for klinisk håndtering av pasienter med mistenkt IIP, har fungert som basis for studiedesign for kliniske studier og stimulert til klinisk forskning på områder der faktisk kunnskap har vært mangelfull. Med utgangspunkt i dette dokumentet ble det i 2011 publisert evidensbaserte internasjonale retningslinjer for diagnostikk og oppfølging av IPF alene (2). På grunn av ny kunnskap særlig når det gjelder medikamentell behandling, er disse allerede gjenstand for revisjon, nå sammen med de øvrige IIP´er.

I diagnostikk av IIP står HR-CT sentralt, særlig når det morfologisk gjelder å skille idiopatisk pulmonal fibrose fra øvrige IIP, men også når det gjelder å skille mellom de øvrige seks.

En nærmere omtale av de syv idiopatiske sykdommene følger nedenfor, med særlig vektlegging på idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) som utgjør mer enn 50 % av IIPer.

1. Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) (kryptogen fibroserende alveolitt)

Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) er definert som en spesifikk form for kronisk progredierende interstitiell pneumoni av ukjent årsak begrenset til lungen (3).

- Histopatologisk foreligger et såkalt "usual interstitial pneumonia mønster" (UIP-mønster):

- Uttalt fibrose/arkitektonisk destruksjon av lungevev med utvikling av bikakemønster subpleuralt /paraseptalt. Bikakemønstret skyldes parenkymdestruksjon resulterende i perifere cyster med vegger av kollagen kledd av cilieførende epitel.

- Heterogenisitet i utbredelse av forandringer, og i alder av fibrosen.

- Påvisning av flekkvise fibroblastfoci.

Diagnosen krever eksklusjon av kjente årsaker til UIP, som yrkeseksponering, særlig asbest, medikamentskade eller kjent systemsykdom. Avanserte former for sarkoidose og kronisk hypersensitivitetspneumonier kan også være viktige imitatorer og må elimineres.

Mens det er vanlig å anta at fibrose er enderesultatet av ulike former for inflammasjon, sees ved IPF svært beskjeden grad av slike forandringer. Fibrosen ser ut til å oppstå "de novo" som et resultat av repeterende diffust utbredte epitelskader i alveolepitelet over tid, muligens en forklaring på hvorfor antiinflammatoriske medikamenter som kortikosteroider ikke har effekt ved denne tilstanden (4-6). Graden av destruksjon er nemlig så uttalt at selv om framtidige behandlingsformer ville kunne reversere milde grader av fibrose, er det utenkelig at lungens struktur og/ eller funksjon vil kunne gjenopprettes i disse tilfellene. Behandlingsmål ved utprøving av medikamenter har derfor endret seg fra et ønske om å reversere sykdommen til å kunne forsinke eller hindre utvikling og progresjon av kronisk fibrose.

Fig 1. Idiopatiske interstitielle pneumonier – En oversikt

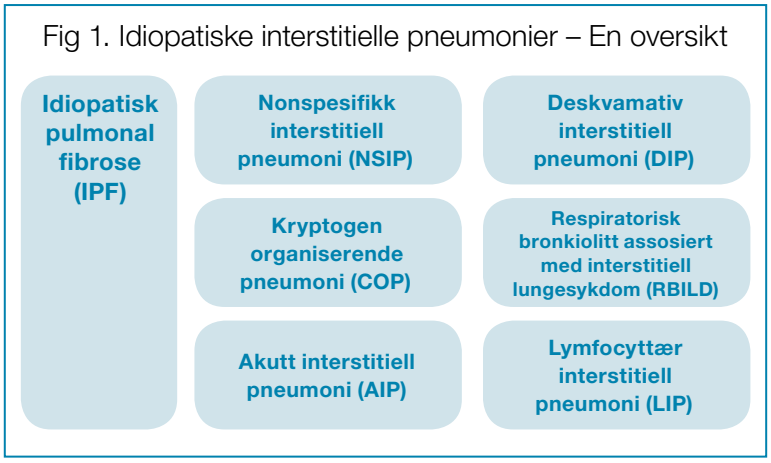


Fig. 1: Oversikt i henhold til American Thoracic Society/ European Respiratory Society guidelines 2002

Prevalens- og insidenstallene er usikre både pga endringer i terminologi og inntil nylig også på grunn av mangel på diagnostiske kriterier. En norsk studie beregnet prevalens av IPF til 23,4/100.000 og insidens 4,3/100.000 (7). I Europa ellers er insidenstall rapportert mellom 0,22 og 7,4/100.000, og forekomsten øker (8).

Oftest rammer sykdommen mannlige røykere eller eks-røykere over 50 år, og prevalens og insidens øker med alderen. Forløpet varierer, men sykdommen er forbundet med svært dårlig prognose – median overlevelse er 2 – 5 år, altså verre enn for mange cancersykdommer (9).

Diagnose

Dominerende symptomer er økende dyspne, ofte også tørrhoste. Mer enn halvparten av pasientene har fingerclubbing *(Figur 2)*. De fleste utvikler respirasjonssvikt, mange også ulike grader av pulmonal hypertensjon. Ca 10 % av pasientene har et forløp preget av akutte forverrelser av dyspne som utvikles i løpet av dager/ uker – en situasjon forbundet med høy mortalitet (3, 10). I denne situasjonen gis fortsatt kortikosteroider selv om behandlingseffekten ikke er dokumentert.

Ved autopsi sees forandringer forenlig med IPF komplisert av akutt interstitiell pneumoni i form av diffus alveolær skade (Kfr punkt 4) .

HR-CT står sentralt når det gjelder å stille diagnosen IPF *(Figur 2)*. De karakteristiske morfologiske forandringene er påvisning av subpleurale retikulære fortetninger mest uttalt basalt. Bikakemønster med cyster med diameter 2-20 mm sees hos > 90 % av pasientene på diagnosetidspunktet. Traksjonsbronkiektasier er et hyppig funn. Forutsatt at disse forandringene er til stede, er de så nært korrelert til histopatologiske funn (90 – 100%) at kirurgisk biopsitaking ikke er indisert (11, 12) . Dette gjelder ca 2/3 av pasienter med IPF.

Det anbefales at diagnostikk av IPF skjer i et samarbeid mellom kliniker, radiolog og patolog (1, 3). Et slikt samarbeid har redusert behovet for kirurgisk lungebiopsi.

Behandling

Behandling av IPF er utfordrende, og økende forekomst av sykdommen sammenholdt med svært dårlig prognose har ført til forenet innsats fra medisinsk forskning og farmasøytisk industri for å finne fram til effektiv terapi. De aller fleste publiserte studier har vist negative resultater, men har også ført til registrering av det første medikament med dokumentert effekt når det gjelder å forsinke fall i lungefunksjonen. Pirfenidon (Esbriet) er et medikament med visse antifibrotiske, antiinflammatoriske og antioxidative egenskaper som i flere kontrollerte studier har vist seg å ha en forsinkende effekt på utvikling av fibrose hos pasienter med mild moderat form for IPF (13-15). Medikamentet er registrert i Norge.

I retningslinjene av 2011 (3) er bare to behandlingsmodaliteter anbefalt med en viss tyngde: Lang-tids oksygenbehandling til pasienter med hypoksemi og lungetransplantasjon dersom pasienten ellers er egnet for slik behandling. Lungetransplantasjon er den eneste behandlingsform som har vist bedret overlevelse. I England representerer pasienter med IPF 20 % av alle lungetransplantasjoner. Likevel utgjør de majoriteten av pasienter som dør på venteliste.

For pasienter < 60 år, er henvisning til vurdering/ utredning for lungetransplantasjon på Rikshospitalet aktuelt. I Norge har ca 50 pasienter med IPF eller andre former for IIP gjennomgått transplantasjon. Lindrende behandling rettet mot plagsomme symptomer (hoste, dyspne) og mot sykdomsspesifikke komplikasjoner som pulmonal hypertensjon, infeksjoner og mot gastroøsofageal refluks (GERD) står ellers sentralt. Mange studier har vist økt forekomst av GERD hos pasienter med IPF, og samtidig har bare ca 50% av disse symptomer fra sin reflukssykdom. Det er holdepunkter for at kronisk trakeobronkial aspirasjon over tid kan bidra til progresjon av IPF, sannsynligvis også øke antallet episoder med akutte forverrelser. Pasienter med IPF bør derfor utredes mhp refluks, og alle med påvist reflukssykdom behandles – uavhengig av om de har symptomer eller ikke (3).

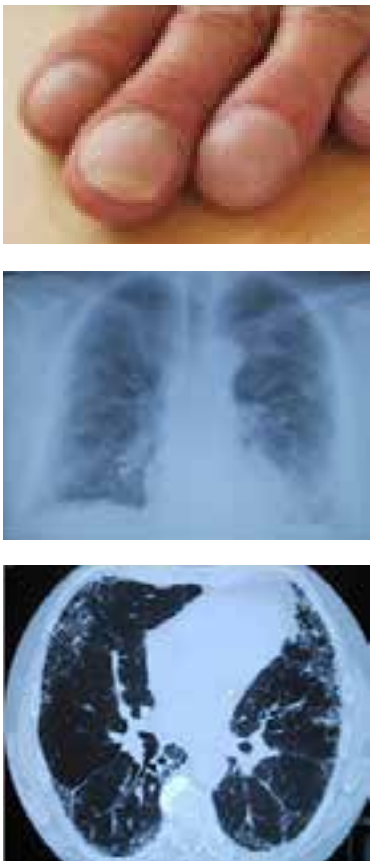


Fig. 2:
Viser fingerclubbing.
Mann f.1937 med idiopatisk pulmonal fibrose.
Røntgen thorax viser fortetninger mest i basale avsnitt.
HRCT viser perifere fortetninger med bikakemønster og traksjonsbronkiektasier.

2. Non-spesifikk interstitiell pneumoni (NSIP)

I ATS/ERS consensus dokumentet av 2002 ble Non-spesifikk interstitiell pneumoni (NSIP) vurdert å være en midlertidig diagnose for ikke-klassifiserbare idiopatiske pneumonier, muligens en variant av IPF (1). Etter en nyere gjennomgang i regi av American Thoracic Society er det nå besluttet at idiopatisk NSIP er en spesifikk klinisk patologisk diagnose med relativt god prognose: 5 og 10 års overlevelse henholdsvis 80% og 73% (16). Tilstanden affiserer oftest pasienter i 40 – 50 års alder, kvinner noe hyppigere enn menn. Symptomene er kronisk progrediérende dyspne og tørrhoste, mens clubbing forekommer langt sjeldnere enn hos pasienter med IPF.

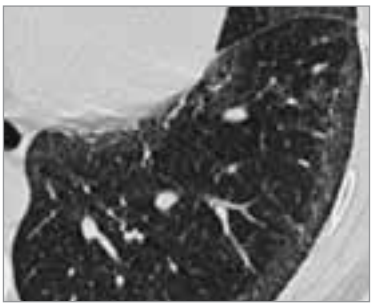
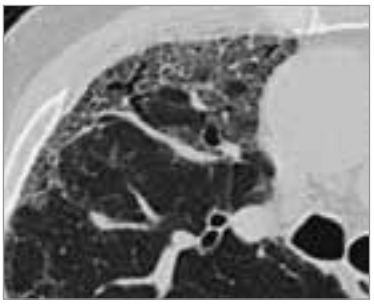


Fig. 3: Non-spesifikk interstitiell pneumoni.

A: Cellulær variant. Perifere fortetninger med mattglasspreg.



B: Fibrotisk variant. Perifere retikulære fortetninger med bikakemønster, lite mattglassforandringer.

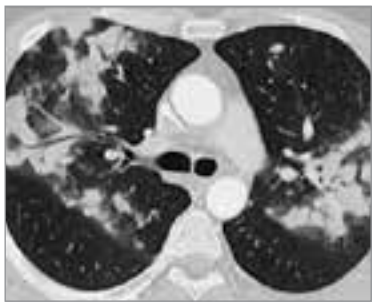
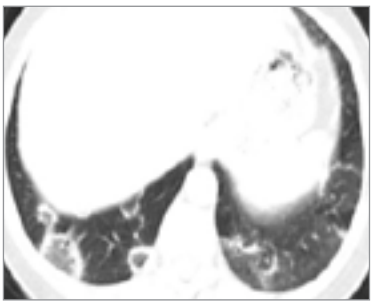


Fig. 4: Kryptogen organiserende pneumoni.
A: Områder med konsolidering i begge lunger, perifer dominans.



B: Omvendt halotegn, også kalt Atolltegn.

Fig. 5: Akutt interstitiell pneumoni.
A: Rtg thorax med utbredte lungefortetninger hos intubert pasient.

Histologisk sees varierende grader av inflammasjon (cellulær variant) og fibrose (fibrotisk variant) – en inndeling som kan være komplisert, men som ser ut til å ha prognostiske implikasjoner (17–19). Fibrose ved NSIP er homogent utbredt, og patologisk er fibroblastfoci og bikakemønster sjeldne. Som ved IPF kan et identisk histologisk UIP-bilde ses hos pasienter med systemiske bindevevssykdommer, medikamentelt utløst lungesykdom og ved enkelte tilfeller av hypersensitivitetspneumonitt (20-21). Disse tilstandene må elimineres før diagnosen NSIP stilles.

Radiologisk er bilaterale og symmetriske mattglassfortetninger et sentralt funn, oftest med perifer og basal utbredelse (22) *(Figur 3)*. Sparing av det subpleurale rom forekommer. Fine subpleurale retikulære fortetninger, traksjonsbronkiektasier og skrumpning med strukturelle forandringer reflekterer fibrose. Først og fremst er det påvisning av mattglassfortetninger og fravær av dominerende bikakemønster som skiller NSIP fra IPF.

Særlig pasienter med den cellulære varianten responderer godt på behandling med kortikosteroider.

3. Kryptogen organiserende pneumoni (COP)

Kryptogen organiserende pneumoni (COP), tidligere kjent som bronchiolitis oblitterans organiserende pneumoni (BOOP), affiserer primært alveoler, ducti alveoli og små luftveier, undertiden også interstitiet. Fibrose er sjelden. Det histologiske bildet er dominert av granulasjonsvev/ polypper som også kan sees ved ulike tilstander som infeksjoner, bindevevssykdommer og medikamentskade. Ved funn av organiserende pneumoni i biopsier, må derfor tilgrunnliggende årsak til sykdommen elimineres. Klinisk debuterer tilstanden med raskt innsettende influensalignende symptomer, hoste og åndenød, og imiterer og forveksles dermed ofte med infeksjon (23, 24).

Radiologisk sees bilaterale flekkvise konsoliderte fortetninger med subpleural eller peribronkial dominans, og med eller uten mattglassfortetninger. Dessuten kan rundaktige fortetninger med mattglass og sentral oppklaring, det såkalte Atolltegn eller omvendt halotegn sees hos et fåtall av pasientene *(Figur 4)*. Dette er sagt å være et nærmest patognomonisk funn (25).

COP responderer svært godt på steroider i mer enn 80% av tilfellene. Tilbakefall skjer ofte, i regelen fordi behandlingen har vart for kort (26). Undertiden må pasientene behandles mer enn 12 måneder på tross av rask klinisk og radiologisk respons initialt. Også tilbakefall kan behandles med kortikosteroider. Ved mangelfull respons kan det være indisert å forsøke steroidsparende medikasjon som cyklofosfamid eller azathioprin.

4. Akutt interstitiell pneumoni (AIP)

Akutt interstitiell pneumoni (AIP), også kalt Hamman-Rich syndrom, er en sjelden fulminant form for idiopatisk akutt lungeskade karakterisert ved akutt debut og rask progresjon til respirasjonssvikt. Feber sees ofte. Det er ingen kjønnsdominans, og gjennomsnittsalder ved sykdomsdebut er 50 – 55 år. Røyking er ingen risikofaktor.
Ved biopsi sees diffus alveolskade, identisk med histologiske forandringer og stadier ved ”adult respiratory distress syndrome” (27).

Differensialdiagnostisk må Pneumocystis jirovecii, kardial stuvning og akutt forverring av IPF overveies.

Radiologisk sees bilaterale flekkvise mattglassfortetninger og også områder med konsolidert lungevev *(Figur 5)*. Arkitektonisk destruksjon av lungeparenkymet pga fibrose samt traksjonsbronkiektasier utvikles raskt. Det er god korrelasjon mellom histopatologiske stadier av AIP og de radiologiske forandringer (28).

Ingen medikamentell behandling har vist seg å ha effekt, mekanisk støttebehandling med respirator er ofte påkrevet. De fleste pasienter med AIP får kortikosteroider og antibiotika på empirisk basis. Det finnes ingen overbevisende dokumentasjon for effekt av slik behandling. Korttidsprognosen er svært dårlig med over 60 % mortalitet i løpet av de første 6 måneder.

5 /6. Deskvamativ interstitiell pneumoni (DIP) / Respiratorisk bronkiolitt interstitiell pneumoni (RB-ILD)

Disse to tilstandene har flere fellestrekk klinisk og patologisk, og mange mener at deskvamativ interstitiell pneumoni (DIP) representerer en videreutvikling av respiratorisk bronkiolitt interstitiell pneumoni (RB-ILD) (29, 30). Begge tilstander er assosiert med eksponering for tobakksrøyk, og begge er karakterisert ved opphopning av pigmentmakrofager, peribronkiolært ved RB-ILD og mer generelt utbredt ved DIP.

Kronisk dyspne og tørrhoste av varierende grad er dominerende symptomer. Sykdommene affiserer røykere i 40 – 50 års alder, ingen kjønnsdominans.

På HR-CT sees ved RB-ILD fortykkelse av bronkialvegger, centrilobulære noduli og områder med luftretensjon ("air-trapping") *(Figur 6)*. Det er ingen lobær predominans. Mattglassfortetninger er mer uttalt ved DIP, og da oftest uttalt i deklive avsnitt. Små cyster kan også sees.

Behandling er primært røykestopp – hvis vellykket, er det et tiltak som har vist seg å kunne føre til remisjon, først og fremst av RB-ILD. Ved mer utbredt sykdom gis kortikosteroider – primært ved DIP, og da oftest med godt behandlingsresultat. Tilbakefall sees – ofte ved gjenoppstart av røyking (31). Prognosen er god, selv om enkeltpasienter med DIP kan utvikle mer generalisert lungefibrose og respirasjonssvikt.

7. Lymfocyttisk interstitiell pneumoni (LIP)

De fleste pasienter med histopatologisk lymfocyttisk interstitiell pneumoni (LIP) er assosiert med Sjøgren´s syndrom. Inkludering av LIP i gruppen IIP er kontroversiell, men gjøres fordi enkeltpasienter har vist seg å ha en idiopatisk variant. LIP kan klinisk og radiologisk gi mistanke om malign sykdom, og dette må utelukkes.

Histopatologisk er LIP en ekte interstitiell lungesykdom med fortykket interstitium forårsaket av tette lymfoide infiltrater, men ellers med beskjedne forandringer peribronkialt og i alveolene.

Klinisk debut er uspesifikk, ofte med kronisk progredierende hoste og dyspne. Enkelte har i tillegg feber, artralgier og vekttap. Kvinner affiseres oftere enn menn, de fleste i 50-års alder. På tross av at spirometriverdier i regelen bare er lett redusert, har de fleste pasienter betydelige gassvekslingsforstyrrelser. Bronkoalveolær lavage (BAL) kan vise lett lymfocytose.

Radiologisk sees diffuse mattglassfortetninger samt centrilobulære noduli, fortykkede bronkovaskulære strukturer, forstørrede lymfeknuter i hilus og mediastinum, og oftest tynnveggede cyster i lungeparenkymet *(Figur 7)*. Kombinasjonen mikronoduli, cyster og utbredte mattglassforandringer er suggestivt for denne diagnosen (32).

Det foreligger ingen gode data når det gjelder behandlingseffekt, oftest anvendes kortikosteroider eventuelt med tilskudd av cytostatika – sendoxan eller azathioprin. Sykdommen kan undergå malign transformasjon. Enkelte pasienter utvikler diffus lungefibrose med respirasjonssvikt og 5-års overlevelse er ca 60 %.

Konklusjon

IIP omfatter en undergruppe av interstitielle lungesykdommer – eller mer korrekt: diffuse parenkymatøse lungesykdommer - som har vært mye omtalt i medisinsk litteratur de siste 10 – 12 år. Det er sannsynlig at nomenklatur, klassifikasjon og behandling av IIP´er vil endres i årene som kommer, i takt med ny kunnskap om patofysiologi ved de enkelte tilstandene, og etter hvert som resultater fra større kontrollerte multisenter studier foreligger.

HR-CT har en viktig rolle i diagnostikk av IIP ettersom det radiologiske bildet ved disse sykdommene er godt beskrevet, og i mange tilfeller godt korrelert til patologisk morfologi. Særlig gjelder dette IPF. Det sees imidlertid også en betydelig grad av overlapping mellom disse funnene, og det nødvendiggjør et tett samarbeid mellom kliniker, radiolog og patolog for å sikre korrekt diagnose ●

Fig. 5:
B: CT: Massive bilaterale lungefortetninger, blandet bilde av konsolidering og mattglass.

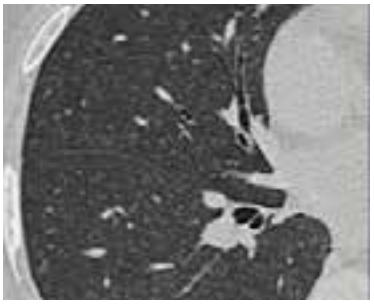
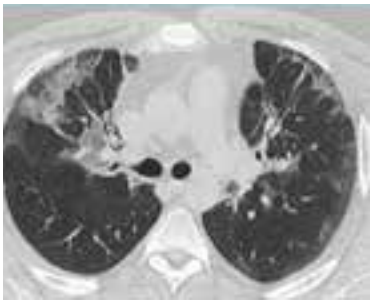
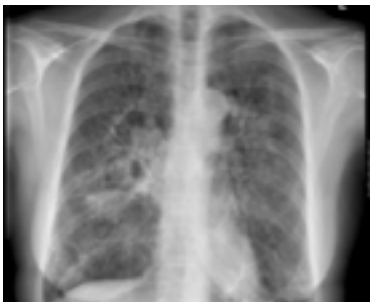


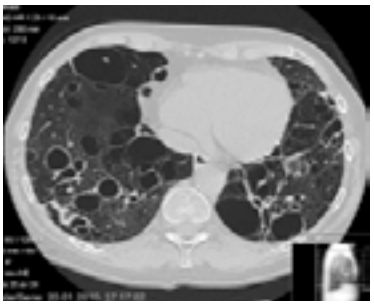
Fig. 6:
A: Respiratorisk bronkiolitt assosiert med interstitiell lungesykdom. Tettliggende centrilobulære nodulære fortetninger.



B: Deskvamativ interstitiell pneumoni. Bilaterale mattglassfortetninger.



Figur 7: Lymfocyttær interstitiell pneumoni.
A: Rtg thorax med bilaterale fortetninger og enkelte cyster.



B: CT: Utbredte cystiske forandringer. Samme pasient som A etter behandling med kortikosteroider der fortetninger er gått tilbake mens cystene persisterer.

Referanser del 1: Idiopatiske interstitielle pneumonier

1. Travis WD, King TE, Bateman ED et al. American Thoracic Society, European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopatic interstitial pneumonias. General principles and recomendations Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:277-304)
2. Bradley B, Bransley HM, Egan JJ et al. Interstial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax 2008 Sep;63 Suppl 5:v 1-58
3. 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 , Am J Respir Cri Care Med 2011, Mar 15; 183(6):788-824
4. Bjoraker JA, Ryu JH, Edvin MK et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998 Jan;157(1):199-203
5. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. Am J Respir Care Med. 1998 Apr;157(4t1):1063-72
6. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonias, Eur Respir J 2002Feb;19(2):275-83
7. Von Plessen C, Grinde O, Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. Respir Med 2003 Apr;97(4): 428-35
8. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. Eur Respir Rev 2012 Dec 1;21(126):355-61.
9. Maher TM. Diffuse parenchymal lung disease. Medicine 2012;40:314-21
10. Kim DS, Park JH, Park BH et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features, Eur Respir J 2006 ,Jan;27(1):143-50
11. Macdonald SL, Rubens MB, Hansell DM et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. Radiology 2001 Dec;221(3):600-5
12. Aaløkken, TM, Naalsund A, Mynarek G et al. Diagnostic accuracy of computed tomography and histopathology in the diagnosis of usual interstitial pneumonia. Acta Radiol 2012 Apr 1 ;53(3):296-302.
13. Azuma A, Nukiwa T, Tsubol E et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care 2005, May 1;171(9):1040-47
14. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J2010,Apr;35(4):821-9
15. Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011 May21; 377(9779):1760-9
16. Travis WD, Hunninghake GW, King TE et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. Am J Respir Crit Care Med 2008 June 15;177(12):1338-47.
17. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK et al Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998 Jan;157(1):199-203
18. Travis wd, Matsui K, Moss J et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. Am J surg Pathol 2000 Jan;24(1)19-33, am j surg path 2000
19. Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. Am J Respir Crit Care Med 1999 Sep<<, 160(3):899-905
20. Katzenstein AL, Fiorell RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. Am Surg Pathol 1994 Feb; 18(2)136-47,
21. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome Am J Respir Crit Care Med 2002 Jun 15;165(12):1581-6
22. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome Am J Respir Crit Care Med 2002 Jun 15;165(12):1581-6
23. Cordier JF, Loire R, et al. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. Chest 1989 Nov
24. Izumi T, Kitaichi M et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. Chest 1992 Sep; 102(3):715-19.
25. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. AJR Am J Roentgenol, 2003 May;180(5):1251-4
26. King TE, Mortenson RL, Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. Chest 1992; Jul;102(1 Suppl):8s-13s, .
27. Olson J, Colby TV, Elliot CG. Hamman-Rich syndrome revisited. Mayo Clin Proc Dec 1990;65(12):1538-48.
28. Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe et al. J. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. AJR Am J Roentgenol 1997 Feb; 168(2):333-8
29. Yousem SA, Colby TV et al. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. Mayo Clin Proc 1989 Nov;64(11):1373-80.
30. Heyneman LE, Ward S et al. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? AJR Am J Roentgenol 1999 Dec;173(6):1617-22
31. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA et al Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. Chest 2005 Jan;127(1):178-84
32. Lynch Da, David Godwin J, Safrin S et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. Am J Respir Care Crit Med 2005 Aug 15;488-93

C

Multaq «sanofi-aventis»

Antiarytmikum. ATC-nr.: C01B D07

TABLETTER, filmdrasjerte *400 mg:* *Hver tablett inneh.:* Dronedaronhydroklorid 400 mg, laktosemonohydrat. Fargestoff: Titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Vedlikehold av sinusrytme etter vellykket hjertekonvertering hos voksne, klinisk stabile pasienter med paroksysmal eller persisterende atrieflimmer (AF). Bør pga. sikkerhetsprofilen bare forskrives etter at alternative behandlingsmuligheter er vurdert. Skal ikke gis til pasienter med venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon eller til pasienter med pågående eller tidligere episoder av hjertesvikt. **Dosering:** Behandling bør kun startes og følges opp under veiledning av spesialist. Behandling kan startes opp poliklinisk. Anbefalt dose er 400 mg 2 ganger daglig. Ved uteglemt dose skal neste dose tas ved planlagt tidspunkt uten å dobles. ***Barn og ungdom <18 år:*** Ikke anbefalt. ***Eldre:*** Dosejustering er ikke nødvendig. *Nedsatt leverfunksjon:* Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (se Forsiktighetsregler). Ingen dosejustering er nødvendig ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Kontraindisert ved sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt). Ingen dosejustering er nødvendig hos andre pasienter med nedsatt nyrefunksjon. ***Administrering:*** Tas fortrinnsvis til frokost og kveldsmat. Grapefruktjuice skal unngås. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. AV-blokk grad II eller III. Fullstendig grenblokk. Distal blokk. Sinusknutedysfunksjon. Ledningsdefekter i atriene. «Sick sinus»-syndrom (bortsett fra brukt sammen med en fungerende pacemaker). Bradykardi <50 slag/minutt. Permanent AF med varighet ≥6 måneder (eller ukjent varighet) og hvor forsøk på å gjenopprette sinusrytme ikke lenger vurderes. Ustabile hemodynamiske tilstander. Tidligere eller nåværende hjertesvikt eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon. Lever- og lungetoksisitet relatert til tidligere bruk av amiodaron. Samtidig behandling med sterke CYP 3A4-hemmere, som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, telitromycin, klaritromycin, nefazodon og ritonavir. Legemidler som induserer «torsades de pointes» som fenotiaziner, cisaprid, bepridil, trisykliske antidepressiver, terfenadin og visse orale makrolider, antiarytmika klasse I og III. QTC Bazett intervall ≥500 millisekunder. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt). **Forsiktighetsregler:** Regelmessig vurdering av hjerte-, lever- og lungefunksjon anbefales. Ved AF-tilbakefall bør seponering vurderes. Behandlingen bør stoppes hvis pasienten utvikler noen av tilstandene som er kontraindisert. EKG anbefales minst hver 6. måned. Hvis permanent AF utvikles skal dronedaron seponeres. Pasienten bør vurderes grundig mht. symptomer på hjertesvikt med stuvning, og skal rådes til å konsultere lege ved symptomer på hjertesvikt (vektøkning, deklive ødem, dyspné). Hvis hjertesvikt eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon utvikles, skal behandlingen avsluttes. Forsiktighet utvises hos pasienter med koronararteriesykdom. Forsiktighet utvises hos eldre pasienter ≥75 år med multippel komorbiditet. Hepatocellulær leverskade, inkl. livstruende akutt leversvikt, er rapportert. Leverfunksjonsprøver bør utføres før oppstart av behandling, 1 uke og 1 måned etter behandlingsstart, deretter månedlig i 6 måneder, i 9. og 12. måned, og siden periodisk. Dersom ALAT er ≥3 × øvre normalgrense (ULN) bør ny måling gjøres innen 48-72 timer. Om denne bekrefter ALAT ≥3 × ULN bør dronedaron seponeres. Nødvendige undersøkelser og tett observasjon av pasienter fortsettes inntil ALAT er normalisert. Pasienten skal oppfordres til straks å rapportere symptomer på potensiell leverskade (som nyoppstått vedvarende magesmerte, tap av appetitt, kvalme, oppkast, feber, uvelhet, utmattelse, gulsott, mørk urin eller kløe) til legen. Økning i plasmakreatinin (gjennomsnittlig 10 µmol/liter) kan inntreffe tidlig etter behandlingsstart og vil ev. nå et platå etter 7 dager. Plasmakreatinin bør måles før og 7 dager etter oppstart. Ved økt kreatininemi bør serumkreatinin måles etter enda 7 dager. Dersom ingen ytterligere økning i kreatininemi observeres brukes denne verdien som en ny baselinereferanse. Ved fortsatt økt serumkreatinin bør seponering vurderes. Kreatininemi skal ikke nødvendigvis føre til at behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister seponeres. Større økninger i kreatinin og blodureanitrogen er rapportert, dette er reversibelt etter seponering i de fleste tilfeller. Kalium- eller magnesiummangel korrigeres før oppstart og under dronedaronbehandling. Dronedaron kan indusere en moderat QTC Bazett-forlengelse (ca. 10 millisekunder), relatert til forlenget repolarisering. Disse endringene er knyttet til den terapeutiske effekten av dronedaron og er ikke et tegn på toksisitet. Oppfølging, inkl. EKG, anbefales under behandling. Hvis QTC Bazett-intervallet er ≥500 millisekunder, skal dronedaronbehandlingen seponeres. Dronedaron har lav proarytmisk effekt. En nedgang i arytmisk død er observert. Proarytmisk effekt kan imidlertid oppstå i spesielle situasjoner slik som ved samtidig bruk av proarytmiske legemidler og/eller ved elektrolyttforstyrrelser. Tilfeller av interstitiell lungesykdom (inkl. pneumonitt og lungefibrose) er rapportert. Innsettende dyspné eller ikke-produktiv hoste kan være relatert til lungetoksisitet og pasienten bør overvåkes nøye klinisk. Hvis lungetoksisitet bekreftes skal behandlingen avsluttes. Preparatet skal ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (lapp-laktasemangel) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** Se også Kontraindikasjoner. Overvåkning av samtidig administrerte legemidler som digoksin og antikoagulantia er påkrevd. Potente CYP 3A4-indusere som rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt er ikke anbefalt. MAO-hemmere kan redusere utskillelse av den aktive metabolitten til dronedaron og brukes med forsiktighet. Dronedaron har potensial til å interagere med legemidler som er substrater for P-glykoproteiner, CYP 3A4 og CYP 2D6. Samtidig bruk av digoksin anbefales ikke da dette vil føre til en økt plasmakonsentrasjon av digoksin og mulig synergistisk effekt på hjertefrekvens og atrioventrikulær ledning. Klinisk og biologisk undersøkelse, inkl. blodprøver og EKG anbefales, og digoksindosen bør halveres. Dronedaron kan øke plasmakonsentrasjonen av sirolimus og takrolimus, dosen justeres om nødvendig. Betablokkere eller kalsiumantagonister med dempende effekt på sinus- og AV-knuten skal brukes med forsiktighet. Preparatene startes opp med lav dose og opptitrering skal kun gjøres etter EKG-vurdering. Hos pasienter som allerede bruker kalsiumantagonister eller betablokkere ved oppstart av dronedaronbehandling, skal EKG tas og dosen justeres om nødvendig. Statiner skal brukes med forsiktighet. Lavere start- og vedlikeholdsdose av statiner skal vurderes, og pasienten monitoreres for kliniske tegn på muskeltoksisitet. INR bør overvåkes nøye etter start av dronedaron hos pasienter som bruker vitamin K-antagonister, iht. disses preparatomtale. Pasienten skal advares mot å drikke grapefruktjuice under dronedaronbehandling. Dronedaron øker eksponeringen av dabigatran. Samtidig bruk anbefales ikke. **Graviditet/Amming:** *Fertilitet:* Dyrestudier har ikke vist påvirkning av fertilitet. *Overgang i placenta:* Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Ikke anbefalt under graviditet. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon. *Overgang i morsmelk:* Dronedaron og metabolitter utskilles i melk hos dyr. Fordelen barnet har av ammingen og fordelen kvinnen har av behandling skal veies opp mot hverandre. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Hjerte/kar: Hjertesvikt med stuvning. Undersøkelser: Økt plasmakreatinin, forlenget QTC Bazett. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, dyspepsi. Hjerte/kar: Bradykardi. Hud: Utslett (inkl. generalisert, makulært, makulopapulært), kløe. Lever/galle: Unormale leverfunksjonsprøver. Øvrige: Utmattelse, asteni. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Erytem (inkl. erytem og erytematøst utslett), eksem, fotosensitivitetsreaksjon, allergisk dermatitt, dermatitt. Luftveier: Interstitiell lungesykdom, inkl. pneumonitt og lungefibrose. Nevrologiske: Dysgeusi. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Lever/galle: Hepatocellulær leverskade, inkl. livstruende akutt leversvikt. Nevrologiske: Ageusi. **Overdosering/Forgiftning:** Intet spesifikt antidot. Støttende og symptomlindrende behandling. Det er ukjent om dronedaron og/eller metabolitter kan fjernes ved dialyse. Se Giftinformasjonens anbefalinger C01B D07 side d. **Pakninger og priser:** 20 stk. (blister) kr. 332,10. 100 stk. (endose) kr. 1.504,70. **Refusjonsberettiget bruk:** Vedlikehold av sinusrytme etter vellykket hjertekonvertering hos voksne, klinisk stabile pasienter med paroksysmal eller persistent atrieflimmer (AF) etter at alternative behandlingsmetoder er vurdert. **Refusjonskoder:** ICPC K78 Atrieflimmer/flutter, ICD I48 Atrieflimmer/flutter. **Vilkår:** Ingen. **Sist endret:** 01.02.2012

SANOFI - Pb 133, 1325 Lysaker - Tel.: 67 10 71 00 - Fax: 67 10 71 01 - www.sanofi.no

SANOFI

MULTAQ™
dronedarone

- mer enn rytmekontroll [1,2]

Eneste antiarytmikum med dokumentert effekt på symptomlindring og reduksjon av kardiovaskulære hendelser [2,3]

MULTAQ® refunderes etter §2

Refusjonsberettiget bruk: Vedlikehold av sinusrytme etter vellykket hjertekonvertering hos voksne, klinisk stabile pasienter med paroksysmal eller persistent atrieflimmer (AF) etter at alternative behandlingsmetoder er vurdert. **Refusjonskoder:** ICPC K78 Atrieflimmer/flutter, ICD I48 Atrieflimmer/flutter. **Vilkår:** Ingen

MULTAQ® brukes for vedlikehold av sinusrytme, og skal ikke gis til pasienter med: permanent atrieflimmer, tidligere eller pågående hjertesvikt og/eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon [4]

NO.DRO.12.05.05

1. Singh BN, et al. N Engl J Med. 2007; 357:987-99 2. Hohnloser SH et al. N Engl J Med. 2009; 360: 668-78 3. Freemantle N et al: Europace, 2011;13(3):329-45 4. MULTAQ® SPC 22.12.11.
Se FK-tekst annet sted i bladet. Se SPC og www.multaq.no for utfyllende sikkerhetsinformasjon.

SANOFI

Trykksår ved diabetes er svært viktig å forebygge

Diabetes i Norge - en utfordring for indremedisinere!

Diabetes er dessverre en sykdom som er i ferd med å få økt betydning i nesten alle land i verden, også i Norge. Det er derfor flott at redaksjonen i Indremedisineren har ønsket en oversikt over diabetes i Norge.

Kristian F. Hanssen, Temaredaktør.

Kristian F. Hanssen
Temaredaktør

I Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) er forekomsten av diabetes økt fra 2.9 til 4.3 % i de siste 20 år, men mye tyder på at forekomsten i dag er ennå høyere. Reseptregisteret viser at 156 000 brukte legemidler ved diabetes i 2011. Hvis en antar at 30 % er kostbehandlet og at ca 50 % av type 2 diabetes er uoppdaget, kommer en til svært høye tall, kanskje så mange som 300 000 - 350 000 med diabetes i Norge. Ca 80-90 % har type 2 diabetes, men type 1 diabetes øker også mye i Norge. For eksempel er forekomsten av type 1 diabetes i Oslo tredoblet siden 1950 årene. Ennå verre er at type 1 diabetes under 5-årsalderen har vært i sterk økning.

En del andre etniske grupper i Norge har mye høyere forekomst av diabetes type 2 og også mer hjerte-karsykdom (1) enn kaukasere.

Mens vi kjenner de viktigste risikofaktorer for økningen av type 2 diabetes (vektøkning, uheldige kostvaner og mindre fysisk bevegelse), er årsaksforholdene ved type 1 diabetes fremdeles ukjente.

Den sterke økningen av type 2 diabetes også i Norge er et tragisk paradoks: Vi vet hva som må gjøres: fornuftigere kosthold og mer fysisk bevegelse, men samfunnet beveger seg i omvendt retning med mat på hvert gatehjørne og bensinstasjon med stadigvekk nye matprodukter som har en uimotståelig blanding av søtt, fett og salt. Vi lar oss friste hele tiden. I tillegg oppretter vi parkeringsplasser og heiser overalt ! Diabetesepidemien er derfor først og fremst et samfunnsansvar.

Diagnostikk

Vi bruker nå HbA1c > 6.5 % (48 mmol/mol som er den nye benevningen) som diagnostisk kriterium

for diabetes, som omtalt av Jens Petter Berg (2). Dette har klare praktiske fordeler, men krever at HbA1c analysen har meget gode kvalitetskrav oppfylt. Vi vet at ikke nøyaktig de samme personene får diagnosen diabetes etter HbA1c kriteriene som etter de "gamle" glukosekriteriene. Det er likevel sannsynlig at HbA1c er minst like bra til å forutsi komplikasjoner som glukosekriteriene. I tillegg tror vi det blir lettere å oppdage de ukjente med diabetes når de praktiske kriteriene blir enklere å gjennomføre.

Inndelingen av sykdommen i type 1 og type 2 diabetes er omtalt av Per M. Thorsby (3). Vi bør bestemme både antistoffer og C-peptid ved debut av sykdommen for å skille mellom de ulike formene. Før var det enkelt: De slanke hadde type 1 diabetes og resten type 2 diabetes. Slik er det ikke lenger. Mange med type 1 diabetes er blitt overvektige i takt med resten av samfunnet. Også LADA som omtalt av Valdemar Grill. LADA er i en spennende mellomstilling mellom type 1 og type 2 diabetes. De med lave antistoffer (særlig anti-GAD) ligner mest på type 2 diabetes, og de med høye anti-GAD nivåer ligner mest på type 1 Diabetes. Genetikken ved type 2 diabetes har vist seg å være mye mer innviklet og overraskende enn vi tenkte oss for få år siden. Det er nå påvist ca 40 mutasjoner som disponerer for type 2 diabetes, men hver enkelt mutasjon bidrar lite. De aller fleste mutasjoner som er funnet å disponere for type 2 diabetes, har med produksjonsmaskineriet for insulin å gjøre. Forbausende få mutasjoner er knyttet til insulinresistens.

MODY mutasjonene utgjør bare ca 1 % av diabetes i Norge, men er viktige å oppdage av behandlingsmessige og prognostiske grunner.

Kostbehandling

Denne viktige behandlingen er ikke direkte omtalt i våre innlegg. Det betyr ikke at dette ikke er viktig. Men det er få hemmeligheter her: å spise mindre er det viktigste ved overvekt, men kanskje også det minst fristende. Kosten vil være noe ulik om det dreier seg om å gå ned i vekt eller minske blodsukkerstigningen etter måltidene. I den siste situasjonen vil en moderat karbohydratredusert kost være en god ide (5). Ved all diabetes er sunt kosthold viktig. Det er det samme kostholdet som er gunstig ved diabetes og ved forebygging av hjerte- og karsykdom.

Medikamentell behandling av hyperglykemi

Gulseth og Birkeland har skrevet en avbalansert vurdering av dette emne (6). De diskuterer inngående hvilke alternativer en skal velge hvis kost og Metformin ikke er tilstrekkelig til å nå behandlingsmålet (HbA1c ca 7.0%; ved alder over >75 år ca 8.0%). De nye antidiabetika er dessverre ikke mer effektive enn de "gamle", ofte er det omvendt, men de er mye dyrere. Ved høy HbA1c (> 9.0%) er det bare insulin som kan senke blodsukkeret tilstrekkelig. Det synes som både en del leger og pasienter fremdeles vegrer seg for lenge med å tilby pasienten insulin (oftest en dose langsomtvirkende om kvelden).

Kroniske diabeteskomplikasjoner

Jeg skriver om dette emne (7). Heldigvis er særlig mikrovaskulære komplikasjoner i tilbakegang pga bedre blodsukkerregulering og hypertensjonsbehandling. Dessverre er det fremdeles betydelig oversykelighet og overdødelighet av hjerte-karsykdom ved både type 1 og type 2 diabetes. Her er lipidsenkende, antihypertensiva og fornuftig kost (middelhavskost?) viktig. Vi får etter hvert en stor gruppe med svært langvarig diabetes (over 30-40 år) som har plager av både fysisk og psykisk karakter, som vi ikke har vært gode til å helt å forstå. Det er behov for mer forskning på området.

Hvordan er diabetesomsorgen i Norge i dag?

Det finnes flere gode undersøkelser fra primærhelsetjenesten som viser at diabetesomsorgen er i bedring, men det er klart behov for forbedring, både på diagno-stikk (særlig av tidlige senkomplikasjoner) og behandling (8).

Organisering av diabetesomsorgen - behov for nytenkning?

Dette dekker Tore Julsrud Berg på en glimrende måte (9). Alle indremedisinere bør lese denne artikkelen. Han peker på mange forslag som kan realiseres. Særlig er Samhandlingsreformen viktig, og dialogen mellom spesialisthelsetjenesten og kommunehelsetjenesten kan utbygges som foreslått. Jeg synes særlig forslaget om diabetessykepleiere i kommunehelsetjensten er viktig. Vi har fremdeles mange kommuner (for mange !), som gjør at sykepleierne må ivareta flere oppgaver enn diabetesveiledning mange steder. I tillegg er det viktig å sørge for at den kunnskap om diabetes som finnes i spesialisthelsetjenesten utvikles og deles med andre, selv om spesialisthelsetjenesten kanskje kommer til å behandle færre pasienter med diabetes i fremtiden.

Personlige og samfunnsmessige konsekvenser av diabetes

Egenomsorg og empowerment er sentrale begreper. KUNNSKAP MÅ DELES! både blant behandlere og pasienter. Vi kommer nok til å oppleve at sosiale medier kommer til å spille en viktig, forhåpentligvis konstruktiv rolle, men helsepersonell har en viktig oppgave i å bidra til at kunnskapen som formidles er gyldig.

Vi står overfor mange spennende utfordringer i omsorgen for de som har diabetes i Norge ●

God leselyst!

Referanser

1. Tran AT, Straand J, Dalen I, Birkeland KI, Claudi T, Cooper JG, Meyer HE, Jenum AK. Pharmacological primary and secondary cardiovascular prevention among diabetic patients in a multiethnic general practice population: still room for improvements. BMC Health Serv Res. 2013 20;13(1):182. [Epub ahead of print]
2. Jens P.Berg .HbA1c som diagnostikum - fordeler og forutsetninger Indremedisineren 2013 xx
3. Thorsby, PM. Diabetestyper, hvordan skiller vi mellom dem?Indremedisineren 2013 xx
4. Grill V, Fleiner HF. Hva er LADA? – og hvordan skal LADA behandles? Indremedisineren 2013 xx
5. http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-diabetes/Sider/default.aspx
6. Gulseth HL,Birkeland KI. Blodsukkersenkende behandling ved type 2 diabetes i 2013 Indremedisineren 2013 xx
7. Hanssen KF. Diabetiske senkomplikasjoner i Norge - forekomst og behandling. Indremedisineren 2013 xx
8. Cooper JG, Claudi T, Jenum AK, Thue G, Hausken MF, Ingskog W, Sandberg S.Quality of care for patients with type 2 diabetes in primary care in Norway is improving: results of cross-sectional surveys of 33 general practices in 1995 and 2005.Diabetes Care. 2009; 32:81-3.
9. Berg TJ. Organisering av diabetesomsorgen i Norge- behov for nytenkning ?Indremedisineren 2013 xx

HbA1c som diagnostikum - fordeler og forutsetninger

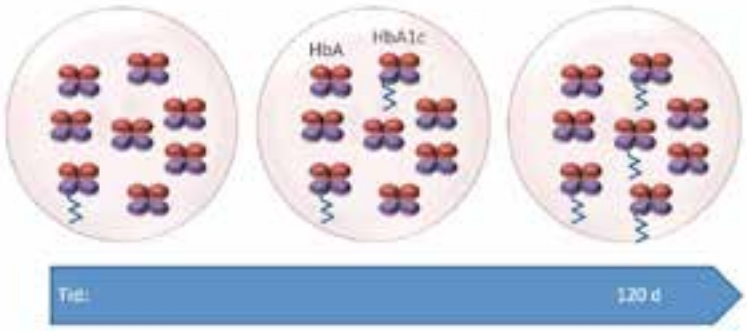
Høsten 2012 anbefalte Helsedirektoratet at påvisning av HbA1c ≥ 6,5 % skal være det foretrukne diagnostiske kriterium for diabetes. Dermed forenkles diabetesdiagnostikken ved at pasienten slipper å møte fastende. Denne artikkelen gir en kort beskrivelse av bakgrunnen for at vi nå kan bruke HbA1c diagnostisk, hvilke fordeler det har og noen av forutsetningene vi må ta hensyn til.

Jens P. Berg, Avdeling for medisinsk biokjemi, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo og Oslo Universitetssykehus HF, Oslo

Jens P. Berg

Hva er HbA1c?

Det kan synes som et paradoks at behandlingsmålet for blodsukkerkontroll ved diabetes mellitus er definert ut fra nivået av hemoglobin A1c (HbA1c) i blodet, mens diagnosen, inntil høsten 2012 i Norge, har vært basert på påvisning av forhøyede konsentrasjoner av glukose i plasma. Grenseverdiene for glukose i plasma ble satt på bakgrunn av fremtidig risiko for å utvikle diabetisk retinopati som regnes som den mest diabetesspesifikke av senkomplikasjonene (1). I studiene som ble brukt som grunnlag for fastsettelse av grenseverdiene, ble også HbA1c målt. Imidlertid ble det avvist å inkludere analysen blant de diagnostiske kriteriene fordi den ikke var godt nok standardisert. Glukose er et reaktivt molekyl og kan danne kovalente og sterke bindinger med blant annet enkelte aminogrupper i proteiner i en såkalt Maillard-reaksjon. Produktene som dannes kalles Amadoriprodukter. Amadoriproduktet som dannes når glukose binder seg til hemoglobinets aminosyrer kalles HbA1c. Siden hemoglobinet befinner seg inne i erytrocyttene som lever ca 120 dager i blodet, blir det eksponert for glukose over en relativt lang tid sammenlignet med mange andre proteiner i blodet. HbA1c er representativt for gjennomsnittlig glukosekonsentrasjon i plasma de siste 2-3 månedene (2). Det er derfor svært velegnet som markør for glykemisk kontroll av diabetes sammenlignet med plasma-glukose som har betydelig biologisk variasjon for eksempel i forbindelse med måltider. HbA1c korrelerer godt med utviklingen av senkomplikasjoner ved diabetes (3-5). Imidlertid danner glukose Amadoriprodukter med mange ulike aminosyrer i hemoglobinets to alfa og betakjeder. For å standardisere analysen var det nødvendig å definere HbA1c med utgangspunkt i ett bestemt Amadoriprodukt. Produktet som dannes mellom glukose og den aminoterminale aminosyren valin i hemoglobinets betakjede utgjør ca 60 % av alt glykert hemoglobin og ble valgt som definisjonen på HbA1c (6). Dette gjorde det mulig å etablere både referansemateriale og referansemetoder for HbA1c og dermed en standardisering av analysene slik at ulike metoder, både antistoffbaserte og kromatografiske, skulle gi samme svar på samme prøve.



Figur 1. HbA1c akkumuleres i de røde blodlegemene etter hvert som de blir eldre. Økt konsentrasjon av glukose øker glykeringen og dannelsen av HbA1c, og HbA1c gir uttrykk for gjennomsnittlig plasma-glukosekonsentrasjon de siste 2-3 månedene. Endret gjennomsnittlig levealder for erytrocyttene er av betydning for hvor mye HbA1c som dannes og forholdet mellom glukosekonsentrasjonen og HbA1c-nivået hos den enkelte pasient.

Standardiseringen ble primært gjort for å gjøre det mulig å sammenligne behandlingsresultater og dermed få en enhetlig forståelse av behandlingsmålene ved diabetes. I tillegg ryddet den av veien det viktigste argumentet mot å bruke HbA1c i diagnostikk av diabetes. I januar 2012 inkluderte WHO påvisning av HbA1c ≥ 6,5 % blant de diagnostiske kriteriene (7) og fra september 2012 er HbA1c det foretrukne diagnostiske verktøy for diabetes i Norge.

Diagnostiske kriterier for diabetes

De diagnostiske kriteriene for diabetes er basert på grenseverdier for HbA1c (≥ 6,5 %), fastende plasma-glukose (≥ 7,0 mmol/L) og plasma-glukose målt to timer etter en oral glukosebelastningstest (≥ 11,1 mmol/L), som alle er forbundet med økt risiko for utvikling av diabetisk retinopati (Tabell 1). Det må påvises verdier over den diagnostiske grensen i to uavhengige tester. I tillegg kan diagnosen stilles hvis pasienten har typiske symptomer på diabetes og et tilfeldig plasma-glukose ≥ 11,1 mmol/L. Da er det ikke nødvendig å gjenta testen. De tre ulike diagnostiske kriteriene vil ikke fange opp likt antall eller de samme personene hvis de ble brukt som screening av en befolkning som ikke har fått stilt diagnosen diabetes (8). De fleste studier viser at glukosebelastningstesten fører til den største andelen av personer med resultat ≥ cut-off på 11,1 mmol/L, deretter kommer forhøyet fastende plasma glukose (≥ 7,0 mmol/L), mens færrest har HbA1c ≥ 6,5 %. Imidlertid må resultatet reproduseres i en ny test. Siden den biologiske variasjonen er mye større for glukosebelastningstesten

og fastende plasma-glukose enn HbA1c, vil det være mindre sannsynlighet for at et resultat like over cut-off reproduseres med disse testene, og forskjellene vil jevne seg ut. For plasma-glukosekonsentrasjoner 7,8–11,1 mmol/L etter belastningstest har man introdusert begrepet nedsatt glukosetoleranse som indikerer økt risiko for å få diabetes. I WHOs og i de norske kriteriene er det ikke på samme måte definert noen HbA1c-verdi forbundet med økt diabetesrisiko. En internasjonal ekspertgruppe og den amerikanske diabetesforeningen har anført HbA1c-nivåer fra henholdsvis 6,0 - 6,4 % og 5,7 – 6,4 % som prediabetes (9, 10) Ved de norske laboratoriene benyttes stort sett 6,0 % som øvre referansegrense for HbA1c. Verdier over øvre grense, men under diagnostisk grense hos personer uten diabetes, bør utredes med tanke på andre risikofaktorer for diabetes og eventuelt følges opp med endring av livsstil og kontroll av HbA1c.

Fordeler med HbA1c

For å måle HbA1c er det ikke nødvendig med spesielle forberedelser av pasienten. Prøven til diagnostikk av diabetes kan tas mens pasienten er til konsultasjon eller i akuttmottaket, og man behøver ikke å be pasienten om fastende prøve en annen dag. Ved behov for glukosebelastningstest må pasienten i tillegg tilbringe de neste to timene i ro på kontoret eller poliklinikken. Dersom det kan dokumenteres god nok kvalitet, kan prøven analyseres på et pasientnært instrument slik at svaret foreligger ved konsultasjonen. Hvis prøven må sendes til et samarbeidende laboratorium for analysering, er HbA1c langt mer stabilt enn glukose. Riktig håndtering av prøve til bestemmelse av glukose krever enten spesialrør hvor det er tilsatt glykolysehemmere for å hindre degradering av glukose eller prøven må settes kaldt, sentrifugeres kaldt og pipetteres over til et eget rør før forsendelse. Muligheten til å kunne ta prøve til HbA1c når som helst og en enklere prøvehåndtering er blant de viktigste fordelene ved diagnostisk bruk av HbA1c (7).

Diagnostiske forutsetninger

Forutsetningene for en best mulig diabetesdiagnostikk ved hjelp av HbA1c er at nivået av HbA1c er representativt for gjennomsnittlig plasma-glukose hos pasienten som undersøkes og at analysen utføres med god nok kvalitet. HbA1c øker med økende gjennomsnittlig plasma-glukosekonsentrasjon. Økningen tar tid, og ved en rask utvikling av type 1 diabetes vil HbA1c-økningen henge etter økningen i glukose, og de glukosebaserte kriteriene bør brukes ved diagnostikk. Men det er flere andre faktorer som kan spille en rolle (11). Erytrocyttene i blodet har ingen cellekjerne og ingen ny syntese av proteiner. Hemoglobinet som den utstyres med fra modningen i benmargen, har den med seg til den tas ut av eller tapes fra blodet. I denne perioden akkumuleres det glukosemodifisert hemoglobin blant annet i form av HbA1c (Figur 1). Desto lengre levetid blodlegemet har, desto mer HbA1c blir det dannet, og desto høyere blir HbA1c i forhold til gjennomsnittlig plasma-glukose. Dette kan være tilfellet ved enkelte anemier hvor gjennomsnittsalderen til erytrocyttene øker. Det samme kan skje etter splenektomi. Omvendt vil en lavere gjennomsnittlig alder for erytrocyttene gi en relativt lavere HbA1c som for eksempel ved oppstart av jernbehandling ved jernmangelanemi eller ved hemolytiske anemier. Hvis det er mistanke om at pasienten har avvik i syntese eller omsetning av erytrocytter og hemoglobin, bør diagnosen diabetes stilles ved hjelp av glukosebaserte kriterier i stedet for HbA1c. Ved graviditet er det store endringer i blodvolum og syntese av erytrocytter. HbA1c har dermed ikke blitt inkludert i kriteriene for svangerskapsdiabetes. I tillegg kan det ved enkelte hemoglobinvarianter og thalassemier oppstå interferenser som gjør at målingen av HbA1c blir upålitelig. For å tilby HbA1c til diagnostisk bruk må laboratoriet som utfører analysen, enten det er poliklinisk eller i sykehus, kunne dokumentere god nok kvalitet på analysen. Det må utføres interne kvalitetskontroller som må ha en variasjonskoeffisient (CV) < 2 %. Laboratoriet må også delta i eksterne kvalitetssikringsprogrammer hvor det er 7 % maksimalt tillatt avvik fra referanseverdien på prøven. Det betyr at hvis referanseverdien på prøven er 6,5 %, så skal laboratoriesvaret være mellom 6,0 og 7,0 %. Laboratorier som ønsker å tilby HbA1c til diagnostisk bruk, vil få veiledning og råd om hvordan man oppnår og dokumenterer god nok kvalitet av henholdsvis NOKLUS for laboratorier utenfor sykehus og av Norsk Klinisk-kjemisk Kvalitetssikring for sykehuslaboratoriene. Sykehuslaboratorier som ikke oppnår kvalitetskravene for diagnostikk, skal informere sine rekvirenter om dette.

Tabell 1

DIAGNOSTISKE KRITERIER FOR DIABETES[1,2,3]
HbA1c ≥ 6,5 %
Hvis ikke HbA1c kan benyttes[4] Fastende venøs plasma-glukose ≥ 7,0 mmol/L
Eller 2-timers venøs plasma-glukose etter 75 g oral glukosetoleransetest ≥ 11,1 mmol/L
Eller Tilfeldig venøs plasma-glukose ≥ 11,1 mmol/L hos en person som har klassiske symptomer på hyperglykemi eller hyperglykemisk krise

[1]Dersom pasienten ikke har symptomer på diabetes eller det ikke foreligger klinisk mistanke om diabetes, kreves to tester over de diagnostiske grensene før diagnosen stilles.
[2]For svangerskapsdiabetes er det egne diagnostiske kriterier som bare er basert på glukosemålinger.
[3]Diagnosen bør ikke stilles når pasienten er akutt syk eller kort tid etter skader eller operasjoner.
[4]HbA1c kan ikke benyttes ved endret omsetning av erytrocytter som for eksempel jernmangelanemi, hemolytisk anemi, kronisk malaria, større blødninger og transfusjoner.

Konklusjon

Med innføringen av HbA1c ≥ 6,5 % som det primære diagnostiske kriterium for diabetes vil det bli enklere å stille diagnosen siden det kreves mindre forberedelser av pasienten før prøvetakningen. HbA1c er mer stabilt enn glukose både i form av en lavere biologisk variasjon og en bedre holdbarhet hvis prøven må sendes. Dette vil forhåpentligvis føre til en mer presis diagnostikk av diabetes. Ved rask økning i glukosekonsentrasjonen og ved endret syntese og omsetning av erytrocyttene vil diabetesdiagnostikk fortsatt måtte basere seg på de glukosebaserte kriteriene ●

Referanser

(1) Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization, International Diabetes Federation; 2006.

(2) Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. Diabetes Care 2008 Aug;31(8):1473-8.

(3) Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Sandvik L, Hanssen K. Blood glucose concentrations and progression of diabetic retinopathy: the seven year results of the Oslo study. BMJ 1992;304:19-22.

(4) The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.

(5) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet 1998;352:837-53.

(6) Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. Clin Chem 2004 Jan;50(1):166-74.

(7) Use of glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2011.

(8) Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of Diabetes and High Risk for Diabetes Using A1C Criteria in the U.S. Population in 1988GÇ62006. Diabetes Care 2010 Mar 1;33(3):562-8.

(9) International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009 Jul;32(7):1327-34.

(10) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010 Jan;33 Suppl 1:S62-S69.

(11) Malkani S, Mordes JP. Implications of Using Hemoglobin A1C for Diagnosing Diabetes Mellitus. The American Journal of Medicine 2011 May;124(5):395-401.

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av dyp venetrombose (DVT) og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (LE) etter akutt DVT hos voksne.

Refusjonskoder

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
K94	Dyp venetrombose	–	180 182	Flebitt og tromboflebitt Annen emboli og trombose i vener	–

Vilkår: Ingen spesielle vilkår.

C **Xarelto «Bayer Pharma AG»**
Antitrombotisk middel. ATC-nr.: B01A F01

T **TABLETTER, filmdrasjerte** ***10 mg, 15 mg og 20 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Rivaroksaban 10 mg, resp. 15 mg og 20 mg, laktosemonohydrat 27,9 mg, resp. 25,4 mg og 22,9 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt jernoksid (E172), titandioksid (E171). **Indikasjoner:** ***10 mg:*** Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. ***15 mg og 20 mg:*** Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. For LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile, se Forsiktighetsregler. **Dosering:** ***Forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:*** 10 mg 1 gang daglig. Initialdose gis 6–10 timer etter kirurgisk inngrep, forutsatt etablert hemostase. Behandlingsvarighet: Bestemmes av VTE-risiko avhengig av type ortopedisk inngrep. Større hofteleddskirurgi: 5 uker. Større kneleddskirurgi: 2 uker. ***Forebygging av slag og systemisk emboli:*** 20 mg 1 gang daglig. Behandling bør pågå over lengre tid forutsatt at fordeler ved forebygging av slag og systemisk emboli er større enn blødningsrisiko. ***Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall:*** Ved behandlingsoppstart ved akutt DVT eller LE: 15 mg 2 ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg 1 gang daglig ved fortsatt behandling/forebygging av tilbakefall. Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av nytte vs. blødningsrisiko. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig utført kirurgi, traume, immobilisering), og lengre behandlingsvarighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE. ***Glemt dose:*** Ved glemt dose skal dosen tas umiddelbart, og neste dag fortsetter man med 1 daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for glemt dose. Ved glemt dose ved behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall i fasen med 15 mg 2 ganger daglig (dag 1–21), bør dosen tas umiddelbart for å sikre inntaket på 30 mg pr. dag. 2 tabletter 15 mg kan da tas samtidig. Neste dag bør det fortsettes som anbefalt med 15 mg 2 ganger daglig. ***Overgang fra/til andre antikoagulanter:*** *Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto:* Ved forebyggende behandling av slag og systemisk emboli bør VKA-behandling avbrytes og behandling med rivaroksaban initieres når INR er ≤ 3,0. Ved behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall bør VKA-behandling avbrytes og behandling med rivaroksaban initieres når INR er ≤ 2,5. Det er en falsk økning i INR-verdi etter rivaroksabaninntak. INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto, og bør derfor ikke brukes. *Overgang fra Xarelto til VKA:* Utilstrekkelig antikoagulering kan oppstå. Vedvarende tilstrekkelig antikoagulering bør sikres ved enhver overføring til alternativ antikoagulant. Xarelto kan bidra til økt INR. Ved overgang fra Xarelto til VKA, bør VKA gis samtidig inntil INR er ≥ 2,0. I de første 2 dagene i overgangsperioden bør standard initiell VKA-dosering benyttes, etterfulgt av VKA-dosering iht. INR-testing. Ved bruk av både Xarelto og VKA bør INR ikke testes før det er gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med Xarelto. Så snart Xarelto er seponert, kan pålitelig INR-testing tidligst utføres 24 timer etter siste dose. *Overgang fra parenterale antikoagulanter til Xarelto:* Pasienter som samtidig får parenteral antikoagulant, bør få Xarelto 0–2 timer før neste planlagte administrering av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin). *Overgang fra Xarelto til parenterale antikoagulanter:* 1. dose med parenteral antikoagulant gis når neste dose med Xarelto skulle vært gitt. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt nyrefunksjon:* Moderat eller alvorlig (kreatininclearance på hhv. 30–49 ml/minutt eller 15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon:

Forebygging av slag og systemisk emboli	15 mg 1 gang daglig
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	15 mg 2 ganger daglig i de 3 første ukene. Deretter 20 mg 1 gang daglig. Dosereduksjon fra 20 mg til 15 mg 1 gang daglig skal vurderes dersom blødningsrisikoen antas å være høyere enn risikoen for tilbakefall. Bruk av 15 mg er basert på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøkt ved disse kliniske forholdene.

Barn < 18 år: Anbefales ikke da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. ***Administrering:*** *10 mg:* Kan tas med eller uten mat. *15 mg:* Skal tas sammen med mat. *20 mg:* Skal tas sammen med mat. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Klinisk signifikant aktiv blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkl. cirrhosepasienter med «Child-Pugh» B og C. Graviditet og amming. *15 mg og 20 mg:* Lesjoner/tilstander med betydelig risiko for alvorlig blødning slik som nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy blødningsrisiko, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjent eller mistenkt øsofagusvaricer, arteriovenøs misdannelse eller vaskulær aneurisme eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter. Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuks etc.), orale antikoagulanter (warfarin, apixaban, dabigatran etc.), unntatt ved bytte av behandling til eller fra rivaroksaban eller når ufraksjonert heparin administreres for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent. **Forsiktighetsregler:** Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Må brukes med forsiktighet ved kreatininclearance 15–29 ml/minutt. Bruk ved kreatininclearance < 15 ml/minutt anbefales ikke. Brukes med forsiktighet ved samtidig behandling som påvirker hemostasen, f.eks. NSAIDs, acetylsalisylsyre, blodplateaggregasjonshemmere eller andre antitrombotiske midler. Bruk av andre antitrombotiske midler er kontraindisert for indikasjoner med 15 mg og 20 mg. Passende profylaktisk behandling kan vurderes til pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom. Rutinemessig overvåking av koagulasjonsparametre og eksponering kreves ikke, men dersom klinisk indisert (f.eks. til hjelp ved kliniske avgjørelser ved overdosering og hastekirurgi) kan rivaroksabannivå måles vha. kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester. Bør ikke brukes ved sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Ved bivirkninger som synkope og svimmelhet bør pasienten ikke kjøre bil eller bruke maskiner. *Spesielt for forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:* Ved økt blødningsrisiko må pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart, f.eks. ved regelmessig klinisk undersøkelse, nøye observasjon av operasjonssår med ev. drenasje, og regelmessig hemoglobinmåling. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå/blodtrykk må undersøkes for å lokalisere blødning. Må brukes med forsiktighet ved økt blødningsrisiko, f.eks. ved kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser, ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon, aktiv ulcerøs gastrointestinal sykdom, nylig gastrointestinal ulcussykdom, vaskulær retinopati, nylig intrakraniell eller intracerebral blødning, intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, og bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene. Må brukes med forsiktighet ved moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) når pasienten samtidig får andre legemidler som gir økning i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban. Effekt og sikkerhet ved bruk til pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi er ikke undersøkt og rivaroksaban anbefales ikke. Risiko for utvikling av epidural eller spinalt hematom, som kan føre til langvarig eller permanent lammelse, når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes. Risikoen kan øke ved postoperativ bruk av permanente epiduralkatetre, samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen eller ved traumatisk eller ved gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienten må overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i ben, tarm- eller blæredysfunksjon). Rask diagnostisering og behandling er nødvendig dersom nevrologisk utfall oppdages. Før nevroaksial intervensjon må lege vurdere nytte/risiko hos antikoagulerte pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Epiduralkateter må ikke fjernes før det er gått 18 timer etter siste rivaroksabandose. Neste rivaroksabandose må ikke gis før 6 timer etter at kateteret er fjernet. Ved traumatisk punksjon må rivaroksabanadministrering utsettes i 24 timer. *Spesielt for forebygging av slag og systemisk emboli, behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE:* Klinisk overvåking i tråd med praksis for antikoagulasjon er anbefalt gjennom hele behandlingsperioden. Pasienten skal observeres nøye for tegn på blødning. Brukes med forsiktighet ved økt blødningsrisiko. Pasienten må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart. Administrering skal avbrytes ved alvorlig blødning. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå eller blodtrykk må undersøkes for å lokalisere blødning. Anbefales ikke ved økt blødningsrisiko ved kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser, ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon, aktiv ulcerøs gastrointestinal sykdom, vaskulær retinopati og bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene. Blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger) og anemi er sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammenlignet med VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan hemoglobin-/hematokrittester være nyttig for å oppdage skjulte blødninger, der dette er hensiktsmessig. Bør brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. klaritromycin, telitromycin). Sikkerhet og effekt av rivaroksaban er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Anbefales derfor ikke til disse pasientene. Anbefales ikke som alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander. Ved behov for invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, bør behandling avbrytes minst 24 timer før inngrepet, dersom dette er mulig, basert på en klinisk vurdering. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet. Behandling bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom klinisk situasjon tillater dette, og tilstrekkelig hemostase er etablert. **Interaksjoner:** Rivaroksaban hverken hemmer eller induserer viktige isoenzymer, som CYP 3A4. Sterke CYP 3A4- og P-gp-hemmere, f.eks. azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol, eller hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir), kan øke AUC, C_{max} og farmakodynamiske effekter av rivaroksaban, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Samtidig behandling anbefales ikke. Sterke hemmere av bare én av eliminasjonsveiene, enten CYP 3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin, erytromycin og flukonazol gir økt AUC og C_{max}, men økningene anses ikke som klinisk relevant. Samtidig administrering med dronedaron bør unngås pga. begrensede data. Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose), er det observert additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten, uten tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirker ikke rivaroksabans farmakokinetikk. Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling med andre antikoagulantia, pga. økt blødningsrisiko. Bruk av andre antitrombotiske midler er kontraindisert for indikasjoner med 15 mg og 20 mg. Ved overgang fra warfarin (INR 2,0–3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0–3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt, mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive. Ved behov for å teste farmakodynamiske effekter av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På 4. dag etter siste warfarindose, viste alle testene (inkl. PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten av rivaroksaban. Ved behov for å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved $C_{«trough»}$ for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet. Ingen farmakokinetisk interaksjon er sett mellom warfarin og rivaroksaban. Samtidig bruk av rivaroksaban og sterke CYP 3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt), kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban og forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk. Koagulasjonsparametre (f.eks. PT, aPTT, HepTest) påvirkes som forventet iht. rivaroksabans virkningsmekanisme. **Graviditet/Amming:** Kontraindisert ved graviditet og amming. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling. Effekter på fertilitet hos hann- og hunnrotte er ikke sett. *Overgang i morsmelk:* Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Det må vurderes hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avstå fra behandling. **Bivirkninger:** Kan forbindes med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra vev/organer, noe som kan føre til posthemoragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkl. dødelig utgang) varierer ut fra lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien. Blødningsrisiko kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. ved ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen. Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. Symptomer på hjerteiskemi som brystsmerter eller angina pectoris kan oppstå som en konsekvens av anemi. Komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, kan oppstå. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient. ***Forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:*** Uønskede hendelser hos totalt ca. 73 % av pasientene som ble eksponert for minst 1 rivaroksabandose. Ca. 24 % fikk bivirkninger vurdert til å være forbundet med behandlingen. *Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10):* Blod/lymfe: Anemi (inkl. respektive laboratorieparametre). Gastrointestinale: Blødning i gastrointestinaltractus (inkl. gingival og rektal blødning), gastrointestinale/abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon[1], diaré, oppkast[1]. Hjerte/kar: Takykardi, hypotensjon, hematom. Hud: Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose. Luftveier: Epistaksis. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i ekstremiteter[1]. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine, synkope. Nyre/urinveier: Blødninger i urogenitaltractus (inkl. hematuri og menoragi). Undersøkelser: Forhøyede transaminaser. Øye: Øyeblødninger (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Feber[1], perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni), blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon[1]. *Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100):* Blod/lymfe: Trombocytose (inkl. økt blodplatetall)[1]. Gastrointestinale: Munntørrhet. Hud: Urticaria, kutan og subkutan blødning. Immunsystemet: Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt. Lever/galle: Unormal leverfunksjon. Luftveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nevrologiske: Cerebral og intrakraniell blødning. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet s-kreatinin og s-urea). Undersøkelser: Forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet[1], forhøyet LDH[1], forhøyet lipase[1], forhøyet amylase[1], forhøyet GGT[1]. Øvrige: Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse), lokalt ødem[1]. *Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000):* Lever/galle: Gulsott. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Undersøkelser: Forhøyet konjugert bilirubin (med eller uten samtidig forhøyet ALAT). *Ukjent frekvens:* Hjerte/kar: Pseudoaneurisme etter perkutan intervensjon. Muskel-skjelettsystemet: Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning. Nyre/urinveier: Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon. ***Forebygging av slag og systemisk emboli, behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE:*** Uønskede hendelser hos totalt ca. 67 % av pasientene som ble eksponert for minst 1 rivaroksabandose. Ca. 22 % fikk bivirkninger vurdert til å være forbundet med behandlingen. *Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10):* Blod/lymfe: Anemi (inkl. respektive laboratorieparametre). Gastrointestinale: Gingivalblødning, blødning i gastrointestinaltractus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale/abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon[1], diaré, oppkast[1]. Hjerte/kar: Hypotensjon, hematom. Hud: Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan/subkutan blødning. Luftveier: Epistaksis, hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i ekstremiteter[1]. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine. Nyre/urinveier: Blødninger i urogenitaltractus (inkl. hematuri og menoragi)[2], nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin, forhøyet urea)[1]. Undersøkelser: Forhøyede transaminaser. Øye: Øyeblødninger (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Feber[1], perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni), blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon[1]. *Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100):* Blod/lymfe: Trombocytose (inkl. økt blodplatetall)[1]. Gastrointestinale: Munntørrhet. Hjerte/kar: Takykardi. Hud: Urticaria. Immunsystemet: Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt. Lever/galle: Unormal leverfunksjon. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nevrologiske: Cerebral og intrakraniell blødning, synkope. Undersøkelser: Forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet[1], forhøyet LDH[1], forhøyet lipase[1], forhøyet amylase[1], forhøyet GGT[1]. Øvrige: Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse). *Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000):* Lever/galle: Gulsott. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Undersøkelser: Forhøyet konjugert bilirubin (med eller uten samtidig forhøyet ALAT). Øvrige: Lokalt ødem[1], vaskulær pseudoaneurisme (sett som mindre vanlig ved forebygging av kardiovaskulær død og myokardinfarkt etter perkutan intervensjon). *Ukjent frekvens:* Muskel-skjelettsystemet: Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning. Nyre/urinveier: Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon. 1. Observert ved forebygging av VTE hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. 2. Svært vanlig hos kvinner < 55 år ved behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Sjeldne tilfeller av overdoser > 600 mg uten blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger er rapportert. Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksponering ved supraterapeutiske doser på ≥ 50 mg. *Behandling:* Intet spesifikt antidot. Medisinsk kull kan vurderes. Ved blødning kan doseutsettelse eller seponering vurderes. Rivaroksaban er antagelig ikke dialyserbart pga. høy grad av plasmaproteinbinding. Egnet symptomatisk behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater. Dersom blødningen ikke kan kontrolleres med nevnte tiltak bør administrering av en spesifikk reverserende prokoagulant vurderes, f.eks. protrombinkomplekskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkompleks-konsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Anbefalingen baseres på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres, avhengig av forbedringer i blødningsstatus. Ingen erfaring med antifibrinolytiske midler eller hemostatika foreligger. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Svært selektiv direkte faktor Xa-hemmer med oral biotilgjengelighet. *Virkningsmekanisme:* Hemming av faktor Xa blokkerer indre og ytre reaksjonsvei i blodkoagulasjonskaskaden, hemmer både dannelsen av trombin og utviklingen av tromber. Rivaroksaban hemmer ikke trombin (aktivert faktor II), og ingen effekt på blodplater er påvist. Doseavhengig hemming av faktor Xa-aktiviteten er observert. Protrombintid (PT) påvirkes doseavhengig av rivaroksaban, nøye korrelert til plasmakonsentrasjoner (r-verdi = 0,98) når Neoplastin brukes til analysen. Andre reagenser gir andre resultater. PT skal avleses i løpet av sekunder, fordi INR kun er kalibrert og validert for kumariner, og ikke kan brukes til andre antikoagulantia. Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og HepTest er doseavhengig forlenget, men anbefales ikke til vurdering av farmakodynamisk effekt av rivaroksaban. Koagulasjonsparametre trenger ikke overvåkes som klinisk rutine under behandling. Dersom klinisk indisert kan imidlertid rivaroksabannivå måles vha. kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester. *Absorpsjon:* Raskt, med C_{max} etter 2–4 timer. 10 mg: Biotilgjengelighet: 80–100 %. Matinntak påvirker ikke AUC eller C_{max}. 20 mg: Biotilgjengelighet: 66 % i fastende tilstand. Ved inntak av 20 mg med mat, øker AUC i gjennomsnitt med 39 %, sammenlignet med tablettinntak i fastende tilstand. 15 mg og 20 mg skal derfor tas sammen med mat. Alle styrker: Nærmest lineær farmakokinetikk opp til ca. 15 mg 1 gang daglig. Ved høyere doser vises oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose. Dette er mer tydelig ved faste enn etter matinntak. Variasjoner i farmakokinetikk er moderat med interindividuell variasjon i området 30–40 %, med unntak for 10 mg på operasjonsdagen og påfølgende dag, da variasjonen i eksponering er høy (70 %). *Proteinbinding:* Ca. 92–95 %, for det meste til serumalbumin. Distribusjonsvolum: V_{ss} ca. 50 liter. *Halveringstid:* Terminal halveringstid: 5–9 timer hos unge og 11–13 timer hos eldre. *Metabolisme:* Via CYP 3A4, CYP 2J2 og CYP-uavhengige mekanismer. Basert på in vitro-undersøkelser er rivaroksaban substrat for P-gp og BCRP. Utskillelse: Ca. ⅔ av dosen gjennomgår metabolsk nedbrytning, der halvparten utskilles renalt og andre halvparten utskilles via feces. ⅓ gjennomgår direkte renal utskillelse i form av uforandret virkestoff i urinen, hovedsakelig via aktiv renal sekresjon. **Basert på SPC godkjent av SLV:** 19.11.2012. **Sist endret:** 19.02.2013 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag). **Pakninger og priser:** ***10 mg:*** 10 stk.[1] (blister), varenr: 131817, kr. 251,80. 30 stk.[1] (blister), varenr: 131828, kr. 698,00. 100 × 1 stk.[1] (endose), varenr: 131840, kr. 2 181,10. ***15 mg:*** 28 stk.[2] (blister), varenr: 179552, kr. 645,40. 42 stk.[2] (blister), varenr: 039141, kr. 936,40. 98 stk.[2] (blister), varenr: 549674, kr. 2 138,20. 100 × 1 stk.[2] (endose), varenr: 126926, kr. 2 181,10. ***20 mg:*** 28 stk.[2] (blister), varenr: 499273, kr. 645,40. 98 stk.[2] (blister), varenr: 483217, kr. 2 138,20. 100 × 1 stk.[2] (endose), varenr: 525720, kr. 2 181,10. **Refusjon:** 1. B01A F01_3. 2. B01A F01_2.

L.NO.05.2013.0680 Mai 2013

Bayer HealthCare
Bayer AS, Postboks 14, 0212 Oslo, Tel.: 24 11 18 00

First in ORAL, Direct Factor Xa Inhibition
Xarelto® rivaroksaban

Bilbo & Co

Et legemiddel i stedet for to ved DVT og LE[1,2]

EFFEKT

Minst like effektiv behandling av DVT og LE som enoksaparin/VKA[1,2]

SIKKERHET

Sammenlignbar blødningsrisiko med enoksaparin/VKA, men med halvert risiko for større blødning ved LE[2]

ENKELHET

Enklere behandling fra dag en[1,2]

First in ORAL, Direct Factor Xa Inhibition

Xarelto®
rivaroksaban

Sikkerhetsinformasjon: Som med andre antitrombotiske midler må rivaroksaban brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningsrisiko. For utfyllende informasjon - Se forskriverinformasjon eller SPC.

Referanser:
1. The EINSTEIN Investigators. N Engl J Med. 2010; 363:2499-2510.
2. The EINSTEIN-PE Investigators. N Engl J Med. 2012; 366(14):1287-1297.
3. Preparatomtale Xarelto.

Bayer HealthCare
Bayer AS, Postboks 14, 0212 Oslo, Tel.: 24 11 18 00

L.NO.05.2013.0680 Mai 2013

Diabetestyper, hvordan skiller vi mellom dem?

Felles for alle diabetessykdommene er at blodsukkeret stiger og det er i hovedsak dette som fører til sykdommenes komplikasjoner. Årsakene til blodsukkerstigningen er sammensatt. Fortsatt er det sannsynligvis ca 100 000 personer i Norge med uoppdaget diabetes.

Per M. Thorsby, Seksjonsoverlege, PhD, Hormonlaboratoriet, OUS

Per M. Thorsby
seksjonslege

Diabetestypene

Tradisjonelt deler vi inn diabetes i type 1 (15%) og type 2 diabetes (85%), hvor den første har sin årsak i autoimmun destruksjon av beta-cellene i pankreas og derav følgende total insulinavhengighet. Type 2 diabetes er en kombinasjon av dysfunksjonelle beta-celler og økt insulinbehov ellers i kroppen, stort sett på grunn av overvekt (1). Allikevel er det slik at kun 20-30% av overvektige personer får diabetes, og inntil 15% av personer med type 2 diabetes er normalvektige. Den arvelige sårbarheten til type 1 diabetes er i gener som styrer immunforsvaret (HLA), mens den arvelige sårbarheten ved type 2 diabetes, overraskende nok, er i all hovedsak i gener som styrer beta-celle funksjonen. Miljøfaktoren ved type 1 diabetes er ukjent, mens overvekt er den viktigste "miljøfaktor" ved type 2 diabetes *(Figur 1)*. Begrepet insulinresistens, som har vært mye brukt i diskusjonen om type 2 diabetes, er fortsatt mangelfullt molekylært forklart. Både insulin-molekylet og insulinreseptor er uendret ved type 2 diabetes (2).

De siste årene har vist at det er en rekke undergrupper av disse diabetestypene. De viktigste er: latent autoimmun diabetes hos eldre (LADA - latent autoimmun diabetes in adults). Disse pasientene har positive autoantistoffer mot beta-celler på diagnosetisdpunktet som tegn på en begynnende autoimmun destruksjon av beta-cellene, og de har ofte tidligere i sykdomsforløpet økt insulinbehov sammenliknet med klassisk type 2 diabetes (3).

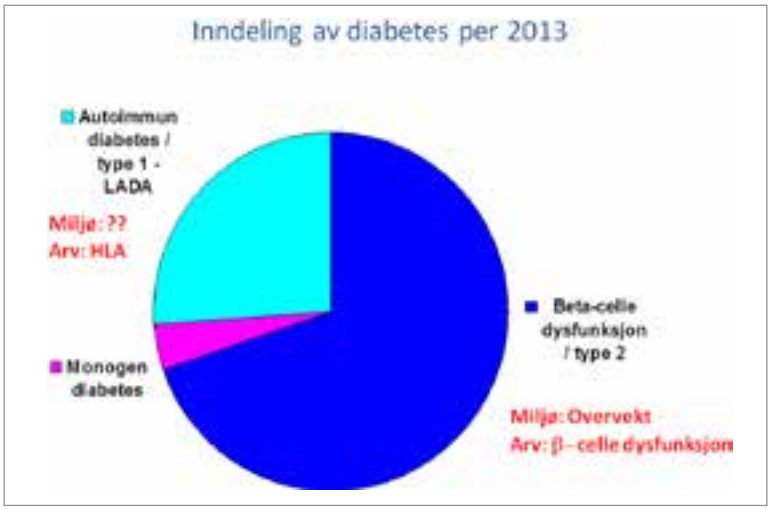
Av type 2 diabetes er det en liten gruppe pasienter (2-3%) som har sterkt arvelige diabetesformer, som ofte debuterer tidlig i livet (MODY - maturety onset diabetes in the young). Dette skyldes genetiske mutasjoner med dominant arvemønster, det vil si at 50% i hver generasjon får sykdommen. Mutasjonene fører i hovedsak til at beta-cellene er dysfunkjsonelle og har mistet sin evne til å regulere blodsukkeret normalt (4).

En annen undergruppe er diabetes som oppstår forbigående i svangerskapet. Det gir en betydelig risiko for permanent type 2 diabetes senere i livet. Aktiv diagnostikk av uoppdaget svangerskapsdiabetes kan ha stor betydning for senere forebygging av type 2 diabetes.

Diagnostikk

Når man står overfor en pasient med forhøyet blodsukker er det viktig å sikre riktig diagnose. Type 1 diabetes oppstår hyppigst hos barn, ungdom og unge voksne, men kan debutere i alle aldre. Type 2 diabetes oppstår oftest hos voksne og eldre, men forekommer nå i økende grad hos unge voksne.

Det kan noen ganger være vanskelig å avgjøre om det foreligger type 1 eller type 2 diabetes. Følgende



Figur 1. Forenklet fremstilling av de ulike diabetestypene. Type 1 diabetes og LADA (Latent autoimmun diabetes in adults), er karakterisert av en autoimmun destruksjon av beta-celler. Arvelig sårbarhet er i gener som styrer immunforsvaret (HLA-human leucocyte antigenes). Sikre miljøårsaksfaktorer er ukjent. Type 2 diabetes er ulike grader av beta-celle dysfunksjon og manglende insulin virkning. Arvelig sårbarhet er i gener som styrer beta-celle funksjon, dette gjelder også monogen diabetes. Miljøfaktoren er overvekt. Sykdommen kan derfor til en viss grad forebygges ved vektreduksjon.

Tabell 1. Forslag til tilleggsanalyser ved diagnostisert diabetes, tas før oppstart av behandling dersom forsvarlig

DIABETESTYPE	BLODPRØVE	REFERANSEOMRÅDE	TOLKNING
Mistanke om type 1 diabetes	Anti-GAD antistoff	< 0,09 ai	Forhøyet verdi taler for autoimmun diabetes
	Anti insulin antistoff	< 0,08 ai	Forhøyet verdi taler for autoimmun diabetes
	Anti-IA2 antistoff	< 0,11 ai	Forhøyet verdi taler for autoimmun diabetes
	Anti-ZnT8 antistoff	< 0,09 ai	Forhøyet verdi taler for autoimmun diabetes
	C-peptid (fastende)	300-1480 pmol/l	Lav verdi taler for insulin mangel
Mistanke om type 2 diabetes	C-peptid (fastende)	300-1480 pmol/l Øvre grense påvirkes av høy BMI.	Høy verdi taler for insulinresistens
	C-peptid (stimulert)	Stigning etter måltid < 1000 pmol/l	Relativ insulinmangel

taler for type 1 diabetes: ketonuri, betydelig vekttap før diagnose, og normal kroppsvekt. Hos yngre pasienter kan man også vurdere muligheten for type 2 diabetes dersom det foreligger betydelig overvekt, mange tilfeller av diabetes i familien og/eller ikke-vestlig bakgrunn.

Diabetes kan også oppstå sekundært til annen sykdom for eksempel pankreassykdommer, andre endokrine sykdommer, medikament- eller toxinindusert diabetes og infeksjoner. Dette kan også gi forbigående forhøyet blodsukker (5).

Det kan være gunstig å måle beta-cellenes evne til å produsere insulin og undersøke om det foreligger antistoffer mot beta-cellene for å skille mellom de ulike diabetestypene *(tabell 1).*

C-peptid/insulin

C-peptid, som er et avspaltningsprodukt av proinsulin og som skilles ut i samme mengde som insulin, gir et mål på egenproduksjon av insulin. Stimulert C-peptid (etter måltid eller etter glukagon intravenøst) er spesielt nyttig. C-peptid benyttes da dette i motsetning til insulin har en konstant nedbryting i lever. Verdier under 2-300 pmol/l, uavhengig av måltid, er uttrykk for alvorlig insulinmangel, og ses vanligvis ved type 1 diabetes. Man skal være oppmerksom på at C-peptid kan bli svært lavt ved debut av sykdom når blodsukkeret er svært høyt (> 30 mmol/l) (6).

Målinger av C-peptid ved type 2 diabetes kan hjelpe i vurderingen av restproduksjon av insulin. Forhøyede fastende verdier over referanseområdet (>1480 pmol/l i norsk befolkning - med gjennomsnittlig BMI på 27 kg/m2) kan tyde på økt insulinproduksjon som svar på økt behov – overvekt ("insulinresistens").

Stigning på mindre enn 1000 pmol/l to timer etter et karbohydratholdig måltid betyr relativ insulinmangel og kan indikere behov for insulinbehandling.

Autoantistoffer mot beta-celler.

Alle barn i Norge under 15 år som får diagnostisert diabetes, får målt 4 autoantistoffer mot beta-celler: Anti-GAD (glutaminsyre dekarboksylase) antistoff, Anti Insulin antistoff, anti-IA2 (protein tyrosin fosfatase IA2) antsitoff og Anti-ZnT8 (zinktransporter T8) antistoff. Dette for å sikre diagnosen. Ved debut av type 1 diabetes finnes forhøyet nivå av minst et av de fire autoantistoffene hos over 90% av pasientene.

Når man stiller diagnosen diabetes hos voksne, kan det være gunstig å måle anti-GAD antistoff og eventuelt noen av de andre autoantistoffene dersom det er mistanke om autoimmun diabetes. Typisk vil dette være hos normalvektige voksne som får diabetes. Det er vist at ca 10-15% av de som klinisk oppfattes å ha klassikk type 2 diabetes, har autoantistoffer. Autoantistoffer må måles på diagnosetidspunkt, da de avtar utover i sykdomsforløpet (7).

Monogen diabetes

Ved tidlig deby av type 2 diabetes (< 25 års alder) og lik sykdom i minst to påfølgende generasjoner, bør man vurdere om pasienten kan ha monogen diabetes. Slike pasienter har ikke autoantistoffer mot beta-cellen. Disse bør få utført en gentest (4). Positiv gentest kan føre til svært forenklet behandling for pasientene det gjelder.

Oppsummering

Diabetes er en samling sykdommer som gir forhøyet blodsukker. Årsakene er til dels fortsatt ukjente, men de genetiske årsakene er relativt godt forstått. Begrepet insulinresistens har ennå ikke fått sin forklaring. Ulik klinikk og enkelte enkle laboratorieundersøkelser kan avhjelpe riktig diagnose, noe som raskere vil føre til riktigere behandling. Uoppdaget diabetes er en betydelig diagnostisk utfordring ●

Referanser

1. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization, International Diabetes Federation; 2006. Tilgjengelig fra: *http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf*
2. Per M.Thorsby : Studies of candidate genes in overweight and diabetes mellitus. Thesis no. 1474. Faculty of medicine, University of Oslo, ISBN 978-82-8264-484-6. 2013
3. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. Lancet 1997;350:1288-93.
4. mody.no
5. Nasjonal faglig retningslinje med anbefalinger om forebygging, diagnostikk og behandling av diabetes. Helsedirektoratet . 2009. Tilgjengelig fra: http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-diabetes/Sider/default.aspx
6. Polonsky KS, Rubenstein AH. C-peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin. Pitfalls and limitations. Diabetes 1984;33:486-94
7. hormonlaboratoriet.no

Hva er LADA – og hvordan skal LADA behandles?

LADA er forkortelse for Latent Autoimmune Diabetes in Adults. Denne form av diabetes har vist seg å være vanligere enn tidligere antatt. Dog vet vi fortsatt mindre om årsaker, utvikling og behandling av LADA enn av andre former av diabetes.

Valdemar Grill og Hanne Fiskvik Fleiner, Institutt for Kreftforskning og Molekylær Medisin, NTNU, Trondheim og St. Olav Hospital, Trondheim

Valdemar Grill

Hva er LADA?

Latent Autoimmune Diabetes in the Adult kjennes oftest fra forkortelsen LADA. Denne formen av diabetes ble først anerkjent i slutningen av 80-årene når målinger av sirkulerende antistoff mot beta-celle- assosierte antigen begynte å brukes i epidemiologiske befolkningsstudier. Det viste seg at mange pasienter med diabetesdebut i godt voksen alder og som klinisk ikke var insulintrengende diabetes, hadde de samme antistoff i blodet som pasienter med type 1 diabetes. Det viste seg også at disse LADA pasienter var hyppig forekommende blant pasienter med diabetes. I de store epidemiologiske studiene fra Nord-Trøndelag (HUNT) var cirka hver 10. person med kjent diabetes LADA-pasient (1). Dette er høyere forekomst enn for insulintrengende type 1 diabetes. Pasienter med LADA er altså nummer to (type 2 diabetes er nummer en) i hyppighet blant pasienter med diabetes.

Tre kriterier brukes for å stille diagnosen LADA. Kun et er uavviselig, nemlig positivitet for ett eller flere av de antistoff som man vet er assosiert med type 1 diabetes. Det dreier seg her nesten alltid om antistoff mot glutamic acid decarboxylase (anti-GAD). Et annet kriterium er alder. Diabetesdiagnose fra 35 år og oppover er mest brukt. Men konsensus mangler, lavere grenser fra 25 eller 30 år er også brukt. Det siste standardkriteriet er manglende behov av insulinbehandling under en periode etter diabetes-diagnose. Det er ikke enighet om hvilken varighet denne perioden skal ha: mellom 3 og tolv måneder har vært brukt som kriterium i forskjellige studier. En grunnleggende kritikk mot insulinkriteriet er at indikasjon for å gi insulin varierer mellom leger og mellom kulturer (2). Måling av pasienters egen insulinproduksjon (C-peptid) ville være mer objektivt, men har ikke blitt brukt i større grad. Det er også så at varierende grad av insulinfølsomhet hos den enkelte pasient vil påvirke behovet av insulinbehandling.

Kriterier for LADA-diagnose er altså til dels under diskusjon. Men man er stort sett enig om at disse pasientene skiller seg ut både fra type 2 og fra ”klassisk” type 1 diabetes. Man finner blant annet at mange LADA-pasienter som fenotypisk er lik type 2 diabetes, likevel har økt tendens (sammenlignet med type 2 diabetes) til å utvikle behov for insulinbehandling under kommende år. Genetiske studier viser svakere men dog assosiasjon til de samme HLA-haplotyper som ligger bak risiko for type 1 diabetes (3). Samtidig viser noen undersøkelser at LADA også er assosiert til risikogener for type 2 diabetes (4). Det har derfor populært blitt anført at LADA er en ”miks” mellom type 1 og type 2 diabetes, altså ”diabetes 1.5”. En slik ”miks” antydes også av andre karakteristika når LADA sammenlignes med ”klassisk” type 1 diabetes og type 2 diabetes *(tabell)*. I følge offisiell klassifisering (WHO) skal LADA høre innunder type 1 diabetes.

Er det av klinisk betydning å diagnostisere LADA?

Dette spørsmål er knyttet til indikasjon for å måle anti-GAD hos pasienter hos hvilke diabetes oppdages i voksen alder og som ikke er klinisk insulintrengende. Som nevnt er det kjent at mange LADA pasienter, selv om de ved diagnosetidspunkt ikke har behov av insulin, likevel etter få år utvikler et slikt behov. Dette forhold gir grunn til å måle anti-GAD hos de fleste pasienter med fenotypisk type 2 diabetes, så at pasienter med anti-GAD positivitet kan følges mer nøye en ellers for tegn til behov for insulinbehandling. Det er viktig å være klar over at overvekt, selv om den er uttalt, ikke utelukker anti-GAD positivitet og LADA *(tabell)*. I HUNT-studiene er såkalt metabolsk syndrom meget hyppig hos pasienter med LADA (1).

“LADA: en miks mellom type 1 og type 2 diabetes?”

Hvordan behandle LADA pasienter?

Den største usikkerheten knytter seg til på hvilket tidspunkt etter diagnose av LADA som insulinbehandling er indisert. Enkelte studier taler for at tidlig insulinbehandling (altså på et tidspunkt innen det er klart behov for slik behandling) ville være gunstig gjennom å ”hvile” de insulinproduserende beta-cellene, slik at egen insulinproduksjon bevares bedre enn om pasienten kun settes på insulin når det foreligger et klinisk behov. Å bevare egen insulinproduksjon mest mulig er klinisk viktig siden en høyere kapasitet til å produsere

Tabell. Kliniske og arvelige forhold hos LADA, ”klassisk” type 1-diabetes og type 2-diabetes (forekomst betegnet i stigende grad fra ”aldri”, +, ++, +++ til ”alltid”).

FORHOLD	LADA	”KLASSISK” TYPE 1- DIABETES	TYPE 2-DIABETES
Overvekt og metabolsk syndrom	++	(+)	+++
Antistoffer mot beta-celle (GADab)	Alltid (per definisjon)	Som oftest	Aldri (per definisjon)
Behov for insulinbehandling (efter lengre tid)	++	Alltid	+
Alder som risikofaktor	+++	(+)	+++
Albuminuri	++	+	++
Arvelighet som risikofaktor	+++	+++	+++

insulin gir bedre metabolsk kontroll og mindre risiko for senkomplikasjoner og for hypoglykemi (5). En japansk studie (randomisert) viste positiv effekt på betacellefunksjon når insulinbehandling ble påbegynt tidlig etter diagnose, sammenlignet med behandling med sulfonylurea (6). Men, som ble konkludert i en nylig Cochrane vurdering (7), så trengs studier der sulfonylurea ikke er sammenligningspreparat for å avgjøre om tidlig insulinbehandling er gunstig sammenlignet med den tradisjonelle behandling som brukes hos pasienter med type 2 diabetes. Videre bør LADA-pasienter i en slik studie ha basis- behandling med metformin, dette på grunn av at LADA-pasienter - i hvertfall i Norge - i de fleste tilfeller er overvektige (1) og altså insulinresistente.

For å finne ut om tidlig insulinbehandling av LADA-pasienter er bedre en annen behandling har vi startet den så kalte BALAD (BehandlingAvLADa)-studien i Norge og Sverige. Studien har også nylig blitt utvidet til sentra i Danmark og Finland. Pasienter med LADA som også behandles med metformin gis enten tillegg av insulin eller tillegg av antidiabetika som stimulerer insulinfrigjøringen. Som sammenligningspreparat til insulin har vi valgt sitagliptin (Januvia). Sitagliptin og lignende preparater stimulerer insulinfrigjøring etter et nytt behandlingsprinsipp (via glucagon-like-peptide 1, GLP-1). Dyreforsøk har vist at preparater som øker GLP-1 også kan stimulere vekst av de insulinproduserende beta-cellene. Altså finnes noen holdepunkter for at slike preparater er et alternativ som kan ”konkurrere” med tidlig insulinbehandling for å opprettholde egen insulinproduksjon.

BALAD-studien er initiert fra Trondheim og rekrutterer pasienter fra hele Norge. Som nevnt er studien nå utvidet til en nordisk studie (unntatt Island). Studien er ikke knyttet til legemiddelsindustrien. Studien støttes blant annet av Forskningsrådet og Vetenskapsrådet (Sverige). Pasientene følges under en toårsperiode. Det primære endepunktet er pasientens egen insulinfrigjøring. Denne frigjøring vurderes ut i fra et så kalt C-peptid-glukagontest. Så langt er ett 30-tall pasienter blitt rekruttert. Rekrutteringen fortsetter, målet er ca 60 pasienter totalt. Kontakt gjerne forfatterne per mail eller telefon 72825188 hvis du/dere har egnede pasienter.

Konklusjon

LADA er en hyppig form av autoimmun diabetes som lett forveksles med type 2 diabetes. Diagnose av LADA via antistoffmålinger gir verdifull informasjon om mulig progresjon til insulinbehov i fremtida. Eventuell nytte med tidig insulinbehandling av LADA er fokus for en pågående klinisk studie ●

Referenser

1) Carlsson S, Midthjell K, Grill V. Age, overweight and physical inactivity increase the risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Results from the Nord-Trøndelag Health Study. Diabetologia.;50:55-8, 2007.
2) Gale EA Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. Diabetologia. 48:2195-9, 2005.
3) Pettersen E, Skorpen F, Kvaløy K, Midthjell K, Grill V. Genetic heterogeneity in latent autoimmune diabetes (LADA) is linked to a varying degree of autoimmune activity. Results from the Nord-Trondelag Health Study. Diabetes.59:302-310. 2010.
4) Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, Cilio CM, Groop L.Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. Diabetes. 57:1433-7, 2008.
5) Steffes et al. B-cell function and the development of diabetes-related complication s in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 26:832-836, 2003
6) Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A, Takei I, Yamada S, Harii N, Shimura H, Kobayashi T. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 93:2115-21, 2008.
7) Brophy S, Davies H, Mannan S, Brunt H, Williams R Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Art.No:CD006165.

Mer innovasjon

Sammen bidrar Takeda og Nycomed
til et enda friskere Norge

Gjennom 138 år har Nycomed bidratt til å gjøre Norge friskere. Det fortsetter vi med, under navnet Takeda Nycomed.

Navnet kommer fra vår nye eier. Takeda er et globalt farmasøytisk selskap som tilfører oss flere medisiner og spisskompetanse innen nye terapiområder. Som Takeda-selskap er vi en del av et forskningsmiljø i verdensklasse der **diabetes** er et av satsningsområdene.

Takeda Nycomed vil fortsette å være aktiv medspiller for alle aktørene i det norske helsevesenet. Sammen bidrar vi til et enda friskere Norge.

Takeda NYCOMED

Nycomed: a Takeda Company

www.takedanycomed.no

Diabetiske senkomplikasjoner i Norge - forekomst og behandling

Med diabetes kan følge komplikasjoner. Artikkelen går gjennom de vanlige komplikasjonene til sykdommen. Det er viktig å kjenne til disse og årsakene som ligger bak, både for å forebygge og for å forstå pasienten.

Kristian F. Hanssen, overlege prof. dr med, Endokrinologisk avdeling OUS

Både type 1 og type 2 diabetes er i sterk økning i Norge. For type 2 diabetes kjenner vi de grunnleggende årsakene, nemlig fedme, usunn kost og muligens mindre bevegelse. For type 1 diabetes kjenner vi ikke årsakene til sykdommen. Diabetiske senkomplikasjoner er prinsipelt de samme ved begge diabetestyper, men farges av alderen, de med type 2 diabetes er eldre og har mer koronarsykdom og har mer makulaødem.

Senkomplikasjonene er av to typer:

1. Mikrovaskulære: øyne, nyrer og perifere nerver.

2. Makrovaskulære: i praksis det samme som atherosklerose, men opptrer tidligere og er mer uttalt ved diabetes enn hos de uten diabetes.

Årsaksforhold:
Hyperglykemi er den avgjort viktigste årsaksfaktoren for mikrovaskulære komplikasjoner (1), og kan anslagsvis forklare 60-70 % av komplikasjonene både ved type 1 og type 2 diabetes. Senkomplikasjoner oppstår vanligvis ved lang varighet av diabetes, dvs det er en akkumulert opphopning av glukose (glykemisk belastning). Et interessant forhold er kroppen "husker" høyt blodsukker i årevis selv om blodsukkeret i mellomtiden er blitt lavere (glycemic memory or legacy effect). Hvordan hyperglykemi skader blodårene er ikke endelig kartlagt, men kombinasjonen glykering av proteiner (Advanced Glycation Endproducts (AGE)) og oksydativt stress er viktigst. Det synes vesentlig å være gjennomsnittsnivået av blodglukose (bedømt ved HbA1c) og ikke svingningene i blodsukkeret som er viktigst. (fig.1)

Andre viktige faktorer er kardiale risikofaktorer (hypertensjon, hyperlipidemi, lavgradig inflammasjon) og genetiske faktorer.

MIKROANGIOPATI

Diabetisk retinopati

Dette er vesentlig skade av blodårene i retina, men for eksempel katarakt er også hyppigere. Skaden i retina begynner som utposning av arteriolene (mikroaneurysmer) og etter hvert lekkasje av plasma (harde eksudater), blødninger og evt bløte eksudater (som er mikroinfarkter i nervetrådlaget i retina). Den fryktede utviklingen er nydannede blodårer (proliferasjoner) i retina. (bilde). Dette skyldes hypoksi i retina og formidles vesentlig via sekresjon av Vaskular Endotelial Growth Factor (VEGF). Disse nydannete blodårene er skjøre og blør lett inn i glasslegemet. Dette fører til akutt synstap og er en skremmende opplevelse for pasienten. Makulaødem er lekkasje av plasma særlig ved makula som også kan føre til synsnedsettelse. Forekomsten av proliferativ retinopati og nefropati er i dag mindre enn for 20-30 år siden (2-4). Proliferativ retinopati er nå redusert fra 47 til 13 % etter 20-25 års diabetesvarighet og nefropati fra 28 til 6 % i et dansk materiale (2). Tilsvarende tall er funnet i Norge (3,4). Dette skyldes mest bedre blodsukkerregulering og hypertensjonsbehandling.

Behandling av diabetisk retinopati:
Det er en eksplosjon i muligheter for å behandle diabetes retinopati. Det viktigste er å oppdage den. I motsetning til hva mange pasienter tror, er synsforandringer ved diabetes retinopati et sent fenomen. En må altså gå til regelmessig kontroll. (faktarute 1).

Laserbehandling, brukes ved uttalt ikke proliferativ retinopati og

Kristian F. Hanssen

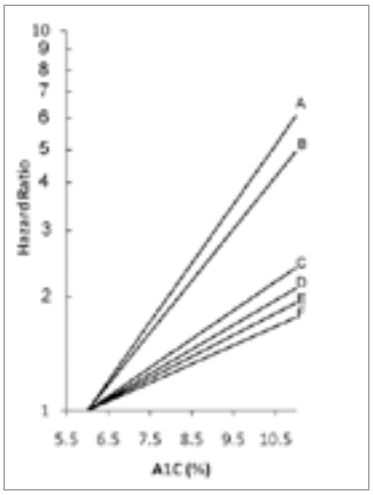


Figure 1. The relationship between updated A1c and the multivariable adjusted hazard of various chronic consequences of diabetes in participants in the UKPDS based on the reported difference per 1% higher A1c level.1 The hazard ratio of an A1c of 6% was set at 1.0. Line A, Amputation or death resulting from peripheral vascular disease (43% per 1%); B, retinal or renal disease (37% per 1%); C, cataract extraction (19% per 1%); D, heart failure (16% per 1%); E, myocardial infarction (14% per 1%) and all-cause death (14% per 1%); and F, stroke (12% per 1%). The same results are shown on a linear scale (left) and a log scale (right).

(Bildet trykkes med tillatelse).

Tabell 11.3 Tidspunkt for undersøkelse hos øyelege

PASIENTGRUPPE	FØRSTE UNDERSØKELSE	KONTROLLHYPPIGHET UTEN RETINOPATI[a]
Type 1-diabetes	5 år etter diagnose	Årlig/hvert 2. år, evt. sjeldnere ved stabil plasmaglukose og stabilt blodtrykk
Type 2-diabetes	Ved diagnose	Årlig/hvert 2. år, evt. sjeldnere ved stabil plasmaglukose og stabilt blodtrykk
Gravide	Helst før eller så tidlig som mulig i svagerskapet	En gang tidlig i svangerskapet [b]

[a] Pasienter med påvist retinopati kontrolleres av øyelege etter individuelt opplegg. Optimalt bør øyeundersøkelsen bestå av både fundusfotografering og oftalmoskopi. Fundusfoto kan også beynttes i organiserte screeningprosjekter. Bildene kan som regel tas av tekniker, men skal vurderes av øyelege.
[b] Hvis det foreligger mikroalbuminuri bør undersøkelsen gjentas etter 3-4 måneder.

proliferativ retinopati. Dette har vist seg å være noe effektivt, men laser fører til destruksjon av av de flekkene som er laserbehandlet.

Ved blødning inn i glasslegemet som ikke klarer opp, bruker en vitrektomi hvor en fjerner glasslegemet.

Dette kan være en synsreddende behandling. Det gjøres mange flere glasslegeme-operasjoner i Norge enn i våre naboland, sannsynligvis fordi vi ikke har like gode rutiner for å oppdage retinaskader tidlig som de har: nemlig rutinemessig retinafotografering uten besøk hos øyelege hos alle med diabetes! Dette bør vi innføre snarest i Norge !

Ny behandling ved proliferativ retinopati og makulaødem er injeksjon av antistoff mot VEGF i øyet og injeksjon av steroider. Dette synes å kunne redusere behovet for vitrektomi.

Diabetisk nefropati:
Dette er den vanligste årsak til dialyse og nyretransplantasjon i de fleste vestlige land, men er ikke fullt så hyppig i Norge. Den begynner som en sykdom i glomerulus med nedslag av glykerte proteiner og forandringer i podocyttfunksjonen som gi økt albuminlekkasje over glomerulusmembranen. Derfor er litt økt mengde albumin i urinen (mikroalbumin)(30-300 mg/døgn) første tegn på diabetisk nefropati. Vi måler det i dag vesentlig som albumin/kreatinin-ratio i spoturin (>2.5 mg/mmol er økt).

Diabetisk nefropati utvikler seg bare hos de som har økt HbA1c (>7.5-8.0 %) og kommer vanligvis først etter 10-15 års diabetesvarighet. Diabetes-nefropati er en reversibel tilstand i den tidlige mikroalbuminuriske fasen ved god blodsukker- og blodtrykksbehandling. Selv når det er utviklet makroalbuminuri (> 300 mg albumin/døgn) kan sykdommen i noen tilfelle reverseres eller stanse opp. For 20 år siden fikk alle progresjon med økende nedsatt GFR; slik er det ikke lenger med god behandling. De siste årene er det imidlertid økende oppmerksomhet at noen med diabetes får tiltakende nedsatt GFR uten å ha hatt albuminuri tidlig. Disse har nok oftere andre nyresykdommer som årsak til den nedsatte GFR, særlig ser vi her nefrosklerose.

Behandling av diabetisk nefropati.
Alle med albuminuri skal ha ACE hemmer eller A2 antagonist, også de uten hypertensjon. Blodtrykksmålet er < 130/80. En bruker gjerne ACE hemmer eller A2 blokker som førstevalg, men det kreves ofte en kombinasjon av flere antihypertensive medisiner (diuretika, kalsiumblokker, alfa-/beta-blokker). Kombinasjonen av ACE hemmer og A2 blokker bruker en mindre nå. Det ser ut som albuminurien i seg selv bidrar til progresjon av nyresykdommen, og en forsøker derfor å redusere albuminurien ved antihypertensiv behandling. Diabetisk nyresykdom er i enda større grad enn andre nyresykdommer assosiert med hjertesykdom, så her er det svært viktig å behandle andre risikofaktorer for hjertesykdom effektivt (LDL kolesterol, hypertensjon effektivt).

Diabetes nevropati:
Symptomer ved diabetisk nevropati: nedsatt følelse, prikking eller stikking I føttene, brennende eller verkende smerter. Definisjon av sannsynlig perifer diabetisk nevropati: to eller flere av følgende: nevropatiske symptomer, nedsatt følelse distalt og nedsatt eller opphevede ankelreflekser.

Det er to typer perifer nervefibre: tykke fibre og tynne fibre. De tykke fibrene har grovt sett mest med motorisk funksjon og enkelte sensoriske funksjoner. De tynne fibrene er flest i antall, har bl.a. med kulde-/varmefølelse og smerter. Disse har tidligere vært vanskelige å undersøke, men nye avanserte tekniker har gitt oss ny kunnskap. Dessverre er det tidkrevende å kartlegge en diabetisk nevropati fordi ikke alle pasienter har samme kombinasjon av utfall. Det betyr at en må undersøke både motoriske og sensoriske funksjoner. Nerveledningshastighetsbestemmelse er en god måte å kartlegge funk-

sjonen til de tykke fibrene), men sier ikke noe om tynnfibrestatus. Kombinasjon av hudfølelse, vibrasjonssans, symptomer og tegn er her viktige.

Symptomene er oftest prikking og stikking, evt følelsestap med følelse av å gå på puter. Polynevropati begynner alltid lengst perifert, og er symmetrisk. Det finnes også diabetiske monopatier som har annen utbredelse.

Ca 20 % av de med diabetisk nevropati har smerter som kan være svært plagsomme. Smerteintensiteten kan variere betydelig. Ved smertefull nevropati virker vanlige smertestillende medisiner dårlig. De medisinene som har vist noe virkning er særlig Imipramin, Sarotex og Cymbalta. Ved svært dårlig blodsukkerkontroll (HbA1c > 9-10 %) over minst fem år, kan det komme en akutt smertefull nevropati som synes å skyldes direkte toksisk virkning av det høye blodsukkeret på perifere nerver.

Diabetisk nevropati er en utelukkelsesdiagnose. Differensialdiagnostisk må man altså utelukke andre årsaker, som for eksempel alkohol, vitaminmangel, cancer, og arvelige nevropatier.

Diabetisk autonom nevropati er viktig, men kan være vanskelig å oppdage. Vi har relativt grove tester for formålet. Autonom nevropati omfatter både sympatisk og parasympatisk innervering. Vi bruker oftest kardiovaskulære tester til formålet: Beat to beat variasjon i EKG, ortostatisk test og forsinket ventrikkeltømning, blæretømning og diabetisk diarre kan være tegn på autonom nevropati.

Det er spekulert mye om kardial autonom nevropati er en selvstendig årsak til hjertedød. Det er vanskelig å avgjøre, fordi de som har uttalt kardial autonom nevropati oftest også har andre senkomplikasjoner fra hjertet, og evt.nyrer.

Behandling: Vi har ingen behandling rettet mot årsaksforholdene ved diabetisk nevropati annet enn god blodsukkerkontroll.

Diabetes impotens: Er en kombinasjon av nevropati og vaskulære komplikasjoner som dessverre er vanlig ved langvarig diabetes. Kan i ca 70 % behandles med fosfodiesterasehemmere.

Diabetisk fot:

Sår på de vektbærende deler av føttene er hyppig og kan være farlig ved diabetes. Diabetisk nevropati fører til svekket musklatur som gjør at en i første omgang får hard hud på vektbærende deler av foten og senere lettere sår. Kombinasjonen av diabetes nevropati, perifer aterosklerose og infeksjon er spesielt farlig og kan medføre amputasjon av foten i løpet av få dager, hvis den ikke behandles skikkelig (5). Det er svært viktig å ha tverrfaglige team (fotterapeut, diabetessykepleier, indremedisiner, kirurg (ortoped/karkirurg) og ortopediingeniør. Fotsår kan forebygges med fotsenger (individuelt tilpassede fotsåler som fordeler trykket under foten bedre (ref. av NAV). Mange vil ha glede av å gå regelmessig til fotterapeut. (Bilde av diabetisk fot)

10 % av pasienter med diabetes i Nord-Trøndelag hadde hatt et diabetisk fotsår. Det var assosiert med høy HbA1c, varigheten av diabetes og insulinbehandling, og de hadde doblet dødelighet ved oppfølging (6). I et materiale fra Hedmark hadde 50 % av de som ble amputert diabetes, og de hadde betydelig dødelighet etter operasjonen (7)

De mikrovaskulære komplikasjonene opptrer ofte sammen. Det er ikke overraskende fordi alle har en "glykemisk belastning" som hovedårsak. Diabetisk retinopati er hyppigst, men ofte forekommer her bare noen mikroaneurysmer uten funksjonell betydning. Diabetisk nefropati opptrer nesten ikke uten at det er diabetisk retinopati samtidig, og dette kan brukes differensialdiagnostisk: Nyresykdom hos pasienter med diabetes, men uten retinopati skyldes oftest andre nyresykdommer enn diabetisk nefropati.

Diabetes og hjertet

Etablert type 1 og type 2 diabetes har betydelig oversykelighet og overdødelighet av koronarsykdom. Det skyldes at pasienter med diabetes får tidligere og mer uttalt arteriosklerose i koronarkarene. De vulnerable plakk

Fig. 2: Diabetisk fot med infeksjon, såret begynte under foten pga trykk og utviklet seg videre med infeksjon.

er vanligere. Forskjellen mellom kvinner og menn i forekomst av koronar dødelighet er stort sett opphevet ved diabetes. Det betyr at den relative risiko for hjertesykdom er mest økt hos kvinner. Unge kvinner under 40 år med type 1 diabetes har hatt ca 5 ganger høyere dødelighet av koronarsykdom, sammenlignet med kvinner i bakgrunnsbefolkningen, men dette er i bedring. Omvendt har over 50 % med nyoppdaget hjertesykdom nedsatt glukosetoleranse eller diabetes når en gjør en glukosebelastning (8).

HUNT studien har vist halvert dødelighet av koronarsykdom både i bakgrunnsbefolkningen og blant de med diabetes i løpet av 20 år. Det betyr at den 2 ganger økte overdødeligheten ved diabetes dessverre har holdt seg nokså uforandret (9). De viste også at overdødeligheten særlig var knyttet til de med høy HbA1c, og dødeligheten økte med 30 % for hvert prosentpoeng HbA1c (10).

Etter tre nye studier (ACCORD, ADVANCE og VADT) har man diskutert om det er "farlig" å ha HbA1c under 7 %. Disse studiene pågikk bare i 2-3 år. Jeg er enig med del Prato (11) som mener at dårlig blodsukkerkontroll i en årrekke ikke lar seg korrigere gunstig i løpet av 2-3 år. Derfor tror jeg resultatene fra disse tre studiene ikke er så avgjørende for diabetikerne i sin alminnelighet.

Diagnostikk av koronarsykdom ved diabetes kan være vanske-

lig, arbeids-EKG er ikke god som screeningtest, da diabetikere har mindre brystsmerter som tegn på sin koronarsykdom (12). Symptomene kan bare være tretthet og moderat dyspnoe ved anstrengelser. En må derfor benytte andre tester som scintigrafi, koronar CT med kontrast og koronarangiografi med en videre indikasjon enn hos personer uten diabetes.

Det er omdiskutert om det eksisterer en spesifikk diabetisk kardiomyopati, altså en hjertemuskellidelse uten signifikant koronarsykdom.
I dyreeksperimentelle modeller kan en lett vise dette, men det er usikkert om det finnes i ren form hos menneske. Jeg mistenker at subklinisk koronarsykdom i mange tilfeller har vært årsak til forstyrrelser som er blitt tolket som diabetisk kardiomyopati.

Vi ser nå ved type 1 diabetes at de alvorlige komplikasjonene er i sterk nedgang, særlig på grunn av bedre blodglukoseregulering og effektiv hypertensjons- og lipidbehandling. Vi har nå en stor gruppe "overlevere" med langvarig type 1 diabetes av mer enn 30 års varighet. Men en del av dem har uklare symptomer på mindre "reservekrefter" enn normalt, og gruppen fortjener større forskningsmessig oppmerksomhet enn de har fått til nå.

Hjernen:

Det er to viktige spørsmål angående diabetes og hjernepåvirkning:

1. Kan gjentatte kraftige hypoglykemier ved type 1 diabetes føre til varige kognive forandringer?

2. Kan diabetes føre til demenslignende forandringer (Vaskulær demens, Alzheimer)?

Til 1: Den eneste randomiserte studien som er utført, tyder ikke på at de med mange hypoglykemier får mer kognitive forstyrrelser enn de uten hypolykemier. Men en studie fra Trondheim tyder på at barn med type 1 diabetes som har hatt alvorlige hypoglykemier (bevisstløshet og/eller kramper) kan få moderat redusert kognitiv funksjon etter mange år. Dette er imidlertid ikke funnet sikkert hos voksne.

Til 2: Epidemiologiske studier tyder på ca 50 % økning av demens ved type 2 diabetes. Dette dreier seg om vaskulær demens knyttet til mikro- og makrovaskulær sykdom. Det er usikkert om ren Alzheimers demens er økt ved type 2 diabetes (14).

Bindevevskomplikasjoner

Frossen skulder, Dupuytrens kontraktur, spring-finger, stiv hånd/fot og karpaltunel syndrom er vanligere hos personer med diabetes enn hos andre. Årsaken er ukjent, men det er nærliggende å tro at forandringer med kryssbinding av kollagen med glukosemetabolitter (glykering) forklarer en del. Forekomsten øker med diabetesvarigheten, og pasienter som har mikrovaskulære komplikasjoner, har oftere slike forandringer. Det er ikke funnet spesielle karakteristika ved de som har slike forandringer og diabetes, og behandlingen er den samme som hos mennesker uten diabetes. Mye tyder på at stiv hånd er blitt mindre vanlig ved diabetes de senere år med bedre blodsukkerregulering. Det er behov for betydelig mer forskning når det gjelder bindevevet.

Behandling

Det er viktig å behandle både lipider, hypertensjon og blodsukkeret for å forebygge diabetiske senkomplikasjoner. Behandlingsmålet for blodsukkeret er oppnå HbA1c omkring 7.0% og ca 8.0 % hos de over 75 år. Dette kan være lett ved relativt nyoppdaget type 2 diabetes, men kan være vanskelig ved langvarig type 1 og type 2 diabetes. Det er viktig å etablere god blodsukkerkontroll helt fra starten ved begge diabetesformer fordi kroppen åpenbart "husker" blodsukkernivåer flere år tilbake og høye blodsukkernivåer tidlig kan derfor gi grunnlag for komplikasjoner

Samfunnsmessige aspekter

En stor del av kostnadene ved diabetes er knyttet til senkomplikasjonene. I Canada er det beregnet at diabetes koster ca 12-15 % av de totale helsekostnadene. En stor andel av dette går til å behandle senkomplikasjoner (14). 50 % av dette synes å være sykehusomkostninger i henhold til en europeisk studie. Mest kostnadsdrivende er hjertesykdom og diabetisk fot. All sannsynlighet taler for at den store økningen vi har av type 2 diabetes vil føre til økte kostnader, men kan bedre behandling og forebyggelse av senkomplikasjoner minske økningen i kostnader? Det eneste som virkelig nytter i et større perspektiv, er å forebygge diabetes. Dette er også et samfunnsansvar (15).

Konklusjon

Behandlingen av senkomplikasjoner ved diabetes er blitt mye bedre og dødeligheten er falt sterkt. Men slaget er ikke vunnet! I Norge er den relative dødeligheten av hjertekarsykdom ved diabetes nærmest uforandret. Vi ser også at en del med langvarig diabetes får vanskelig tolkbare symptomer med mindre energi og "reservekrefter" og økte plager fra bindevevet. Dette kan kanskje sammenlignes med sen plager etter andre sykdommer? ●

Litteratur:

1. Hanssen KF, Bangstad HJ, Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K. Blood glucose control and diabetic microvascular complications: long-term effects of near-normoglycaemia. Diabet Med. 1992; 9: 697-705
2. Rossing P. The changing epidemiology of diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. Diabetologia. 2005; 48: 1439-44.
3. Skrivarhaug T, Fosmark DS, Stene LC, Bangstad HJ, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Low cumulative incidence of proliferative retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: a 24-year follow-up study. Diabetologia. 2006; 49: 2281-90.
4. Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Low risk of overt nephropathy after 24 years of childhood-onset type 1 diabetes mellitus (T1DM) in Norway. Pediatr Diabetes. 2006; 7: 239-465.
5. The Foot in Diabetes (eds. Boulton AJM, Cavanagh PR; Rayman G) 4th Edition, Wiley, 2006.
6. Iversen MM, Tell GS, Riise T, Hanestad BR, Østbye T, Graue M, Midthjell K. History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes: ten-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. Diabetes Care. 2009; 32: 2193-9.
7. Kapelrud H. Underekstremitetsamputasjoner og diabetes. Tidsskr Nor Laegeforen. 2006; 126: 2261.
8. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. Lancet. 2002 22; 359: 2140-4.
9. Dale AC, Vatten LJ, Nilsen TI, Midthjell K, Wiseth R. Secular decline in mortality from coronary heart disease in adults with diabetes mellitus: cohort study. BMJ. 2008; 337: a236.
10. Dale AC, Midthjell K, Nilsen TI, Wiseth R, Vatten LJ. Glycaemic control in newly diagnosed diabetes patients and mortality from ischaemic heart disease: 20-year follow-up of the HUNT Study in Norway. Eur Heart J. 2009; 30: 1372-7.
11. Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? Diabetologia. 2009; 52: 1219-9.
12. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. Diabetes. 2002; 51: 2637-41.
13. Exalto LG, Whitmer RA, Kappele LJ, Biessels GJ. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. Exp Gerontol. 2012;47: 858-64.
14. McBrien KA, Manns BJ, Chui B, Klarenbach SW, Rabi D, Ravani P, Hemmelgarn B, Wiebe N, Au F, Clement F. Health Care Costs in People With Diabetes and Their Association With Glycemic Control and Kidney Function. Diabetes Care. 2013 (In Press).
15. Hanssen KF: Diabetes type 2 : En samfunnsskapt sykdom, Kronikk, Aftenposten 13. november 2009.

Eucreas®

vildagliptin/metformin

TYPE 2 DIABETES

Eucreas® er kombinasjonstabletten med DPP-4 hemmeren Galvus® og metformin

NÅR METFORMIN IKKE ER NOK

NYE INDIKASJONER!

- Eucreas® – som trippelbehandling med SU
- Eucreas® – som trippelbehandling med Insulin

- Eucreas® 50/850 mg morgen og kveld
- Eucreas® 50/1000 mg morgen og kveld

Referanser: 1. SPC Eucreas

Eucreas Novartis *Antidiabetikum.* ATC-nr.: A10B D08

TABLETTER, filmdrasjerte 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg: Hver tablett inneh.: Vildagliptin 50 mg, resp. 50 mg, metforminhydroklorid 850 mg (tilsv. metformin 660 mg), resp. 1000 mg (tilsv. metformin 780 mg), hjelpestoffer. Fargestoffer: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Behandling av diabetes mellitus type 2: Indisert til behandling hos voksne pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maks. tolererbar peroral dose av metformin monoterapi, eller til pasienter som allerede får kombinasjonsbehandling med vildagliptin og metformin som separate tabletter, som kombinasjonsbehandling med sulfonylurea (f.eks. trippelbehandling) som et tillegg til diett og trening hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med metformin og sulfonylurea, og som trippelbehandling sammen med insulin som et tillegg til diett og trening for å bedre glykemisk kontroll hos pasienter der stabil insulindosering og metformin alene ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll. **Dosering:** Voksne: Doseringen av antihyperglykemisk behandling skal individualiseres på bakgrunn av pasientens gjeldende regime, virkning og tolerabilitet, men må ikke overskride maks. anbefalt daglig dose som er 100 mg vildagliptin. Behandling innledes med enten én tablett 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg 2 ganger daglig, tatt morgen og kveld. Pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin monoterapi ved sin maks. tolererte dose: Innledende dose skal gi 50 mg vildagliptin 2 ganger daglig (100 mg totalt) i tillegg til metformindosen som allerede brukes. Pasienter som bytter fra kombinasjon av vildagliptin og metformin tatt som separate tabletter: Innledende dose skal tilsvare dosen vildagliptin og metformin som allerede brukes. Pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med kombinasjon av metformin og sulfonylurea: Dosen skal gi 50 mg vildagliptin 2 ganger daglig (100 mg totalt) og metformindose skal tilsvare den som allerede brukes. Ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea kan en lavere dose sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. Pasienter som er utilstrekkelig kontrollert ved kombinasjonsbehandling med insulin og maks. tolerert dose av metformin: Dosen skal gi 50 mg vildagliptin 2 ganger daglig (100 mg totalt) og metformindose skal tilsvare den som allerede brukes. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Bør ikke brukes ved nedsatt leverfunksjon, inkl. de med ALAT eller ASAT >3 × øvre normalgrense ved behandlingsstart. Nedsatt nyrefunksjon: Se Kontraindikasjoner. Eldre ≥65 år: Nyrefunksjonen bør kontrolleres regelmessig. Barn <18 år: Sikkerhet og effekt er ikke dokumentert. Administrering: Gastrointestinale symptomer assosiert med metformin kan reduseres ved å ta tablettene sammen med eller umiddelbart etter mat. Det anbefales å svelge tabletten hel.**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Diabetisk ketoacidose eller diabetisk prekoma. Nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon, definert som ClCR <60 ml/minutt. Akutte tilstander som potensielt kan endre nyrefunksjonen, slik som dehydrering, alvorlig infeksjon, sjokk, i.v. bruk av jodholdige kontrastmidler. Akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake hypoksi i vev, slik som hjerte- eller respirasjonssvikt, nylig gjennomgått hjerteinfarkt og sjokk. Nedsatt leverfunksjon. Akutt alkoholforgiftning, alkoholisme. Amming. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes ved diabetes type 1. Laktacidose kan forekomme i svært sjeldne tilfeller pga. metforminakkumulering og oppstår primært ved signifikant nyresvikt. Forekomst av laktacidose kan og bør reduseres ved å samtidig vurdere andre risikofaktorer (f.eks. dårlig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, overdrevet alkoholinntak, nedsatt leverfunksjon og enhver tilstand assosiert med hypoksi). Serumkreatinin bør monitoreres regelmessig: Minst 1 gang pr. år ved normal nyrefunksjon, og minst 2-4 ganger pr. år ved serumkreatininnivå i øvre del av normalområdet og hos eldre. Særlig forsiktighet i situasjoner der nyrefunksjonen kan reduseres, f.eks. ved oppstart av behandling med antihypertensiver, diuretika eller NSAIDs. Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkl. hepatitt) er rapportert. I disse tilfellene er pasientene vanligvis asymptomatiske og uten klinisk sekvele, og leververdiene normaliseres etter seponering. Leverfunksjonstester bør ut-føres før behandlingsstart, hver 3. måned i løpet av 1. behandlingsår og deretter periodisk. Ved utvikling av forhøyet transaminasenivå bør en ny bekreftende leverfunksjonstest uføres, deretter bør pasienten følges opp med hyppige tester til verdiene er normale igjen. Dersom det observeres en vedvarende økning av ASAT og ALAT på >3 × øvre normalgrense, bør behandlingen seponeres. Ved gulsott eller andre tegn på leverskade bør behandlingen avbrytes. Behandlingen bør ikke gjenopptas når leverfunksjonstestene er normale. Diabetespasientene bør undersøkes med tanke på hudlesjoner i forbindelse med rutinemessig oppfølging. Tilfeller av akutt pankreatitt er rapportert ved bruk av vidagliptin, og regresjon er observert etter seponering. Ved mistanke om pankreatitt bør preparatet og andre potensielt mistenkte legemidler seponeres. Pasienten bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt: Vedvarende, sterke magesmerter. Sulfonylurea er kjent å forårsake hypoglykemi. Pasienter som får vildagliptin i kombinasjon med sulfonylurea kan ha økt risiko for hypoglykemi. Behandling bør seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell anestesi, og bør ikke gjenopptas før tidligst 48 timer etter inngrepet. Pasienter som opplever svimmelhet bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. **Interaksjoner:** Vildagliptin er verken et substrat for CYP 450 eller en hemmer/induser av disse og har derfor lavt interaksjonspotensiale. Den hypoglykemiske effekten kan reduseres av visse legemidler, inkl. tiazider, kortikosteroider, thyreoideapreparater og sympatomimetika. Inntak av alkohol og legemidler som inneholder alkohol bør unngås med tanke på laktacidose. Ved samtidig bruk av kationiske legemidler som elimineres ved renal, tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) bør glykemisk kontroll monitoreres nøye. Dosejustering innen anbefalt doseringsområde og endringer i diabetesbehandling bør overveies. Eucreas bør seponeres før eller ved i.v. injeksjon av jodholdige kontrastmidler. Behandling bør ikke gjenopptas før 48 timer etter, og kun etter at nyrefunksjonen er undersøkt på nytt og funnet normal. Ved samtidig bruk av legemidler med hyperglykemisk effekt (glukokortikoider, beta2-agonister og diuretika) bør blodsukker måles oftere, spesielt ved oppstart. Dosejustering av Eucreas kan være nødvendig ved samtidig behandling og ved seponering. ACE-hemmere kan redusere blodsukkeret og dosejustering kan være nødvendig. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Ikke tilstrekkelige data fra gravide. Dyrestudier med vildagliptin har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Skal ikke brukes under graviditet. Amming: Utskilles i melk hos dyr. Skal ikke brukes under amming. **Bivirkninger:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Kvalme. Nevrologiske: Tremor, hodepine, svimmelhet. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Nevrologiske: Tretthet. I kombinasjon med sulfonylurea: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Hud: Hyperhidrose. Nevrologiske: Svimmelhet, tremor. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Øvrige: Asteni. I kombinasjon med insulin: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Kvalme, gastroøsofageal reflukssykdom. Nevrologiske: Hodepine, frysninger. Stoffskifte/ernæring: Reduksjon av glukose i blod. Mindre vanlige (≥1/100 til <1/100): Gastrointestinale: Diaré, flatulens. Ytterligere bivirkninger som er observert med de enkelte virkestoffene: Vildagliptin: Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Forstoppelse. Hjerte/kar: Perifert ødem. Muskel-skje-lettsystemet: Artralgi. Svært sjeldne (<1/10 000): Infeksiøse: Øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt. Metformin: Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Oppkast, diaré, magesmerter, nedsatt appetitt. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Nevrologiske: Metallsmak. Svært sjeldne (<1/10 000): Hud: Hudreaksjoner som erytem, pruritus, urticaria. Lever/galle: Unormale leverfunksjonstester eller hepatitt. Stoffskifte/ernæring: Redusert opptak av vitamin B12, laktacidose. Etter markedsføring: Ukjent: Gastrointestinale: Pankreatitt. Hud: Urticaria, bulløse eller eksfoliative hudlesjoner. Lever/galle: Hepatitt og unormale leverfunksjonstester (reversibelt ved seponering). **Overdosering/Forgiftning:** En stor overdose metformin (eller samtidige risikofaktorer for laktacidose) kan medføre laktacidose, som må behandles på sykehus. He¬modialyse er den mest effektive metoden for fjerning av metformin. Vildagliptin kan ikke fjernes ved hemodialyse, men hovedmetabolitten som dannes ved hydrolyse kan fjernes. Støttende tiltak anbefales. Se Giftinformasjonens anbefalinger for metformin A10B A02 side d og vildagliptin A10B H02 side d. **Egenskaper:** Klassifisering: Vildagliptin er en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmer. Metformin er et biguanid. Virkningsmekanisme: Vildagliptin gir hurtig og total hemming av DPP-4-aktiviteten, som medfører økning i fastende og postprandialt endogent nivå av inkretinhormonene GLP-1 og GIP. Ved å øke endogent nivå av disse, økes betacellenes glukosesensitivitet, med forbedring av glukoseavhengig insulinsekresjon. Økt endogent GLP-1-nivå øker alfacellenes glukosesensitivitet og gir mer hensiktsmessig glukoseavhengig glukagonsekresjon. Forsterket økning i in-sulin-/glukagon-ratio ved hyperglykemi pga. økt inkretinnivå gir redusert fastende og postprandial hepatisk glukoseproduksjon, som igjen gir redusert glykemi. Metformin reduserer hepatisk glukoseproduksjon via hemming av glukoneogenesen og glykogenolysen, øker insulinsensitiviteten i muskler, som forbedrer perifert glukoseopptak og utnyttelse, samt ved å forsinke glukoseabsorpsjonen fra tarmen. Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese og har gunstig effekt på lipidmetabolisme. Kombinasjon av 2 antihyperglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer forbedrer den glykemiske kontrollen hos pasienter med diabetes type 2. Absorpsjon: Vildagliptin: Hurtig. Maks. plasmakonsentrasjon etter 1,7 timer. Absolutt biotilgjengelighet 85%. Metformin: Maks. plasmakonsentrasjon etter ca. 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet 50-60%. Proteinbinding: Vildagliptin: 9,3%. Metformin: Ubetydelig. Fordeling: Distribusjonsvolum: Vildagliptin: 71 liter. Metformin: 63-273 liter. Fordeles i erytrocytter. Halveringstid: Vildagliptin: Ca. 3 timer. Metformin: Ca. 6,5 timer. Metabolisme: Vildagliptin: Hydrolysering til inaktiv metabolitt. Metaboliseres ikke i målbar grad av CYP 450-enzymer. Utskillelse: Vildagliptin: 85% via urin og 15% i feces. Metformin utskilles uendret via urin. **Pakninger og priser:** 50 mg/850 mg : 60 stk.1 (blister) kr 479,40. 3 × 60 stk. 1 (blister) kr 1368,10. 50 mg/1000 mg: 60 stk.1 (blister) kr 501,80. 3 × 60 stk.1 (blister) kr 1435,30. **Refusjon: A10B D08_1 Metformin og vildagliptin.** ***Refusjonsberettiget bruk:*** Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart.

Refusjonskode:	ICPC		Vilkår nr	ICD		Vilkår nr
	T90	Diabetes ikke-insulinavhengig	199	E11	Diabetes mellitus type II	199

Vilkår: 199 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med: - kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller - metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea.

Sist endret: 22.11.2012 (SPC 25.10.2012)

NOVARTIS **Novartis Norge AS** • PB. 4284 Nydalen • 0401 Oslo • Tlf.: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 01 • www.novartis.no

NO1211065059

Indremedisinsk Høstmøte

torsdag 31. oktober - fredag 1. november 2013

Radisson Blu, v/Holbergs plass, Oslo

Aktuelle og spennende temaer
fra alle grenspesialiteter
Årsmøte for Norsk indremedisinsk forening

C Pradaxa «Boehringer Ingelheim». ATC-nr.: B01A E07

Antitrombotisk middel.

KAPSLER, ***harde 75 mg, 110 mg og 150 mg:*** *Hver kapsel inneh.:* Dabigatraneteksilat (som mesilat) 75 mg, resp. 110 mg og 150 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin (E 132), jernoksid (E 172), paraoransje (E 110), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** *110 mg og 150 mg:* Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer med én eller flere av følgende risikofaktorer; tidligere slag, TIA, eller systemisk emboli, venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon <40%, symptomatisk hjertesvikt ≥NYHA klasse 2, alder ≥75 år, alder ≥65 år og én av følgende: Diabetes, koronarsykdom eller hypertensjon. 75 mg og 110 mg: Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. **Dosering:** Før dabigatraneteksilatbehandling startes, må nyrefunksjonen undersøkes for alle pasienter ved å beregne Cl_{CR} for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} <30 ml/minutt). ***Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer:*** *Voksne:* Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig. *Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales:* 1 kapsel à 110 mg 2 ganger daglig er anbefalt til eldre (≥80 år) og pasienter som samtidig bruker verapamil (verapamil og Pradaxa tas til samme tid). Behandling med 300 mg eller 220 mg daglig må avgjøres for følgende pasienter basert på individuell risiko for tromboembolisme og risiko for blødning: Pasienter 75-80 år, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (30-50 ml/minutt), gastritt, osofagitt eller gastroøsofageal refluksssykdom, andre pasienter med økt blødningsrisiko. *Pasienter med økt blødningsrisiko:* Nøye klinisk observasjon (tegn til blødning og anemi) anbefales i hele behandlingsperioden og dosejusteringer kan gjøres individuelt. *Overgang til parenteralt antikoagulantium:* Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte til parenteralt antikoagulantium. *Overgang fra parenteralt antikoagulantium:* Dabigatraneteksilat bør gis 0-2 timer før tidspunktet som parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). *Overgang til vitamin K-antagonist (VKA, f.eks. warfarin):* Cl_{CR} ≥50 ml/minutt, VKA startes 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Cl_{CR} ≥30–<50 ml/minutt, VKA startes 2 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Dabigatran kan medvirke til økt INR, og INR bør derfor ikke måles før dabigatran er seponert i minst 2 dager. *Overgang fra VKA (f.eks. warfarin):* VKA bør seponeres og dabigatraneteksilat kan tas når INR er <2. *Konvertering av atrieflimmer:* Pasienten kan behandles med dabigatraneteksilat i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. ***Forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi:*** *Voksne:* Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 28-35 dager. ***Forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi:*** *Voksne:* Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 10 dager. For begge typer kirurgi bør behandlingsstart utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler 1 gang daglig. *Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales:* 150 mg (2 kapsler à 75 mg) 1 gang daglig er anbefalt til eldre (>75 år), pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 30-50 ml/minutt) og ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil (Pradaxa tas samtidig med disse legemidlene). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av verapamil, bør det vurderes å redusere doseringen av dabigatraneteksilat til 75 mg daglig. *Overgang til parenteralt antikoagulantium:* Det anbefales å vente 24 timer fra siste dose før bytte fra dabigatraneteksilat til parenteralt antikoagulantium. *Overgang fra parenteralt antikoagulantium:* Dabigatraneteksilat bør gis 0-2 timer før tidspunktet som parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt nyrefunksjon (alle indikasjoner):* Begrenset klinisk erfaring ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises. Under behandling må nyrefunksjonen følges der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen); ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter >75 år, minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor). *Barn og ungdom <18 år (alle indikasjoner):* Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. *Eldre >75 år (alle indikasjoner):* Begrenset klinisk erfaring. Forsiktighet bør utvises. Nyrefunksjonen bør følges minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor). ***Administrering:*** Tas med eller uten mat. Svelges hele med vann. Kapslene skal ikke åpnes da inntak av kapselinnholdet alene kan gi økt blødningsrisiko. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} <30 ml/minutt). Aktiv klinisk signifikant blødning. Skade eller tilstander med signifikant økt risiko for større blødninger som pågående eller nylig oppstått gastrointestinalsår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne- eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander. Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin, osv.), heparinderivater (fondaparinuks osv.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, apixaban osv.), untatt i situasjoner som bytte til eller fra Pradaxa eller når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent. Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen. Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol, takrolimus og dronedaron. Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling. **Forsiktighetsregler:** Anbefales ikke ved forhøyede leverenzymer >2 × øvre normalverdi. Svært begrenset klinisk erfaring med anbefalt dosering hos pasienter <50 kg eller >110 kg. Dosejustering er ikke nødvendig, men nøye klinisk overvåkning anbefales. *Blødningsrisiko:* Hos eldre ≥75 år er dabigatran forbundet med høyere forekomst av større gastrointestinale blødninger ved dosering 150 mg 2 ganger daglig. Nøye klinisk observasjon (tegn på blødning eller anemi) anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved sykdommer som medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser, trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter, nylig biopsi eller større traumer, bakteriell endokarditt, osofagitt, gastritt eller gastrointestinal refluks. Skader, tilstander, prosedyrer og/eller farmakologisk behandling (som NSAIDs, platehemmere, SSRIs, SNRIs) som signifikant øker risikoen for større blødninger, krever nøye nytte-/risikovurdering. Pradaxa skal kun gis hvis fordelene oppveier blødningsrisikoen. Ved tilleggsfaktorer for blødning kan måling av dabigatrans antikoagulasjonseffekt være nyttig for å unngå for stor eksponering. INR-test er upålitelig hos pasienter som behandles med dabigatran og bør derfor ikke utføres. ECT, dTT og aPTT kan gi nyttig informasjon, men testene er ikke standardiserte og resultatene bør tolkes med forsiktighet. Ved alvorlige blødninger må behandlingen seponeres og blødningsårsaken undersøkes. Legemidler som øker blødningsrisikoen bør ikke brukes samtidig med eller må brukes med forsiktighet sammen med dabigatran. Ved utvikling av akutt nyresvikt må dabigatran seponeres. Bruk av fibrinolytiske preparater til behandling av akutt iskemisk slag kan overveies hvis dTT, ECT eller aPTT ikke overstiger øvre referansenivå iht. lokale referanseverdier. Plasmakonsentrasjonene av dabigatraneteksilat kan øke ved samtidig bruk av P-gp-hemmere (f.eks. verapamil, amiodaron eller kinidin), nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 30-50 ml/minutt) eller alder ≥75 år. *Kirurgi og intervensjoner:* Pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep eller invasive prosedyrer er utsatt for økt blødningsrisiko, og det kan det være behov for midlertidig seponering. Forsiktighet bør utvises når behandlingen blir midlertidig seponert da utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid ved nedsatt nyrefunksjon. *Spinal-/epiduralanestesi, lumbalpunksjon:* Økt risiko for spinale eller epidurale hematomer kan forekomme ved traumatiske eller gjentatte punksjoner og ved bruk av epiduralkatetre over lengre tid. 1. dose bør administreres minimum 2 timer etter at kateteret er fjernet. Det kreves hyppig observasjon for nevrologiske tegn og symptomer. Pasienter med høy risiko for død knyttet til kirurgisk inngrep og med risikofaktorer for tromboemboliske hendelser bør behandles med forsiktighet, da det foreligger begrensede sikkerhets- og effektdata. Kapselen inneholder fargestoffet paraoransje (E 110), som kan gi allergiske reaksjoner. **Interaksjoner:** Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere: Begrenset erfaring med følgende behandlinger som kan gi økt blødningsrisiko ved samtidig bruk med dabigatraneteksilat: Ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin og heparinderivater, (fondaparinuks, desirudin), trombolytiske legemidler og vitamin K-antagonister, rivaroksaban eller andre orale antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere som GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, ticagrelor, dekstran og sulfinpyrazon. Ufraksjonert heparin kan likevel administreres i doser nødvendig for å bevare et åpent sentralt vene- eller arteriekateter. ASA- eller klopidogrelbehandling samtidig med dabigatraneteksilat 110 mg eller 150 mg 2 ganger daglig, kan gi økt risiko for større blødninger. NSAIDs: Pga. blødningsrisiko, særlig for NSAIDs med halveringstid >12 timer, anbefales nøye observasjon for tegn på blødning. Blødningsrisikoen kan være økt ved samtidig bruk av dabigatraneteksilat og SSRIs eller SNRIs. Dabigatraneteksilat er substrat for efflukstransportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Samtidig administrering med sterke P-gp-hemmere (amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol, dronedaron og klaritromycin) forventes å gi økt dabigatranplasmakonsentrasjon. Forsiktighet må utvises og nøye klinisk observasjon (tegn til blødning eller anemi) er derfor påkrevet spesielt ved nedsatt nyrefunksjon. Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, itrakonazol, takrolimus, ciklosporin og dronedaron er kontraindisert. Lang halveringstid for amiodaron gir mulighet for vedvarende interaksjon i uker etter amiodaronseponering. Samtidig behandling med posakonazol anbefales ikke pga. mangelfulle data. Samtidig bruk av P-gp-indusere som rifampicin, johannesurt (Hypericum perforatum), karbamazepin eller fenytoin reduserer dabigatrankonsentrasjonen og bør unngås. Proteasehemmere inkl. ritonavir (som påvirker P-gp), er ikke undersøkt og samtidig behandling anbefales ikke. **Graviditet/Amming:** *Overgang i placenta:* Det er begrenset mengde data vedrørende bruk under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Mulig risiko for mennesker er ukjent. Kvinner i fertil alder bør unngå graviditet under behandling. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. *Overgang i morsmelk:* Det foreligger ikke kliniske data på effekten av dabigatran på barn som ammes. Amming bør avbrytes under behandling. **Bivirkninger:** Vanligst rapportert er blødninger som forekommer hos ca. 14% av pasientene som er kortidsbehandlet for elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, og 16,5% av pasienter med atrieflimmer behandlet for forebyggelse av slag og systemisk emboli. Større eller alvorlige blødninger kan forekomme og, uavhengig av lokalisasjon, være invalidiserende, livstruende eller fatale. Slike hendelser er imidlertid lite rapportert i kliniske studier. ***Forebygging av primær VTE etter hofte- eller kneprotesekirurgi:*** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Anemi, redusert hemoglobin. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, abdominal smerte, diaré, dyspepsi, kvalme. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Trombocytopeni, redusert hematokrit. Gastrointestinale: Rektal blødning, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal refluksssykdom, oppkast, dysfagi. Hjerte/kar: Hematom, blødning, blødning fra sår. Hud: Hudblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, pruritus, utslett. Lever/galle: Forhøyet ALAT/ASAT, økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Luftveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Blødning ved innsnittstedet, blødning ved sår, postoperativt hematom, postoperativ blødning, anemi postoperativt, postoperativ væsking, sårsekresjon. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blodig væsking, sårdrenering, postoperativ drenering. *Ukjent:* Immunsystemet: Bronkospasme. ***Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer:*** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, abdominal smerte, diaré, dyspepsi, kvalme. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Redusert hemoglobin, trombocytopeni. Gastrointestinale: Rektal blødning, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal refluksssykdom, oppkast, dysfagi. Hjerte/kar: Hematom, blødning. Hud: Hudblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, pruritus, utslett. Lever/galle: Forhøyet ALAT/ASAT. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Blødning ved sår, blødning ved innsnittstedet. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Redusert hematokrit. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Lever/galle: Økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Immunsystemet: Bronkospasme. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Høyere doser enn anbefalt gir økt blødningsrisiko. *Behandling:* Intet antidot. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Adekvat diurese må opprettholdes. Passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon bør vurderes. Aktivert protrombinkomplekskonsentrat (f.eks. FEIBA), rekombinant faktor VIIa eller konsentrat av koagulasjonsfaktorene II, IX og X kan også overveies, men data vedrørende klinisk nytte er svært begrenset. Koagulasjonstester kan være upålitelige ved administrering av de foreslåtte reverserende faktorene. Ved trombocytopeni eller ved bruk av langtidsvirkende platehemmere bør administrering av blodplatekonsentrat også overveies. Symptomatisk behandling bør gis utifra klinisk vurdering. Dabigatran kan fjernes ved dialyse. Begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A E07. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Kompetitiv, reversibel, direkte trombinhemmer. *Virkningsmekanisme:* Dabigatraneteksilat er et småmolekylært prodrug uten farmakologisk aktivitet, som omdannes raskt og fullstendig til dabigatran ved esterasekatalysert hydrolyse i plasma og lever. Hemming av trombin forebygger utvikling av tromber. Dabigatran hemmer fritt trombin, fibrinbundet trombin og trombinindusert plateaggregasjon. Klar korrelasjon mellom plasmakonsentrasjon av dabigatran og grad av antikoagulasjonseffekt. Dabigatran forlenger TT, ECT og aPTT. *Absorpsjon:* Absolutt biotilgjengelighet for dabigatran ca. 6,5%. Absorpsjonen postoperativt er relativt langsom sammenlignet med friske individer og viser en jevn plasmakonsentrasjonstidskurve uten høye topper. Maks. plasmakonsentrasjon oppnås 6 timer etter administrering i postoperativ periode. Langsom og forsinket absorpsjon forekom vanligvis bare på operasjonsdagen. De påfølgende dager er dabigatranabsorpsjonen rask og maks. plasmakonsentrasjon oppnås etter 2 timer. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av dabigatran, men forlenger tiden til maks. plasmakonsentrasjon med 2 timer. Den orale biotilgjengeligheten kan øke med 75% hvis kapselinnholdet inntas alene uten kapselskallet. *Proteinbinding:* 34-35%. *Fordeling:* Distribusjonsvolum: 60-70 liter. *Halveringstid:* Plasmakonsentrasjonen av dabigatran viser et bieksponentiell fall med gjennomsnittlig terminal halveringstid på 11 timer hos friske, eldre pasienter, og ca. 12-14 timer etter multiple doser. Halveringstiden er doseuavhengig og forlenget ved nedsatt nyrefunksjon. *Metabolisme:* Dabigatran konjugeres til farmakologisk aktive acylglukuronider. Spor av andre metabolitter er påvist. *Utskillelse:* Dabigatran elimineres hovedsakelig i uforandret form i urinen. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Pakninger og priser:** 75 mg: 10 stk. (endose) kr 154,30. 60 stk. (endose) kr 753,60. 110 mg: 10 stk. (endose) kr 154,30. 60 stk. (endose) kr 753,60. 150 mg: 60 stk. (endose) kr 753,60. **Refusjonsberettiget bruk:** Primærforebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. Refusjonskoder: ICPC 20, ICD 20. Vilkår: 136) Refusjon ytes selv om legemidlet skal benyttes i mindre enn 3 måneder.

Refusjonsberettiget bruk: Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer med en eller flere av følgende risikofaktorer: tidligere slag, TIA (transient ischemic attack) eller systemisk emboli (SEE), venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon < 40 %, symptomatisk hjertesvikt ≥ NYHA klasse 2, alder ≥ 75 år, alder ≥ 65 år og en av følgende risikofaktorer: diabetes, koronarsykdom eller hypertensjon.

Sist endret: 05.02.2013 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag)

Refusjonskoder:

ICPC			***ICD***		
Kode	***Tekst***	***Vilkår***	***Kode***	***Tekst***	***Vilkår***
K78	Atrieflimmer/flutter	-	I48	Atrieflimmer/flutter	-

Vilkår: Ingen spesielle vilkår

Referanser: 1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361:1139–1151. **2.** Pradaxa preparatomtale (SPC) 21.01.2013. **3.** European Heart Journal doi;10.1093/eurheart/ehs253.

Pradaxa® er eneste NOAK som signifikant reduserer risikoen for både hjerneinfarkt og hjerneblødning, sammenliknet med warfarin.[1,2,3,#]

Blåresept fra 1. januar 2013.

Se motstående side for refusjonsberettiget bruk, koder og vilkår.

Pradaxa®
dabigatran etexilate

Bedre beskyttelse mot hjerneslag ved atrieflimmer[1,2]

pradaxa.no

#Dosering 150 mg x 2 dgl. Mediantid tilbrakt i terapeutisk intervall (INR 2-3): 67 %

Dosering: Anbefalt standard døgndose er 300 mg fordelt på 150 mg morgen og 150 mg kveld. Spesielle pasientgrupper som skal behandles med redusert daglig dose på grunn av økt blødningsrisiko (220 mg tatt som en kapsel 110 mg to ganger daglig): pasienter ≥ 80 år; pasienter som får samtidig behandling med verapamil, i dette tilfelle skal Pradaxa® og verapamil tas på samme tidspunkt. Før behandling med Pradaxa® startes, må nyrefunksjonen undersøkes for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL < 30 ml/min). Under behandlingen må nyrefunksjonen følges i visse kliniske situasjoner der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon. Hos pasienter > 75 år og hos pasienter med nyresvikt bør nyrefunksjonen undersøkes minst en gang i året. Sikkerhetsinformasjon: I likhet med alle antitrombotika bør Pradaxa® brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningsrisiko. Alle pasienter som legen vurderer har ekstra blødningsrisiko bør vurderes behandlet med redusert dose. For utfyllende informasjon om sikker bruk av Pradaxa®, se forskrivningsveiledning på www.pradaxa.no. Alle pasienter som forskrives Pradaxa® skal få utdelt et pasientkort av legen.

Blodsukkersenkende behandling ved type 2 diabetes i 2013

Type 2 diabetes er en viktig folkesykdom, og i Norge behandles årlig i overkant av 130 00 slike pasienter med blodsukkersenkende medikamenter. Individualiserte behandlingsmål og nye diabetesmedikamenter gir gode muligheter for skreddersydd diabetesbehandling i 2013.

Hanne Løvdal Gulseth og Kåre I. Birkeland, Avdeling for endokrinologi, sykelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo universitetssykehus og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

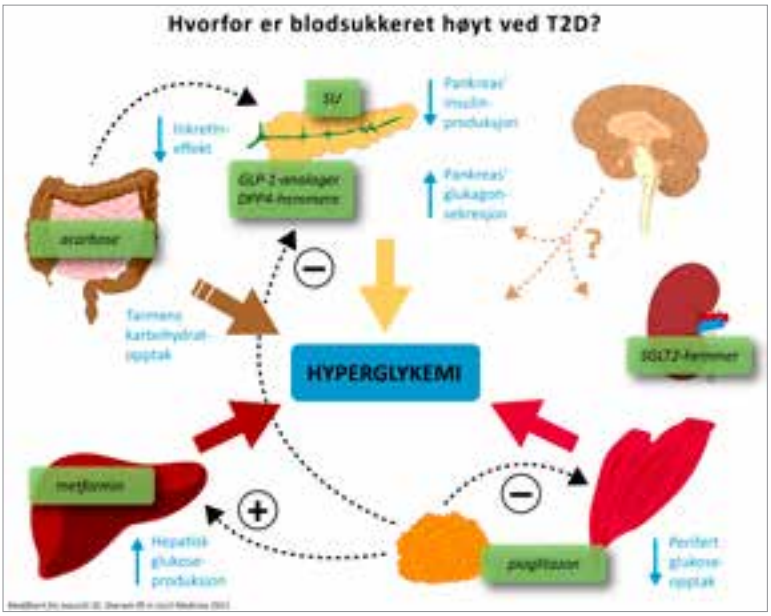
Hanne Løvdal Gulseth

Kåre I. Birkeland,

Behandling av høyt blodsukker ved type 2 diabetes har tre hovedformål:
1) fjerne symptomer på hyper-glykemi og bedre livskvaliteten,
2) unngå akutt kritisk hyper-glykemi (diabeteskoma) og
3) redusere risikoen for mikro-vaskulære diabeteskomplikasjoner og hjerte-/karsykdom.
Med tilgjengelige behandlings-metoder vil de fleste pasienter kunne holde blodsukkernivået gjennom dagen stort sett under 12-14 mmol/l og derved unngå symptomer som følge av hyperglykemi. Derimot vil en god del pasienter ikke nå de behandlingsmål som er nødvendige for å unngå blodsukkerrelaterte sen -komplikasjoner. Dette skyldes både at tilgjengelige medikamenter ikke er effektive nok, at sykdommens natur bare er delvis kartlagt og ikke minst at opplæring, motivasjon og andre pasientrelaterte faktorer begrenser effekten av behandlingen (1).

Patofysiologi

Hyperglykemien ved type 2 diabetes skyldes en kombinasjon av mangelfull insulinvirkning (insulinresistens) og utilstrekkelig insulinsekresjon (insulinmangel). Hvordan de viktigste organene bidrar til det høye blodsukkeret er forsøkt illustrert i *figur 1*. Viktigst er kanskje overproduksjon av glukose fra leveren (og til en viss grad fra nyrene) gjennom økt glukoneogenese sammen med forsinket glukoseopptak i skjelettmuskulaturen. Når insulinsekresjonen fra pankreas er utilstrekkelig blir resultatet hyperglykemi. Andre organer bidrar også vesentlig. De siste års forskning har vist at tarmen og fettvevet spiller avgjørende roller og den sentralnervøse



Figur 1. Oversikt over hvordan de ulike organene bidrar til hyperglykemi ved type 2 diabetes, og hvor de ulike klassene av antidiabetika (grønne bokser) virker. Insulin er utelatt fra figuren.

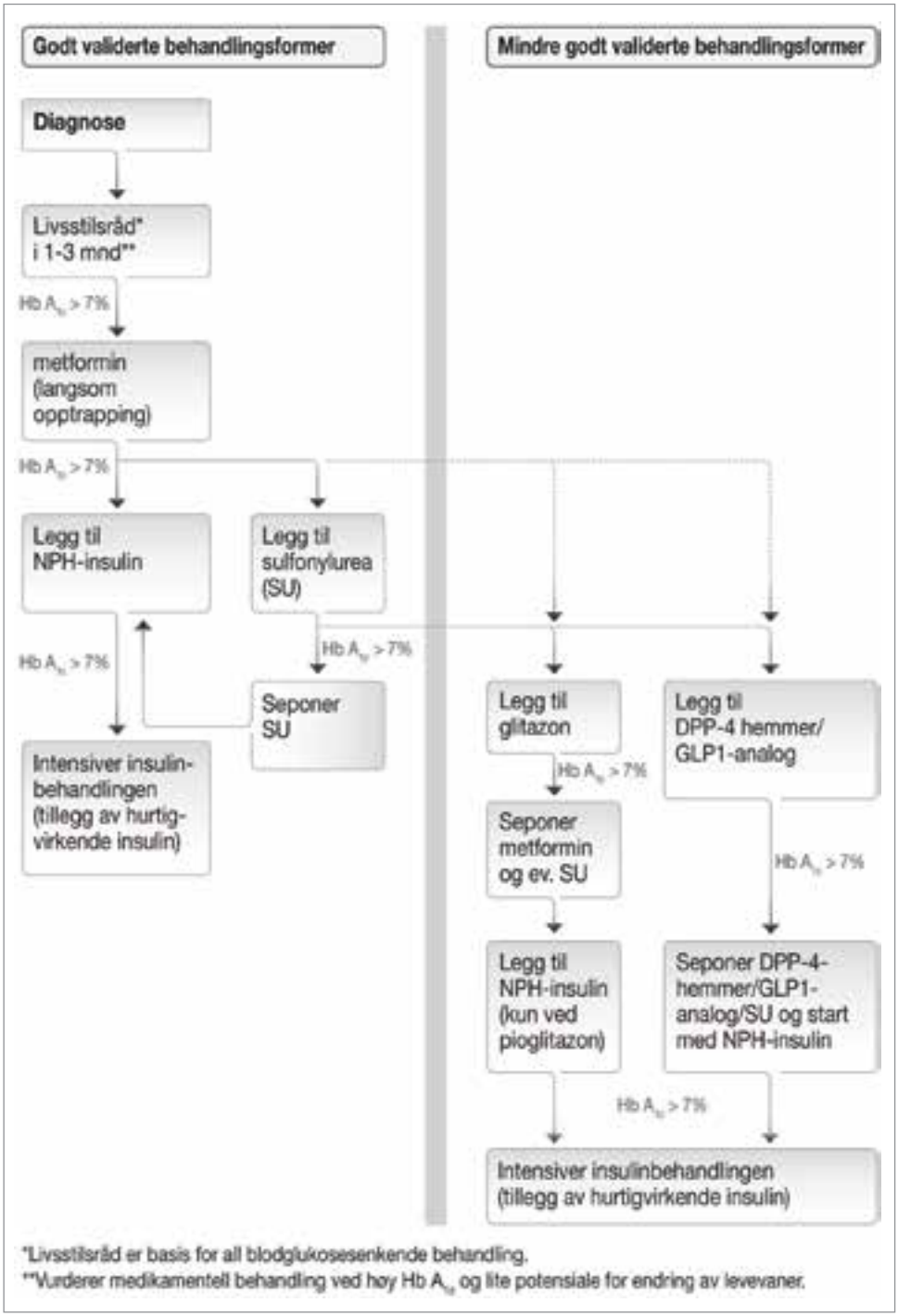
styringen av både insulinsekresjonen og insulinvirkningen ser ut til å være av stor betydning. *Figur 1* illustrerer de viktigste organene som bidrar til utviklingen av hyperglykemi ved type 2 diabetes og angrepspunktene for antidiabetika (utenom insulin).

Behandlingsalgoritmer

Dagens norske behandlingsanbefalinger ble utarbeidet i 2009 og publisert i Helsedirektoratets Nasjonale retningslinjer for diabetes (2). De bygget på og var stort sett samsvarende med internasjonale retningslinjer den gang, først og fremst anbefalingene fra det europeiske selskapet for diabetesforskning (EASD) og den amerikanske diabetesforeningen (ADA) (3). En behandlingsalgoritme som oppsummerer anbefalte valg av blodsukkersenkende tiltak fra disse retningslinjene er vist i *figur 2* (2). Kort oppsummert anbefales livsstilsråd med fokus på kost og fysisk aktivitet som hjørnestein i behandlingen. Dette startes hos alle pasienter når diagnosen er stilt, og 20-30% av pasientene vil nå behandlingsmålet med slik behandling alene (4). Når dette ikke er tilstrekkelig, anbefales metformin som førstevalgsmedikament hos de fleste pasientene. Metformin har fått en stadig mer sentral plass i behandlingen, og de fleste retningslinjene aksepterer nå også metforminbruk ved mild og moderat redusert nyrefunksjon med eGFR ned til 45 ml/min/1,73 m2. Når livsstilsråd og metformin ikke er tilstrekkelig til å

kontrollere blodsukkeret, anbefales kombinasjon med et sulfonylurea eller en basal dose insulin. En alternativ behandlingsstrategi er angitt til høyre i *figur 2* som "mindre godt validerte behandlingsformer", og kan prøves i utvalgte tilfeller. Den inkluderer de nyere medikamentene glukagonliknende-peptid-1 (GLP-1)-analoger (exenatid, liraglutid og lixisenatid), dipeptidyl-peptidase-4-(DPP4)-hemmere (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin og linagliptin) og pioglitazon. Hos 10-20% av pasientene ender man med behov for insulin i flerdoseregime, stort sett på grunn av langvarig sykdom med svært redusert egenproduksjon av insulin. Behandlingsmålet, og indikasjon for å intensivere behandlingen, ble i disse retningslinjene anbefalt å være HbA1c ≤ 7%. Det fremgår imidlertid tydelig i teksten både i de norske og internasjonale anbefalingene at individuelle hensyn bør tas både i valg av medikamenter og når man skal bestemme seg for behandlingsmål.

Disse internasjonale retningslinjene (3) utløste en god del debatt, hovedsakelig begrunnet i at evidensen for å foretrekke ett medikament fremfor et annet var mangelfull. Mange kritikere, godt hjulpet av den farmasøytiske industri, ville løfte sterkere frem DPP4-hemmere og GLP-1 analoger som gode blodsukkersenkende medikamenter med dokumenterte resultater gjennom senere års forskning (5). Videre reiste man spørsmål om det var riktig å ha et så vidt strengt behandlingsmål som HbA1c < 7% for alle pasientene, særlig etter at ACCORD-studien ble stanset på grunn av økt mortalitet i en gruppe pasienter som ble intensivt behandlet med målsetning HbA1c < 6,5% (6). EASD og ADA nedsatte derfor en ekspertgruppe, som i 2012 fremmet forslag til nye og reviderte behandlingsanbefalinger (1). Behandlingsalgoritmen fra disse anbefalingene er vist i norsk oversettelse i *figur 3*. Det vesentlig nye er at man ikke lenger



Figur 2. Behandlingsalgoritmen for blodsukkersenkende behandling ved type 2 diabetes fra Nasjonal faglig retningslinje - Diabetes i 2009 (2). Livsstilsråd med vekt på kosthold og økt fysisk aktivitet utgjør første steg, etterfulgt av metformin ved behov for medikamentell behandling. Deretter anbefales sulfonylurea eller en basal dose insulin i det godt validerte behandlingsalternativet (venstre side), eventuelt kan glitazon, DPP-4 hemmer eller GLP-1 analog velges i et mindre godt validerte behandlingsalternativ (høyre side).

Tabell 1. Blodsukkersenkende preparater på det norske markedet (ikke insulinbaserte)

Medikamentgruppe	Generisk navn	Salgsnavn
Biguanid-derivater	metformin	Glucophage®
Sulfonylurea	glibenklamid	Glibenclamid®
	glipizid	Mindiab®
	glimperid	Amaryl®
Alfaglukokisdasehemmere	akarbose	Glucobay®
Glinider	nateglinid	Starlix®
	repaglinid	NovoNorm®
Glitazoner	pioglitazon	Actos®
DPP-4-hemmere	linagliptin	Trajenta®
	saxagliptin	Onglyza®
	sitagliptin	Januvia®
	vildagliptin	Galvus®
GLP-1 analoger	exenatid	Byetta®
		Bydureon®
	liraglutid	Victoza®
	lixisenatid	Lyxumia®
SGLT2-hemmere	dapagliflozin	Forxiga®

har klare prioriteringer for valg av tilleggsmedikament når livsstilsendringer og metformin ikke er tilstrekkelig. Alle tilgjengelige alternativer settes på samme nivå med angivelse av fordeler og ulemper for de enkelte medikamentgruppene. Det anbefales at legen i samråd med pasienten velger det medikamentet som best passer i det enkelte tilfellet. Individualisering så vel av behandlingsvalg som av behandlingsmål kan stå som overskrift over de nye retningslinjene.

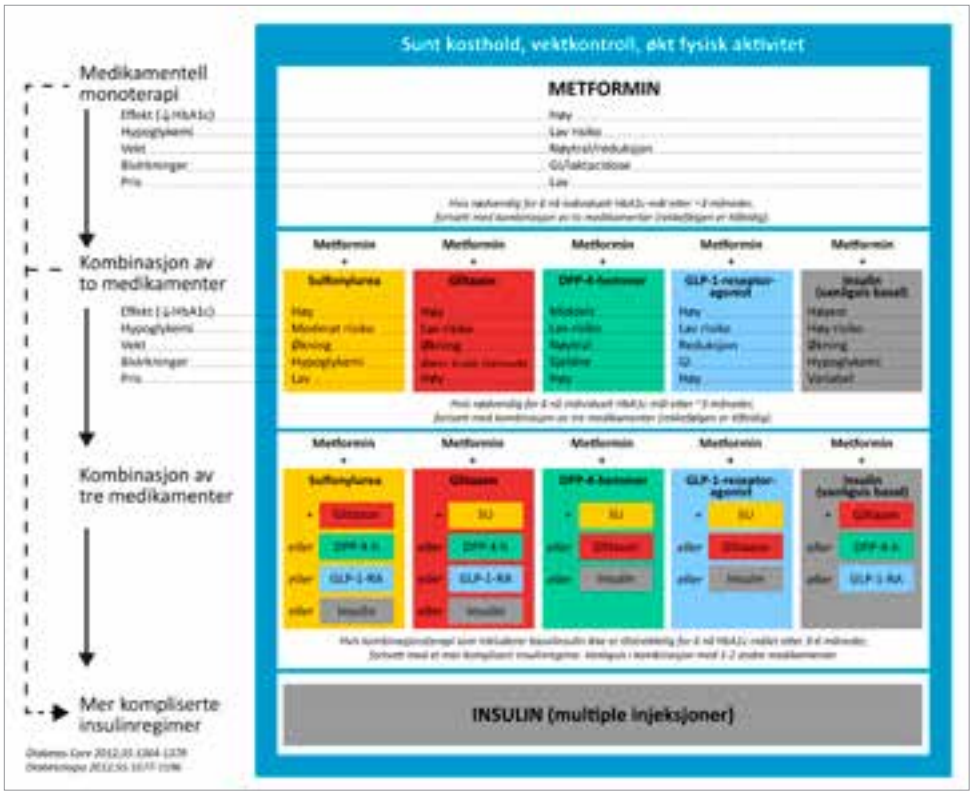
Denne oppsummeringen av de nye internasjonale behandlingsanbefalingene er selvsagt sterkt forenklet og yter ikke rettferdighet til det grundige arbeidet som er gjort og som fremgår av den leseverdige sluttrapporten (1). Her gis en oversikt over de ulike medikamentenes fordeler og ulemper og den evidens som ligger til grunn for anbefalingene. Den sterke betoning av individuelle pasienthensyn og –preferanser passer godt med den praksis norske leger har fulgt i mange år. Vektlegging av diabetesvarighet og forventet livslengde, pasientens motivasjon for god kontroll, komorbiditet og eventuelle komplikasjoner. I tillegg er kompleksiteten av behandlingsregimer og ikke minst kostnader for den enkelte og samfunnet viktige elementer som må tillegges vekt i valg av behandling.

Nye eller gamle behandlingsalternativer?

En mulig ulempe ved den forenklede anbefaling som fremstår i *figur 3,* er at markedsførerne av legemidler nå har fått stort spillerom for påvirkning av leger til forskrivning av kostbare nye medikamenter med tvilsomme fordeler fremfor de eldre og billige. Et eksempel er diskusjonen om bruk av velkjente sulfonylurea versus nye DPP4-hemmere, hvor det i markedsføringen sterkt hevdes at de nye medikamentene er å fortrekke. Det er ingen holdepunkter for at den blodsukkersenkende effekten av DPP4-hemmere er bedre enn for sulfolynlurea, snarere er det en tendens til det motsatte (7). Bivirkningsprofilen kan imidlertid tale for å velge DPP4-hemmere, særlig hos pasienter som er utsatt for hypoglykemi eller hvor man frykter sulfonylurea-assosiert vektøkning. Det er foreløpig uavklart hvorvidt det er forskjell i sikkerheten ved langtidsbehandling med de to medikamentgruppene, og langtidsstudier for å avklare dette pågår. Inntil slik kunnskap foreligger, anbefaler vi å legge betydelig vekt på den lange erfaringen med bruk av sulfonylureapreparater og de store prisforskjellene mellom medikamentgruppene i valg av medikament.
Et annet behandlingsdilemma er valg av injeksjonspreparat når perorale midler ikke er tilstrekkelig for å kontrollere blodsukkeret. Tradisjonelt har vi anbefalt start av basal insulin, gjerne som en enkelt dose NPH-insulin til natten som er god behandling. Et alternativ er å forsøke GLP-1 analog som kan gis 2 ganger daglig (exenatid), en gang daglig (liraglutid og lixisenatid) eller en gang ukentlig (exenatid). Den blodsukkersenkende effekten av GLP-1 analog er i sammenliknende studier stort sett minst like god som av basalinsulin (1), men slike studier er svært avhengig av intensiteten i oppfølgingen og opptrappingen av insulindosene og er ikke så lette å tolke. Sannsynligvis har insulinbehandling større potensial for blodsukkersenkning ved riktig bruk og god motivasjon hos pasient og behandler, mens behandling med GLP-1 analog kan være enklere å gjennomføre. Bivirkningene er særlig kvalme og andre g astrointestinale plager ved GLP-1 analoger og hypoglykemi og vektøkning ved insulinbehandling. Risikoen for hypoglykemi er vanligvis lav ved begge behandlingsformer, men er nok noe lavere ved bruk av GLP-1 analog (8). Mens langtidseffektene av insulinbehandling er godt kjent og behandlingen må oppfattes som trygg, er det flere uavklarte forhold omkring bruken av GLP-1 analoger. Det gjelder særlig mulig økt risiko for pankreatitt og kreft i bukspyttkjertel og glandula tyreoidea. Disse spørsmålene og eventuelle fordeler eller ulemper i forhold til risiko for hjerte-/ karsykdommer forsøkes avklart i pågående langtidsstudier. Inntil slike foreligger anbefaler vi at basalinsulin er førstevalget når injeksjonsbehandling er nødvendig, mens GLP-1 analoger benyttes i spesielle tilfeller, særlig når det er viktig å unngå vektøkning og hypoglykemi.

Nye medikamenter

En ny medikamentgruppe har nylig fått markedsføringstillatelse og vil



Figur 3:
Norsk oversettelse av forslag til blodsukkersenkende behandling ved type 2 diabetes utgitt av EASD og ADA i 2012 (1). Sunt kosthold, vektkontroll og økt fysisk aktivitet er grunnlaget, følg deretter pilene trinnvis nedover. Medikamentgrupper på samme nivå er likestilt, og gradering av effekt, risiko for hypoglykemi, effekt på vekt, bivirkninger og pris er angitt for hver enkelt medikamentgruppe. Anbefalingene vektlegger i stor grad individuelle hensyn ved den enkelte pasient. Målet er best mulig blodsukkerkontroll med minst mulig bivirkninger og best samfunnsøkonomi. SU: sulfonylurea, DPP-4-h: Dipeptidylpepetidase-4 hemmer, GLP-RA: GLP-1 analog (reseptor agonist).

bli tatt i bruk i behandlingen av type 2 diabetes. Det er medikamenter som hemmer tilbaketransporten av glukose fra preurinen til blodet, og således øker nyrenes glukoseutskillelse (selektiv natrium-glukosekotransporter-2-(SGLT2)-hemmere). Det første medikamentet som kommer på markedet er dapagliflozin og studiene viser at det reduserer HbA1c med i størrelsesorden 0,5-1%, altså omtrent som DPP4-hemmere (9). Bruken er også assosiert med en viss vektreduksjon i størrelsesorden 2-3 kg over 6-12 mnd. De hyppigste bivirkningene er en økning av infeksjoner i urinveier og genitalia, særlig hos kvinner. Langtidseffektene er foreløpig ukjente. Flere nye medikamenter i klassen av GLP-1 analoger og DPP4-hemmere, samt nye insulinpreparater med endret farmakokinetiske egenskaper kommer snart i salg.

Bariatrisk kirurgi

Et økende antall pasienter også i Norge opereres årlig for sykelig overvekt, og om lag 1/3 av disse har type 2 diabetes (10). Både norske og internasjonale erfaringer viser at mange av disse pasientene får normalisert blodsukkeret etter operasjon og kan seponere blodsukkersenkende medikamenter. Virkningen ser ut til være størst hos pasienter med kort diabetesvarighet (< 2 år) og i de første årene etter operasjonen. Operativ behandling er et alternativ som bør vurderes hos utvalgte motiverte pasienter med alvorlig fedme og metabolske risikofaktorer.

Oppsummering og konklusjon

Det er en rekke behandlingsmetoder tilgjengelig for blodsukkerreduksjon ved type 2 diabetes. Grunnleggende er god opplæring om sykdommen, motivasjon og livsstilsrådgivning med fokus på fysisk aktivitet, et sunt kosthold og vektreduksjon hos overvektige. De nærmeste årene vil gi oss resultater av en rekke langtidsstudier med GLP-1 analoger, DPP4-hemmere og SGLT2-hemmere som vil avklare disse nye medikamentenes rolle. Individualiserte behandlingsmål og et stort utvalg av antidiabetika med ulik virkningsmekanisme og bivirkningsprofil gir gode muligheter for skreddersydd diabetesbehandling i 2013 ●

Forfatterne takker Øystein H. Horgmo, Foto- og videotjenesten, Institutt for klinisk medisin, UiO for hjelp med figur 1 og 3.

Referanser

(1) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012 Jun;55(6):1577-96.
(2) Nasjonal faglig retningslinje - diabetes. Helsedirektoratet; 2009.
(3) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009 Jan;52(1):17-30.
(4) Claudi T, Ingskog W, Cooper JG et al. Kvaliteten på diabetesbehandlingen i allmennpraksis. Tidsskr Nor Laegeforen 2008 Nov 20;128(22):2570-4.
(5) Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes Obes Metab 2012 Aug;14(8):762-7.
(6) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
(7) Arechavaleta R, Seck T, Chen Y et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 2011 Feb;13(2):160-8.
(8) Diamant M, Van GL, Stranks S et al. Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. Diabetes Care 2012 Apr;35(4):683-9.
(9) Clar C, Gill JA, Court R et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open 2012;2(5).
(10) Hofso D, Jenssen T, Hager H et al. Fasting plasma glucose in the screening for type 2 diabetes in morbidly obese subjects. Obes Surg 2010 Mar;20(3):302-7.

Indremedisinsk

Høstmøte

torsdag 31. oktober - fredag 1. november 2013

Radisson Blu, v/Holbergs plass, Oslo

Aktuelle og spennende temaer
fra alle grenspesialiteter
Årsmøte for Norsk indremedisinsk forening

c Janumet «MSD»

Antidiabetikum. ATC-nr.: A10B D07

T **TABLETTER,** ***filmdrasjerte 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Sitagliptinfosfatmonohydrat 50 mg, metforminhydroklorid 850 mg, resp. 1000 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt og sort jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** Voksne pasienter med diabetes mellitus type 2: Til pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med maks. dose metformin ikke gir adekvat glykemisk kontroll alene, eller til pasienter som allerede behandles med en kombinasjon av sitagliptin og metformin. Indisert i kombinasjon med et sulfonylureapreparat (dvs. en trippelkombinasjon) til pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i tillegg til maks. dose av metformin og sulfonylureapreparatet ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Indisert for trippel kombinasjonsbehandling med en PPARγ-agonist (f.eks. et tiazolidindion) som et supplement til pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i tillegg til maks. dose av metformin og en PPARγ-agonist ikke gir adekvat kontroll. Også indisert i kombinasjon med insulin (dvs. trippel kombinasjonsterapi) som tillegg til diett og fysisk aktivitet for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter hvor stabil dose av insulin og metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. **Dosering:** Skal tilpasses hver enkelt pasient basert på pasientens pågående behandlingsregime, effekt og tolerabilitet, men dosen skal ikke overstige maks. anbefalt daglige sitagliptindose på 100 mg. Tas 2 ganger daglig i forbindelse med måltid for å redusere uønskede gastrointestinale bivirkninger forbundet med metformin. Alle pasienter skal fortsette med et kosthold som sørger for god fordeling av karbohydratinntaket i løpet av dagen. Overvektige skal fortsette med et kosthold med begrenset energiinnhold. ***Pasienter som ikke oppnår adekvat glykemisk kontroll med metformin alene:*** Vanlig startdose: Sitagliptin 50 mg 2 ganger daglig (100 mg total daglig dose) i tillegg til metformindosen som allerede tas. ***Pasienter som allerede kombinerer sitagliptin og metformin:*** Startdosen skal tilsvare sitagliptin- og metformindosen som allerede tas. ***Pasienter som ikke oppnår adekvat glykemisk kontroll med kombinasjonsterapi med maks. dose metformin og sulfonylureapreparat:*** Dosen skal tilsvare sitagliptin 50 mg 2 ganger daglig (100 mg total daglig dose) og metformindose lik den som allerede tas. I kombinasjon med sulfonylureapreparat kan det være nødvendig å redusere dosen av sulfonylureapreparatet for å redusere risiko for hypoglykemi. ***Pasienter som ikke er adekvat kontrollert med kombinasjonsterapi med maks. dose metformin og en PPARγ-agonist:*** Dosen skal tilsvare sitagliptin 50 mg 2 ganger daglig (100 mg total daglig dose) og metformindose lik den som allerede tas. ***Pasienter som ikke er adekvat kontrollert med kombinasjonsterapi med insulin og høyest tolererte dose metformin:*** Dosen skal tilsvare 50 mg sitagliptin 2 ganger daglig (100 mg total daglig dose) og en dose metformin lik den dosen som allerede er tatt. Når Janumet gis i kombinasjon med insulin, kan det være nødvendig å redusere dosen av sulfonylureapreparatet for å redusere risikoen for hypoglykemi. Spesielle pasientgrupper: *Nedsatt leverfunksjon:* Skal ikke gis ved nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Skal ikke gis ved moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <60 ml/minutt). Se også Forsiktighetsregler. *Barn og ungdom <18 år:* Ikke anbefalt da effekt og sikkerhet ikke er klarlagt. *Eldre:* Skal brukes med forsiktighet. Monitorering av nyrefunksjonen er nødvendig for å forhindre metforminrelatert laktacidose, spesielt hos eldre. Det foreligger begrensede sikkerhetsdata hos pasienter ≥75 år, og forsiktighet må utvises. ***Administrering:*** Tas 2 ganger daglig i forbindelse med mat for å redusere risikoen for uønskede gastrointestinale bivirkninger forbundet med metformin. Bør ikke knuses eller deles. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene. Diabetes ketoacidose og diabetisk prekoma. Moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <60 ml/minutt). Akutte tilstander som kan påvirke nyrefunksjonen, f.eks. dehydrering, alvorlige infeksjoner, sjokk og intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler. Akutt eller kronisk lidelse som kan medføre vevshypoksi, f.eks. hjerte- eller respirasjonssvikt, nylig hjerteinfarkt og sjokk. Nedsatt leverfunksjon. Akutt alkoholforgiftning eller alkoholisme. Amming. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller ved behandling av diabetisk ketoacidose. Akutt pankreatitt er spontant rapportert etter markedsføring. Pasienten må informeres om karakteristiske symptomer på akutt pankreatitt: Vedvarende alvorlige magesmerter. Etter avsluttet behandling med sitagliptin (med eller uten støttebehandling) er det observert at pankreatitt går over, men veldig sjeldne tilfeller av nekrotiserende eller blødende pankreatitt og/eller død er rapportert. Mistenkes pankreatitt må behandling med Janumet og andre potensielt mistenkte legemidler avsluttes. Laktacidose kan forekomme pga. akkumulering av metformin, og er primært rapportert ved betydelig nedsatt nyrefunksjon. Serumkreatininnivået bør derfor fastsettes regelmessig minst 1 gang i året ved normal nyrefunksjon, og minst 2-4 ganger i året ved serumkreatininnivåer i øvre grense av normalområdet og hos eldre. Nedsatt nyrefunksjon forekommer ofte og asymptomatisk hos eldre. Særskilt forsiktighet bør utvises i situasjoner hvor nyrefunksjonen kan være redusert, f.eks. ved behandlingsoppstart med antihypertensiver, NSAIDs eller diuretikabehandling. Risikoen for laktacidose kan og bør reduseres ved å ta hensyn til andre risikofaktorer, f.eks. inadekvat kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, overdrevet alkoholinntak, nedsatt leverfunksjon og tilstander forbundet med hypoksi. Ved mistanke om metabolsk acidose bør behandlingen seponeres og pasienten legges inn på sykehus umiddelbart. Pasienter med tidligere kontrollert diabetes type 2 som får unormale laboratorieresultater eller klinisk sykdom (spesielt vage og vanskelig definerbare tilstander), skal undersøkes umiddelbart for ketoacidose eller laktacidose. Laboratorieundersøkelsene bør omfatte serumelektrolytter og ketoner, blodsukker og, ved indikasjon, pH i blodet, laktat-, pyruvat- og metforminnivåer. Ved acidose i en eller annen form, skal preparatet seponeres umiddelbart, og egnet behandling må innledes. Bruk i kombinasjon med sulfonylureapreparat eller med insulin, kan gi økt risiko for hypoglykemi. Reduksjon av dosen av sulfonylureapreparatet eller insulin kan være nødvendig. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert ved bruk av sitagliptin, inkl. anafylaksi, angioødem og grov avskalling av huden inkl. Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaksjonene inntraff i løpet av de første 3 månedene etter behandlingsstart og i noen tilfeller etter 1. dose. Ved mistanke om overfølsomhetsreaksjon avsluttes behandlingen, andre potensielle årsaker vurderes, og alternativ behandling initieres. Behandlingen bør seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell, spinal eller epidural anestesi, og bør vanligvis ikke startes opp igjen før 48 timer etter inngrepet og kun etter at nyrefunksjonen er undersøkt og erklært normal. I.v. administrering av jodholdige kontrastmidler kan føre til nyresvikt. Janumet bør seponeres før eller ved tidspunktet for undersøkelsen og ikke startes opp igjen før 48 timer etter undersøkelsen, og først etter at nyrefunksjonen er undersøkt på nytt og funnet normal. Pasienter som opplever svimmelhet og søvnighet, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. Pasientene må også advares om risikoen for hypoglykemi når Janumet brukes samtidig med sulfonylureapreparater eller med insulin. **Interaksjoner:** Alkohol bør unngås, da akutt alkoholforgiftning fører til økt risiko for laktacidose. Spesielt gjelder dette ved faste, feilernæring eller nedsatt leverfunksjon. Når kationiske legemidler som elimineres via renal tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) gis samtidig, bør nøye monitorering av glykemisk kontroll, dosejustering innenfor anbefalt doseområde og endring i diabetesbehandlingen vurderes. Intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler kan føre til nyresvikt med metforminakkumulering og risiko for laktacidose. Glukokortikoider (systemiske og lokale), beta$_2$-agonister og diuretika har hyperglykemisk effekt. Pasienten må informeres og blodsukkermonitorering må utføres oftere, særlig i starten av behandlingen. ACE-hemmere kan senke blodsukkernivået. Om nødvendig justeres dosen av antihyperglykemisk legemiddel under behandling med ACE-hemmere og ved seponering av disse. Klinisk relevante interaksjoner med p-glykoproteinhemmere (som f.eks. ciklosporin) forventes ikke. Det er mulig at potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromycin) kan endre farmakokinetikken til sitagliptin ved alvorlig redusert nyrefunksjon eller terminal nyresvikt. Sitagliptin gir ikke klinisk relevante endringer i farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller perorale antikonseptiva, noe som viser liten tilbøyelighet til å forårsake interaksjoner med substrater av CYP 3A4, CYP 2C8, CYP 2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Sitagliptin gir en liten økning i plasmakonsentrasjonen for digoksin. Ingen dosejustering av digoksin anbefales, men pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør monitorers ved samtidig bruk. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ikke tilstrekkelige data ved bruk hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye sitagliptindoser. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Går over i morsmelk hos dyr. Bør ikke brukes av ammende. *Fertilitet:* Dyredata tyder på at behandling med sitagliptin ikke har noen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet. Humane data mangler. **Bivirkninger:** *Kombinasjon sitagliptin og metformin: Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, flatulens, oppkast. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Diaré, forstoppelse, smerter i øvre abdomen. Nevrologiske: Somnolens. Undersøkelser: Reduksjon i blodsukker. Kombinasjon sitagliptin, metformin og sulfonylurea: *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Forstoppelse. Kombinasjon sitagliptin, metformin og pioglitazon: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Øvrige: Perifert ødem. Kombinasjon med metformin og insulin: *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Tørr munn. Nevrologiske: Hodepine. Sitagliptin: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hodepine, hypoglykemi, infeksjoner i øvre luftveier, nasofaryngitt. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Forstoppelse, svimmelhet. Metformin: *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Gastrointestinale symptomer (hyppigst ved behandlingsstart) som kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og manglende matlyst. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Nevrologiske: Metallsmak i munnen. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Hud: Urticaria, erytem, pruritus. Lever/galle: Leverfunksjonslidelser, hepatitt. Stoffskifte/ernæring: Laktacidose, vitamin B_{12}-mangel. Etter markedsføring: Janumet eller sitagliptin alene og/eller i kombinasjon med andre antihyperglykemiske legemidler: *Ukjent frekvens:* Overfølsomhetsreaksjoner inkl. anafylaksi, interstitiell lungesykdom, angioødem, utslett, urticaria, kutan vaskulitt, grov avskalling av huden, inkl. Stevens-Johnsons syndrom, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, ryggsmerter, akutt pankreatitt, inkl. dødelig og ikke-dødelig blødende og nekrotiserende pankreatitt, nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt, oppkast, artrose, smerte i ekstremitetene. **Overdosering/Forgiftning:** Enkeltdoser på opptil sitagliptin 800 mg er vanligvis godt tolerert. Ingen erfaring med doser >800 mg. Ved sitagliptindoser opptil 600 mg pr. dag i 10 dager og 400 mg pr. dag i opptil 28 dager er det ikke sett doseavhengig klinisk bivirkning. *Behandling:* Vanlige støttetiltak, f.eks. fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk monitorering (inkl. elektrokardiogram) og ev. iverksetting av støttebehandling hvis nødvendig. Sitagliptin dialyseres bare i liten grad. Forlenget hemodialyse kan vurderes hvis dette anses klinisk egnet. En stor metformin overdose (eller konstatert risiko for laktacidose) kan føre til laktacidose, som er en akutt medisinsk tilstand som krever behandling på sykehus. Den mest effektive metoden for eliminering av laktat og metformin er hemodialyse. Se Giftinformasjonens anbefalinger for metformin A10B A02 og sitagliptin A10B H01. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Kombinasjon av 2 antihyperglykemiske midler med komplementær virkningsmekanisme: Sitagliptinfosfat, en potent og svært selektiv dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hemmer, og metforminhydroklorid, et biguanid. Preparatet er bioekvivalent med samtidig administrering av virkestoffene gitt hver for seg. *Virkningsmekanisme:* Hindrer hydrolysering av inkretinhormoner via enzymet DPP-4, og øker derved plasmakonsentrasjonene av de aktive formene av inkretinhormonene, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotropt peptid (GIP). Ved normale eller forhøyede blodsukkernivåer øker GLP-1 og GIP-insulinsyntesen og frigjøringen av insulin. I tillegg senker GLP-1 glukagonsekresjonen. Når blodsukkernivået er lavt, sees ingen stimulering av insulinfrigjøring eller suppresjon av glukagonsekresjonen. Gir signifikant reduksjon i hemoglobin A_{1C} (HbA_{1C}) og fastende og postprandial glukose (PPG) uten økning av kroppsvekt. Metformin: Kan virke via 3 mekanismer: Reduserer leverens glukoseproduksjon ved å hemme glukoneogenesen og glykogenolysen. Øker følsomheten for insulin og forbedrer perifert glukoseopptak og utnyttelsen av glukose i musklene. Reduserer glukoseabsorpsjon fra tarmen. Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntetase og øker transportkapasiteten for spesifikke typer membranglukosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4). Reduserer både basalt og postprandialt blodsukkernivå. Stimulerer ikke insulinsekresjonen og fremkaller derfor ikke hypoglykemi. *Absorpsjon:* Sitagliptin: Absorberes raskt. Median T_{max} etter 1-4 timer. Absolutt biotilgjengelighet 87%. Absorpsjonen påvirkes ikke av mat. AUC dobles ved moderat nyresvikt og firedobles ved alvorlig nyresvikt og for pasienter med terminal nyresykdom på hemodialyse. Metformin: Mettet og ufullstendig. Absorberes raskt. T_{max} innen 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet av 500 mg er 50-60%. Ikke-fraksjonert fraksjon i feces: 20-30%. Mat reduserer graden av og forsinker absorpsjonen (40% lavere C_{max}, 25% av AUC, 35 minutter forlengelse av tiden for T_{max}). Klinisk relevans er ukjent. *Proteinbinding:* Sitagliptin: 38%. Metformin: Ubetydelig. *Fordeling:* Distribusjonsvolum: Sitagliptin ca. 198 liter, metformin 63-276 liter. *Halveringstid:* Sitagliptin: Ca. 12,4 timer. Metformin: Ca. 6,5 timer. Antatt ikke-lineær absorpsjonsfarmakokinetikk. Steady state-plasmakonsentrasjon ved anbefalt dosering og doseringsintervall nås innen 24-48 timer og er vanligvis <1 µg/ml. *Metabolisme:* Sitagliptin: Begrenset. Hovedsakelig via CYP 3A4 med bidrag fra CYP 2C8. Akkumuleres minimalt etter gjentatte doser. Metformin: Utskilles uomdannet i urinen. Ingen metabolitter er påvist hos mennesker. *Utskillelse:* Sitagliptin: 79% uendret i urinen. Involverer aktiv tubulær sekresjon. Renal clearance 350 ml/minutt. Metformin: Renal clearance er >400 ml/minutt, som indikerer utskillelse ved glomerulær filtrering og tubulær sekresjon. Ved nedsatt nyrefunksjon er renal clearance redusert i forhold til clearance av kreatinin, og dermed er eliminasjonstiden forlenget, noe som fører til økt metforminnivå i plasma. **Pakninger og priser:** ***50 mg/850 mg:*** 56 stk.[1] (blister) kr 397,80. 2 × 98 stk.[1] (blister) kr 1304,90. ***50 mg/1000 mg:*** 56 stk.[1] (blister) kr 397,80. 2 × 98 stk.[1] (blister) kr 1304,90. **Refusjon:** ***1A10B D07_1. Metformin og sitagliptin*** *Refusjonsberettiget bruk:.* Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart.

Refusjonskode:

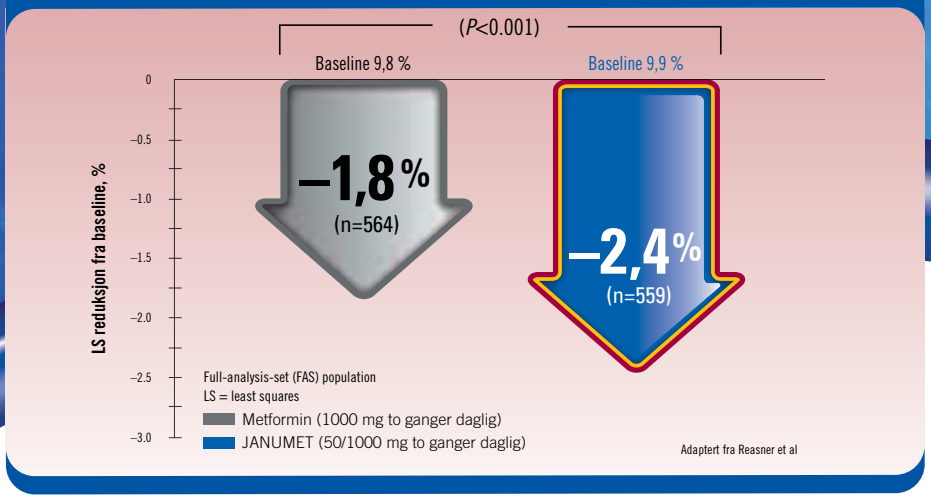
ICPC		***Vilkår nr***
T90	Diabetes ikke-insulinavhengig	199
ICD		***Vilkår nr***
E11	Diabetes mellitus type II	199

Vilkår: (199). Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig syk-domskontroll på høyeste tolererte dose med: - kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller - metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea.

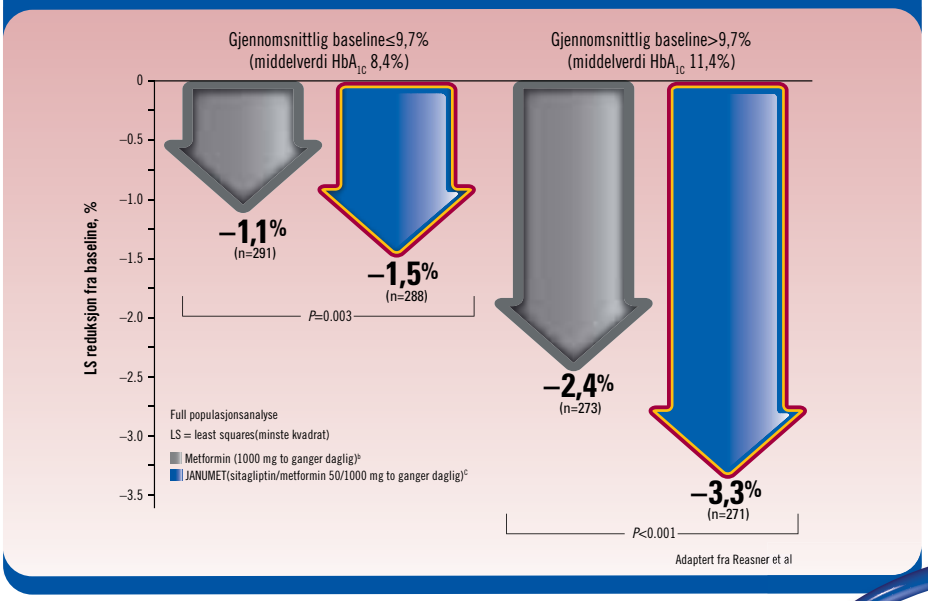
Sist endret: 04.02.2013

JANUMET – et effektivt valg

HbA_{1C} reduksjon hos behandlingsnaive pasienter med type 2-diabetes[1a]



HbA_{1C} reduksjon etter 18 uker hos behandlingsnaive pasienter med type 2-diabetes, subgruppeanalyse[1,a]



[1]Reasner C, Olansky L, Seck TL, et al. The effect of initial therapy with the fixe-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in petients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2011; 13(7):644-652.2.

[a]Randomisert, dobbeltblindet studie som undersøkte effekt og sikkerhet av sitagliptin + metformin sammenlignet med metformin hos pasienter med type 2-diabetes. Pasientene var utilstrekkelig kontrollert på kost og mosjon (HbA_{1C} ≥7,5 %) og ubehandlet med antidiabetika de siste 4 måneder. Behandlingen ble startet med 500mg metformin alene eller 50/500mg sitagliptin/metformin to ganger daglig (kombinasjonstablett) opptitrert til full dose over 4 uker. Resultatet er fra studiens første 18 uker. Primært endepunkt: HbA_{1C} reduksjon ved 18 uker.

Janumet
(sitagliptin/metformin, MSD)

Før forskrivning av Janumet, se preparatomtalen!

JANUMET – Utvalgt sikkerhetsinformasjon:

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet overfor virkestoffet eller et eller flere av hjelpestoffene. Diabetes ketoacidose og diabetisk prekoma. Moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/min). Akutte tilstander som kan påvirke nyrefunksjonen, f.eks. dehydrering, alvorlige infeksjoner, sjokk og intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler. Akutt eller kronisk lidelse som kan medføre vevshypoksi, f.eks. hjerte- eller respirasjonssvikt, nylig myokardinfarkt og sjokk. Nedsatt leverfunksjon. Akutt alkoholforgiftning eller alkoholisme. Amming.

Forsiktighetsregler / interaksjoner: Janumet skal ikke gis til pasienter med type 1-diabetes og må ikke brukes ved behandling av diabetes ketoacidose. Etter markedsføring har akutt pankreatitt blitt spontant rapportert som bivirkning. Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig komplikasjon, og kan oppstå på grunn av akkumulering av metformin. Risikoen for metforminrelatert laktacidose øker med graden av nedsatt nyrefunksjon, og derfor bør serumkreatininnivået fastsettes regelmessig. Pasienter som får Janumet i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller med insulin, kan ha økt risiko for hypoglykemi. Etter markedsføring er det rapportert om alvorlige overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter behandlet med sitagliptin. Ved mistanke om overfølsomhetsreaksjon må Janumet seponeres. Da Janumet inneholder metforminhydroklorid, bør behandlingen seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell, spinal eller epidural anestesi.

Bivirkninger: De vanligste rapporterte bivirkningene i kliniske studier var gastrointestinale (kvalme, flatulens, oppkast).

For alle punkter vises til fullstendig preparatomtale for utfyllende informasjon.

MSD

MSD (Norge) AS, Postboks 458 Brakerøya, 3002 Drammen, telefon 32207300, telefaks 32207310.

Copyright © 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskap av Merck & Co., Inc. All rights reserved. DIAB-1072374-0000 (FEB2013)

Organisering av diabetesomsorgen i Norge - behov for nytenkning?

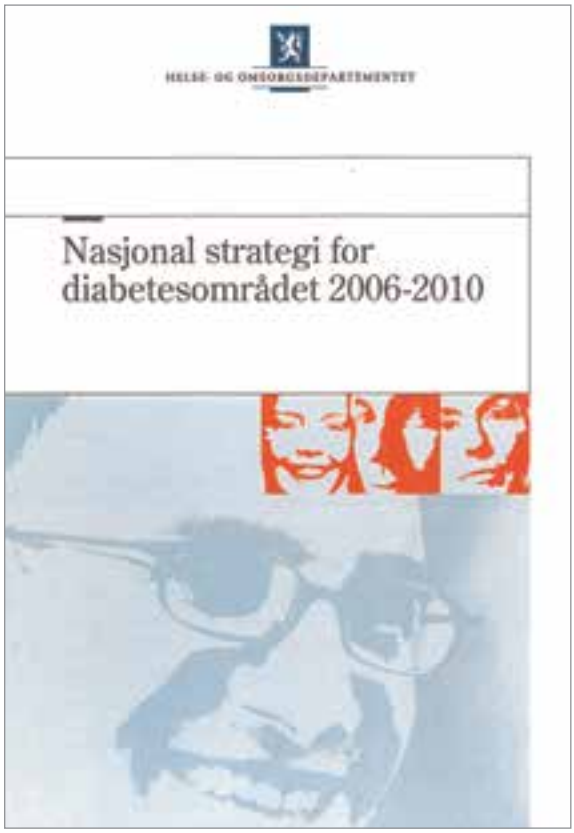
Nasjonal strategi for diabetesområdet er avsluttet. Samhandlingsreformen er i full gang. Bør spesialisthelsetjenesten legge om rutinene for opplæring og behandling av diabetes?

Tore Julsrud Berg, seksjonsoverlege, dr.med. Endokrinologisk avd. Oslo universitetssykehus, Aker. Tidligere strategidirektør for diabetes i Helsedirektoratet.

Tore Julsrud Berg

Hva er gjort de siste par årene?

Helse- og omsorgsdepartementet har lagde i 2006 en "Nasjonal strategi for diabetesområdet" i perioden 2006-12. De viktigste resultatene var at det ble laget "Nasjonale kliniske retningslinjer: Diabetes" (1), arbeid med å finne de med udiagnostisert diabetes ved bruk av risikotesten *www.diabetesrisiko.no* og innføring av HbA1c ≥ 6.5 % som et diagnostisk kriterium for diabetes. Som en av tretten Styringsparametre for RHF-ene er "Underekstremitetene amputa-sjoner på grunn av diabetes", innført. Diabetesforbundet får i år 5 mill. i støtte til sine motivasjonsgrupper, rådgivningstelefon "Diafonen", diabetesrisikotesten og arbeid med etniske minoriteter. Helsedirektoratet har etablert et "Nasjonalt fagråd for diabetes" som skal gi råd til helse-direktøren. Hver tredje kommune i Norge har nå frisklivssentraler. Pasienter med risiko for - eller etablert diabetes som trenger livsstilsintervensjon - kan henvises fra fastlege og spesialist til disse. Har denne innsatsen hatt noen effekt? Kvalitetesindikatordata mangler. Dette er vi nå i ferd med å få via NOKLUS-diabetes EPJ og "Norsk Diabetesregister for voksne". Omsorgen er etter mitt syn betydelig bedret som en følge av ildsjeler på grunnplanet; dvs. fastleger og leger og sykepleiere i diabetesteamene rundt om på norske sykehus og Diabetesforbundet. Det virker som om nasjonale kliniske retningslinjer for diabetes har hatt stor gjennomslagskraft.



Bør vi tenke nytt ifm. organiseringen av diabetes omsorgen?

Tja, kanskje behovet er større for å kvalitetssikre omsorgen innenfor den organiseringen vi har i dag, og på et nivå som det er enighet om, enn å finne opp kruttet på nytt? Jeg vil i hovedsak se videre på behov for nytenking og forslag til dette ved etablert diabetes med vekt på spesialisthelsetjenesten:

Inneliggende i sykehus

Ca. 15 % av inneliggende pasienter har diabetes som bidiagnose, totalt 55 000 innleggelser i 2009. I Danmark ble supplerende insulin ikke gitt på tross av klar indikasjon i 37 % av tilfellene (2). I Storbritannia var liggetiden tre dager lengre hos pasienter med diabetes. 20 % hadde blodglukose > 11 mmol/l mer enn halvparten av oppholdet og 5 % < 4 mmol/l 25 % av oppholdet (3). Inneliggende pasienter med diabetes har ofte et svært dynamisk insulinbehov pga infeksjon, nyresvikt, steroidbehandling eller endret ernæring. *Forslag:* Organisert tilsynsvirksomhet av diabetessykepleiere og lege må prioriteres og struktureres bedre. Det må foreligge prosedyrer for ketoacidose og blodsukkersenkende behandling på alle sykehus.

Poliklinisk behandling

Etter mitt syn er det viktig å sikre at hovedansvaret for behandling av type 1 diabetes forblir i spesialisthelsetjenesten. Hos en fastlege med 1500 listepasienter vil bare ca. syv ha type 1 diabetes. Dette er kanskje for få til å inneha den erfaring som er nødvendig for å være en god insulinteknisk rådgiver for pasienten. Av de 97 000 diabeteskonsultasjonene i 2009 var 58 % pasienter med type 1 diabetes (4)). Dette volumet bør ikke reduseres. Poliklinisk spesialistbehandling er etter mitt syn i det store perspektivet billig og ikke minst effektivt. Pasienter med type 2 diabetes på diabetespoliklinikkene har ofte høy HbA1c, alvorlige senkomplikasjoner og/eller multimorbiditet. Disse må få rask og effektiv utredning og behandling. Mange kan deretter overføres til fastlegen igjen. Insulinpumper brukes nå av ca. 5 800 pasienter. Pumper og kontinuerlig vevsglukosemålere krever mye opplæring og teknisk kunnskap som personell på diabetespoliklinikkene innehar. *Forslag:* Døgnbemannet telefonrådgivning av diabetessykepleier for pasienter med diabetes i hvert RHF. Poliklinikker for ungdom i samarbeid med barneavdelinger bør etableres.

Nye medier er empowerment: Ved Diabetespoliklinikken på OUS, Aker innfører vi nå "Min journal" hvor pasientene på internett kan be om råd, avbestille timer, før en poliklinisk time fylle inn et konsultasjonsark med hvilke medisiner de bruker og viktigst; skrive inn hvilke tema de ønsker å ta opp og hvor fornøyde de er med diabetesbehandlingen sin akkurat nå. *Forslag:* Tilgangen til diabetespoliklinikkene må økes og forenkles særlig via IKT.

Samhandling mellom primær- og spesialisthelsetjenesten

Jeg mottar for ofte rapporter fra kollegaer om forsinket innleggelse av pasienter med type 1 diabetes med hyperglykemi og ketoacidose, eller enda verre: at disse blir sendt hjem fra akuttmedisinske mottak med beskjed om å sette mer hurtigvirkende insulin. Andre eksempler som pasienter med sepsis, gastroparese og blodsukkersvingninger som meldes utskrivningsklare første virkedag etter helg, viser vulgærutgaven av samhandling (jfr Samhandlingsreformen).

Jeg mener at det bør lages lokale nettverk ledet av lokale diabetesteam på sykehus bestående av kommunale diabetessykepleiere, fastleger og brukerrepresentanter. Indremedisinere/endokrinologer må i enda større grad engasjeres i opplæring av helsepersonell i kommunene. Diabetesbehandling endrer seg raskt. Polyfarmasien er omfattende og de nyeste blodsukkersenkende medikamentene sprer seg raskere i primær- enn spesialisthelsetjenesten, godt markedsført at farmasøytisk industri. Det er et stort behov for oppdaterte spesialister som kan veilede primærhelsetjenesten. *Forslag:* Ingen vekst i lege-pasient-konsultasjoner i sykehus, men flere telefonhenvendelser og undervisningsmøter med helsepersonell i kommunene. Diabetesteamene må bevares og styrkes slik som i Helse-Nord. En god elektronisk diabetesjournal, NOKLUS diabetes, er i ferd med å bli innført i sykehusene, men må brukes mer av fastleger. Det bør være regionale diabetesteam i hver helseregion som har kompetanse når det gjelder hvordan diabetesomsorgen bør drives faglig og administrativt. Disse må ha ansvaret for at faglige retningslinjer gjennomføres, utarbeide opplæringsmateriell og stå for opplæring av helsepersonell i kommunene. Kanskje kan diabetespoliklinikkene mange steder sentraliseres for å øke kvaliteten og effektiviteten.

Fastleger og diabetessykepleiere i kommunene

Det må utvikles IKT med rask kommunikasjon med diabetesspesialister, EPJ med innebygde, oppdaterte faglig diabetesretningslinjer er viktige stikkord. Ved Høyskolen i Bergen og Høyskolen i Nordland utdannes det diabetessykepleiere, og enkelte kommuner har ansatt diabetessykepleiere (i hvert fall i deltidsstillinger). Disse gjør en kjempefin innsats med blant annet opplæring i insulininjeksjon, blodsukkermåling og veiledning av medarbeidere på sykehjem. *Forslag:* Det innføres takster for diabeteskonsultasjoner av sykepleiere og kliniske ernæringsfysiologer i kommunene.

Brukermedvirkning og opplæring

Vi må i større grad enn i dag støtte opp under den enkeltes mestring av sykdommen ("empowerment"). IKT-utvikling vil kunne gi mer tid til "den gode samtalen" i isteden for å innhente prosessdata som medikamentbruk, prøvesvar etc. Samarbeid med Diabetesforbundet om lokal gruppeopplæring og -behandling bør stimuleres. Brukerråd på diabetespoliklinikker kan være nyttige innovasjonsarenaer. Grunnopplæring og ikke minst reopplæring, motivasjon og kurs med tema som hypoglykemi, senkomplikasjoner, insulinpumper, samt kurs for pårørende og spesielle grupper er viktig. *Forslag:* Kurs i egenmestring må arrangeres kontinuerlig, til faste tider. Pasientene må kunne melde seg på kurs via internett.

Høyrisikofokus

De som driver spesialistomsorgen bør først og fremst rette fokus mot de som har etablerte senkomplikasjoner og høyest risiko for å utvikle vaskulære senkomplikasjoner (hypertensjon, hyperlipidemi og høy HbA1c). *Forslag:* Bør det etableres egne tiltak for folk med HbA1c > 9 i mer enn et år? Bør alle som laserbehandles for proliferativ retinopati få et eget tilbud? Kan vi tilrettelegge bedre for endring i helseatferd?

Sosioøkonomisk klasse

Omsorgen bør kanskje gå hjem – til den som har diabetes; pasienten. Vi må finne ut hvordan det står til der hjemme. Hvorfor tar ikke folk med diabetes medikamentene sine? Hva hindrer dem i å gå ned i vekt og være fysisk aktive? Betyr familie og venner noe? Sosioøkonomisk klasse? Utdanningsnivå og økonomisk status predikerer dødelighet blant diabetespasienter i USA (5). Blant pasienter med type 1 diabetes er høy utdanning assosiert med lavere mortalitet mediert av bedre kontroll av blodsukker, lipider og blodtrykk (6). *Forslag:* Opplæring, behandling og empowerment må organiseres etter pasientenes sosioøkonomiske klasse og etnisk bakgrunn.

Behov for forskning

Nytenkning kommer ofte som et resultat av forskning. I 2009 brukte Regionale helseforetak 2.3 milliarder kroner på forskning (7). Det er et stort behov for forskning på organisering og effekt av denne i primærhelsetjenesten og ikke minst i omsorgssektoren. *Forslag:* Kommunesektoren må bidra til forskning på lik linje med RHFene ●

Referanser

1. IS 1624 Nasjonale kliniske retningslinjer. Diabetes, forebygging, diagnostikk og behandling) *www.helsebiblioteket.no/Retningslinjer/diabetes*
2. Hellkvist F, Budde L, Feldt-Rasmussen et al. Glycaemic control in diabetic patients during hospital admission is not optimal. Dan Med Bull. 2011 Aug;58(8):A4306.
3. Rayman G, Kilvert A. The crisis in diabetes care in England. BMJ. 2012 15;345:e5446.
4. Norsk Pasientregister
5. Saydah SH, Imperatore G, Beckles GL. Socioeconomic status and mortality: contribution of health care access and psychological distress among U.S. adults with diagnosed diabetes. Diabetes Care. 2013 Jan;36(1):49-55.
6. Secrest AM, Costacou T, Gutelius B et al. Associations between socioeconomic status and major complications in type 1 diabetes: the Pittsburgh epidemiology of diabetes complication (EDC) Study. Ann Epidemiol. 2011;21:374-81
7. NIFU og NFR: Indikatorrapporten 2011

Rettelse

I Indremedisneren nr. 1, 2013 snek det seg inn en trykkfeil i artikkelen:
Diabetiesk ketoacidose
Under avsnittet "Prøver ved innkomst" skal effektiv osmolalitet være: 2(Na + K) + urea + glucose

Tore Julsrud Berg

Utredning av fremtidig spesialitetsstruktur i indremedisin

Hanne Thürmer, leder Norsk Indremedisinsk forening, Per Mathisen, leder Spesialiteskomitéen i indremedisin.

Hanne Thürmer

Endringer i spesialitetsstruktur kan få konsekvenser både for sykehusstruktur, spesialiseringen av leger og behandling av pasienter. Det er særlig viktig å legge til rette for helhetlig behandling av den enkelte pasient og at det kan tilbys helhetlige helsetjenester i en desentralisert sykehusstruktur. Dette kan oppnås ved å tenke nytt rundt hvordan en ivaretar helhet gjennom teamarbeid, robuste fagmiljøer og ved å stille krav om enkelte generalistferdigheter i alle spesialiteter, nye som gamle.

Fagutviklingen er den viktigste faktoren som påvirker spesialitetsstrukturen. Fremtidens spesialitetsstruktur må kunne ta opp i seg den raske faglige og teknologiske utviklingen faget vårt opplever. Den enkelte spesialist må etter endt spesialisering ha kompetanse og ferdigheter på høyt internasjonalt nivå. Økende kunnskapsmengde fører i mange spesialiteter til økt spissing av kompetansen til den enkelte spesialist. Skal en kunne tilby spisset kompetanse av internasjonal kvalitet, blir det vanskelig for den enkelte spesialist samtidig å beholde faglig bredde.

Pasientrollen er i endring. Legene møter nå en mer opplyst og mer deltagende pasient. Fra andre land vet vi at pasientene nå ønsker å benytte kvalitetsindikatorer til å fatte beslutninger om hvem som skal behandle dem og hvor de skal behandles.

Helhet i pasientbehandlingen innebærer både at den enkelte pasient skal bli helhetlig ivaretatt og også hvordan ulike institusjoner kan ivareta et helhetlig helsetilbud. Med den faglige spissingen følger en bekymring for ivaretagelse av helheten i den medisinske behandlingen av pasienten.

Fagmiljøene i de kirurgiske grenspesialitetene og innen kardiologi har påpekt at mye tid går med til å vente på og samle prosedyrer og ferdigheter innen de generelle delene av faget som en senere ikke nyttiggjør seg som grenspesialist, og at denne tiden heller burde brukes på perfeksjonering innen egen grenspesialitet.

En lege som kun virker innenfor en grenspesialitet vil etter hvert miste sin generelle kompetanse. En spesialitetsstruktur med fokus på grenspesialiteter hvor det forutsettes at den enkelte grenspesialist har beholdt sin generelle kompetanse kan da gi en falsk trygghet for pasientene.

Innen det indremedisinske fagmiljøet er det særlig fra kardiologisk hold lagt frem argumenter for en endring fra grenspesialitet til egen hovedspesialitet. Pasienter med hjertesykdom utgjør en betydelig andel av pasientene som til enhver tid er innlagt på sykehus, og det kardiologiske fagmiljøet hevder at økt spesialisering i kardiologi vil kunne bidra til å bedre behandlingstilbudet til denne pasientgruppen. For det andre ønsker det kardiologiske fagmiljøet å harmonisere spesialitetsstrukturen med det internasjonale fagmiljøet. De hevder at det vil gi økt mulighet for faglig oppdatering og deltakelse i internasjonale utdanningsprogrammer. For det tredje pekes det på at den teknologiske utviklingen har bidratt til veletablerte fagområder innen kardiologi som på sikt bør inn i en formell grenspesialitet.

Ingen av de øvrige indremedisinske grenspesialitetene har arbeidet for en overgang til hovedspesialitet. Et flertall peker på det økende behovet for generell kompetanse for å kunne ivareta en pasientpopulasjon med økende gjennomsnittsalder og høyere forekomst av kompleks symptomatologi og multisykdom. Det blir understreket at de indremedisinske grenspesialitetene er sterkt knyttet til hverandre, idet kompetanse fra ulike fagfelt er nødvendig for å utøve egen grenspesialitet. Dette ansees i større grad å være tilfelle for indremedisinske enn for kirurgiske fag. I tillegg vil det være nødvendig å opprettholde indremedisinsk beredskap i en desentralisert sykehusstruktur hvor generell kompetanse er avgjørende. Også for å oppnå intensjonen i samhandlings-reformen vil det være viktig å ivareta breddekompetanse hos den enkelte spesialist.

Prosjektgruppen som har utredet fremtidig spesialitetsstruktur har foreslått at grenspesialitetene i indremedisin inntil videre blir videreført. Det åpnes imidlertid for at det også iverksettes videre utredning med henblikk på om en eventuell senere overgang fra grenspesialiteter til egne hovedspesialiteter vil være formålstjenlig.

Prosjektgruppen foreslår videre at det etableres en mer strukturert spesialisering med tre års felles faglig basistjeneste for å gi en bred innføring i indremedisin, etterfulgt av tre års tjeneste i grenspesialitet og seks måneders valgfri tjeneste innen de indremedisinske grenspesialiteter.

Saken om fremtidig spesialitetsstruktur skal behandles ved Landsstyremøtet i Dnlf 4.-6. juni. Som ledd i forberedelse av saken er det lagt opp til bred høring i de respektive fagmiljøer. Helsedirektoratet vil også gjennomføre en intern høring før det avgis innstilling til Helse- og omsorgsdepartementet 1. juni ●

Innlegget er tidligere publisert i Overlegen 2-2013 og trykkes med tillatelse.

Forslag til radikale endringer

Helsedirektoratet sin nye modell for spesialitetsstrukturen vil påvirke LIS i indremedisin sitt utdanningsløp.

Erik Olsen, Leder, Norske Yngre Indremedisinere.

NYI har sett en en sakte men sikker økning av antall medlemmer, og omtrent 2/3 av alle LIS i indremedisin er nå medlemmer i NYI. Utviklingen har vært riktig. Kampen om ressursene i helsevesenet er tøff, og den eneste muligheten til å påvirke, er som gruppe. En ny spesialitetsstruktur, jobbglidning og økende spesialisering med flere prosedyrer, er bare noen av faktorene som gjør at LIS må følge nøye med på hvordan vi prioriteres.

Innkomstjournaler og epikriser utgjør nå en alt for stor del av det som skal være en utdanning til å bli spesialist. Vi tilbringer en anseelig del av vår arbeidstid i akuttmottak, og vi jobber lynraskt, med økende arbeidsmengde på hver enkelt lege. Helsetilsynet sin gjennomgang i 2007 av somatiske akuttmottak førte til beskrivelsen «risikoområde». Etter dette ble mange kjent med METTS-A Triage-system. Det siste året har også TV2 kommentert påstander om dårlig legedekningen ved norske akuttmottak, som blir avvist av Helse- og omsorgsdepartementet. De fleste LIS med erfaring i fra dagens akuttmottak, vil kanskje likevel hevde at det altfor ofte er for lite leger i akuttmottakene. Uavhengig både TV2, Helsetilsynet og HOD sin dokumentasjon. Dette burde de med ansvar for akuttmottakene lytte til.

I Norge utdannes det mange svært dyktige spesialister, men målet må være å utdanne så mange gode spesialister som mulig. Det vil vi trenge for å møte de utfordringene som venter oss. En diffus legerolle uten fokus på det faglige, tapper oss for kvalitet, og pasientene for optimal behandling. Vi må være forberedt på at vi bare ser begynnelsen på trenden hvor ledelsen i økende grad styrer etter budsjett og markedsøkonomi. Det blir derfor viktig å unngå at LIS blir en mindre attraktiv gruppe å utdanne til forskjellige arbeidsoppgaver, fordi andre faggrupper kan gjøre mye av jobben vår billigere enn oss. Det kan blant annet lønne seg for LIS å være aktiv, og direkte representert, i prosesser med jobbglidning.

YLF og Johan Torgersen skriver i forrige Forum (magasin for yngre legers forening) om forslaget til pliktig medlemskap i fagmedisinske foreninger for leger i spesialisering. Forslaget er vedtatt av YLF sitt landsråd, og oversendt Legeforeningen til Landsstyremøtet i Alta i juni 2013. Dersom forslaget blir vedtatt, kan det bety at hver enkelt LIS i indremedisin som er medlem av Legeforeningen, også vil bli pliktig medlem av NYI,

Norske Yngre Indremedisinere vil i løpet av 2013 ha et helt nytt styre med representanter i fra de forskjellige landsdelene. Etter sommeren vil det bli valgt en ny leder for NYI. Det nye styret er i hovedsak på plass allerede. NYI vil fortsette å sende deltagere til European school of Internal medicine, og styret vil drive videre vår sterke posisjon i Young internists of Europe. De vil fortsette NYI sitt engasjement for indremedisin, tilpasset de endringene vi foreløpig bare ser konturene av, og fortsatt jobbe for å påvirke indremedisin sin fremtid

Indremedisineren på nett!

Indemedisineren har nå fire års fartstid som papirutgave. Bladet har hatt en fin utvikling med fagartikler, foreningsnytt og temanummere. Indremedisineren fortsetter som før med fire utgaver. Nytt av året er egen nettside som et supplement til papirutgaven!

www.indremedisineren.no

Alle fagartikler fra nr. 1 2009 er samlet på nettsiden. De er lagt under aktuelle fagområder og utgave. Disse kan enkelt nås via meny eller søk.

Alle utgaver ligger også inne som PDF-filer. Lagre filene, les offline eller skriv ut.

Artiklene i Indremedisineren får nå betydelig lenger levetid, blir mer tilgjengelig og kan dermed lettere benyttes til læring og faglig utvikling.

Via knappene for nyheter og kurs/møter kommer du enkelt videre til Nif sine hjemmesider med oppdatert informasjon.

Avslutningsseminar for professor dr. med. Finn Wisløff

Finn Wisløff har en lang karriere innen indremedisin og hematologi. Han disputerte for den medisinske doktorgrad i 1975 med avhandlingen "Studies on Human Lymphocyte Cytotoxicity in vitro" og ble professor ved Universitetet i Oslo i 1993.

Eva Marie Jacobsen, Oslo universitetssykehus 23. april 2013

Eva Marie Jacobsen

Finn Wisløff var i mange år avdelingsoverlege ved hematologisk avdeling, Ullevål universitetssykehus og fungerte i perioden 2007 t.o.m. 2010 som dekan ved det medisinske fakultet, UiO. Han satt også i styret for Helse Sør-Øst i perioden 2007-2012.

Hans forskning har i hovedsak vært innen områdene immunologi, antifosfolipid antistoff, myelomatose og livskvalitet. Seminaret var fokusert rundt disse kjerneområdene i Wisløffs forskning.

Professor dr. med. Sigbjørn Fossum innledet om "NK-celler og betydningen av å skjønne betydningen av hva man finner når man forsker", som henspilte på arbeidet som lå til grunn for Finn Wisløffs doktorgrad i 1975. Stig Frøland, Finn Wisløff og Terje Michaelsen publiserte flere artikler om en gruppe lymfocytter som verken var T- eller B-lymfocytter. Disse cellene hadde receptorer som bandt seg til Fc-regionen av antistoff bundet til overflaten av infiserte celler. De viste at denne bindingen fører til aktivering av lymfocytten, som så dreper den infiserte cellen. Disse cellene som ikke er avhengige av antigenstimulering, fikk etterhvert navnet "natural killer cells".

Overlege dr.med. Eva-Marie Jacobsen holdt et innlegg om "Antifosfolipid antistoff – vet vi egentlig hva det er?" Pasienter med antifosfolipid syndrom har økt risiko for både venøs og arteriell trombose og økt forekomst av visse svangerskapskomplikasjoner. Antifosfolipid antistoff er ikke rettet mot fosfolipid som navnet skulle tilsi, men mot det fosfolipidbindende plasmaproteinet ß2-glycoprotein 1 (ß2-gp1). Antifosfolipid antistoff er rettet mot domene 1 i ß2-gp1 molekylet. Ved binding til fosfolipid i cellemembranen skjer en konformasjonsendring som gjør epitopen tilgjengelig for antistoff. Deretter aktiveres cellen og blir mer prokoagulant og proinflammatorisk.

Professor dr.med. Jan Westin ved Sahlgrenska universitetssjukhuset fortalte om 25 år med nordisk samarbeid i forskning på myelomatose. «Nordic Myeloma Study Group», NMSG, ble startet i 1987 som det første nordiske samarbeidsprosjektet i hematologi. Grunnleggerne var Jan Westin fra Sverige, Erik Hippe fra Danmark og Finn Wisløff. Målsetningen var å få i stand fellesnordiske fase III-studier på myelomatose og utarbeide felles retningslinjer for diagnostikk og behandling. En rekke studier er gjennomført og publisert gjennom årene, etterhvert også med livskvalitet og «cost-utility» som viktige mål.

Dr.med. Ann Kristin Kvam tok for seg betydningen av livskvalitetsstudier for valg av behandling. Helserelatert livskvalitet evalueres av pasienten selv, som oftest ved hjelp av spørreskjemaer som omfatter fysiske, psykiske og sosiale dimensjoner. De siste tiårene har livskvalitet blitt et akseptert mål både nasjonalt og internasjonalt. Et eksempel hvor livskvalitetsdata har fått betydning for behandling, er en studie publisert av Wisløff et al i 1996 om bruk av interferon i tillegg til cytostatika ved myelomatose. Interferon viste moderat klinisk effekt, men på bekostning av en redusert livskvalitet. Interferon brukes nå ikke i standardbehandlingen av myelomatose.

Professor dr.philos. Arnstein Finset fortsatte med et innlegg om hvordan vi kan snakke om livskvalitet i konsultasjonen. Han gjennomgikk sju grep for å bedre kommunikasjonen rundt

livskvalitet, bl.a. å vise interesse for pasienten som person og hans ressurser og mestringsevne, spørre om pasientens tanker, og å gi en direkte empatisk respons på bekymringer. Gi informasjon som er tilpasset den enkelte pasient og involver pasienten i beslutninger om behandling.

Til slutt diskuterte Finn Wisløff hva "evidens" (latin: det "synlige") i klinisk medisin egentlig er. Personlig erfaring og enighet i fagmiljøet er viktig, men han nevnte eksempler på at begge kan bære helt galt avsted. Forutsetninger og feilkilder ved observasjonsstudier og randomiserte kliniske studier ble analysert. Til tross for et mangfold av synder og svakheter, har randomiserte kliniske studier etterhvert blitt et finslipt instrument som kan gi gode estimater for gjennomsnittseffekt på definerte pasientgrupper, med mindre og mindre mulighet for ærgjerrige leger og profitthungrige firmaer til å påvirke resultatene. Wisløff har sammen med Sigbjørn Fossum diskutert dette og mye annet i boken "Forskning viser at....." som nylig er utgitt på Gyldendal Akademisk

American College of Physicians – San Francisco 11-13 april 2013

American College of Physicians er en stor kongress for indremedisinere, akuttmedisinere og leger generelt. I år var det over 8000 registrerte deltakere i en enorm kongressmaskin i sentrum av San Francisco, bredden i indremedisin som fag og kollegium var godt representert.

Hanne Thürmer

Programmet var variert, klinisk rettet med profesjonell organisering. En "app" på smarttelefonen sørget for oppdatert kalender, riktig møterom og all nødvendig informasjon. Jeg kunne selv legge inn det jeg var interessert i, og vips var møteplanen klar! Alle forelesninger hadde evaluerings-skjema, og lyd, lys, power-pointer og alt teknisk fungerte på alle seansene jeg fikk med meg. Men så store arrangement krever hard prioritering for å få med seg sine "favoritter".

En spennende mulighet alle dager var å delta på "clinical skills sessions" i et eget område. Her kunne man lære å legge venfloner, sy sår, måle ankel-arm indeks, bruke ultralyd for å legge sentralvenøse katetre, enkel ultralyddiagnostikk etc. Simulering, dokker, frivillige og deltakere selv ble brukt i opplæring. Tyding av røntgenbilder, laboratoriesvar og valg av supplerende undersøkelser i gitte situasjoner kunne gjennomføres ved å gå gjennom en løype med elektroniske valgmuligheter underveis. Dette var skikkelig artig, hvis man ikke tar seg selv alt for høytidelig.

Det var også et stort utvalg av faglige presentasjoner, både stort anlagte foredrag og kortere kasuistikk-baserte problemer. En populær plenumsseanse hver dag var såkalte Clinical pearls – hvor en dyktig kliniker i løpet av 5-10 minutter la fram en kasuistikk og innhentet svar fra publikum underveis med mentometerknapper, 6-10 kasuistikker per sesjon. Tema var ofte innenfor det kontroversielle eller uavklarte, som for eksempel glutenfri diett som et generelt helseråd, østrogenpreparater med individuell tilpasning, ernæring av intensivpasienter, utredning og oppfølging av premaligne/lavmaligne tilstander, utredning av smerter etc. Formatet gjorde diskusjon i salen vanskelig, men det var livlig diskusjon i vandrehallene etterpå.

Hanne Thürmer sammen med Cecil Rorabeck, president i Royal college of Surgeons and Physicians, Canada.

Chair Board of regents, Phyllis Guze (t.v) ledet convocation ceremony. Virginia Hood var ACP president 2011-2012. Begge aktive deltakere i international forum under ACP.

Hanne Thürmer

Som "visiting president" fra en nasjonal indremedisinsk forening fikk jeg også delta på den store Convocation ceremony. Her ble nye fellows inkludert i felleskapet, med flotte lange kapper, hatter med dusk, og stor seremoni. Siden norsk indremedisin så langt ikke har fått laget slike kapper, måtte jeg låne utstyr av arrangøren. Men når jeg så hva andre land har av rober, hatter, dusker, ordførerkjeder og medaljer fikk jeg noen nye tanker fram mot 100-års jubileet for NIF i 2015.

Norsk sjenanse har utviklingsmuligheter her! Selv om assosiasjonen til de store banketter ved skoleavslutning i Harry Potter-filmene var nærliggende, var seansen både høytidelig og stilig. Det å gjøre stas på nye fellows, beære viktige besøk, sette pris på avtroppende tillitsvalgte og markere foreningens viktighet bidrar til felleskapsfølelse og engasjement.

Gratulasjoner til vår president emeritus Knut Lundin som nybakt ekte fellow i ACP! Jeg ble i denne omgang honorary fellow, og kan heretter titulere meg med FACP (hon) der det måtte passe. ACP som faglig arena for indremedisinere med breddeinteresse anbefales, her var det stoff innen alle deler og grener av indremedisin! Neste år er ACP i Orlando, Florida 10-12 april 2014

Welcome to Prague!

12th European Congress of Internal Medicine

(European Federation of Internal Medicine EFIM)

2–5 October, 2013 | Prague, Czech Republic

www.efim2013.org

1st Announcement

Ferinject 50 mg jern/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. **Kvalitativ og kvantitativ sammensetning:** en ml oppløsning inneholder 50 mg jern som jern(III) karboksymaltose. En ml oppløsning inneholder opp til 5,5 mg (0,24 mmol) natrium, se Advarsler og forsiktighetsregler. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se Fortegnelse over hjelpestoffer. **Indikasjoner:** Ferinject er indisert ved behandling av jernmangel når orale jernpreparater er uten virkning eller ikke kan brukes. Diagnosen må baseres på laboratorieprøver. **Dosering og administrasjonsmåte:** den kumulative dosen for jernmetning ved bruk av Ferinject bestemmes på bakgrunn av pasientens kroppsvekt og hemoglobinnivå, og må ikke overskrides. Følgende doser skal brukes: kroppsvekt 35–70 kg, Hb < 10 g/dl: 1500 mg, Hb ≥ 10 g/dl: 1000 mg. Kroppsvekt ≥70 kg, Hb < 10 g/dl: 2000 mg, Hb ≥ 10 g/dl: 1500 mg. Merk: en kumulativ jerndose på 500 mg må ikke overskrides for pasienter med en kroppsvekt < 35 kg. For overvektige pasienter skal et normalt forhold mellom kroppsvekt/blodvolum antas ved bestemmelse av jernbehovet. For pasienter med en Hb-verdi ≥ 14 g/dl skal det gis en intial dose på 500 mg jern og jernparametre kontrolleres før gjentatt dosering. Etter jernmetning bør det foretas regelmessige vurderinger for å kontrollere at jernnivåene korrigeres og opprettholdes. *Maksimalt tolerert engangsdose*: en engangsdose av Ferinject bør ikke overskride 1000 mg jern (20 ml) per dag. Administrer ikke 1000 mg jern (20 ml) oftere enn en gang i uken. *Intravenøs injeksjon:* opptil 1000 mg jern Ferinject (opp til maksimalt 15 mg/kg kroppsvekt) kan administreres via intravenøs injeksjon av ufortynnet oppløsning. For doser større enn 200 mg og opp til 500 mg jern skal Ferinject administreres med en hastighet på 100 mg/min. For doser større enn 500 mg og opp til 1000 mg jern skal Ferinject administreres i løpet av 15 minutter. *Intravenøst drypp (infusjon):* Ferinject kan administreres via intravenøs infusjon opp til en maksimal engangsdose på 1000 mg jern (opp til maksimalt 20 mg/kg kroppsvekt). *Administrasjonsmåte:* Ferinject skal kun administreres intravenøst: ved bolusinjeksjon eller ufortynnet under en hemodialysesekvens gjennom dialysatoren eller ved drypp (infusjon). I tilfeller med infusjon må Ferinject kun fortynnes i steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning som følger:

Ferinject	Jern	Maksimal mengde steril 9 mg/ml natrium-kloridoppløsning	Minimum administrasjonstid
2 til 4 ml	100 til 200 mg	50 ml	-
≥4 til 10 ml	≥200 til 500 mg	100 ml	6 minutter
≥10 til 20 ml	≥500 til 1000 mg	250 ml	15 minutter

Merk: av stabilitetsårsaker er fortynninger under 2 mg jern/ml ikke tillatt. Ferinject må ikke administreres subkutant eller intramuskulært. Hemodialyseavhengig kronisk nyresykdom En enkel maksimal daglig injeksjonsdose bør ikke overstige 200 mg hos hemodialyseavhengige pasienter med kronisk nyresykdom (se også Advarsler og forsiktighetsregler). Pediatrisk populasjon Bruk av Ferinject har ikke vært studert hos barn og anbefales derfor ikke til barn under 14 år. **Kontraindikasjoner:** bruken av Ferinject er kontraindisert ved tilfeller av: • kjent overfølsomhet overfor Ferinject eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene, • anemi som ikke er knyttet til jernmangel, f.eks. annen mikrocytisk anemi, • tegn på jernoverskudd eller forstyrrelser i utnyttelsen av jern. **Advarsler og forsiktighetsregler:** parenteralt administrerte jernpreparater kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktoide reaksjoner som kan være potensielt dødelige (se Bivirkninger). Derfor må utstyr for hjerte-lungeredning være tilgjengelig. Dersom det forekommer allergiske reaksjoner eller tegn til intoleranse, skal behandlingen avbrytes umiddelbart. Hos pasienter med funksjonsforstyrrelse i leveren skal parenteralt jern kun administreres etter en grundig vurdering av nytte og risiko. Parenteral jernadministrering skal unngås hos pasienter med hepatisk funksjonsforstyrrelse der jernoverskudd er en utløsende faktor, spesielt ved Porphyria Cutanea Tarda (PCT). Grundig overvåkning av jernstatus anbefales for å unngå jernoverskudd. Sikkerhetsdata er ikke tilgjengelig for hemodialyseavhengige kroniske nyrepasienter som får enkeltdoser på mer enn 200 mg jern. Parenteralt jern må brukes med forsiktighet ved akutt eller kronisk infeksjon, astma, eksem eller atopiske allergier. Det anbefales at administreringen av Ferinject avbrytes hos pasienter med pågående bakteriemi. Hos pasienter med kronisk infeksjon må det foretas en nytte-risikovurdering, der undertrykking av erytropoiese tas i betraktning. Det skal utvises forsiktighet for å unngå paravenøs lekkasje ved administrering av Ferinject. Paravenøs lekkasje av Ferinject på injeksjonsstedet kan føre til brun misfarging og hudirritasjon. Ved paravenøs lekkasje må administreringen av Ferinject avbrytes øyeblikkelig. En ml med ufortynnet Ferinject inneholder opp til 5,5 mg (0,24 mmol) natrium. Dette må tas i betraktning for pasienter på saltfattig diett. En ml med ufortynnet Ferinject inneholder maksimalt 75 µg aluminium. Dette bør tas hensyn til ved behandling av pasienter som gjennomgår dialyse. Bruken av Ferinject har ikke blitt studert hos barn. Administrer ikke 20 ml (1000 mg jern) som injeksjon eller infusjon mer enn én gang i uken. **Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:** som med alle former for parenterale jernpreparater, reduseres opptaket av oralt jern når disse gis samtidig. Derfor bør oral jernbehandling, om nødvendig, ikke startes før minst 5 dager etter siste injeksjon av Ferinject. **Fertilitet, graviditet og amming.** *Graviditet:* det finnes ingen kliniske data for bruk av Ferinject blant gravide kvinner. En grundig nytte-risikovurdering kreves før bruk under graviditet, og Ferinject bør ikke bli brukt i løpet av graviditet hvis ikke helt nødvendig. Data fra dyr foreslår at jernet fra Ferinject kan trenge gjennom morkaken, og at bruken av preparatet under graviditet kan ha innvirkning på skjelettutviklingen av fosteret. Jernmangel som oppstår i løpet av det første trimesteret av graviditeten kan i mange tilfeller bli behandlet med oralt jern. Hvis fordelen fra Ferinjectbehandling blir ansett som å veie opp for potensiell risiko for fosteret blir behandlingen anbefalt til det andre og tredje trimesteret. *Amming*: kliniske studier viser at overføringen av jern fra Ferinject til morsmelk var uvesentlig (≤ 1 %). Med grunnlag i begrenset informasjon fra ammende kvinner er det usannsynlig at Ferinject utgjør en risiko for det diende barnet. *Fertilitet*: det er ingen data for virkningen til Ferinject på menneskelig fertilitet. Fertilitet var uberørt som følge av behandling med Ferinject i dyrestudier. **Bivirkninger:** de vanligste rapporterte bivirkningene er hodepine, som forekommer hos 3,3 % av pasientene. *Sjeldne (≥ 1/10000, < 1/1000):* sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: dyspné. *Mindre vanlige (≥ 1/1000, < 1/100):* forstyrrelser i immunsystemet: overfølsomhet inklusive anafylaktoide reaksjoner. Nevrologiske sykdommer: parestesier. Karsykdommer: hypotoni, hypertoni, rødming. Gastrointestinale sykdommer: dysgeusi, oppkast, dyspepsi, flatulens. Hud- og underhudssykdommer: pruritus, urtikaria. Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: myalgi, ryggsmerter, artralgi. Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: pyreksi, fatigue, brystsmerter, frostanfall, sykdomsfølelse, perifert ødem. *Undersøkelser:* økt aspartat-aminotransferase, økt gammaglutamyltransferase, økt laktatdehydrogenase i blodet. *Vanlige (≥ 1/100, <1/10):* nevrologiske sykdommer: hodepine, svimmelhet. Gastrointestinale sykdommer: kvalme, magesmerter, forstoppelse, diaré. Hud- og underhudssykdommer: utslett. Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: reaksjoner på injeksjonsstedet. *Undersøkelser:* forbigående reduksjon av fosfor i blodet, forhøyet konsentrasjon av alanin aminotransferase. Det finnes ingen uønskede bivirkninger med ukjent frekvens. **Farmasøytiske opplysninger. Fortegnelse over hjelpestoffer:** natriumhydroksid (for pH-regulering), saltsyre (for pH-regulering), vann til injeksjonsvæsker. **Uforlikeligheter:** dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler bortsett fra de som er angitt under Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering. Kompatibiliteten med beholdere laget av annet enn polyetylen og glass er ikke kjent. **Holdbarhet:** Holdbarhet for produktet i uåpnet salgspakning: 3 år. Holdbarhet etter første åpning av beholderen: fra et mikrobiologisk synspunkt skal preparater for parenteral administrasjon brukes øyeblikkelig. Holdbarhet etter fortynning med steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning: fra et mikrobiologisk synspunkt skal preparater for parenteral administrasjon brukes øyeblikkelig etter fortynning med steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning. **Oppbevaringsbetingelser:** oppbevares i originalpakningen. Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. **Emballasje** (type og innhold): 2 ml oppløsning i et hetteglass (type I glass) med kork av bromobutylgummi og aluminiumshette i pakningsstørrelser på 1, 2 og 5 hetteglass. 10 ml oppløsning i et hetteglass (type I glass) med kork av bromobutylgummi og aluminiumshette i pakningsstørrelser på 1, 2 og 5 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført. **Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering:** inspiser hetteglassene visuelt for bunnfall og skade før bruk. Bruk bare hetteglass uten bunnfall, og med homogen oppløsning. Hvert hetteglass med Ferinject er kun ment for engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Ferinject skal kun fortynnes med steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning. Det må ikke brukes andre typer intravenøse fortynningsløsninger eller terapeutiske stoffer da dette kan føre til utfelling og/eller interaksjon. For fortynningsinstruksjoner, se Dosering og administrasjonsmåte. **Pris:** Ferinject er på LIS anbud til redusert pris. **Innehaver av markedsføringstillatelsen:** Vifor France SA. 7–13, Boulevard Paul-Emile Victor 92200 Neuilly-sur-Seine, Frankrike. Tlf. +33 (0)1 41 06 58 90. Faks +33 (0)1 41 06 58 99. **Markedsføringstillatelsesnummer** (numre): 09-7172. **Dato for første markedsføringstillatelse/siste fornyelse:** 26.10.2010. **Oppdateringsdato:** 15.03.2012. Se vidare www.felleskatalogen.no.

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

posten

DISTRIBUERT AV POSTEN NORGE

NORGE P.P. PORTO BETALT

FER/02/2013/002/NO RELEVANS.NET

Referanser: 1. Kulnigg S et al. Am J Gastroenterol. 2009; 104: 1460–7. **2.** Evstatiev et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Mar; 11(3): 269–77.

Vifor Pharma Nordiska AB • Torshamnsgatan 30A • SE-164 40 Kista • Sweden • Tlf: +46 (0)8–558 066 00