Indremedisineren

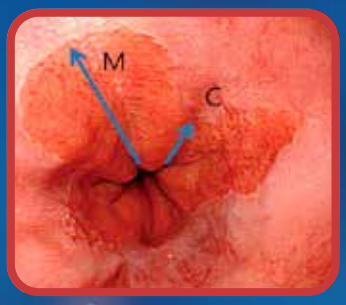
Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 1 • 2021

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

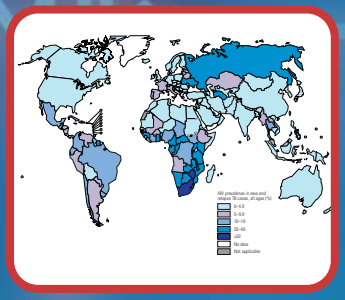
Sekundærforebygging etter hjerteinfarkt

s. 12

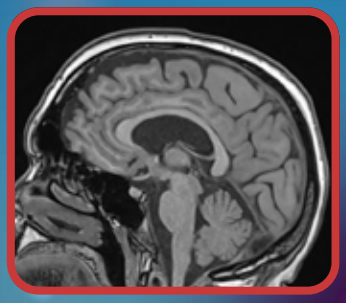
Betami-studien – betablokkere etter hjerteinfarkt?
s. 16



Barrets øsofagus
s. 22



Utredning og behandling av latent tuberkulose
s. 26



Kognitiv svikt og demens: Hvordan MR eller CT av hjernen kan være til nytte i utredningen
s. 29

ISSN 1891-1617

ANBUDSVIN NER 2. linje

KRONISK LYMFATISK LEUKEMI (KLL)

VENCLYXTO®
venetoklaks tabletter

VENCLYXTO skal brukes etter kjemoterapi hos pasienter hvor behandlingen har sviktet, eller ved tilbakefall

VENCLYXTO i kombinasjon med rituksimab er anbudsvinner i 2. linjebehandling av KLL hos pasienter som ikke har brukt signalveis-hemmer. VENCLYXTO skal brukes hos alle pasienter som har fått kjemoterapi i 1. linje, men som er refraktære eller opplever tilbakefall. Unntak av medisinske årsaker skal dokumenteres i journal.[1]

1 ANBUDSVINNER* Fra 1. april 2020

Utvalgt produkt- og sikkerhetsinformasjon for VENCLYXTO[2]

Sikkerhetsinformasjon

Kontraindikasjoner: Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere ved oppstart og under dosetitreringsfasen. Samtidig bruk av preparater som inneholder johannesurt.
Tumorlysesyndrom: Det er risiko for tumorlysesyndrom (TLS) de første 5 ukene (dosetitreringsfasen). For informasjon om profylakse og monitorering, se preparatomtalen.
Nøytropeni: Nøytropeni grad 3 eller 4 er rapportert. Fullstendig blodtelling skal utføres gjennom hele behandlingsperioden.
Infeksjoner: Alvorlige infeksjoner, inkl. sepsis med dødelig utfall, er rapportert. Nøye overvåking kreves.
Vanligste bivirkninger (≥ 20 %): Nøytropeni, diaré og øvre luftveisinfeksjoner.

Indikasjon

- I kombinasjon med obinutuzumab, til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
- I kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling.

Dosering

Startdosen er 20 mg én gang daglig i 7 dager. Dosen skal økes gradvis i 5 uker opp til daglig dose på 400 mg (uke 2: 50 mg/dag, uke 3: 100 mg/dag, uke 4: 200 mg/dag, fra og med uke 5: 400 mg/dag). For mer informasjon om dosering og kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab, se pkt. 4.2 i preparatomtalen.

Pris og refusjon

Venclyxto forskrives på H-resept og er besluttet innført i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer. Det er inngått en prisavtale med Sykehusinnkjøp HF (LIS anbud 2007 Onkologi). Pakninger og priser: 10 mg: 14 stk. kr 7612,50; 50 mg: 7 stk. kr 6347,10; 100 mg: 7 stk. kr 6347,10; 14 stk. kr 12657,90; 112 stk. kr 78747,40. Reseptgruppe C

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

Referanser: 1. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler HF, 01.04.2020-31.03.2021.
2. VENCLYXTO SPC datert 08.04.2020, avsnitt 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 og 4.8.
NO-VNCCLL-200117 V1.0 des/2020.

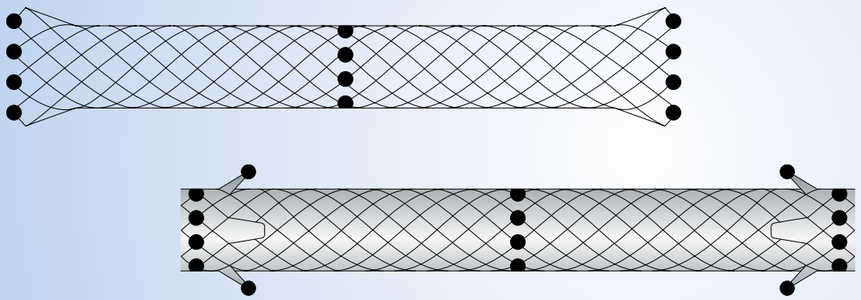
©2021 AbbVie AS • Postboks 1 • 1330 Fornebu Tlf: 67 81 80 00 • Januar 2021

abbvie

NO-VNCCLL-210003 V1.0 jan/2021. THAU

OLYMPUS

HANAROSTENT®



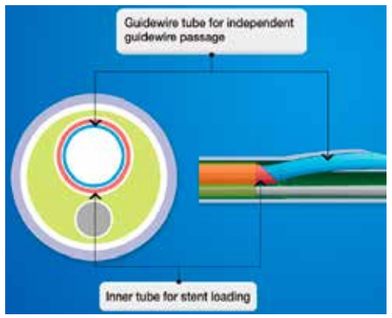
Nyhet fra Olympus

Gallestent til kortwire

Olympus har nå kortwire stenter i sortimentet.

Bruk av kortwire har mange fordeler, blant annet kortere prosedyretid, bedre kontroll med guidewire og mindre behov for assistanse.

Den nye M.ITech FAST™ har en dobbeltlumen arkitektur hvor guidewire lumen går separat i innerkateteret. Dette betyr at guidewiren har sin egen kanal og det er da ikke behov for å bruke stilet.



Fordeler med de nye stentene til kortwire fra Olympus:

- Avrundede kanter som minsker risikoen for vevsskader
- Unik nitinol wirestruktur som gir optimal radial og aksial styrke (Cross & Hook)
- Anti migreringsskuldre ved begge ender på udekket stent, og flapps på den dekket stenten, 2 i hver ende
- 12 gull røntgenmarkører på den proksimale, distale og midterste del av stenten
- Tydelig endoskopisk markør på innføringskateteret for bedre visualisering

Dekket Hanarostent

- 2 forankrings-flapps ved begge ender for å redusere migrering
- Røntgenmarkører for fluoroskopisk veiledning
- Innføringskateter for kortwire teknikk

Heldekkede Hanarostenter til kortwire har en diameter på 8 eller 10 mm, innføringskateterlengde på 1800 mm og diameter på 8,5 Fr.

Varenummer	Arbeidslengde	Stentlengde
E0422288	20 mm	40 mm
E0422289	40 mm	60 mm
E0422290	60 mm	80 mm

Udekket Hanarostent

- Skuldre på ender for å redusere migrering
- Røntgenmarkører for fluoroskopisk veiledning
- Innføringskateter for kortwire teknikk

Alle udekkede Hanarostents til kortwire har en diameter på 10 mm, innføringskateter lengde på 1800 mm og diameter på 8,5 Fr.

Varenummer	Arbeidslengde	Stentlengde
E0422284	26 mm	40 mm
E0422285	46 mm	60 mm
E0422286	66 mm	80 mm
E0422287	86 mm	100 mm

Kontaktinformasjon:

Zini Ibraimovski, Produktsjef ET
909 100 51
zini.ibraimovski@olympus.no

Marthe Berg, Distriktsjef ET
943 28 182
marthe.berg@olympus.no

Hans Haug, Distriktsjef ET
940 51 267
hans.haug@olympus.no

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

Indremedisineren

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

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

Knut Lundin
OUS Rikshospitalet

Elisabeth K. Vesterbekkmo
St. Olavs Hospital

Ishita Barua
OUS Rikshospitalet
Styremedlem for NYI

Bjørn Jørgensen
Drammen Sykehus
Spesialistkomiteen i indremedisin

Trond Vartdal
OUS Rikshospitalet
Høsmøtekomiteen

Stephen Hewitt
OUS Aker
Indremedisineren

Redaktører:

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

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

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

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

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

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

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

Utgivelsesplan

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

Annonsepriser 2020

Bakside	19.250,-
Omslagsside	16.500,-
Helside	16.000,-
1/2 side	10.500,-

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås min. 20% rabatt.

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

Opplag
3 500 eks

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

Layout, produksjon og annonsesalg
Cox Oslo AS
Tlf. 92 84 84 02
E-post: ragnar.madsen@cox.no
www.cox.no

Innhold

Faste spalter

Leder 7
Redaksjonen 9

Fagartikler:

Sekundærforebyggende tiltak etter hjerteinfarkt 12
Betablokkere etter hjerteinfarkt – BETAMI-studien 16
Barretts øsofagus 22
Utredning og behandling av latent tuberkulose 26
Kognitiv svikt og demens – Hvordan kan MR eller CT av hjernen være til nytte i utredningen 29
Nytt og nyttig fra Norsk diabetesregister for voksne! 34
Hvordan rekruttere flere kliniske industristudier? 40

Foreningsnytt

Indremedisin ved Drammen sykehus 44
Norsk forening for geriatri 50
Lemtrada og tyreoidea 52
Nytt fra endokrinologisk forening 53

Disclaimer

- Informasjon, meninger og synspunkter som utgis i Indremedisineren tilhører forfatterne, og ikke nødvendigvis Norsk indremedisinsk forening eller redaksjonen.
- Publisering av artikler, annonser eller annen informasjon, betyr ikke nødvendigvis støtte eller aksept for disse.
- Redaksjonen og utgiver anstrenger seg for ikke å publisere unøyaktige eller misvisende data, men forfatterne må selv ta ansvar for data, uttalelser og meninger som blir utgitt på deres vegne.
- Redaksjonenen og utgiver gjør sitt beste for å sikre at legemiddeldoser og andre kvantiteter presenteres nøyaktig, men vi anbefaler leserne å bruke legemidler i samsvar med Felleskatalogen/Norsk legemiddelhåndbok.
- Indremedisineren og/eller utgiver kan ikke holdes ansvarlig for evt. feil eller konsekvenser som oppstår som følge av bruk av informasjon i tidsskriftet.

ATTR-CM
SUSPECT & DETECT
UNCOVER THE CLUES FOR DIAGNOSIS

MISTENK ATTR-CM
(TRANSTYRETIN AMYLOID KARDIOMYOPATI)

EN LIVSTRUENDE SYKDOM SOM KAN VÆRE LETT Å OVERSE

ATTR-CM er en sjelden sykdom som er livstruende og underdiagnostisert. ATTR-CM rammer oftest eldre pasienter. Feilfolding av transtyretin fører til dannelse av amyloide fibriller som deponeres i hjertet.[1-7] For å stille rett diagnose må du kjenne tegnene du skal se etter.

DET FINNES KLINISKE TEGN I ANAMNESEN SOM KAN GI MISTANKE OM KARDIAL AMYLOIDOSE OG BEHOV FOR YTTERLIGERE PRØVER

HJERTESVIKT med bevart ejeksjonsfraksjon hos pasienter over 60 år[5-7]

INTOLERANSE for vanlige hjertesviktmedisiner som betablokker, ACE-hemmer og ARB[8-10]

DISKREPANS mellom QRS-spenning og venstre ventrikkel veggtykkelse[11-13]

DIAGNOSTISERT karpaltunnelsyndrom eller spinal stenose i anamnesen[3,9,14-20]

EKKO viser økt venstre ventrikkel veggtykkelse[6,13,16,21,22]

NERVESYSTEM autonom dysfunksjon med gastrointestinale symptomer eller uforklart vekttap[6,16,23,24]

LES MER OM HVORDAN KJENNE IGJEN TEGN PÅ ATTR-CM PÅ:
WWW.KARDIALAMYLOIDOSE.NO

Referanser

1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-213. 2. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-1377. 3. Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016;133(3):282-290. 4. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000098. 5. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-122. 6. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-172. 7. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-2594. 8. Narotsky DL, Castano A, Weinsaft JW, Bokhari S, Maurer MS. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: novel insights from advanced imaging. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1166.e1-1166.e10. 9. Brunjes DL, Castano A, Clemons A, Rubin J, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidosis in older Americans. *J Card Fail*. 2016;22(12):996-1003. 10. Castaño A, Drach BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):163-178. 11. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*. 1982;49:9-13. 12. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1089-1093. 13. Quarta CC, Solomon D, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-1849. 14. Connors LH, Prokaeva T, Lim A, et al. Cardiac amyloidosis in African Americans: Comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J*. 2009;158(4):607-614. 15. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23(1):58-63. 16. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-1212. 17. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17): 2040-2050. 18. Westermark P, Westermark GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Ups J Med Sci*. 2014;119(3):223-228. 19. Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol*. 2015;28(2):201-207. 20. Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol*. 2011;42(9):1259-1264. 21. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-1448. 22. Ternacle J, Bodez D, Guellich A, et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):126-138. 23. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63-76. 24. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 2015;22(2):123-131.

The health information contained in this ad is provided for educational purposes only.
©2019 Pfizer Inc. All rights reserved. April 2020. PP-VYN-NOR-0037

Pfizer Rare Disease

Dobbelt medlemskap i fagmedisinske foreninger for indremedisinere – ja, takk!

Mange av oss stusset litt da vi i januar fikk epost fra Legeforeningen hvor det blant annet stod at *«…. alle medlemmer, inkludert spesialister i tidligere grenspesialiteter, kun kan ha ett ordinært tellende medlemskap i fagmedisinsk forening (Jfr. Legeforeningens lover §§ 2-3 og 3-6-2). For at medlemsregisteret skal bli konsistent og medlemsstatistikken riktig, ber vi deg derfor ta stilling til hvilken fagmedisinsk tilhørighet som er relevant og riktig for deg».* I eposten jeg fikk, fremgikk det at jeg automatisk ville bli tilmeldt Norsk endokrinologisk forening, og følgelig at mitt medlemskap i Norsk indremedisinsk forening (som jeg er så heldig å lede for tiden) vil bli strøket, med mindre jeg meldte fra om noe annet.

Ettersom mange av dere, som jeg, får litt for mange eposter som krever oppmerksomhet, regner jeg med at mange ikke har tatt aktivt initiativ for å beholde dobbelt medlemskap (for meg både i Norsk endokrinologisk forening og Norsk indremedisinsk forening), selv om dere ønsker det. Alle vi som er utdannet spesialister i «gammel ordning» fikk jo først spesialitet i indremedisin og dernest evt. i en grenspesialitet. Selv om tidligere grenspesialiteter nå er hovedspesialiteter, fratas vi selvsagt ikke spesialiteten i indremedisin, og det bør helle ikke være automatikk i at vi meldes ut av den ene av de fagmedisinske foreninger.

Eposten fra Legeforeningen var særlig oppsiktsvekkende og urimelig, fordi vi få dager senere ble invitert til å sende inn en høringsuttalelse om et nytt lovforslag, hvor det heter: *«Det foreslås på denne bakgrunn at de tidligere reglene om dobbelt medlemskap i fagmedisinske foreninger for leger med godkjenning innen grenspesialiteter gjeninnføres. Fordi det forholder seg til en spesialiseringsordning som ikke lenger er i bruk, må teksten endres noe.»*

Heldigvis foreslås altså nå en lovendring hvor det blir anledning til å beholde dobbelt medlemskap. Styret i Norsk indremedisinsk forening mener også at det skal være hovedregelen og selvsagt at de som i dag er medlemmer ikke må ta kontakt med Legeforeningen for å beholde medlemskapet, og vi har meldt vårt syn gjennom høringen.

Vi som brenner litt ekstra for det brede indremedisinske perspektivet og forsøker å ivareta det i ulike sammenhenger (blant annet gjennom bladet du nå leser), vil selvsagt gjerne ha flest mulig medlemmer i Norsk indremedisinsk forening. Selv om den foreslåtte lovendring ikke har direkte økonomiske konsekvenser for foreningen, er selvsagt en stor medlemsmasse svært viktig for oss. Det gir handlingsrom og innflytelse, det gjør at vi fortsatt kan sende Indremedisineren til over 3500 «abonnenter» og invitere med et bredt program til det årlige «Høstmøtet».

Vi er helt på linje med Norsk kirurgisk forening i dette spørsmålet, men vi vet at det er litt ulike syn i de andre fagmedisinske foreningene. Noen hevder at slikt dobbeltmedlemsskap må være «frivillig», og det er vi selvsagt enige i. Ingen skal påtvinges medlemskap i Norsk indremedisinsk forening! Men ettersom erfaringen er at de fleste av Legeforeningens medlemmer ikke er aktive på foreningens nettsider for å vedlikeholde medlemskapet, bør utgangspunktet være dobbelt medlemskap. Så kan man selvsagt melde seg ut av den fagmedisinske foreningen man ikke ønsker å være medlem av!

Vi håper derfor på tilslutning til vår syn fra dere medlemmer, både i forkant av og under vårens Landsstyremøte, der saken trolig kommer opp. Parolen må være «Indremedisinere i alle fag – forén dere!»

Hilsen Kåre Birkeland

Foto: Sven Grotdal, Diabetesforbundet

Kjære kolleger!

I den første fagartikkelen omtaler Vidar Ruddox med medforfattere den imponerende utviklingen vi har sett innen koronarsykdom de siste tiårene. Viktige risikofaktorer ble avklart i store befolkningsstudier, og etterfølgende intervensjonsstudier viste betydningen av sekundærforebyggende tiltak. Vi fikk færre nye infarkt, og bedret overlevelse og funksjonsevne i etterkant. Norske forskere og klinikere har nedlagt et betydelig arbeid i denne store reisen.

Artikkelen til Arnhild Bakken presenterer Betami-studien. Beta-blokkeren har for de fleste vært en selvfølgelig del av behandlingen etter hjerteinfarkt. De siste 10-15 årene har man reist spørsmål rundt beta-blokkerens forebyggende effekt. Dagens infarktpasienter er ikke som de var for 30-40 år siden, og kanskje er ikke betablokkeren like beskyttende som før. Det følger som kjent endel bivirkninger med behandlingen.

Oppmerksomheten om Barrets øsofagus øker. Vikas K. Sarna og Truls Hauge ved gastromedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål, gjennomgår i sin fagartikkel definisjon, forekomst, risikofaktorer, patofysiologi og det endoskopiske bildet. Tilstanden er premalign, og anbefalingene tilsier en mer proaktiv behandling. Artikkelen baserer seg på retningslinjene fra Helsedirektoratet av 2020 for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft.

For Norsk forening for lungemedisin, tar Ingunn Harstad ved Klinikk for Lunge og Arbeidsmedisin på St. Olavs Hospital for seg utredning og behandling av latent tuberkulose. Sykdommen forekommer fortsatt, særlig hos alvorlig immunsvekkende pasienter og i visse innvandrergrupper. Artikkelen gir en oppdatert oversikt over definisjon, forekomst, risikogrupper/screening, testing, utredning og forebyggende behandling.

På vegne av Norsk forening fra geriatri skriver Karin Person om utredning av kognitiv svikt med CT og MR. Dette er blitt viktigere ettersom forekomsten av demens er økende, og forventes å øke i årene som kommer. Forfatteren redegjør for når det er aktuelt å henvise pasienter med kognitiv svikt til CT/MR-undersøkelser, hvilke røntgenologiske vurderinger som bør gjøres, og hvilke strukturelle forandringer som er typiske ved ulike typer av demens.

For Norsk endokrinologisk forening, omtaler Grethe Åstrøm Ueland og Karianne Fjeld Løvaas Norsk diabetesregister for voksne. Dette er et nasjonalt kvalitetsregister for å bedre behandlingen av diabetes. Driften er lagt til Norsk kvalitetsforbedring av laboratorieundersøkelser (Noklus). En økende andel med type 2 diabetes blir nå inkludert. Registeret er nyttig i den kliniske oppfølgingen og i overvåkningen av diabetes, lokalt og i Norge generelt. Dataene viser bedring i ulike behandlingsmål, men at det fortsatt er en vei å gå.

Fredrik Schjesvold har opparbeidet erfaring med kliniske studier for Oslo myelomatosesenter, der legemiddelindustrien har vært en viktig samarbeidspartner. Forfatteren viser til et nasjonalt behov for flere legemiddelstudier. For endel pasientgrupper er dette avgjørende for å få del i de mest lovende behandlingstilbud, og det er viktig for vår kompetanse. Vi får del i momenter innen forarbeid, relasjonsbygging, og hva det kan gi et fagmiljø og forskningsmiljø.

Indremedisinen i Norge presenterer denne gang Drammen sykehus. Fagmedisinske foreninger presenterer nytt fra sine områder. Norsk indremedisinsk forening utlyser midler til forskning, og støtte kan søkes til årets virtuelle møter i regi av ACP og MRCIM, samt EFIM-møtet som er avsluttet da dette går i trykken. Merk også webinaret til Norske yngre indremedisinere (oppslag til venstre).

Vi håper dere finner stoffet av interesse. Stor takk rettes til bidragsyterne, fagmedisinske foreninger og annonsører, som bidrar til nok et nytt nummer av Indremedisineren. Vårt mål er at Indremedisineren skal gi verdi. Tilbakemeldingene så langt har vært gledelige og oppmuntrende for videre arbeid.

Riktig god påske!

Vennlig hilsen
Redaksjonen

Stephen Hewitt

Ole Kristian H. Furulund

Vikas Sarna

Maya Bass

Jardiance <<Boehringer Ingelheim>> Antidiabetikum. ATC-nr.: A10BK03 **CT**

TABLETTER, filmdrasjerte ***10 mg og 25 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Empagliflozin 10 mg, resp. 25 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner**: Til voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet. Gis som monoterapi når metformin er uegnet pga. intoleranse, eller i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for informasjon om kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som er studert. **Dosering:** Maks. daglig dose er 25 mg. Ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. ***Monoterapi og kombinasjonsbehandling:*** Anbefalt startdose er 10 mg 1 gang daglig. Dosen kan økes til 25 mg 1 gang daglig hvis 10 mg 1 gang daglig tolereres godt. ***Glemt dose:*** *Uteglemt dose skal tas så snart pasienten husker det. Det bør ikke tas dobbel dose i løpet av 1 dag.* ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. begrenset erfaring. *Nedsatt nyrefunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon. Skal ikke initieres ved estimert GFR (eGFR) <60 ml/minutt/1,73 m2. Dosen bør justeres til eller opprettholdes på 10 mg 1 gang daglig dersom empagliflozin tolereres godt. Skal seponeres ved eGFR <45 ml/minutt/1,73 m2. *Barn:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått, ingen tilgjengelige data. *Eldre:* Dosejustering er ikke nødvendig pga. alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdeplesjon bør vurderes. Behandling bør ikke initieres hos eldre >85 år pga. begrenset klinisk erfaring. ***Administrering:*** Tas med eller uten mat. Svelges hele med vann. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler**: *Diabetisk ketoacidose (DKA):* Sjeldne, inkl. livstruende og fatale, tilfeller av DKA er sett ved behandling med SGLT2-hemmere, inkl. empagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økt blodglukoseverdi (<14 mmol/liter). Risiko for DKA må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose ved slike symptomer, uavhengig av blodglukosenivå. Ved mistenkt eller diagnostisert DKA skal empagliflozin seponeres umiddelbart. Behandling skal avbrytes ved større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. Overvåkning av ketoner (måling i blod fremfor urin) anbefales. Behandlingen kan gjenopptas når ketonverdiene er normale og pasientens tilstand er stabilisert. Før oppstart med empagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose (se SPC). SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er påvist og løst. Skal ikke brukes til behandling av diabetes type 1 siden data har vist økt forekomst av DKA hos diabetes type 1-pasienter som får empagliflozin i tillegg til insulin. *Nedsatt nyrefunksjon:* Den glykemiske effekten avhenger av nyrefunksjonen. Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før behandlingsstart, minst årlig under behandlingen og ved tilleggsbehandling med legemiddel som kan redusere nyrefunksjonen. Skal ikke initieres ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Seponering anbefales ved utvikling av redusert nyrefunksjon (eGFR <45 ml/minutt/1,73 m2 eller CICR <45 ml/minutt). Skal ikke brukes ved terminal nyresvikt (ESRD) eller ved dialyse, da effekt ikke er forventet. *Lever:* Leverskade er rapportert, men årsakssammenheng er ikke fastslått. Ved risiko for volumdeplesjon: Basert på virkningsmekanismen kan osmotisk diurese sammen med terapeutisk glukosuri gi en liten reduksjon i blodtrykket. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter hvor blodtrykksfall kan utgjøre en risiko (f.eks. ved kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter på antihypertensiv behandling med tidligere hypotensjon eller pasienter >75 år). Nøye overvåkning av volumstatus og elektrolytter anbefales ved tilstander som kan føre til væsketap. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes til væsketapet er korrigert. *Urinveisinfeksjon:* Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes ved kompliserte urinveisinfeksjoner. Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren): En sjelden men alvorlig og potensielt livstruende infeksjon, er rapportert hos pasienter som bruker SGLT2-hemmere. Urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Pasienten bør rådes til å oppsøke lege umiddelbart ved smerter, ømhet, erytem eller hevelse i genital- eller perinealområdet, fulgt av feber eller sykdomsfølelse. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør preparatet seponeres og behandling iverksettes umiddelbart (inkl. antibiotika og kirurgisk behandling). *Amputasjon av underekstremiteter:* Økt forekomst av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette utgjør en klasseeffekt. For å redusere risikoen skal pasienten veiledes om rutinemessig forebyggende fotpleie. *Hjertesvikt:* Begrenset erfaring ved hjertesvikt NYHA klasse I-II, og ingen erfaring ved NYHA klasse III-IV. Interferens med 1,5-AG-test: Overvåkning av glykemisk kontroll ved bruk av 1,5-AG-test er ikke anbefalt, da resultatene er upålitelige til vurdering av glykemisk kontroll hos pasienter som tar SGLT2-hemmere. Alternative metoder anbefales. *Øvrig:* Pga. virkningsmekanismen vil pasienter teste positivt for glukose i urinen. Pasienten bør informeres om risiko for hypoglykemi, spesielt ved bruk sammen med sulfonylurea eller insulin. *Hjelpestoffer:* Inneholder laktose og skal ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Inneholder 23 mg natrium pr. tablett, dvs. praktisk talt natriumfritt. **Interaksjoner**: Empagliflozin kan øke diuretisk effekt av tiazid og loopdiuretika, og kan øke risiko for dehydrering og hypotensjon. Samtidig bruk med insulin eller insulinstimulerende legemidler, som sulfonylurea, kan øke risikoen for hypoglykemi, og lavere dose av insulin eller insulinstimulerende legemiddel kan være nødvendig. In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. Empagliflozin er substrat for P-gp, BCRP, opptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Effekt av UGT-induksjon på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig bruk med kjente UGT-induktorer anbefales ikke pga. mulig risiko for redusert effekt. Ingen klinisk relevante endringer er sett ved samtidig administrering med probenecid, en hemmer av UGT-enzymer og OAT3. Interaksjonsstudie med gemfibrozil, en in vitro-hemmer av OAT3- og OATP1B1/1B3-transportører, viste ingen klinisk relevante endringer. Hemming av OATP1B1/1B3-transportører ved samtidig administrering av rifampicin viste ingen klinisk relevante endringer. Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til empagliflozin ikke påvirkes av samtidig bruk av metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydroklortiazid, og at empagliflozin ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoksin, diuretika og orale prevensjonsmidler. **Graviditet, amming og fertilitet**: *Graviditet:* Ingen data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist negative effekter på postnatal utvikling, men ingen skadelige effekter på tidlig fosterutvikling. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amming. *Fertilitet:* Effekt på human fertilitet er ukjent. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter. **Bivirkninger**: Frekvensintervaller angis som følger: Svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ukjent frekvens (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Organklasse: Hud. Vanlige: Bivirkning: Pruritus (generell), utslett. Mindre vanlige: Bivirkning: Urticaria. Ukjent frekvens: Bivirkning: Angioødem. Organklasse: Infeksiøse. Vanlige: Bivirkninger: Urinveisinfeksjon (inkl. pyelonefritt, urosepsis). Vaginal candidiasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner. Ukjent frekvens: Bivirkning: Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren). Organklasse: Kar. Mindre vanlige: Bivirkning: Hypovolemi. Organklasse: Nyre/urinveier. Vanlig: Bivirkning: Økt urinering. Mindre vanlige: Bivirkning: Dysuri. Organklasse: Stoffskifte/ernæring: Svært vanlige: Bivirkning: Hypoglykemi ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. Vanlige: Bivirkning: Tørste. Sjeldne: Bivirkning: Diabetisk ketoacidose. Organklasse: Undersøkelser: Vanlige: Bivirkning: Økte serumlipider. Mindre vanlige: Bivirkning: Økt hematokrit, økt serumkreatinin/redusert GFR. **Overdosering/Forgiftning**: *Symptomer:* Enkeltdoser opptil 800 mg viste ingen toksisitet hos friske, og gjentatte daglige doser på opptil 100 mg viste ingen toksisitet hos pasienter med diabetes mellitus type 2. *Behandling:* Ikke klinisk status. Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt. **Pakninger og priser:** 10mg: 30 stk. (blister) 384125. Pris (kr): 465,70. 90 stk. (blister) 027051. Pris (kr): 1280,20. 25 mg: 30 stk. (blister) 045475. Pris (kr): 465,70. 90 stk. (blister) 585516. Pris (kr): 1280,20. **Refusjon:** Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale. **Refusjonskoder:** ICPC kode T90: Diabetes type 2. ICD kode E11: Diabetes mellitus type 2. **Vilkår:** 232 Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. **Sist endret:** 16.10.2020. **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 03.09.2020.

Jardiance®
(empagliflozin)

EVNEN TIL Å OPPNÅ MER

ENN Å REDUSERE HbA1c, VEKT OG BLODTRYKK[1]*

For dine pasienter med diabetes type 2 og kardiovaskulær sykdom:

Primært endepunkt: 14% reduksjon i 3P-MACE (HR 0,86 (95% KI 0,74-0,99, p=0,0382))[1,2]

38% **RRR i kardiovaskulær død**
(HR 0,62 (95% KI 0,49-0,77, p<0,0001 ARR = 2,2 %))[1,2]

35% **RRR i hospitalisering for hjertesvikt**
(HR 0,65 (95% KI 0,50-0,85, p=0,002 ARR = 1,4 %))[1,2]*

JAR201110-100851

I studien så man også at behandling med JARDIANCE var assosiert med 39% RRR i forekomst eller forverring av nefropati
(HR 0,61 (95% KI 0,53-0,70,P<0,001 ARR = 6,1 %))[1,3]*

***Jardiance er ikke indisert til reduksjon av vekt, blodtrykk, hjertesvikt eller nefropati.**

Resultatene ble vist på toppen av standardbehandling som bestod av:

Statin, ACE-hemmer/AII-blokker, betablokker, platehemmer og glukosesenkende legemidler.

JARDIANCE® indikasjon: Til voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet. Gis som monoterapi når metformin er uegnet pga. intoleranse, eller i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for informasjon om kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som er studert.
JARDIANCE® Bivirkninger: Genital infeksjon, urinveis-infeksjon, volumdeplesjon, hypoglykemi (ved kombinasjon med insulin eller sulfonylurea), ketoacidose (sjelden) og Fourniers gangren (meget sjelden).
JARDIANCE® er ikke anbefalt for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt, leversvikt, pasienter ≥85 år, gravide, ammende, type 1-diabetes, eller tilbehandling av ketoacidose.

Referanser:
1. JARDIANCE® (empagliflozin) SPC, 14.10.2019, avsnitt 4.1, 4.2, 4.8, 5.1.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22):2117-2128.
3. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323-34.

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

Boehringer Ingelheim

Sekundærforebyggende tiltak etter hjerteinfarkt

Det var ikke før på 1980-tallet at moderne medisin fikk gode sekundærforebyggende tiltak etter hjerteinfarkt. I forkant av dette hadde tre studier vist effekt av betablokkere, et medikament som så dagens lys nesten to tiår før. En av disse tre studiene var norsk.

Vidar Ruddox

Arnhild Bakken

Sigrun Halvorsen

Dan Atar

John Munkhaugen

Vidar Ruddox, Avdelingssjef PhD, Indremedisinsk avdeling A, Sykehuset i Vestfold
Arnhild Bakken, Forskningskoordinator, PT, PhD, Oslo Universitetssykehus Ullevål
Sigrun Halvorsen, Avdelingsleder, Professor dr. med., Hjertemed.avd, Oslo Universitetssykehus Ullevål
Dan Atar, Forskningssjef, Professor dr. med., Hjertemed.avd og, Medisinsk klinikk, Oslo Universitetssykehus Ullevål
John Munkhaugen, Utdanningskandidat i kardiologi, PhD, Oslo Universitetssykehus Ullevål og seniorforsker i medisinsk avdeling Drammen sykehus. Leder forskningsgruppen NORCOR

De første rapportene om betydningen av kardiovaskulære risikofaktorer for utvikling av hjerteinfarkt og annen aterosklerotisk hjertesykdom ble publisert først på 1950-tallet (1). Fra 1920-årene hadde man observert at infarktpasienter ofte hadde høye nivåer av kolesterol (2). Gjennom store observasjonsstudier som Framingham (3) og røykestudiene (4) ble betydningen av disse risikofaktorene for koronarsykdom og død i økende grad anerkjent. Den gunstige effekten ved livstilstiltak som røykeslutt (5), sunt kosthold (6) og fysisk aktivitet (7) hadde på forekomsten av hjerteinfarkt ble gradvis dokumentert i løpet av 1960- og 1970-tallet gjennom observasjonsstudier og i randomiserte studier. Effekten av medikamentell behandling av høyt blodtrykk ble også dokumentert i samme tiår (8).

Effekten av betablokkere (9-11) ble først dokumentert på 80-tallet. Sir James Black fikk nobelprisen i fysiologi og medisin i 1988 på bakgrunn av oppdagelsen av viktige prinsipper ved medikamentell behandling. Utviklingen av betablokkeren propranolol på starten av 1960-tallet var en av hovedårsakene til det. Hans utgangspunkt var interessen for effekten av adrenalin på hjertet. Betablokkeren revolusjonerte behandlingen av angina pectoris, og tre store randomiserte betablokkerstudier på 80-tallet viste en formidabel beskyttende effekt etter et hjerteinfarkt. En av de tre studiene, Timololstudien, var norsk, ledet av Professor Terje Pedersen (9). Timololstudien viste reduksjon av primært endepunkt totaldød på 39,4%, en effekt vi sjeldent ser ved legemiddelstudier i dag.

Senere på 1980-tallet ble acetylsalisylsyre innført som standardbehandling etter hjerteinfarkt (12). Den kausale betydningen av kolesterol ble dokumentert først med 4S studien i 1994 (13). Sistnevnte var et banebrytende norsk bidrag til forskningen, og i sin milepælsartikkel viste Terje Pedersen at simvastatin reduserer LDL-kolesterol og forekomsten av re-infarkt og totaldød med henholdsvis 40% og 30%. Hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon kan være (og er som oftest) en følge av et hjerteinfarkt, og SAVE studien (14) stadfestet i 1992 en positiv effekt av hemming av angiotensin systemet hos denne gruppen.

Obstruksjon av blodstrømmen til hjertets kransårer ble tidlig ansett som en alvorlig og dødelig hendelse, og i 1912 skrev Herrick at “The importance of absolute rest in bed for several days is clear” (15). Tiltak for å reetablere blodstrømmen i koronararteriene kom først på slutten av 1960-tallet med etableringen av koronar bypasskirurgi (CABG) som behandlingsform. Chazov og medarbeidere fikk æren for introduksjonen av reperfusjonsbehandling i 1975 ved å gi streptokinase direkte i den blokkerte koronararterien hos pasienter med akutt hjerteinfarkt (16). På slutten av 1980- og starten av 1990-tallet skjedde det en revolusjon innen koronar re-vaskularisering, og på slutten av nittitallet ble den danske DANAMI studien (17) toneangivende i å etablere primær PCI ved akutt hjerteinfarkt.

Etter disse pionerstudiene har innføring av høysensitive troponiner endret diagnostikken av hjerteinfarkt og det har skjedd store fremskritt i hjerteinfarktbehandlingen. Utviklingen av nye stenter i PCI behandlingen har pågått nærmest kontinuerlig, slik at risiko for den fryktede restenoseringen er betydelig mindre enn tidligere. Vi har også gjennom inneværende århundre fått en rekke nye platehemmere, antikoagulantia, lipidsenkere og antidiabetika med til dels betydelige effekter på prognosen.

Europeiske retningslinjer for risikofaktorkontroll etter hjerteinfarkt

I løpet av 1990-tallet økte antallet vitenskapelige publikasjoner som dokumenterte effekten av koronare intervensjoner, farmakologisk behandling og livsstils-intervensjoner betydelig. Hjerterehabilitering, dvs. summen av alle kliniske tiltak som bidrar til at pasientene gjennomfører livsstilsendringer, bruker medisiner som forskrevet og reetablerer eller forbedrer sin fysiske, mentale og sosiale tilstand, ble også i økende grad etablert og dokumentert i denne perioden. Effekten av strukturert og tverrfaglig hjerterehabilitering ble først dokumentert i Norge ved Vestfold Heart Care Study (18) på starten av 2000-tallet.

Tabell 1. Sentrale anbefalinger for risikofaktorkontroll etter gjennomgått hjerteinfarkt

Behandlingsmål	Evidensgrad (nytte og effekt)1
Slutte å røyke	IA
Minst 150 min moderat fysisk aktivitet (30 min 5 x/uke) eller 75 min høy aktivitet per uke	IA
Kroppsmasseindeks (BMI) < 25 kg/m2 eller 10 % vekttap ved BMI > 30 kg/m^2	IA
Lipidsenkende behandling med LDL-kolesterol mål < 1,4 mmol/l	IA
Blodtrykk < 140/90 (80 hos diabetikere) mmHg[2]	IB (IA hos diabetikere)
HbA1c < 7 % (8 %) hos diabetikere[3]	IA
Platehemmende behandling med acetylsalicylsyre 75-100mg livslangt og dobbel platehemming inntil 12 måneder[4]	IA
Delta i tverrfaglig hjerterehabilitering	IA
Betablokker	2A (2B for langtidsbehandling) [5]

[1]Evidensgrad I (A eller B) er den sterkeste grad av anbefaling som kan gis i en internasjonal retningslinje
[2]Et noe mindre stringent mål kan vurderes hos de eldste pasientene
[3]HbA1c < 7 % har klasse 1A-anbefaling hos diabetespasienter generelt, mens et noe mindre stringent mål kan vurderes hos pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom
[4]Varighet av dobbel platehemming er individuell avhengig av koronaranataomi, prosedyre, blødningsrisiko og behov for antikoagulasjonsbehandling
[5]Behandlng i >12-24 måneder

De første europeiske retningslinjene for forebygging av koronarsykdom ble publisert i 1994 (19), og i 2016 ble den sjette versjonen av de europeiske retningslinjene publisert (20). Tilsvarende har det kommet egne retningslinjer for ST-elevasjons infarkter (STEMI) i 2017 (21), non (N) STEMI og ustabil koronarsykdom i 2020 (22), dyslipidemier (23) og kronisk koronarsyndrom i 2019 (24). Kronisk koronarsyndrom erstatter i dag det gamle begrepet *stabil* koronarsykdom. Det understrekes at dette ikke er en stabil sykdom, men en tilstand som krever kontinuerlig og aktiv oppfølging (25). Anbefalingene i de ulike europeiske retningslinjer er stort sett sammenfallende og blir rutinemessig gjennomgått av den norske søsterorganisasjonen Norsk Cardiologisk Selskap.

De kardiovaskulære risikofaktorene

Selv om et stort antall faktorer bidrar til utvikling og progresjon av koronarsykdom, er det solid dokumentert at vi skal overvåke og behandle de tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorene, som beviselig reduserer total død, sykelighet og bedrer helse og livskvalitet hos denne pasientgruppen.

Tabell 1 gir en oversikt over sentrale anbefalinger for risikofaktorkontroll etter gjennomgått hjerteinfarkt fra de nyeste europeiske retningslinjer for koronarforebygging (20) og kronisk koronarsyndrom (24). De aller fleste behandlingsmålene i Tabell 1 har evidensgrad I (A eller B) som er den sterkeste grad av anbefaling som kan gis i en internasjonal retningslinje.

Kommentarer til medikamentell behandling

Det nye behandlingsmålet for LDL-kolesterol kan være krevende å nå for mange pasienter, men strategien er å starte med høyintensitets-statin (Atorvastatin >=40 mg/dag eller Rosuvastatin >=20 mg/dag), trappe opp til maksimalt tolererbare dose etter noen uker og legge til Ezetimibe dersom man ikke når behandlingsmålet. PCSK9-hemmer er foreløpig forbeholdt koronarpasienter der det er innvilget individuell refusjon eller ved egenbetaling i Norge. Individuell refusjon kan innvilges ved primær hyperkolesterolemi eller ved etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon) og LDL-kolesterol 4 mmol/L eller høyere under maksimal tolerabel dose med andre lipidsenkere.

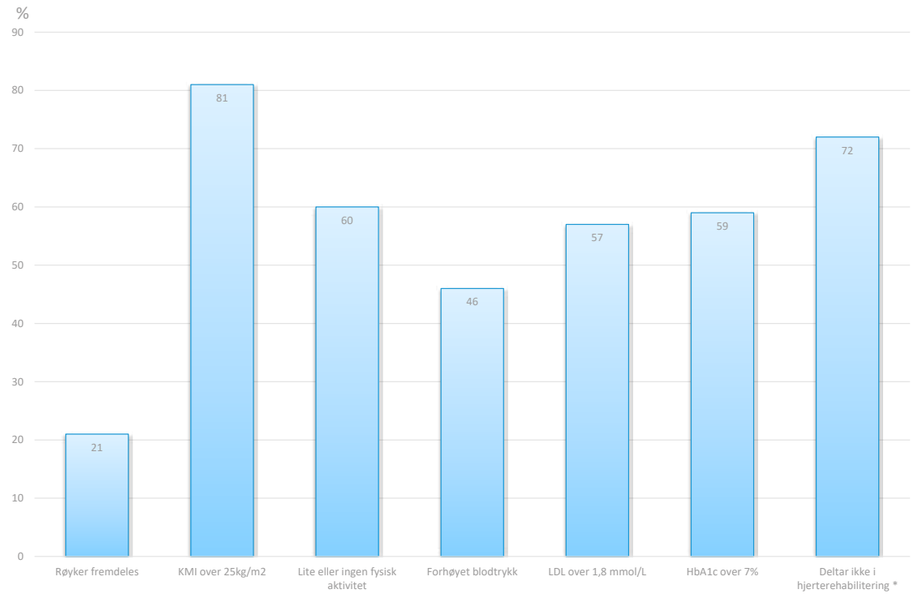
Selv om de ulike klassene av antihypertensiva er sidestilt, er ofte angiotensiblokkere førstevalg, spesielt ved tilleggstilstander som hjertesvikt, kronisk nyresvikt eller diabetes. Anbefalingene for behandling med betablokkere er svakere nå enn i tidligere retningslinjer, men den har fremdeles en klasse 2 anbefaling etter både STEMI og NSTEMI. Dette betyr at den bør gis. Pågående randomiserte studier, blant annet den norske BETAMI studien (26), undersøker nå effekten av betablokkerbehandling hos post-infarktpasienter med venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon >40%.

Etterlevelse av anbefalte behandlingsmål hos post-infarktpasienter i daglig klinisk praksis

Til tross for sterke og klare anbefalinger i internasjonale retningslinjer, har NOR-COR gruppen gjennom flere publikasjoner (27, 28) dokumentert at flertallet av pasientene hadde usunn livsstil og dårlig risikofaktorkontroll etter gjennomgått hjerteinfarkt. Det er også bekymringsfullt at knapt 30% deltar i hjerterehabilitering. Figur 1 viser andelen pasienter som ikke når behandlingsmålene for sentrale kardiovaskulære risikofaktorer i NOR-COR studien og andelen hjerteinfarktpasienter som ikke deltar i hjerterehabilitering i Norge.

Den videre vei

Selv om vi har fått en rekke nye farmakologiske behandlingsmuligheter de siste årene, er den store utfordringen i dag å hjelpe og motivere pasienter til å gjennomføre nødvendige livsstilsendringer og sikre hjørnestens-behandling med blodtrykkssenkere, lipidsenkere og



Figur 1. Andel pasienter som ikke når behandlingsmålene for sentrale kardiovaskulære risikofaktorer i NOR-COR og andelen hjerteinfarktpasienter som ikke deltar i hjerterehabilitering i Norge. * Av alle pasienter i hele Norge. Figuren er modifisert etter Sverre et al. Unfavourable risk factor control after coronary events in routine clinical practice. BMC Cardiovasc Dis (2017) 17:40. Gjengis med tillatelse.

antidiabetika. For å oppnå dette er det viktig å ha fokus på medikament-etterlevelse, (selv-opplevde) bivirkninger og ikke glemme å alltid snakke med pasientene om viktigheten av sunne levevaner.

Men, utfordringen er også å få tak i pasientene. Som NOR-COR studien viser så er ikke risikofaktorkontroll, livsstilsintervensjon og deltakelse i hjerterehabiliteringsprogrammer god nok.

Standardiserte epikrisemaler kan gi mer utfyllende og spesifisert informasjon til pasienter og fastleger. Avgjørende tiltak er systematisk foreskrivning av nikotinerstattende behandling til røykere og henvisning til hjerterehabilitering og andre tilgjengelige tilbud utenfor sykehuset som trolig bør gjennomføres i enda større grad enn hva som er tilfelle i dag.

Her har indremedisineren en sentral rolle!

Interessekonflikter:
VR har mottatt konsulenthonorar fra Bayer og foredragshonorar fra MSD og Novartis. AB: ingen interessekonflikter. DA har mottatt foredragshonorar fra Sanofi, Amgen, Bayer, Astra-Zeneca, MSD, Novartis. JM har mottatt foredragshonorar fra Sanofi, Amgen og Bayer.

Referanser:

1 Paul O. Background of the Prevention of Cardiovascular Disease. Circulation. 1989;80(1):206-214
2 Mjassnikow AL. Cholesteremia in arteriosclerosis. Ztschr. f. klin. Med.1925 102: 65-78
3 Dawber TR et al. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. Am J Public Health Nations Health. 1951;41(3):279-281
4 Doll R and Bradford Hill A. Lung Cancer and Other Causes of Death in Relation to Smoking. Br Med J. 1956;2(5001):1071-1081
5 Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB et al. The Relationship of Cigarette Smoking to Coronary Heart Disease. Jama. 1964;190:886-890
6 Keys A. The diet and the development of coronary heart disease. J Chronic Dis. 1956;4(4):364-380
7 Stamler J. Research related to risk factors. Circulation. 1979;60(7):1575-1587
8 Effects of Treatment on Morbidity in Hypertension. Jama. 1967;202(11):1028-1034
9 The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Engl J Med 1981; 304: 801-807
10 Hjalmarson Å, Elmfeldt D, Herlitz J et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. Lancet 1981; 2(8251): 823-827.
11 B-blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. 1. Mortality results. JAMA 1982; 247: 1707-1714.
12 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Br Med J (Clin Res Ed). 1988; 296:320–331
13 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). The Lancet. 1994; 344 (8934): 1383–1389
14 Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction — Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. N Engl J Med 1992;327:669-77.
15 Herrick JB. Certain clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. JAMA 1912; 59: 2015–20
16 Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, et al. Intracoronary administration of fibrinolysin in acute myocardial infarction. Terapeuticheskii Arkhiv 1976; 48: 8–19
17 Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). Circulation 1997;96:748-755
18 Otterstad J. Influence on lifestyle measures and five-year coronary risk by a comprehensive lifestyle intervention programme in patients with coronary heart disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2003;10(6):429–37.
19 Pyorala K et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Eur Heart J. 1994;15(10):1300-1331
20 Piepoli MF et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(11):Np1-np96
21 Ibanez et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. (2018) 39, 119–177
22 Collet et at. 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines. Eur Heart J. (2020) 00, 179
23 Mach et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. (2020) 1, 111-188
24 Knuuti et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. (2020) 41, 407477
25 Fox, K.A.A., Metra, M., Morais, J., Atar D.: The myth of 'stable' coronary artery disease. Nat Rev Cardiol (2020) 17, 9–21
26 Munkhaugen J, Ruddox V, …Atar D: BEtablocker Treatment After acute Myocardial Infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction (BETAMI): Rationale and design of a prospective, randomized, open, blinded end point study. Am Heart J. 2019;208:37-46.
27 Peersen K, Munkhaugen J, Gullestad L, Liodden T, Moum T, Dammen T, Perk J, Otterstad JE. The role of cardiac rehabilitation in secondary prevention after coronary events. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(13):1360-68.
28 Sverre E, Peersen K, Husebye E, et al. Unfavourable risk factor control after coronary events in routine clinical practice. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):40.

Bruk av Repatha® (evolokumab) i tillegg til standardbehandling ga en ytterligere 25% reduksjon av hjertekarrisiko hos dem med nylig gjennomgått hjerteinfarkt*

Repatha (evolokumab), injeksjonsvæske, oppløsning 140 mg. Til subkutan bruk.
Indikasjon: Voksne med **påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom** (hjerteinfarkt, slag eller perifer arteriesykdom) for å redusere kardiovaskulær risiko ved å senke LDL-C-nivåene, som tillegg til korreksjon av andre risikofaktorer: I kombinasjon med den maks. tolererte dosen av et statin med eller uten andre lipidsenkende behandlinger, eller alene eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. **Dosering ved *påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom:*** Voksne: Anbefalt dose er enten 140 mg annenhver uke eller 420 mg 1 gang månedlig. **Bivirkninger:** Vanlige bivirkninger (≥ 1/100 til < 1/10): nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, ryggsmerter, artralgi, influensa og reaksjoner på injeksjonsstedet, hudutslett, kvalme og overfølsomhet. **For utfyllende informasjon om indikasjoner, dosering, interaksjoner, advarsler/forsiktighetsregler, overdosering og bivirkninger, se SPC.**

Informasjon om pakninger, pris, reseptgruppe og refusjon: Ferdigfylt penn: 1 stk. kr 2495,50. 2 stk. kr 4954,80. 3 x 2 stk. kr 14791,80. Reseptgruppe: C. Individuell stønad[3]: Helfo kan gi individuell stønad på blå resept til PCSK9-hemmere ved utvalgte tilstander dersom opplysningene i søknaden fyller vilkår i retningslinjene fra Helsedirektoratet. Det er kun spesialist i indremedisin, spesialist i nevrologi, spesialist i barnesykdommer eller lege fra tilsvarende sykehusavdelinger som kan søke.

Referanser: 1. Gencer B, Mach F, Murphy SA et al. Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients With Recent Myocardial Infarction: A Prespecified Secondary Analysis From the FOURIER Trial. JAMA Cardiol. 2020 May 20;5(8):1–6. **2.** Repatha® (evolokumab) SPC. Oppdatert 14.04.2020. **3.** www.helfo.no

* (HR, 0.75; 95% CI, 0.62-0.91)

NO-REP-1120-00002

AMGEN®
Amgen AB Norge
Munkedamsveien 45F, 0250 Oslo | Postboks 1532 Vika, 0117 Oslo | Telefon: 23 30 80 00

Repatha® (evolokumab)

BETABLOKKERE ETTER HJERTEINFARKT – BETAMI-studien

Betablokkere har vært standard sekundærforebyggende behandling etter akutt hjerteinfarkt siden 1980-tallet. Siden den gang har diagnostikken og behandlingen av hjerteinfarkt forandret seg betydelig, og kardiologer i hele verden spør seg om betablokkeren fortsatt er nyttig. BETAMI-studien er en nasjonal studie som skal gi svaret på dette.

Arnhild Bakken

John Munkhaugen

Vidar Ruddox

Sigrun Halvorsen

Dan Atar

Arnhild Bakken, PT, PhD, Forskningskoordinator og Nasjonal studiekoordinator BETAMI-studien, Oslo Universitetssykehus Ullevål
John Munkhaugen, Utdanningskandidat i kardiologi, PhD, Oslo Universitetssykehus Ullevål
og seniorforsker i medisinsk avdeling Drammen sykehus. Leder forskningsgruppen NORCOR
Vidar Ruddox, PhD, Avdelingssjef for Indremedisinsk avdeling A, Sykehuset i Vestfold
Sigrun Halvorsen, Professor dr. med. og Avdelingsleder, Hjertemed.avd, Oslo Universitetssykehus Ullevål
Dan Atar, Professor, dr. med. Hjertemed.avd og Forskningssjef, Medisinsk klinikk, Oslo universitetssykehus Ullevål

Introduksjon

BEtablocker **T**reatment after **A**cute **M**yocardial **I**nfarction (BETAMI) er en prospektiv, randomisert, åpen, blindet endepunkts (PROBE) multisenterstudie som vil inkludere 5000 revaskulariserte pasienter med non-ST-elevasjons- eller ST-elevasjonsinfarkt med ejeksjonsfraksjon over 40 %. Det sentrale forskningsspørsmålet er om behandling med betablokkere, som en ren sekundærprofylaktisk behandling, har effekt på prognose hos denne pasientpopulasjonen. Studiens design artikkel ble publisert i *American Heart Journal* i 2018 (1). BETAMI-studien startet opp i oktober 2018, og vi ønsker nå å gi en orientering om studien og inklusjon status per dags dato.

Behov for BETAMI-studien

Kunnskapsgrunnlaget for behandling med betablokkere etter hjerteinfarkt er basert på milepæl-studier fra tidlig 1980-tallet som viste betydelig (opp mot 40%) lavere dødelighet hos pasienter som fikk behandling med betablokker (2-4). Fordelene er tilskrevet de negative kronotrope (reduserer hjertefrekvensen), inotrope (reduserer kontraksjonskraften), dromotrope (senker ledningshastigheten) og batmotrope (reduserer kardiomyocyttenes impulsrespons på nervestimuli) egenskapene som reduserer oksygenbehovet og forbedrer koronar diastolisk perfusjon. Betablokkere reduserer også sympatisk aktivering og myokardiets sensivitet for dødelige arytmier (5).

Siden de første studiene på medikamentell sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt, har diagnostisering og behandling av denne gruppen utviklet seg mye, med implementering av koronar reperfusjon og stentimplantasjon (figur 1), innføring av høysensitive troponiner (bedret og mer presis diagnostikk) og bruk av moderne sekundærprofylakse med statiner og platehemmere. Dette har bedret overlevelsen til dagens hjerteinfarktpasienter ytterligere og flere har satt spørsmålstegn ved om det derfor ikke er på tide å revurdere sekundærprofylaktisk behandling (6). I en separat oversiktsartikkel over dagens sekundærprofylakse i dette nummeret av Indremedisineren har vi beskrevet bakgrunnen og historikken for farmakologisk behandling etter hjerteinfarkt.

Nytten av behandling med betablokkere hos dagens postinfarktpasienter uten redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon som behandles etter dagens behandlingsalgoritmer er lite undersøkt. Nyere observasjonsstudier har vist motstridende resultater (7-9), oggjeldende internasjonale retningslinjer stiller spørsmålstegn ved effekten av betablokkere hos pasientgruppen (10-13). Det er derfor etterlyst randomiserte kontrollerte studier for å gi et svar på dette.

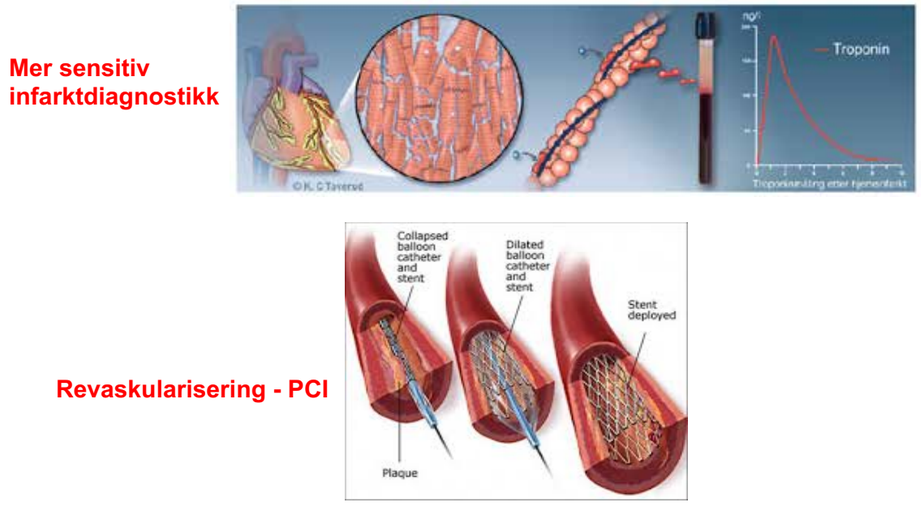
Betablokkere er billige, trygge og velprøvde medikamenter. Norsk hjerteinfarktregister viser at nesten 8 av 10 pasienter i Norge bruker betablokkere 12 måneder etter infarktet.

Imidlertid har de velkjente og hyppig forekommende bivirkninger (2-4) som kan påvirke pasientens livskvalitet, fysiske yteevne og etterlevelse med andre sekundærforebyggende medikamenter. Betablokkerbehandling kan potensielt også ha negative helseøkonomiske konsekvenser knyttet til arbeidsevne og forbruk av helsetjenester.

På bakgrunn av dette gikk en stor og tverrfaglig prosjektgruppe med representanter fra alle PCI-sykehus i Norge i gang og designet BETAMI-studien. Studiehypotesen *er at behandling med betablokker fortsatt har gunstig effekt på overlevelse og forekomst av nytt hjerteinfarkt sammenlignet med ingen betablokker.* Det er planlagt flere kliniske, psykososiale, farmakologiske, biomarkør-relaterte og helseøkonomiske substudier.

Metode, populasjon og randomisering

Alle pasienter (>18 år) med STEMI/NSTEMI som er behandlet med primær PCI eller trombolyse blir vurdert som kandidater til BETAMI. Flytdiagram, studiedata og endepunkter er illustrert i figur 2. Pasienter som tidligere har benyttet betablokker, kan inkluderes så lenge de oppfyller inklusjonskriteriene. Oslo Universitetssykehus er sponsor, og studien er finansiert gjennom de regionale helseforetakenes program for klinisk behandlingsforskning (KLINBEFORSK) og Norges Forskningsråd (NFR).



Figur 1. Implementering av sensitiv infarktsdiagnostikk, revaskularisering og moderne sekundærprofylakse. «Gjengitt med tillatelse fra Kari C. Toverud».

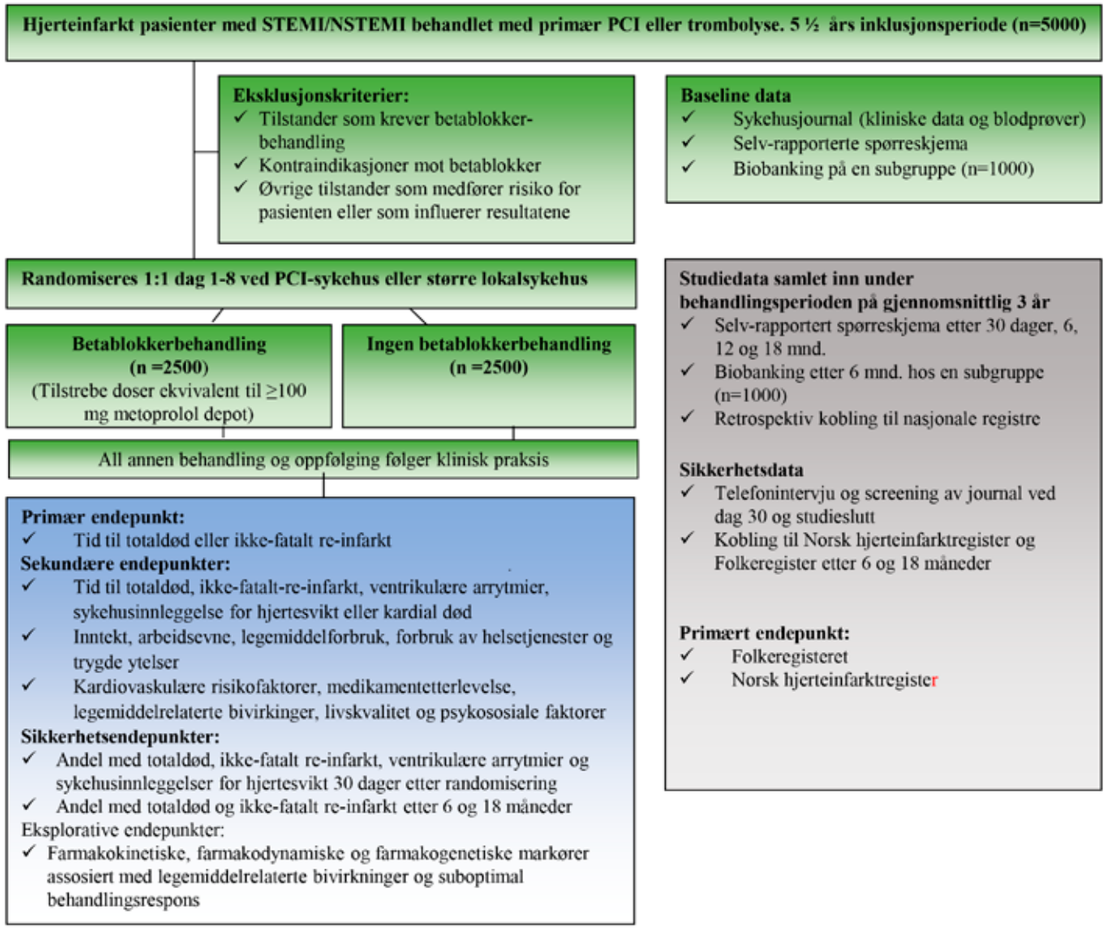
Alle helse-regionene i Norge deltar i BETAMI. Pasientene randomiseres 1:1 til betablokker eller ikke betablokker i løpet av de første 8 dagene etter PCI på et av PCI-sykehusene eller på utvalgte større lokalsykehus. Siden mange infarktpasienter overflyttes til lokalsykehus for videre behandling etter PCI og følges opp av fastlege etter utskrivelse, er det behov for informasjon fra lokalsykehusenes epikriser før pasientinklusjon i BETAMI kan sluttføres. Dette gjelder spesielt medikamentjusteringer og relevante komplikasjoner/tilstander, samt forhold som medfører at randomiserte pasienter likevel må ekskluderes fra studien. Et eget BETAMI-informasjonsskriv, som følger epikrisen til lokalsykehus og fastlege, inneholder informasjon om dette.

Forskrivning av betablokker og oppfølging etter utskrivelse fra sykehus

BETAMI er en pragmatisk studie som skal teste effekten av betablokkerbehandling slik den forskrives i klinisk praksis i dag. Beslutning om valg av type betablokker og dose i intervensjonsgruppen overlates til behandlende lege ved PCI- eller lokalsykehus. Etter utskrivelsen overlates videre dosering til fastlege, men det er ønskelig at de følger anbefalte doser som angitt i epikrisevedlegget. Metoprolol depot opp til 200 mg (helst > 50mg daglig), bisoprolol opp til 10 mg (helst > 2.5mg), eller carvedilol opp til 50 mg (helst > 12.5mg) kan benyttes. Pasientene får med seg et BETAMI-kort med kontaktinformasjon til ansvarlig studielege og informasjon om hvilken behandling de er randomisert til. Pasientkortet skal vises frem ved alle kontakter med primær- eller spesialisthelsetjenesten i oppfølgingsperioden. Disse tiltakene skal bidra til at flest mulig pasienter fortsetter i den behandlingsarmen de er randomisert til.

For å ivareta sikkerheten under oppfølgingsperioden, blir alle pasientene kontaktet per telefon etter 30 dager av studiesykepleier. Studiens sikkerhetsendepunkter er vist i figur 2. Dersom telefonintervjuet avdekker at en BETAMI-pasient har vært innlagt på lokalsykehus, vil studiesykepleier ved ansvarlig PCI-sykehus eller lokalsykehus (hvor pasienten ble inkludert) innhente epikrise fra det aktuelle oppholdet. Videre skal det tilstrebes at alle sykehusinnleggelser under oppfølgingsperioden rapporteres. BETAMI-pasientene er selv ansvarlige for å vise frem sitt pasientkort til behandlende lege ved akutt innleggelse ved sykehus. Sykepleier eller lege ved behandlende sykehus skal i slike tilfeller kontakte nasjonal studiekoordinator og informere om innleggelsen og ettersende kopi av epikrisen etter endt sykehusopphold.

Pasientene får også tilsendt et spørreskjema om livsstil, medikamentetterlevelse, bivirkninger og oppfølging i primær- eller spesialisthelsetjenesten hver 6. måned



Figur 2. Flytdiagram og studiedata i BETAMI

gjennom oppfølgingsperioden. Ved studieslutt vil pasientdata fra BETAMI bli koblet til et stort antall norske registre som vil gi kunnskap om kardiovaskulære hendelser, medikamentetterlevelse, inntekt, arbeidsevne, stønader og forbruk av helsetjenester.

Endepunkter og statistikk

BETAMI-pasienter følges opp i minimum 0,5 år og inntil 6 år etter randomisering. Studien er styrkeberegnet til å kunne påvise en forskjell i insidens av det primære endepunktet *total død* og *ikke-fatalt re-infarkt* på 3,5 % (19 % vs. 15,5 %) ila. en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 3 år. Ved å inkludere 5000 pasienter har man også tatt høyde for overkrysning mellom behandlingsarmene og en lett fallende insidens av nye hjerteinfarkt som man har observert de siste 10-årene. Statistiske analyser vil bli utført i henhold til «intention to treat»-prinsippet. En forhåndsdefinert per-protokollanalyse (pasienter som virkelig fikk behandling med betablokkere eller ikke) vil også bli utført. De viktigste sekundære og eksplorative endepunktene er vist i figur 2.

Forventet studievarighet og status per januar 2021

Ca 12 500 pasienter gjennomgår akutt hjerteinfarkt i Norge. Omtrent 2/3 av disse behandles med PCI eller trombolyse og er således teoretisk kvalifisert for deltagelse. Basert på studiens inklusjons- og eksklusjonskriterier og inklusjonstakten til nå, vil vi ha inkludert 5000 pasienter innen 3 år. Hovedresultatene er forventet å kunne foreligge ila. 2025.

En stor andel av norske infarktpasienter må inkluderes for at studien skal lykkes. BETAMI-studien er kommet godt i gang og nær 1/3 (n=1525) av det totale antallet er inkludert. Dette er en milepæl for studien, hvor de første analysene av sikkerhetsendepunktene (nytt hjerteinfarkt, ventrikulær arytmi, hjertesvikt og død) vil bli gjennomført. Vi er overveldet over entusiasmen og støtten fra det kardiologiske miljøet i Norge. Figur 3 viser kumulativt antall pasienter og antallet pasienter inkludert per måned siden oppstart i oktober 2018. Vi har sett en gradvis økende inklusjonsrate etter at alle landets PCI-sykehus og 10 lokalsykehus også har kommet i gang med pasientinklusjon. Den høyeste inklusjonsraten så vi første uken av 2021, med 26 pasienter/uke. Vi vil også påpeke hvor stødig og faktisk økende inklusjonsraten har vært i 2020, tross Covid-19 pandemien hvor noen av studiesentrene måtte nedlegge midlertidig eller total inkluderingsstopp i lengre perioder.

Brukermedvirkning

Å inkludere en pasient i BETAMI tar kort tid. Likevel kan det være en utfordring å få god nok tid til å snakke med pasienten og å gi balansert informasjon. Med god brukermedvirkning, har vi laget en pasientinformasjonsvideo. Vi oppfordrer alle lesere å bruke 2,5 minutter på denne: *https://youtu.be/lASNVTmPsBg.*

Vi har opplevd videoen som svært nyttig i inklusjonsprosessen. Den gir god illustrativ informasjon om studien og avlaster legen som heller kan bruke tiden på å svare på spørsmål pasientene eventuelt har om fordeler og ulemper med betablokkeren. Siden betablokker er en velkjent medisin også blant pasienter, har vi erfart at det er dette de oftest lurer på. Vi er svært takknemlig for vårt brukerutvalg i forskningsprosjektet som har fasilitert denne videoproduksjonen.

Skandinavisk samarbeid

Det er planlagt et nært skandinavisk samarbeid og felles analyser med data fra BETAMI og tilsvarende pågående studier fra Danmark og Sverige. REDUCE-SWEDEHEART studien i Sverige startet opp i september 2017 og har et lignende design som BETAMI. De har planlagt å inkludere 7000 pasienter. En tilsvarende dansk studie (DANB-LOCK) med mål om å rekruttere 3570 pasienter startet opp høsten 2019. Til sammen vil de 3 studiene ha tilstrekkelig statistisk styrke til å påvise en eventuell effekt av betablokkere på total dødelighet.

Konklusjon

BETAMI er en av de største ikke-industrisponsede randomiserte hjertestudiene som er gjennomført i Norge. Resultatene fra studien vil gi endelig svar på om behandling med betablokkere hos revaskulariserte post-infarktpasienter uten redusert venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon fortsatt skal gis i fremtiden. Studien har kommet godt i gang, men fortsatt skal mange hjerteinfarktpasienter i Norge inkluderes. Vi er takknemlige for entusiasmen, støtten og hjelpen fra det kardiologiske miljøet i Norge, alle PCI sentrene og lokalsykehusene som deltar, avtalespesialister og fastleger. Resultatene fra studien vil bli veiledende for behandlingen med betablokkere hos en stor andel av våre post-infarktpasienter de neste ti-årene.

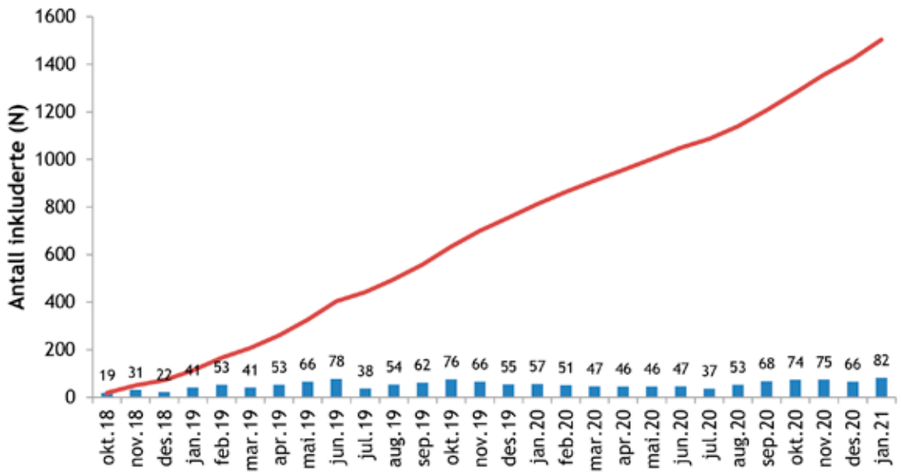
(Forts. s 20)

Ytterligere informasjon om studien finnes på *www.betami.org.*

Interessekonflikter:
Arnhild Bakken har ingen interessekonflikter
John Munkhaugen har mottatt foredragshonorar fra Sanofi, Bayer og Amgen
Vidar Ruddox har mottatt konsulenthonorarer fra Bayer og foredragshonorarer fra MSD og Novartis
Sigrun Halvorsen har mottatt foredragshonorar fra Sanofi, Bayer, Pfizer-BMS.
Dan Atar har mottatt foredragshonorar fra Sanofi, Amgen, Bayer, Astra-Zeneca, MSD, Novartis.

Finansiering av BETAMI-studien:
Program for klinisk behandlingsforskning – KLINBEFORSK, prosjektnr. 2017205 og Norges Forskningsråd (NFR), prosjektnr. 302454

Prosjektmedarbeidere/studieledere i Betami	
Prof. Henrik Schirmer	Akershus Universitetssykehus
Prof. Thor Edvardsen	Oslo Universitetssykehus HF Rikshospitalet
Dr. Kjell Vikenes	Haukeland Universitetssykehus
Dr. Vegard Tuseth	Haukeland Universitetssykehus
Prof. Rune Wiseth	St.Olavs Hospital Trondheim
Assoc. prof. Terje Steigen	Universitetssykehuset i Nord-Norge Tromsø
Prof. Alf Inge Larsen	Stavanger Universitetssykehus
Dr. Jarle Jortveit	Sørlandet Sykehus HF Arendal
Dr. Olaf Rødevand	LHL Gardermoen
Dr. Jan Erik Otterstad	Sykehuset i Vestfold
Dr. Peter Stefan Deeg	Sykehuset Østfold HF Kalnes
Dr. Ellen Bøhmer	Sykehuset Innlandet HF Lillehammer
Dr. Eva Bostad Borg	Sykehuset Innlandet HF Gjøvik
Dr. Anja O. Brattrud	Sykehuset Innlandet HF Hamar
Dr. Guro Storsul	Vestre Viken HF Bærum sykehus
Dr. Erik Harald Øie	Diakonhjemmet sykehus
Dr. Tobias Erik Herrscher	Lovisenberg Diakonale Sykehus
Dr. Alf-Åge Reistad Pettersen	Vestre Viken HF Ringerike sykehus
Dr. Ståle Haugset Nymo	Nordlandssykehuset HF Bodø
Assoc. prof. Bjørn Bendz	Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet
Morten Wang Fagerland	Forskningsstøtte, Oslo Universitetssykehus
Toril Dammen	Professor avd. for atferdsmedisin, Universitet i Oslo
Nils Tore Vethe	Seksjonsleder, Phd, avd. for farmakologi Oslo Universitetssykehus
Prof. Ingebjørg Seljeflot	Leder Hjertemedisinsk FOU, Oslo Universitetssykehus HF Ullevål
Prof. Torbjørn Omland	Klinikk for indremedisin og laboratoriefag og spesialist i indremedisin og hjertemedisin, Akershus Universitetssykehus



Figur 3. Antall inkluderte pasienter i BETAMI. Rød strek er kumulativ graf og blå søyler er antall inkluderte hver måned

Referanser:

1 Munkhaugen J, Ruddox V, Halvorsen S, et al. BEtablocker Treatment After acute Myocardial Infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction (BETAMI): Rationale and design of a prospective, randomized, open, blinded end point study. American heart journal 2019; 208: 37-46.

2 The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Engl J Med 1981; 304: 801-807

3 Hjalmarson Å, Elmfeldt D, Herlitz J et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. Lancet 1981; 2(8251): 823-827.

4 B-blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. 1. Mortality results. JAMA 1982; 247: 1707-1714.

5 Grandi E, Ripplinger CM. Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker therapy. Pharmacol Res. 2019;146:104274

6 Otterstad JE, Munkhaugen J, Ruddox V, et al. Is the evidence base for post-myocardial infarction beta-blockers outdated? Tidsskr Nor laegefor 2016; 136: 624-7

7 Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, et al. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2019; 5: 12-20.

8 Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366(9497):1622-1632.

9 Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. Am J Med. 2014;127(10):939-953.

10 Ibanez et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. (2018) 39, 119–177

11 Collet et al. 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines. Eur Heart J. (2020) 00, 179

12 Mach et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. (2020) 1, 111-188

13 Knuuti et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. (2020) 41, 407477

Vanlige bivirkninger:[7] *Generelle:* Reaksjoner på injeksjonsstedet inkl. erytem/rødhet, pruritus, hevelse, smerter/ømhet Hud: Kløe. *Luftveier:* Øvre luftveisplager inkl. smerter i munnhule og svelg, rhinoré, nysing.
Sikkerhetsinformasjon: Ved symptomer på alvorlig allergisk reaksjon, skal behandlingen stanses og relevant symptomatisk behandling gis[8]. Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon[8]. *Gravide:* Det finnes ingen data hos gravide. Bør bare gis til gravide dersom absolutt påkrevd[9]. *Ammende:* Ingen data. Pga. ukjent effekt på det diende spedbarnet, skal det vurderes om man skal avstå fra amming eller avslutte behandling i denne perioden[9]. *Interaksjoner:* Fordi alirokumab er et biologisk legemiddel, forventes ingen farmakokinetisk påvirkning på andre legemidler og heller ingen påvirkning på cytokrom P450-enzymer[10].

C Praluent «sanofi-aventis»

Lipidmodifiserende middel, humant monoklonalt antistoff (IgG1). ATC-nr.: C10A X14

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn *75 mg/ml og 150 mg/ml:*
Hver ferdigfylt penn (1 ml) inneh.: Alirokumab 75 mg, resp. 150 mg, histidin, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.[1]

Indikasjon: Primær hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi: Til voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett: I kombinasjon med et statin eller statin med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-kolesterol (LDL-C)-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller alene eller i kombinasjon med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. Påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom: Til voksne med påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom for å redusere kardiovaskulær risiko ved å senke LDL-C-nivåene, som tillegg til korreksjon av andre risikofaktorer: I kombinasjon med den maks. tolererte dosen av et statin med eller uten andre lipidsenkende behandlinger, eller, alene eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. For informasjon om studieresultater i forhold til effekt på LDL-C, kardiovaskulære hendelser og studerte pasientgrupper, se SPC.

Dosering: *Voksne, inkl. eldre:* Vanlig oppstartsdose er 75 mg 1 gang hver 2. uke. Hvis ønsket LDL-C-reduksjon er >60%, gis 150 mg 1 gang hver 2. uke, eller 300 mg 1 gang hver 4. uke (månedlig). *Glemt dose:* Tas så raskt som mulig, og deretter gjenoppta behandlingen til vanlig tid. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Kan oppbevares utenfor kjøleskap (høyst 25°C) i inntil 30 dager. Etter at det har blitt tatt ut av kjøleskapet, må preparatet brukes innen 30 dager eller kasseres. **Pakninger og priser:** 75 mg/ml: 2 stk. (ferdigfylt penn) kr 4638,90. 6 stk. (ferdigfylt penn) kr 13855,50. 150 mg/ml: 2 stk. (ferdigfylt penn) kr 4638,90. 6 stk. (ferdigfylt penn) kr 13855,50.

Vennligst se SPC eller felleskatalogen.no for utfyllende informasjon.

Sist endret: 04.02.2020
Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 05.12.2019

7. PRALUENT SPC 05.12.2019 Pkt. 4.8 8. PRALUENT SPC 05.12.2019 Pkt. 4.4 9. PRALUENT SPC 05.12.2019 Pkt. 4.6 10. PRALUENT SPC 05.12.201 Pkt. 4.5

MAT-NO-2100190 v1.0, 02.2021 | sanofi-aventis Norge AS
Professor Kohts vei 5-17, 1366 Lysaker, Norge | +47 67 10 71 00 | www.sanofi.no
www.praluent.no | Grafisk fremstilt av Sanofi

SANOFI

Praluent reduserer risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser* og er

DEN ENESTE PCSK9-HEMMEREN SOM ER ASSOSIERT MED EN REDUKSJON I DØD UANSETT ÅRSAK† [2,3,4,5]

REFUSJONS-INDIKASJON (§ 3A)[6]	Hyperkolesterolemi ved etablert aterosklerotisk sykdom** (sekundærprevensjon)	Familiær hyperkolesterolemi***	Hyperkolesterolemi hos pasienter som får eller er aktuelle for LDL-aferesebehandling
Diagnosekode	ICD-10: - 26	ICD-10: E78.0 / ICPC-2: T93	ICD-10: E78.0 / ICPC-2: T93
Vilkår	LDL-kolesterol ≥ 4 mmol/L under pågående behandling med maksimalt tolererbare doser av statin og/eller ezetimib	Gentest skal være utført. LDL-kolesterol ≥ 5 mmol/L under pågående behandling med maksimalt tolererbare doser av statin og/eller ezetimib	
Krav til tidligere behandling	***For brukere som ikke tåler statiner (statinintoleranse):*** Minst 3 forhåndsgodkjente statiner (ATC-kode C10AA) og ezetimib. Rosuvavastin eller atorvastatin i laveste dose skal være forsøkt. ***For brukere som tåler statiner:*** Rosuvastatin (ATC-kode C10AA07) eller atorvastatin (ATC-kode C10AA05) i høyeste tolererbare dose i kombinasjon med ezetimib (ATC-kode C10AX09). *Ved kontraindikasjoner, jf. punkt 4.3 i SPC, mot statiner skal ezetimib være forsøkt.*		
SPESIALISTKRAV	Søknad fra spesialist i indremedisin, spesialist i nevrologi, spesialist i barnesykdommer eller fra lege ved tilsvarende sykehusavdeling.		

Grafisk fremstilt av Sanofi

*Definert som død av koronar hjertesykdom, Ikke-dødelig hjerteinfarkt, dødelig eller ikke-dødelig iskemisk hjerneslag, ustabil angina som krever sykehusinnleggelse. Dataene er vist i Odyssey Outcomes studien gjort på pasienter med ACS på maksimalt tolerert dose statin og /eller annen lipidsenkende behandling (inkludert 2,6 mnd etter ACS) † Nominell statistisk signifikant etter hierarkisk testing (HR= 0,85, 95% CI:0,73-0,98) **Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon): Akutt koronarsykdom (hjerteinfarkt, ustabil angina med sykehusinnleggelse), Koronar- eller annen arteriell revaskularisering, angina pectoris, iskemisk hjerneslag, symptomatisk perifer arteriell sykdom ***Praluent(alirocumab) er ikke markedsført ved indikasjonen homozygot familiær hyperkolesterolemi. Helfo kan derfor ikke innvilge stønad til Praluent Ref: 1. Praluent SPC 05.12.2019 pkt 4.1 2. Praluent SPC 05.12.2019 pkt 5.1 3. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107 4. Steg PG; Szarek M, Bhatt DL et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes: An Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. Circulation. 2019 Jul 9;140(2):103-112. 5. Repatha SPC 29.10.2020 pkt 5.1 6. Helfo. Individuell stønad til kolesterol-senkendelegemidler(PCSK9-hemmere) https://www.helfo.no/regelverk-og-takster/blaresept-ordningen-forhandsgodkjent-og-individuell-stonad/blaresept-og-individuell-stonad/individuell-stonad-til-kolesterol-senkende-legemidler-pcsk9-hemmere/individuell-stonad-til-kolesterol-senkende-legemidler-pcsk9-hemmere (19.02.2021)

SANOFI

Barretts øsofagus

Barretts øsofagus er en premalign tilstand knyttet til refluks. Diagnosen stilles ved gastroskopi og pasienten bør deretter følges endoskopisk for å kunne fange opp og behandle dysplasi og kreft i tidlig stadium. Dette for å kunne unngå videre utvikling av kreft med operasjon og onkologisk behandling. Et nylig utarbeidet nasjonalt handlingsprogram skisserer klare og proaktive anbefalinger for oppfølging og behandling.

Vikas K. Sarna, lege PhD, gastromedisinsk avdeling, OUS, Ullevål
Truls Hauge, seksjonsoverlege dr.med., gastromedisinsk avdeling, OUS, Ullevål

Vikas K. Sarna

Truls Hauge

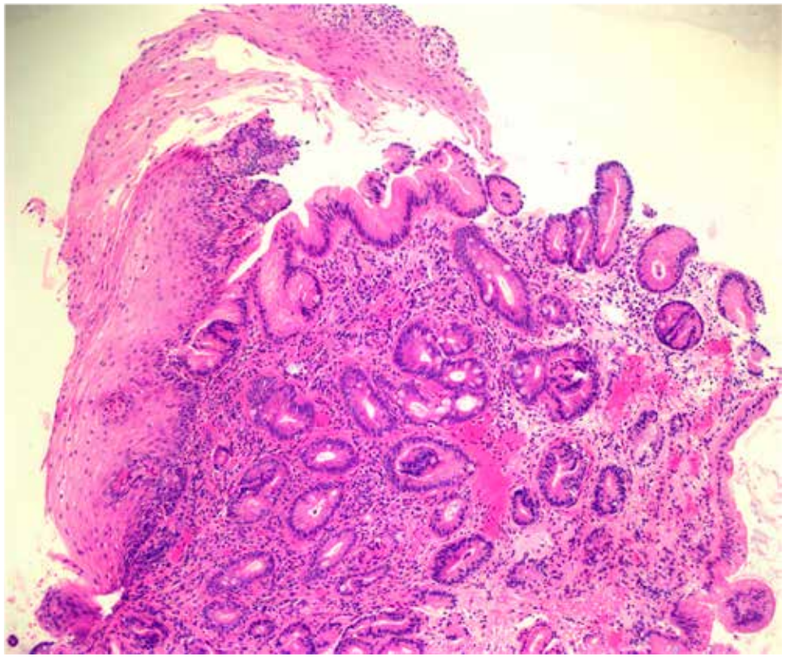
Innledning

Barretts øsofagus (BØ) er en premalign tilstand med en årlig risiko på omlag 0,5% for å utvikle seg til adenokarsinom i spiserøret.[1] Tall fra Kreftregisteret viser at adenokarsinom utgjør omtrent 80% av de omlag 400 årlige tilfellene med kreft i spiserør i Norge og at forekomsten av adenokarsinom er økende hos menn.[2] Alvorligheten av diagnosen understrekes av at kun 1 av 4 med påvist spiserørskreft lever etter 5 år.[2] De fleste, om ikke alle adenokarsinomer i spiserøret, vil utvikle seg fra BØ.[3] Prevalensen av BØ (> 2 cm utbredelse) ble angitt til 1,6 % i en svensk studie der 1000 tilfeldig utvalgte ble gastroskopert.[4]

Gastroøsofagal reflukssykdom har blitt vist å være en klar risikofaktor for BØ (6 - 8 ganger øket risiko i kasus-kontrollstudier) og antas å være sentral i patofysiologien,[5] men reflukssymptom i seg selv er en dårlig prediktor for BØ med positiv prediktiv verdi på kun 2,3% i den nevnte svenske studien. Andre risikofaktorer er røyking, overvekt, mannlig kjønn og alder. Øsofago-gastroskopi er den eneste måten for påvisning og oppfølging av BØ. Den siste utgaven (2020) av nasjonalt handlingsprogram for spiserørskreft som er å finne på helsedirektoratets nettsider skisserer et standardisert opplegg for overvåking av dysplasi og neoplasi ved påvist BØ, med dertil egnede behandlingsstrategier.[6]

Patofysiologi

Barretts øsofagus er oppkalt etter den australske legen Norman Barrett (1903-79) som interesserte seg for tilstanden med funn av sylinderepitel i nedre del av spiserøret. Slimhinnen i gastrointestinaltraktus, også kalt mukosa, består av lagene; epitel, lamina propria og muskularis mukosa. Slimhinnen i spiserøret er normalt kledd av plateepitel, mens den lenger distalt i gastrointestinal-traktus er kledd av sylinderepitel. BØ er et uttrykk for metaplasi, som betyr at slimhinnen regenererer til en annen type slimhinne enn den opprinnelige, altså fra plateepitel til sylinderepitel (figur 1). Det man tror setter i gang denne endringen er en reflukbetinget slimhinneskade. Forandringene ses karakteristisk i spiserørets nedre del. Metaplasien kan enten være av gastrisk type sylinderepitel med parietalceller, eller intestinal type med begerceller. BØ betegner den intestinale metaplasien som er den type metaplasi som anses å være utsatt for malign transformasjon (neoplasi). Dette skjer som følge av en sekvens med mutasjoner som over tid kan føre til dysplasi, gjennomvekst og spredning.



Figur 1. - En HE-farget biopsi fra spiserøret som viser overgangen mellom normalt plateepitel (ses til venstre i bildet) og Barretts slimhinne med intestinal metaplasi (til høyre i bildet). Bilde brukt med tillatelse fra dr. Løberg ved Avdeling for Patologi, OUS.

Endoskopisk bilde

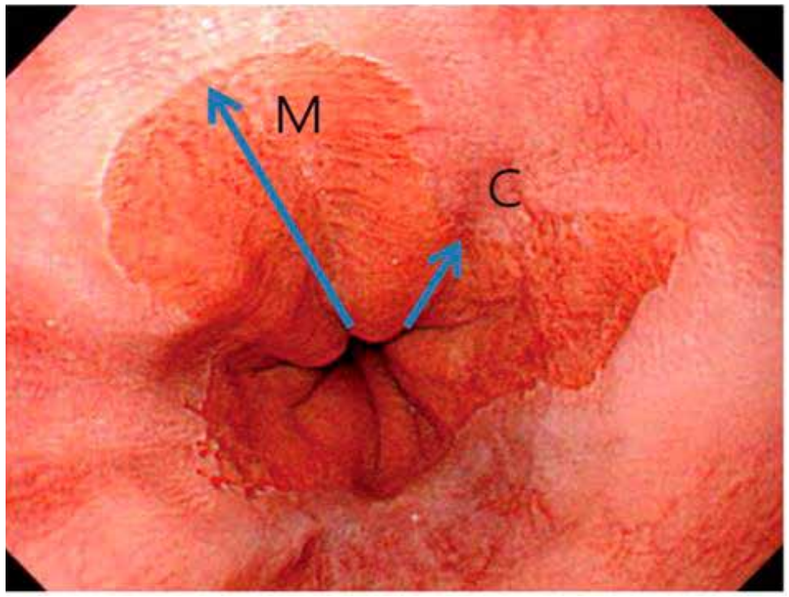
Endoskopisk gjenkjennes forandringene enkelt, siden sylinderepitel har en mer rosa-rød farge sammenliknet med hvitlig plateepitel (figur 2). Sees sylinderepitel i øsofagus, det vil si proksimalt for der ventrikkefoldene starter, kalles det BØ; gitt at utbredelsen er på minst 1 cm i spiserørets lengde og biopsi bekrefter intestinal metaplasi. En endoskopibeskrivelse bør angi utbredelsen av de sammenhengende *sirkumferensielle* forandringene fra øvre ventrikkelfold, samt den *maksimale* utbredelsen inkludert eventuelle ikke-sirkumferensielle utløpere. Dette er den såkalte Praha-klassifikasjonen (figur 2), der eksempelvis forandringer på 4 cm i sirkumferens med et tillegg av en utløper på 2 cm vil bli angitt som C4M6, der C angir sirkumferens og M angir maksimum. Slimhinne inspiseres deretter nøye etter fokale lesjoner. Slike lesjoner kommer tydeligere frem ved applikasjon av 2% mateddik på slimhinnen og/eller ved bruk av innebygde lysfilter-funksjoner i gastroskopet ("Narrow Band Imaging"), slik at man da kan gjøre en fokusert biopsering.

Oppfølging og behandling

I tillegg til en fokusert biopsering av suspekt lesjon i utbredelsen av BØ, gjøres kvadrantbiopsier hver andre centimeter. Oppdages ingen dysplasi planlegges kontrollundersøkelsen med utgangspunkt i utbredelsen av BØ:

1 - 3 cm kontrolleres etter fem år
3 - 10 cm kontrolleres etter tre år
≥ 10 cm kontrolleres ved regions-avdeling

Ved påvist ekte dysplasi i BØ er det indikasjon for behandling. Dysplasi betegner neoplastiske forandringer i epitel uten gjennombrudd av basalmembranen og karakteriseres som lavgradig og høygradig.[7] I en nederlandsk studie så man en progresjon fra lavgradig dysplasi (til høygradig dysplasi eller tidlig adenokarsinom) hos omlag 20% over en 2-års periode.[8] Samme studie viste en viss interrater-variabilitet i bedømmelsen av lavgradig dysplasi siden man da er ute etter beskjedne forandringer som kan være vanskelig å skille fra betennelse, men en gjentatt biopsi som bekreftet funnet, økte risiko for progresjon med en faktor på nesten 10. Ved lavgradig dysplasi anbefales derfor ny gastroskopi med prøvetaking etter 6 måneder under behandling med protonpumpe-hemmer. Gjentas funnet, anbefales behandling om dette kan bekreftes av referansepatolog. Behandlingen er primært endoskopisk. Også pasienter med adenokarsinom begrenset til mukosa (stadium T1a, jfr. TNM-klassifikasjonen), skal tilbys endoskopisk behandling.



Figur 2. - Barretts øsofagus. Dette endoskopiske bildet viser nedre del av spiserøret mot overgang til magesekk der nederste del av dekket av Barretts slimhinne. Utbredelsen av Barretts slimhinne angis i henhold til Prahaklassifikasjonen med lengden på de kontinuerlige sirkumferensielle (C) og de maksimale (M) forandringene.

> Endoskopisk gjenkjennes forandringene enkelt, siden sylinderepitel har en mer rosa-rød farge sammenliknet med hvitlig plateepitel.

Endoskopisk behandling inkluderer reseksjon og varmebehandling (radiofrekvensablasjon forkortet RFA - figur 3). Ved endoskopisk mukosal reseksjon (EMR - figur 4), som er den mest brukte teknikken, brukes et varicestrikkesystem der slimhinnen man ønsker å fjerne suges inn i en hette som er satt på gastroskopet. Det lages således en kunstig polypp som så kan slyngereseseres. Etter eventuell lokal reseksjon behandles hele Barretts-området med RFA for å fjerne Barretts-slimhinnen. Dette kan gjøres med en sirkulær probe (figur 3) som blåses opp med en ballong slik at den dekker godt rundt hele omkretsen av spiserøret, og deretter gjennomføres varmebehandlingen i hele utbredelsen av forandringene. Det må ofte gjennomføres flere behandlinger før BØ blir fullstendig borte. For å forsikre seg om at behandlingen er vellykket gjennom-føres endoskopiske kontroller hver 3. måned det første året, deretter årlig inntil 5 år.

Fra og med adenokarsinom stadium T1b anbefales primært operasjon, eventuelt med neoadjuvant

kjemoterapi. Ved utbredt sykdom, der operativ behandling ikke er aktuelt, tilbys onkologisk behandling, eventuelt også stent i øsofagus.

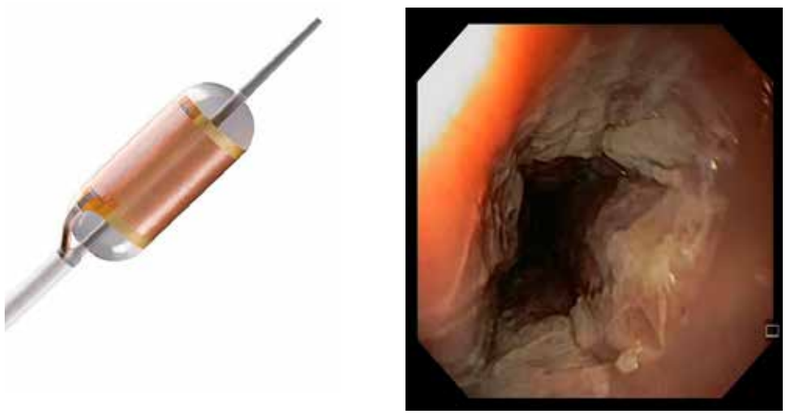
Alle pasienter med BØ anbefales livslang behandling med protonpumpehemmere for å forhindre ytterligere syrebetinget skade av slimhinnen og redusere risiko for malign transformasjon.[9, 10] Reflukskirurgi hos pasienter med gastroøsofagal refluks og BØ har ikke vist seg å være overlegen medisinsk behandling på forekomst av adenokarsinom.[11]

Sist, men ikke minst, bør livsstilstiltak som vektreduksjon og røykestopp foreslås til de pasientene som kan ha nytte av det.

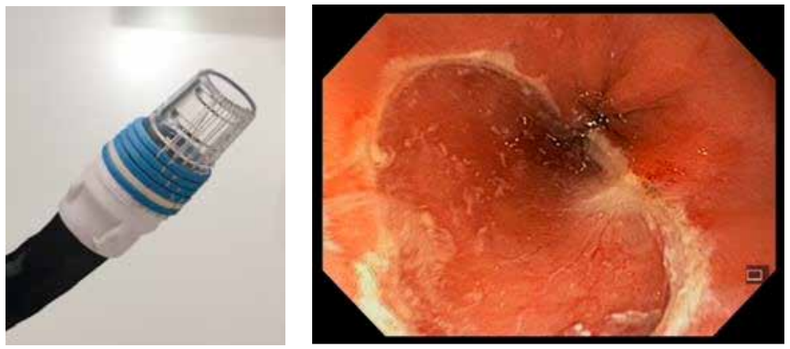
> Ved påvist dysplasi eller kreft i tidlig stadium (T1a), anbefales endoskopisk behandling med reseksjon av fokale forandringer kombinert med radiofrekvensablasjon av resterende forandringer.

Konklusjon

Barretts øsofagus er en refluks-relatert intestinal metaplasi som utgår fra nedre del av spiserøret. Det er en premalign tilstand som bør behandles med protonpumpehemmere og overvåkes med jevnlige endoskopiske kontroller for tegn på dysplasi. Ved påvist dysplasi eller kreft i tidlig stadium (T1a), anbefales endoskopisk behandling med reseksjon av fokale forandringer kombinert med radiofrekvensablasjon av resterende forandringer. Ved å diagnostisere BØ med dysplasi og tilby endoskopisk behandling og oppfølging, vil en videre utvikling av sykdom som krever operativ og/eller onkologisk behandling ofte kunne unngås.



Figur 3 - Radiofrekvensablasjon. Til venstre ses en sirkulær probe for applikasjon av radiofrekvensablasjon (RFA) som er blåst opp med ballong og til høyre ses resultatet i spiserøret etter at en slik behandling er gjennomført.



Figur 4 - Endoskopisk mukosal reseksjon. Til venstre ses et endoskop med påkoblet hette der slimhinnen kan suges inn. Utenpå denne ses et antall strikker som kan utløses rundt den innsugde slimhinnen for å danne en kunstig polypp som deretter kan slyngereseseres for å gjennomføre en endoskopisk mukosal reseksjon (EMR). Til høyre ses resultatet i nedre spiserør etter en slik reseksjon (avgrenset av den hvite bremmen).

Referanser:

1. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Grady WM, et al. Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management. Gut 2014;63:191-202.
2. Kreftregisteret. Årsrapport 2018: Resultater og forbedringstiltak fra Kvalitetsregister for kreft i spiserør og magesekk.
3. Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, et al. Is intestinal metaplasia a necessary precursor lesion for adenocarcinomas of the distal esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia? Dis Esophagus 2007;20:36-41.
4. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. Gastroenterology 2005;129:1825-31.
5. Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. Gastroenterology clinics of North America 2015;44:203-231.
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft, 2020.
7. Odze RD. Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's oesophagus. J Clin Pathol 2006;59:1029-38.
8. Duits LC, van der Wel MJ, Cotton CC, et al. Patients With Barrett's Esophagus and Confirmed Persistent Low-Grade Dysplasia Are at Increased Risk for Progression to Neoplasia. Gastroenterology 2017;152:993-1001.e1.
9. Dunbar KB, Souza RF, Spechler SJ. The Effect of Proton Pump Inhibitors on Barrett's Esophagus. Gastroenterol Clin North Am 2015;44:415-24.
10. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. Lancet 2018;392:400-408.
11. Spechler SJ. Does Barrett's esophagus regress after surgery (or proton pump inhibitors)? Dig Dis 2014;32:156-63.

LOKELMA™ (Natriumzirkoniumsyklosilikat) FØRSTEVALG VED KRONISK NYRESYKDOM[1]

LIS-anbefalingen omfatter indikasjonen vedlikeholdsbehandling hos pasienter med kronisk nyresvikt som får hyperkalemi pga. behandling med hemmere av renin-angiotensinsystemet.

Avtalen gjelder for perioden 01.11.2020 til 31.05.2022.

For legemidlene under skal denne rangeringen legges til grunn for de ulike doseringene:

Rangering	Legemiddel	Dosering
1. valg	**Lokelma (AstraZeneca)** [Natriumzirkoniumsyklosilikat]	**5 g daglig**
2. valg	Veltassa (Vifor) / [Patiromersorbitekskalsium]	8,4 g daglig / 16,8 g daglig
3. valg	Lokelma (AstraZeneca) [Natriumzirkoniumsyklosilikat]	10 g daglig

Der det foreligger en rangering, skal førstevalg benyttes i oppstart og medisinsk begrunnet endring av behandling. Dersom førstevalg ikke kan brukes av medisinske årsaker, skal det begrunnes i pasientens journal. I korrigerigsfasen står man fritt til å anvende 10g 3 ganger daglig, for deretter å følge vedlikeholdsdoseringen ved normokalemi.

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON

INDIKASJON[2]: Lokelma er indisert til behandling av hyperkalemi hos voksne pasienter over 18 år. **DOSERING[3]: Korrigeringsfase** - for å senke høyt kaliumnivå til normalt nivå: Anbefalt dose er 10 g x 3 daglig. Når normokalemi er oppnådd bør vedlikeholdsdoseringen følges. Normokalemi kan typisk oppnås innen 24 til 48 timer. **Vedlikeholdsdose** - for å holde kaliumnivået innenfor normalt område etter det har blitt senket: Når normokalemi er oppnådd, skal laveste effektive dose Lokelma fastsettes for å forhindre tilbakevendende hyperkalemi. Anbefalt dose er 5 g én gang daglig. Vedlikeholdsdosen bør ikke overskride 10 g én gang daglig. **ADMINISTRERING[3]:** Til oral bruk. Tas med eller uten mat. Ved glemt dose, skal neste dose tas til planlagt tid. **BIVIRKNINGER[4]:** De vanligste bivirkningene er hypokalemi (4,1%) og ødemrelaterte hendelser (5,7%) **INTERAKSJONER[5]:** Lokelma bør administreres minst 2 timer før eller 2 timer etter orale legemidler med klinisk betydningsfull gastrisk pH-avhengig biotilgjengelighet. **FORSIKTIGHETSREGLER[6]:** Serum-kalium bør monitoreres ved klinisk indikasjon også etter at det gjøres endringer av legemidler som påvirker serum-kaliumkonsentrasjonen (f.eks. hemmere av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) eller diuretika) og etter at Lokelma-dosen er titrert. Hypokalemi kan observeres. Hos pasienter med alvorlig hypokalemi skal Lokelma seponeres og pasienten revurderes.

Refusjon[7]: Der det er utarbeidet nasjonale handlingsprogrammer/nasjonal faglig retningslinje og/eller anbefalinger fra RHF/LIS spesialistgruppe skal rekvirering gjøres i tråd med disse.

Vilkår:

216	Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist.
222	En blå resept kan ekspederes med H-resept som hjemmel hvis resepten er forskrevet før legemiddelet ble overført til H-reseptordningen

Pakninger og priser (per 12.05.20):

Navn	Form	Styrke	Pakning	Varenummer	Pris*	ATC kode
Lokelma	Pulver	5 g	30 stk. doseposer	503455	3264,20	V03AE10
Lokelma	Pulver	10 g	30 stk. doseposer	574511	6492,10	V03AE10

* Maks pris

For fullstendig informasjon om advarsler og forsiktighetsregler, les godkjent preparatomtale for Lokelma.

1. www.sykehusinnkjop.no **2.** LOKELMA, godkjent preparartomtale 28.04.2020 pkt. 4.1 **3.** LOKELMA, godkjent preparartomtale 28.04.2020 pkt. 4.2 **4.** LOKELMA, godkjent preparartomtale 28.04.2020 pkt 4.8. **5.** LOKELMA, godkjent preparartomtale 28.04.2020 pkt. 4.5 **6.** LOKELMA, godkjent preparartomtale 28.04.2020 pkt. 4.4 **7.** www.felleskatalogen.no

Sist endret: 12.05.2020, **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 28.04.2020**

NO-7372-02-2021-LO

LOKELMA™ powder for oral suspension Sodium zirconium cyclosilicate

AstraZeneca AS Norge • Fredrik Selmers vei 6 • Box 6050 Etterstad • 0601 Oslo • www.astrazeneca.no

AstraZeneca

Utredning og behandling av latent tuberkulose

Pasienter bør undersøkes for latent tuberkulose før oppstart av immunsvekkende behandling og ved alvorlig immunsvekkende sykdom. Det er pliktig med screening av enkelte innvandrergrupper og av personer som har vært i høyinsidensland og som skal arbeide med barn og syke. Før oppstart av forebyggende behandling må en vurdere om behandlingen er gjennomførbar, og risiko for bivirkninger opp mot forventet effekt.

Ingunn Harstad, overlege ved lungemedisinsk avdeling, Klinikk for Lunge og Arbeidsmedisin, St. Olavs Hospital, 1. amanuensis ved institutt for Samfunnsmedisin og Sykepleie, Fakultet for Medisin og Helsevitenskap, NTNU

Ingunn Harstad

Forekomst og definisjoner

Det er beregnet at 23% av verdens befolkning er smittet av tuberkulose (TB) (1), og blant dem som er smittet vil 5-10% utvikle tuberkulose i løpet av livet. De fleste vil bli syke i løpet av de første to år etter smittetidspunkt.

TBNET, et Europeisk nettverk for klinisk orientert tuberkuloseforskning, har definert latent TB som en tilstand av persisterende mykobakterie-spesifikk T-cellerespons i fravær av kliniske bevis for tuberkulose (2). Men en vanlig arbeidsdefinisjon er en positiv tuberkulintest eller positiv Immun Globulin Release Assay (IGRA)-test uten tegn til aktiv sykdom. Både Mantoux, som er en tuberkulintest (TST), og IGRA-tester kan være falskt positive eller falskt negative. De siste årene har Mantoux-test blitt gradvis mindre brukt. Nå er det hovedsakelig IGRA-tester som brukes i Norge.

Risikogrupper/screening

I Norge screenes visse innvandrer-grupper for tuberkulose når de kommer til landet. Folkehelse-instituttets (FHI) tuberkuloseveileder angir hvilke grupper som skal screenes og aktuelle tester (3). Dette endres over tid avhengig av smittesituasjonen og hvilke innvandrergrupper som kommer til landet. Screeningen utføres med røntgen thorax og/eller IGRA-test. Alle asylsøkere og flyktninger skal screenes for tuberkulose. Innvandrere fra land med ekstra høy forekomst av tuberkulose; definert som >200/100 000 per år, de som har andre risikofaktorer, og alle som skal jobbe med barn eller i helsevesenet og har vært i et høyrisikoland i over 3 måneder, skal screenes for latent tuberkulose. I forbindelse med smitteoppsporing omkring pasienter med aktiv tuberkulose, blir alle aktuelle kontakter testet (3).

For øvrig foregår testing på bakgrunn av individuelle risikofaktorer (tabell). Alle pasienter som er HIV-positive, som skal ha TNF-α- hemmer, eller som skal transplanteres, bør screenes. Generelt bør en vurdere testing ved immunsvekkende sykdom og/eller behandling. Ellers vurderes risiko for å være smittet opp mot aktuelle sykdom/behandling individuelt.

Tester for latent TB

Det er to hovedtyper av IGRA tester i bruk: QuantiFERON TB-GOLD (QFT), i stadig nye og bedre versjoner, og T-SPOT-TB (T-spot). Ved begge testene stimuleres T-celler fra blod med antigen fra M. tuberculosis- komplekset. I QFT-prøven måles mengde *interferon gamma*, i T-SPOT- TB telles antall celler som er stimulert. QFT er enklest å gjennomføre og blir utført ved de fleste av landets sykehus. T-spot utføres på Folkehelse-instituttet. Sammenlignet med Tuberkulin-tester gir IGRA- tester færre falskt positive resultater da de ikke reagerer på BCG og i mindre grad på atypiske mykobakterier. Men det finnes ingen gullstandard å måle dem opp mot, og sensitiviteten er fra 70-97%, avhengig av hvilken gruppe som blir testet (4). Ved immunsvekkelse og hos små barn er det økt mengde inkonklusive tester og falske negative. T-spot er noe bedre enn QFT på disse gruppene. En større norsk studie har vist en viss sammenheng mellom økt QFT-verdi og risk for å utvikle sykdom (5). Høye Mantoux-verdier kan også ses som en separat riskfaktor.

Utredning

Ved positiv QFT eller TST hos en pasient i risikogruppen, må aktiv tuberkulose utelukkes. Anamnese, klinisk undersøkelse, røntgen thorax og indusert sputum med testing for *Mycobacterium tuberculosis* (PCR, dyrkning) er da indisert. HIV-test bør tas. Ved klinisk mistanke om aktiv tuberkulose, eller ved positive funn på noen av undersøkelsene, må en gjøre videre utredning avhengig av mistenkt organ. Blodprøver, inkludert hematologi, nyreprøver og leverprøver må utføres før eventuell oppstart av forebyggende behandling.

Forebyggende behandling

Formål og indikasjon

Formålet med forebyggende behandling kan være å redusere risikoen for sykdom på individnivå, eller i et folkehelseperspektiv å forhindre forekomst og spredning av sykdommen i samfunnet. Det siste er særlig aktuelt når landet nærmer seg eliminasjonsfasen, definert som 0,2-1 tilfelle/100 000 per år. Norge nærmer seg den fasen. I Tuberkuloseveiledere (3) er det angitt anbefalinger for forebyggende behandling (jfr. Tabell 1) hvor alder, nysmitte, ankomst fra land med særlig høy forekomst og personlige risikofaktorer med hensyn til andre sykdommer og behandling blir vektlagt. Pasienter med kun positiv IGRA-test uten annen risiko blir vanligvis ikke anbefalt behandling, men slike grupper skal i utgangs-punktet ikke testes. Uansett er det viktig at pasientene får informasjon om hva en positiv IGRA-test innebærer, og Folkehelseinstituttet har informasjonsark oversatt til mange språk (6).

Tabell: Anbefalinger for forebyggende behandling relatert til risiko

Sterk anbefaling av forebyggende behandling	
Pasientgruppe/risikogruppe	**Kommentarer**
Alder <5 år	
Nysmitte	Eksponert siste to år
Nyankomne siste to år fra land med særlig høy risiko	Land med insidens >200/100 000/år
HIV-positive	
Unormalt røntgen thorax	Fibrotiske lesjoner
Transplantasjoner/immunsvekkende behandling	
Dialysekrevende nyresvikt	
Silikose	
Kreftsykdommer	Særlig hematologiske og hode-halskreft
Behandling med biologiske DMARDS	Ca. 5x økt risk sml. med ubehandlet

Behandling bør vurderes	
Pasientgruppe/risikogruppe	**Kommentarer**
Alder 5-14 år	
Langvarig steroidbehandling	15 mg prednisolon per døgn i over 1mnd
Unormalt røntgen thorax	kalkflekker, pleuraforandringer
Kjent illegalt rusmisbruk	Ofte vanskelig å gjennomføre behandling
Arbeide med barn eller i helse-og omsorgstjenesten	
Modifisert versjon av tabell 10.3 i Tuberkuloseveiledere, FHI	

Effekt av behandling

Forskjellige studier på effekt av forebyggende behandling viser stor variasjon, avhengig av om pasientene var reelt smittet, om hele behandlin-gen var fullført, hvilken behandling var gitt og hvilken risikogruppe de tilhørte. Men ved gjennomgang av studier hvor de fleste har gjennomført hele kuren, finnes en reduksjon på 60-90% i risikoen for å utvikle aktiv TB (7).

Det er ikke påvist resistensutvikling på bakgrunn av forebyggende behandling, forutsatt at aktiv tuber-kulose er utelukket før oppstart (8).

Bivirkninger

Både isoniazid og rifampicin kan gi leveraffeksjon med asymptomatisk stigning av leverprøver hos 10-20% og opptil 0,1-0,56% kan få sympto-mer eller betydelig hepatotoksisitet (7, 9). Leverprøver bør derfor tas før oppstart og under behandling. Risikoen for hepatotoksisitet øker med alder, alkoholoverforbruk, underernæring og hypoalbuminemi. Isoniazid kan gi nevropati pga. interaksjon med pyridoksinmeta-bolismen, og tilskudd av pyridoksin blir gitt for å motvirke dette. Allergiske hudreaksjoner er vanlige, men sjelden alvorlige. Rifampicin farger kroppsvæsker oransje-rød, og det er viktig å informere om dette. Enkelte får gastrointestinale ubehag av Rifampicin.

Hvem bør få behandling?

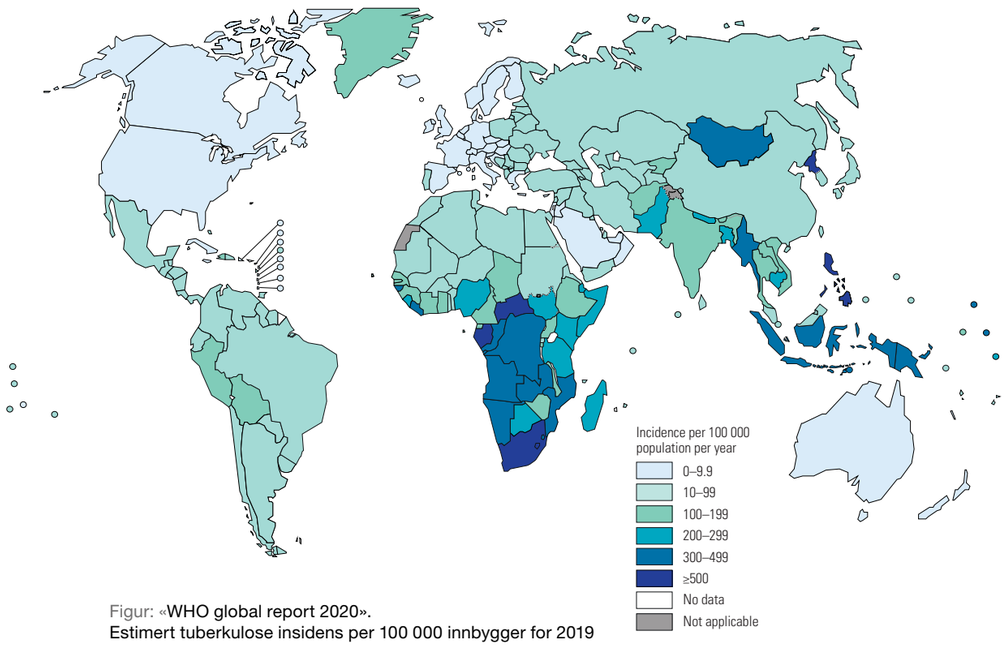
Før en avgjørelse om forebyggende behandling tas, bør en vurdere sann-synligheten for at den diagnostiske testen for latent tuberkulose er sant positiv, risikoen for reaktivering av sykdom, effekten av behandling, sannsynlighet for bivirkninger og muligheten for å fullføre behand-lingen. Behandlingen er frivillig, og pasienten bør være med i avgjørelsen om behandling eller ikke.

Gjennomføring av forebyggende behandling

Når en pasient har fått påvist latent tuberkulose, aktiv tuberkulose er utelukket og alvorlig leversykdom er utelukket, må pasienten informeres grundig og få delta i beslutningen om behandling. Sjansen for å fullføre behandlingen øker med kortere behandlingsregime, og når pasienten får delta i beslutningen om behandling.

Behandlingsregimer

Vi bruker i hovedsak to kurer som begge varer i 3 måneder; den ene består av Rifampicin + Isoniazid daglig i 3 måneder, den andre består av ukentlig dosering av Rifapentin og Isoniazid, begge med daglig Pyridoksin tilskudd. Det finnes også flere andre aktuelle regimer som regnes som likeverdige. Vi bruker kombinasjonstabletter i den daglige behandlingen og gir den i dosett. For den ukentlige kuren bruker vi vanligvis DOTS (direkte observert behandling). Hvis ikke pasienten har særlige preferanser, velger vi vanligvis daglig dosering hos pasienter som skal ha TNF- α -hemmer, da de ofte er eldre og har mange andre medisiner som øker faren for bivirkninger. Ved daglig dosering er det raskere å avslutte behandlingen dersom det blir nødvendig. Ved usikkerhet med hensyn til etterlevelse, velges den ukentlige doseringen. Medisinene



Figur: «WHO global report 2020».
Estimert tuberkulose insidens per 100 000 innbygger for 2019

> Ved alvorlig immunsvekkende sykdom eller behandling må pasienten undersøkes for latent tuberkulose og om mulig gis forebyggende behandling.

doseres etter vekt. En bør gjøre et interaksjonssøk på både Isoniazid og Rifampicin opp mot andre medisiner pasienten bruker. Det tas kontrollblodprøver etter 2 og 6 uker, videre kun ved patologiske prøver eller mistenkte bivirkninger.

Praktisk gjennomføring

Tuberkulosekoordinator har et behandlingsoppstartmøte med pasienten. Hos oss blir dette utført uten behandlende lege. Behandlingsplan underskrives og signeres av alle involverte parter, og MSIS-melding for tuberkulose skrives. Ved ukentlig dosering er vanligvis hjemmesykepleien involvert, ellers kan det for eksempel være en direkte avtale mellom pasient og tuberkulosekoordinator om kontakt ved behov. Vi har ingen ytterligere kontroll hos lege uten ved særlige problemer. Kontroll av IGRA-test under eller etter behandling har ingen verdi. Dersom en pasient med sterk indikasjon for forebyggende behandling ikke behandles, for eksempel pga. kontraindikasjoner eller pasientens ønske, bør pasienten følges med kontroller i tre år.

Oppsummering

IGRA-tester tas som del av screeningprogram, smitteoppsporing, før oppstart av immunsvekkende behandling og ved sykdommer som gir alvorlig immunsvekkelse.

Før en avgjørelse om forebyggende behandling tas, bør en vurdere sannsynligheten for at den diagnostiske testen for latent tuberkulose er sant positiv, risikoen for reaktivering av sykdom, effekt av behandlingen, sannsynlighet for bivirkninger og muligheten for å fullføre behandlingen.

Referanser:

1: Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, et al. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. European Respiratory Journal Jan 2019, sep 12: 54 (3) 1900655; DOI: 10.1183/13993003.00655-2019
2: Mack U, Migliori GB, Sester M et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J 2009; 33: 956-73.
3: FHI: Tuberkuloseveilederen: https://www.fhi.no/nettpub/tuberkuloseveilederen/
4: Diel R, Goletti D, Ferrara G: Interferon-γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur resp j 2011:37(1)88-99
5: Winje BA, White R, Syre H, et al. Stratification by interferon-gamma release assay level predicts risk of incident TB. Thorax 2018:73:652-661
6: FHI: positiv IGRA test: https://www.fhi.no/publ/informasjonsark/hvis-du-har-en-positiv-igra-test/
7: Javier Ena, Victoria valls: Short course therapy with rifampin plus isoniazid compared with standard therapy with Isoniazid for latent TB infection: a meta analysis. Clin Infect Dis 2005;40:670-676
8: Emerg infect Dis 2006:12:744, Balcells et al
9: Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006;174;935-952

Kognitiv svikt og demens – Hvordan kan MR eller CT av hjernen være til nytte i utredningen

Helt ferske forekomsttall viser at drøyt 100.000 personer lever med demens i Norge. Ikke alle har fått en spesifikk diagnose. Det finnes foreløpig ingen kurativ behandling for noen former for demens, men en korrekt etiologisk diagnose er viktig for å kunne gi pasienter og pårørende god informasjon, symptomatisk behandling og oppfølging. MR og CT er viktige verktøy i utredningen for å komme nærmere en etiologisk diagnose, men fremdeles beskrives mange bilder som «alderstilsvarende normal» hvis ikke vi stiller de riktige spørsmålene i henvisningen.

Karin Persson, PhD, LIS i indremedisin og geriatri OUS. Postdoc ved Nasjonal kompetansetjeneste for aldring og helse SiV, og geriatrisk avdeling OUS

Karin Persson

Bakgrunn

Med et økende antall eldre vil forekomsten av demens øke raskt i hele verden (1). Helt ferske forekomsttall fra 2020 viser at det i dag finnes 101 000 personer med demens i Norge, et antall som vil fordobles de neste 30 årene (2). Demens er en funksjonsdiagnose og sier ingenting om hvilken hjerneorganisk sykdom som ligger til grunn. Alzheimers sykdom (AD) er den klart vanligste årsaken i alle aldersgrupper. Det finnes ingen kurativ behandling. Behandlingen som gis er symptomatisk, men det finnes økende evidens for at livsstilsintervensjoner midt i livet kan forsinke debut av demens (3). For å kunne gi god symptomatisk behandling er det viktig å stille en korrekt etiologisk diagnose. Til dette er anamnese fra pasient og pårørende, somatisk undersøkelse og kognitive tester avgjørende. I tillegg brukes forskjellige supplerende undersøkelser for å støtte den kliniske vurderingen, primært strukturell avbildning av hjernen med CT eller MR. I mer avansert utredning gjøres også andre undersøkelser som spinalvæskeundersøkelse og andre bildeundersøkelser som f. eks FDG-PET. Tidligere ble MR og CT hovedsakelig anvendt for å utelukke *andre* sykdommer i hjernen som f.eks normaltrykkshydrocephalus, blødning, tumor og hjerneinfarkt som årsak til demenssymptomene. I dag fokuseres det mer på å beskrive strukturelle endringer i ulike områder i hjernen som er typiske for de ulike demenssykdommene. Disse endringene inngår nå også i forskningsmessige diagnostiske kriterier. I 2017 kom Helsedirektoratets nasjonal faglig retningslinje for demens (4). Her anbefales CT eller MR av hjernen også i den kliniske utredningen av demens, ikke kun for å utelukke annen sykdom.

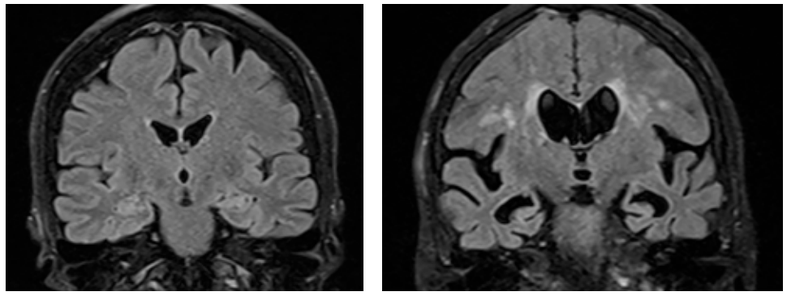
Når skal vi henvise til CT/MR?

Alle som henvises for utredning av kognitiv svikt bør få gjennomført en CT eller MR som ledd i utredningen. Men også for pasienter innlagt i en indremedisinsk avdeling kan det være aktuelt å henvise til en kartleggende undersøkelse med spørsmål om forandringer forenlig med demensutvikling, eller å be om revurdering av allerede gjennomførte undersøkelser med fokus på forandringer som ved demenssykdom. Det bør da gjøres en vurdering av både nevrodegenerative og cerebrovaskulære forandringer, men også potensielt reversible tilstander som subdurale hematomer, tumores og normaltrykkshydrocephalus, som kan behandles, er relevante differensialdiagnoser når en pasient utvikler symptomer på kognitiv svikt av akutt, subakutt eller kronisk natur. Jo mer nøyaktig vi spør radiologen om ulike patologiske endringer, desto bedre undersøkelse og svar får vi. Ved henvisning bør man derfor være nøye med å spesifisere at undersøkelsen blir gjort med tanke på kognitiv svikt/demens slik at de riktige projeksjonene og sekvensene ved bilderegistrering blir tatt. Ofte er bildene allerede tatt når spørsmålet om kognitiv svikt/demens reises. Den radiologiske besvarelsen kan da være gjort på bakgrunn av spørsmål om f. eks akutt cerebral iskemi. I slike tilfeller kan det ofte lønne seg å kontakte nevroradiologen og be om en ny vurdering med fokus på nevrodegenerative og cerebrovaskulære forandringer.

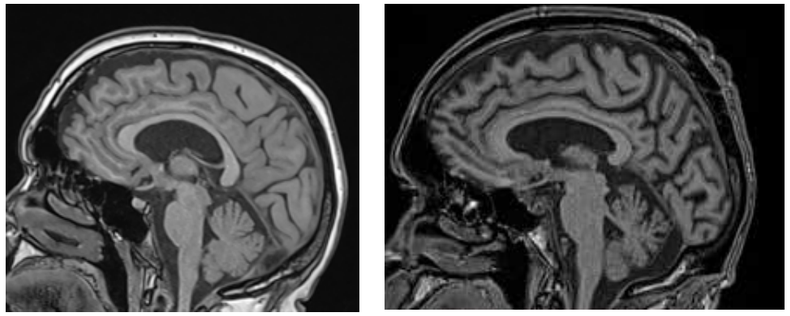
Hvilke røntgenologiske vurderinger hører med ved utredning av kognitiv svikt og demens?

Basert på et nordisk samarbeide ble det i 2013 publisert en artikkel i svenske Läkartidningen med formål å harmonisere den radiologiske vurderingen av hjerneforandringer ved de vanligste demenssykdommene. Artikkelen ble videreutviklet til ytterligere en nyttig artikkel publisert i 2017 med nøyaktige beskrivelser av hvordan CT og MR bilder bør vurderes ved mistanke om demens (5, 6). Her anbefales det at demensutredninger bør inneholde en strukturert rapport basert på CT eller MR hvor følgende validerte visuelle skalaer skal brukes (Figur 1-3).:

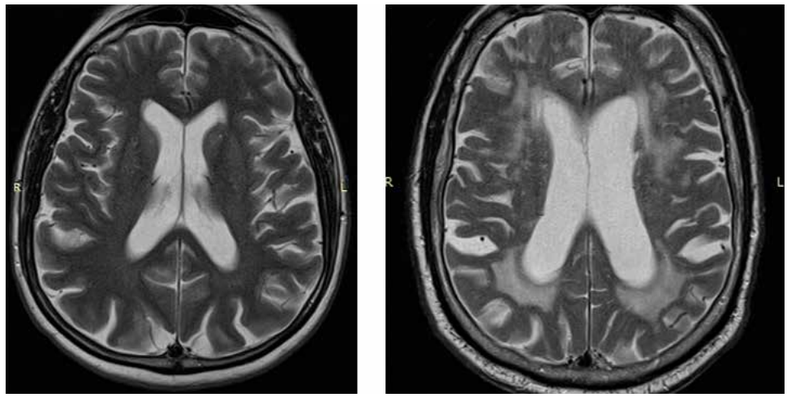
- Scheltens skala for vurdering av medial temporallappsatrofi (MTA), som er en skala gradert fra 0-4 og hvor økende verdi betyr mer atrofi (7)
- Skala for vurdering av frontal global kortikal atrofi (GCA-f), som er en skala gradert fra 0-3 og hvor økende verdi betyr mer atrofi (8)



Figur 1. MTA grad 0 bilateralt på bildet til venstre, og grad 4 bilateralt på bildet til høyre. Bilde: Karin Persson



Figur 2. GCA frontal og GCA posterior (Koedam) grad 0 i bildet til venstre og grad 2 i bildet til høyre. Bilde: Karin Persson



Figur 3. Fazekas grad 0 på bildet til venstre og grad 3 på bildet til høyre.

- Skala for vurdering av posterior global kortikal atrofi som er en skala gradert fra 0-3 og hvor økende verdi betyr mer atrofi (Koedam skala) (9)
- Skala for vurdering av hvitsubstans hyperintensiteter som er en skala gradert fra 0-3 og hvor økende verdi betyr mer uttalte hvitsubstansforandringer (Fazekas skala) (10)

I tillegg til vurderingen av atrofi og hvitsubstansforandringer bør ventriklenes størrelse vurderes, strategiske infarkter beskrives om det foreligger noen, og man bør se etter subkortikale og kortikale mikroblødninger ved SWI sekvens (susceptibilitetsvektet bildedannelse) hvis mulig. I tillegg bør radiologen se etter romoppfyllende prosesser som blødninger eller tumores. Ved kontraindikasjon mot eller begrenset tilgang på MR, er det også mulig å bruke CT. De strukturelle skalaene kan brukes ved begge modaliteter, så lenge det finnes sekvenser i alle tre plan (sagitalt, aksialt og koronalt). Da MR har flere sekvenser og bedre oppløsning, gir den mulighet for en mer detaljert vurdering av subkortikale hvitsubstansforandringer og vurdering av for eksempel subkortikale og kortikale mikroblødninger. MR er totalt sett å foretrekke framfor CT hvis mulig.

«Alderstilsvarende kronisk iskemiske forandringer og overflaterelieff», hva er det?

Ved manglende spørsmål i henvisningen om forandringer forenlig med kognitiv svikt eller demens vil radiologen mange ganger ikke vektlegge beskrivelse av atrofi og hvitsubtansforandringer, og svaret kan bli nokså uspesifikt. Det er i slike tilfeller spesielt nyttig å be radiologen bruke visuelle skalaer for å gradere forandringene. Når dette er gjort, er det nyttig å vite hva som egentlig er «normalt», selv om dette ikke er en absolutt sannhet. Hjernen endrer seg med alderen, og det er gjort flere studier hvor man har kommet frem til grenseverdier for hva som anses som normalt for forskjellige aldersgrupper, se tabell 1.

Tabell 1. Grenseverdier for visuelle skalaer, patologiske skårer

Alder	Scheltens MTA skår, gjennomsnitt av høyre of venstre[2]	GCA-frontal[2]	GCA-posterior (Koedam)[2]	Fazekas skåre[3]
45-69	≥ 1.5	≥ 1	≥ 1	≥ 2
70-74	≥ 1.5	≥ 1	≥ 1	3
75-84	≥ 2	≥ 1	≥ 1	3
85-94	≥ 2.5	≥ 1	≥ 1	3

[2]Ferreira et al. (13). [3]Wahlund et al. (6)

Graden av atrofi og hvitsubstansforandringer må altså ses i relasjon til pasientens alder og symptomer. Mange ganger vil det være naturlig å henvise pasienten for en grundigere vurdering av kognitive symptomer basert på en nøyaktig anamnese med pasient og pårørende, kognitive tester og ytterligere undersøkelser enten i regi av primærhelsetjenesten eller ved en poliklinikk som utreder pasienter med kognitiv svikt, for eksempel en geriatrisk, nevrologisk eller alderspsykiatrisk poliklinikk, eller en hukommelsesklinikk.

Hvilke strukturelle forandringer er typiske ved forskjellige typer demenssykdommer?

Ved Alzheimers sykdom (AD) starter hjerneforandringene oftest i den mediale temporallappen, og etter hvert vil en se atrofi på CT eller MR, spesielt atrofi av hippocampus. Når sykdommen progrediere ses etter hvert også forandringer frontalt og parietalt. Det er også påvist atypiske varianter av AD hvor de nevrodegenerative forandringer ikke fremkommer primært i den mediale temporallappen (11), men frontalt og/eller parietalt. Ved demens med Lewylegemer (DLB) finnes forandringene primært i basale ganglier og parieto-occipitalt med mer bevarte temporallapper, mens det ved frontotemporal demens tilkommer forandringer primært frontalt og i fremre temporallapper. Ved vaskulær demens er vaskulære forandringer det mest fremtredende, men blandingstilstander med AD er ikke uvanlig, spesielt hos de over 80 år.

Subtyper og andre faktorer som gjør at MR ikke gir et 100% nøyaktig svar

Det er som nevnt viktig å være klar over at atrofiske forandringer ikke *må* være til stede og at de kan være tilstede *uten* at det foreligger demenssykdom. Har man eldre bilder å sammenligne med kan dette hjelpe i å vurdere om atrofiutviklingen har vært raskere enn det som er å forvente ved aldring (normalt rundt 1 % årlig) (12). I tillegg til alder som en potensiell årsak til *falsk positive* funn har man de siste årene også blitt bevisst på at det finnes subtyper av AD som *ikke* er kjennetegnet av atrofi i den mediale temporallappen, eller hvor atrofien er mer uttalt i andre hjerneområder. Dette kan lede til *falsk negative* funn. Det er også vist at utdannelsesnivå kan ha en konfunderende effekt, i det at personer med lavere utdanning kan ha symptomer forenlig med demens, til tross for at det ikke er synlig atrofi ved billedundersøkelse av hjernen. Man ser her for seg at personer med lavere utdanning har mindre kognitiv reserve, noe som kan bety at hjernen tåler mindre nevrodegenerative endringer før symptomer oppstår (11). Av disse grunner kan strukturell avbildning av hjernen ikke gi et 100% nøyaktig svar, men skal alltid ses i sammenheng med kliniske opplysninger og symptomer.

Avslutningsvis

Strukturell avbildning av hjernen ble tidligere kun brukt for å utelukke andre tilstander enn de typiske demenssykdommene ved utredning av kognitiv svikt. MR og CT anbefales nå også brukt for å se etter forandringer som støtter en klinisk mistanke om en spesifikk demenssykdom. Bruk av validerte visuelle skalaer er nyttig for å på en konkret og systematisk måte vurdere CT og MR bilder, og det finnes grenseverdier som tar høyde for pasientens alder i vurderingen av hva som er «normalt» og «patologisk». Å be om en konkret vurdering av nevrodegenerative og cerebrovaskulære forandringer med «demensprotokoll» er viktig ved ny henvisning av pasienter, og ved revurdering av allerede utførte billedundersøkelse.

Referanser:

1. World Health Organization. Dementia fact sheet 2020 [Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia.
2. Gjøra, L, Kjelvik, G, Strand, BH, et al. Forekomst av demens i Norge. Norge: Nasjonal Kompetansetjeneste for aldring og helse; 2020.
3. Livingston, G, Huntley, J, Sommerlad, A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020;396:413-46.
4. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retninglinje om demens Norway2017 [Available from: https://www.magicapp.org/app#/guideline/1370.
5. Wahlund, LO, Westman, E, Van Westen, D, et al. [Structural brain imaging may improve diagnostics in dementia]. Lakartidningen. 2013;110:2116-8.
6. Wahlund, LO, Westman, E, van Westen, D, et al. Imaging biomarkers of dementia: recommended visual rating scales with teaching cases. Insights into imaging. 2017;8:79-90.
7. Scheltens, P, Leys, D, Barkhof, F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:967-72.
8. Pasquier, F, Leys, D, Weerts, JG, et al. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. Eur Neurol. 1996;36:268-72.
9. Koedam, EL, Lehmann, M, van der Flier, WM, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. Eur Radiol. 2011;21:2618-25.
10. Fazekas, F, Chawluk, JB, Alavi, A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. AJR Am J Roentgenol. 1987;149:351-6.
11. Persson, K, Eldholm, RS, Barca, ML, et al. MRI-assessed atrophy subtypes in Alzheimer's disease and the cognitive reserve hypothesis. PLoS One. 2017;12:e0186595.
12. Frisoni, GB, Fox, NC, Jack, CR, Jr., et al. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2010;6:67-77.
13. Ferreira, D, Cavallin, L, Larsson, EM, et al. Practical cut-offs for visual rating scales of medial temporal, frontal and posterior atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. J Intern Med. 2015;278:277-90.

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

Indikasjon[5]

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

Reseptgruppe, refusjonsvilkår og pris[2,6]

C **Antidiabetikum, GLP1-reseptoragonist.** ATC-nr.: A10B J06

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

Refusjonskode:

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

Vilkår:

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

Pakninger og priser:
0,25 mg: 1,5 ml ferdigfylt penn kr 1161,40
0,5 mg: 1,5 ml ferdigfylt penn kr 1161,40
1 mg : 3 ml ferdigfylt penn kr 1161,40
(Pris per januar 2021)

Dosering – én gang per uke[1]

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

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

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[7]

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

Hypoglykemi: Kombinasjon med SU-preparater eller insulin kan øke risiko for hypoglykemi. Egenmåling av blodglukose er nødvendig for å justere dosen av sulfonylurea og insulin, spesielt når behandling med Ozempic® startes opp og insulin reduseres. En trinnvis tilnærming til dosereduksjon av insulin anbefales.

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

Diabetisk ketoacidose: Diabetisk ketoacidose har blitt rapportert hos insulinavhengige pasienter etter rask seponering eller dosereduksjon av insulin når behandling med en GLP-1 reseptoragonist ble startet.

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

* eGFR (ml/min 1,73 m²) < 15

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

Referanser: 1. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 30.09.2020) **2.** https://www.felleskatalogen.no/t/medisin/blaarev-register/a10bj06-1 (28.01.2021) **3.** Ozempic® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 30.09.2020) **4.** Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844 **5.** Ozempic® SPC avsnitt 4.1 (sist oppdatert 30.09.2020) **6.** https://www.felleskatalogen.no/medisin/ozempic-novo-nordisk-653285 (28.01.2021) **7**. Ozempic® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 30.09.2020)

Du kan lese mer om Ozempic® på vår nettside: www.ozempic.no

Ozempic® er et registrert varemerke tilhørerende Novo Nordisk A/S. NO21OZM00002 Januar 2021

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

1 GANG PER UKE ▼OZEMPIC® semaglutid injeksjon

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

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

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

STØRRE HBA_{1C}-REDUKSJON[3*†]
13-20 mmol/mol (1,2-1,8%)[‡]

STØRRE VEKTREDUKSJON[3*†#]
3,5-6,5 KG[‡]

REDUKSJON I ALVORLIGE KARDIOVASKULÆRE HENDELSER[3]**
26% RRR[##]

Ozempic® er et registrert varemerke tilhørerende Novo Nordisk A/S. NO21OZM00002 Januar 2021

\# **Ozempic® er ikke indisert for vekttap**
\## Relativ risikoreduksjon
* Behandling med Ozempic® viste vedvarende, statistisk overlegen og klinisk relevant reduksjon i HbA_{1c} og kroppsvekt sammenlignet med placebo og behandling med Januvia®, Lantus®, Trulicity® (Gjelder Ozempic® 0,5 mg versus Trulicity® 0,75 mg, og Ozempic® 1 mg versus Trulicity® 1,5 mg) og Bydureon®[3]
** **Kardiovaskulær sikkerhetsstudie:** 3297 pasienter med type 2-diabetes og høy kardiovaskulær risiko ble tilfeldig randomisert til Ozempic® eller placebo, begge i tillegg til standardbehandling for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer for å nå behandlingsmål.[4]
Primært endepunkt: Kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt, ikke-fatalt hjerneslag (HR 0,74 95% KI 0,58-0,95, p=0,001 for non-inferiority, p=0,02 for superiority, testing for overlegenhet var ikke forhåndsdefinert) 26% relativ og 2,3% absolutt risikoreduksjon.[4]
† Ozempic® vedlikeholdsdose 0,5 og 1 mg. Dosen kan økes til 1 mg én gang per uke for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere.[1]
‡ Intervallene viser gjennomsnittsverdier fra ulike studier.[3]

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

1 GANG PER UKE ▼OZEMPIC® semaglutid injeksjon

Nytt og nyttig fra Norsk diabetesregister for voksne!

Norsk diabetesregister for voksne er et nasjonalt kvalitetsregister. Hensikten med registeret er å forbedre kvaliteten på behandlingen av personer med diabetes. Registeret danner også et viktig grunnlag for forskning omkring diabetes og diabetesrelaterte sykdommer.

Grethe Åstrøm Ueland, Overlege ved Noklus, Norsk diabetesregister for voksne og medisinsk klinikk, Haukeland Universitetssykehus
Karianne Fjeld Løvaas, Seksjonsleder, Noklus, Norsk diabetesregister for voksne

Grethe Åstrøm Ueland

Karianne Fjeld Løvaas

Om registeret

Norsk diabetesregister for voksne (NDV) er et nasjonalt kvalitetsregister som ble etablert i 2006, og som siden den gang har hatt en ekspansiv vekst. Registeret er lokalisert i Bergen, med hovedkontor på Haraldsplass diakonale sykehus (Noklus). Alle diabetespoliklinikker i landet rapporterer inn data til registeret, og i dag favner NDV i alt 72 261 pasienter med diabetes fra 18 år og oppover, herav 19 797 pasienter med diabetes type 1. I 2019 fikk registeret inn data på 76,1 % av landets pasienter med diabetes type 1 som gikk til kontroll ved en diabetespoliklinikk dette året, hvilket betyr at de dataene som presenteres er representative for pasientpopulasjonen med denne diagnosen i Norge.

NDV henter inn parametere til registeret fra fagjournalen Noklus diabetes, et strukturert journalsystem som brukes ved landets diabetespoliklinikker for å registrere data på diabetespasientene. En gang årlig fylles skjemaet «diabetes årskontroll» ut, som inneholder oppdaterte bakgrunnsdata, kliniske undersøkelser samt blod- og urinprøver. I tillegg fylles andre skjema ut ellers i året avhengig av hvilke kontroller pasienten har ved diabetespoliklinikken (for eksempel skjemaene «poliklinisk kontroll» og «insulinbehandling»). Kvaliteten på diabetesbehandlingen ved norske diabetespoliklinikker vurderes på bakgrunn av informasjon fra alle disse skjemaene.

Diabetesbehandlingen

Medianalderen på pasientene med diabetes type 1 i registeret var 45 år i 2019, med en spredning fra 18 til 94 år, der 45 % var kvinner. HbA1c var registrert hos 98 % av pasientene med diabetes type 1, og hele 30 % av disse pasientene hadde HbA1c under eller lik Helsedirektoratets anbefaling på omkring 53 mmol/mol. Dette er imponerende, og en kraftig forbedring fra 2012 da denne andelen lå på 19 %, noe som vitner om at det drives god diabetesbehandling i det ganske land (Figur 1).

I 2016 – 2018 gjennomførte NDV et kvalitetsforbedringsprosjekt der målet var å redusere andel pasienter med diabetes type 1 med dårlig regulert blodsukker. Tretten sykehus deltok i prosjektet, som hadde som formål å redusere andel pasienter med HbA1c ≥ 75 mmol/mol. 12 av 13 poliklinikker som deltok oppnådde signifikant lavere andel pasienter med HbA1c ≥ 75 mmol/mol (Figur 2).

Risikofaktorer og komplikasjoner

I NDV registreres både akutte komplikasjoner og senkomplikasjoner til diabetes. I 2019 rapporterte 23 % av pasientene å ha vært innlagt med diabetes ketoacidose minst en gang, et tall som står relativt uforandret fra 2012. I 2019 rapporterte 6,9 % å ha opplevd alvorlig hypoglykemi i løpet av siste året, en signifikant nedgang i forhold til 2012 da tilsvarende tall var 13,2 %. Dette kan delvis henge sammen med en drastisk økning i bruk av kontinuerlig glukosemonitor blant diabetes type 1 pasienter (46 % i 2019 kontra 18 % i 2016). Selv om man får stadig bedre insulinpumper med mer avanserte innstillinger, er det ikke flere voksne som velger behandling med insulinpumpe i dag kontra tidligere år. Andel pumpebrukere har ligget stabilt på 33-34 % fra 2014.

Diabetes mellitus og høyt kolesterol er sammen med høyt blodtrykk, røyking og arv selvstendige risikofaktorer for utvikling av hjerte-karsykdom. Da hjerte-karsykdom er den vanligste årsaken til sykelighet og død blant pasienter med diabetes, er forebygging av de nevnte risikofaktorene svært viktig.

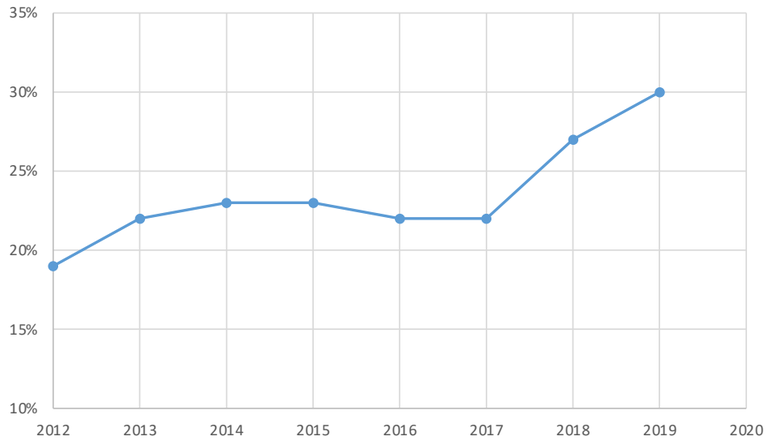
Blodtrykk var registrert målt hos 86 % av pasienter med diabetes type 1 i 2019, og behandlingsmålet systolisk blodtrykk ≤ 135 mmHg var oppnådd hos 72 % av disse pasientene. Dette må anses som relativt bra, da det kan være vanskelig ved en årlig kontroll å gjennomføre standardiserte BT-målinger og følge opp eventuelle iverksatte tiltak. Til tross for at LDL-kolesterol var registrert hos 95 % av pasienter med diabetes type 1 ble behandlingsmål for LDL-kolesterol i 2019 oppnådd hos kun 48 %. Her er det forbedringspotensial, i forhold til viktigheten av å forebygge hjerte-karsykdom. NDV planlegger et stort kvalitetsforbedringsprosjekt innen dette feltet, som et samarbeidsprosjekt med primærhelsetjenesten, der man vil ha fokus på kolesterolsenkende behandling, og bedret måloppnåelse for kvalitetsindikatoren LDL-kolesterol.

Når det gjelder fot- og øyeundersøkelse er oppslutningen rundt prosedyrene svakere, og hhv. kun 66 % og 69 % av pasientene hadde gjennomgått disse screeningundersøkelsene ifølge oppdaterte tall fra NDV. Vedrørende fotundersøkelse er nok dette reelle tall, og det kan

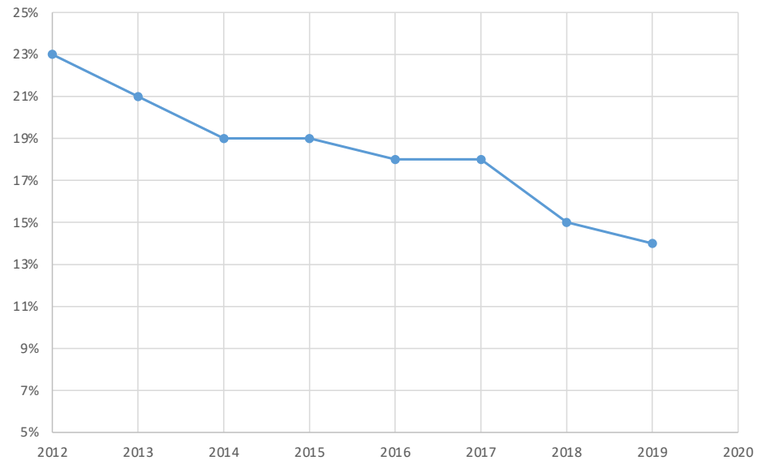
være ulike grunner til at behandleren utelater en slik undersøkelse under årskontrollen. For øyebunnsundersøkelse mistenker vi at det er manglende kommunikasjon mellom øyeleger og diabetespoliklinikkene, og at ikke alle data blir rapportert inn til registeret. Det foregår i disse dager et nasjonalt prosjekt for å bedre øke komplettheten på denne parameteren, der man legger opp til automatisk innrapportering fra øyelege direkte til NDV.

Nyresvikt og nyreerstattende behandling med dialyse eller nyretransplantasjon forekommer blant pasienter med diabetes. En screening for begynnende nyreskade med Urin-albumin-kreatinin ratio (U-AKR) forventes utført i forbindelse med diabetes årskontroll. I NDV var U-AKR registrert hos 76 % av pasienter med diabetes type 1, og 13,3 % av disse pasientene hadde moderat (11,6 %) eller alvorlig (2,7 %) albuminuri. Andelen pasienter med eGFR under 60, som tegn på nyresvikt var 5,4 %.

Median kroppsmasseindeks (KMI) var 26 (10-90 prosentil: 21-33) kg/m², og 21 % hadde KMI ≥30 kg/m². Av pasienter med registrerte røykevaner, oppga 12 % av pasienter med diabetes type 1 å være dagligrøykere. Dette er noe høyere enn bakgrunnsbefolkningen, der 9 % var dagligrøykere i 2019 (Tall fra statistisk sentralbyrå). Det kan hende at denne pasientgruppen røyker mer enn andre, men vi kan ikke utelukke mangel på oppdaterte data. For å sikre oppdatert informasjon inn i registeret, jobber man nå mot en løsning der pasienten selv innrapporterer oppdatert bakgrunnsinformasjon og informasjon om levevaner elektronisk via link på Helse-Norge før ankomst poliklinikken. Dissa dataene adopteres rett inn i årskontrollskjemaet når legen åpner dette ved poliklinisk time. Typiske data som pasienten like gjerne kan innrapportere selv er utdanningsnivå, yrke, boforhold, mosjonsvaner, røykevaner, hyppighet og metode for blodsukkermåling, dato for siste øyeundersøkelse samt forekomst av akutte komplikasjoner som ketoacidose og hypoglykemi. Seksjon for hormonsjukdommar ved Haukeland Universitetssykehus piloterer dette prosjektet.



Figur 1 viser utvikling i prosentandel pasienter med HbA1c under Helsedirektoratets anbefaling på 53 mmol/mol hvert år fra 2012 og frem til i dag.



Figur 2 viser nedgangen i prosentandel pasienter med HbA1c på 75 mmol/mol eller over hvert år fra 2012 frem til i dag.

Når det gjelder forekomst av diabeteskomplikasjoner viser tall fra NDV fra 2019 at koronarsykdom var registrert som komplikasjon hos 5,8 % og hjerneslag hos 2,1 % av pasientene med diabetes type 1. Behandlet retinopati (laser og/eller injeksjonsbehandling) var registrert som komplikasjon hos 14,2 %. Prevalenstallene for makrovaskulære komplikasjoner stemmer godt overens med funn for eksempel fra Skottland (1). For å validere forekomsten av komplikasjoner hos våre diabetespasienter planlegger NDV en større øvelse der registerets pasienter koples opp mot Norsk pasientregister (NPR) for å få mer valid og oppdatert informasjon om senkomplikasjoner.

Registeret er til nytte lokalt ved den enkelte diabetespoliklinikken

Den enkelte diabetespoliklinikk har kontinuerlig tilgang på aggregerte data for egne og alle andre diabetesklinikker i Norge via en månedlig oppdatert dashboardløsning. Her kan de følge med på de enkelte parameterne

Tabell 1. The fear of covid 19 scale. Validert spørreskjema sendt ut til registerets pasienter under pågående pandemi.

Spørsmål om COVID-19		helt uenig	uenig	verken enig eller uenig	enig	helt enig
1	Jeg er veldig redd for COVID-19					
2	Jeg synes det er ubehagelig å tenke på COVID-19					
3	Jeg blir svett i hendene når jeg tenker på COVID-19					
4	Jeg er redd for å dø på grunn av COVID-19					
5	Jeg blir nervøs eller engstelig når jeg ser nyheter og innlegg om COVID-19 i sosiale medier					
6	Jeg får ikke sove fordi jeg bekymrer meg for å få COVID-19					
7	Jeg får hjertebank eller urolig hjerte når jeg tenker på å få COVID-19					

Tabell 2. Slik skal diabetes klassifiseres:

Diagnosen/Tilstand	Korrekt diagnosekode i DIPS (første 3 tegn)
Type 1 (inkl. LADA)	E10
Type 2 diabetes	E11
Annen diabetes (Pankreassykdommer, MODY, diabetes ved endokrinopatier og legemiddelutløst diabetes)	E13
Er ikke avklart	E14
Svangerskapsdiabetes	O24.4

Tabell 2. Viser hvordan diabetes skal kodes avhengig av hvilken type diabetes som foreligger. Videre må det alltid legges til et fjerde tegn i E-kodene, og den bestemmes av komplikasjonsstatus: .0 ved koma, .1 med ketoacidose, .2 med nyrekomplikasjoner, .3 med øyekomplikasjoner, .4 med nevrologiske komplikasjoner, .5 med perifer sirkulasjonsforstyrrelser, .6 med andre spesifiserte komplikasjoner, .7 med flere komplikasjoner, .8 med uspesifiserte komplikasjoner, .9 uten komplikasjoner

og monitorere forbedringer og forverringer innen kvaliteten på egen diabetesomsorg, med mulighet for å sammenligne seg selv med andre sykehus. Dashboard-løsningen er spesielt hensiktsmessig i forhold til kvalitetsforbedringsprosjekt.

NDV favner som beskrevet innledningsvis ikke bare pasienter med diabetes type 1, men også 22 % av den estimerte populasjonen med diabetes type 2 på over 240 000 personer (2). Da denne pasientgruppen hovedsakelig går til oppfølging i primærhelsetjenesten, arbeides det aktivt ut mot dem for å skape integrerte løsninger i journalsystemet der det er enkelt å inkludere pasienter i NDV, og det er derfor forventet betydelig økning av dekningsgraden for diabetes type 2 de kommende årene.

Innovasjon og fremskritt i registeret

Som her beskrevet er NDV et innovativt register med mange jern i ilden i forhold til forbedring og ekspansjon. Det er også flere nasjonale og internasjonale forskingsprosjekt knyttet til registeret.

Det viktigste fremskrittet i 2019 er helt klart at NDV fra og med 19.11.20 har blitt godkjent som et reservasjonsbasert register, i stedet for samtykkebasert. Det betyr i praksis *at det ikke lenger er behov for å samle inn samtykke fra pasientene* for at registeret skal kunne hente ut data en gang pr år. En forutsetning for denne reservasjonsretten er at pasientene er kjent med at de har mulighet til å reservere seg mot å stå i registeret og at de vet hvordan de kan reservere seg. Etter denne omleggingen er det forventet at dekningsgraden for pasienter med type 1 diabetes vil øke ytterligere.

I anledning Covid-19 pandemien har dessuten NDV initiert en større studie for å kartlegge hvordan det har gått med pasienter med diabetes under pandemien. Studien sendte

> Vi i NDV ønsker å takke alle leger, sykepleiere, sekretærer og annet helsepersonell som er med og bidrar med informasjon til registeret, og håper med denne artikkelen å vise at arbeidet gir resultater.

ut et validert spørreskjema under pågående pandemi i mars 2021 (The fear of Covid- 19 scale, tabell 1) der pasientene ble bedt om å gradere sin angst for Covid-19, sett i lys av at de har en kronisk sykdom og er kategorisert som risikopasienter. Videre planlegges utsendelse av en mer omfattende registrering av hvordan pasientene har vært rammet av pandemien, når pandemien er på hell (preliminært våren 2021).

NDV har ellers nylig gjennomført en dekningsgrasanalyse opp mot Norsk Pasientregister (NPR). NPR klassifiserer diabetespasienter ved å bruke diagnosekodene som er registrert i journalsystemet (for eksempel DIPS) etter avsluttet konsultasjon. Valideringsanalyser utført ved Stavanger universitetssykehus har avdekket at en del av pasientene (4 %) som var innrapportert til NPR var feilklassifisert som type 1 diabetes. Hovedsakelig var det type 2 diabetes som var feildiagnostisert som type 1 diabetes i DIPS. Se Tabell 2 hvordan diabetes skal kodes.

Den økende bruken av kontinuerlige glukosemonitorer har skapt et behov for å innføre flere variabler i NDV. Etter en «høring» blant sykehusene som rapporterer inn til NDV har man derfor i 2020 innført flere variabler i årskontrollskjemaet, relatert til registrering av data fra kontinuerlig gluksosemonitorer (Tabell 3).

Målet er systematisk avlesning og registering av denne informasjonen, som tilrettelegger for mer enhetlig tolkning og tilnærming til data fra kontinuerlig glukosemonitorer.

Oppsummeringsvis har pasienter med diabetes type 1 redusert forventet levetid. Tidlig hjerte-karsykdom er den vanligste årsak til økt sykelighet og dødelighet, men diabetes-spesifikke mikrovaskulære komplikasjoner (øyebunnsskade, nyreskade og nerveskade) bidrar også. God diabetesbehandling forhindrer eller forsinker utvikling av komplikasjoner. Data fra NDV beskriver kvaliteten på diabetesbehandlingen i Norge, og er et godt verktøy til å belyse lokale variasjoner i kvaliteten på diabetesomsorgen.

Vi i NDV ønsker å takke alle leger, sykepleiere, sekretærer og annet helsepersonell som er med og bidrar med informasjon til registeret, og håper med denne artikkelen å vise at den nedlagte jobben gir resultater.

Relevant litteratur

1 Read SH, Fischbacher CM, Colhoun HM, Gasevic D, Kerssens JJ, McAllister DA, et al. Trends in incidence and case fatality of acute myocardial infarction, angina and coronary revascularisation in people with and without type 2 diabetes in Scotland between 2006 and 2015. Diabetologia. 2019;62(3):418-25.

2 Stene LC. Hvor mange har diabetes i Norge i 2020? Tidsskrift for den norske legeforening. 2020.

Tabell 3. Viser nye parametere for beskrivelse av kontinuerlig glukosemonitordata i NDV fra 2020.

Parameter	Hva beskriver denne parameteren	Hva er anbefalt målområde
TIR (time in range)	Angir tid i målområdet (glukose 3,9-10,0 mmol/L)	Internasjonal konsensus anbefaler TBR > 70 % totalt
TBR (time below range)	Angir tid under målområdet (glukose < 3,9 mmol/l)	Internasjonal konsensus anbefaler TBR < 5 % totalt
TAR (time above range)	Angir tid over målområdet (glukose > 10,0 mmol/l)	Internasjonal konsensus anbefaler TAR < 25 % totalt
Gjennomsnittlig glukoseverdi	Gjennomsnittlig glukoseverdi siste 14 dager	
SD (standard deviation)	Angir grad av spredning av glukosemålinger rundt gjennomsnitt, og er et mål på glukosevariabilitet.	Internasjonal konsensus anbefaler at SD ligger lavere enn 1/3 av gjennomsnitts glukoseverdi

Darzalex «Janssen»

C *Antineoplastisk middel, monoklonalt antistoff.* ATC-nr.: L01X C24

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning *120 mg/ml:* *Hvert hetteglass inneh.:* Daratumumab 1800 mg, rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20), L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 20, sorbitol, vann til injeksjonsvæsker til 15 ml. S.c. formulering.

KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning *20 mg/ml:* *Hvert hetteglass inneh.:* Daratumumab 100 mg, resp. 400 mg, eddiksyre, mannitol, polysorbat 20, natriumacetattrihydrat, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker til 5 ml, resp. 20 ml.

Indikasjoner: I kombinasjon med lenalidomid og deksametason eller med bortezomib, melfalan og prednison til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. I kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt. I kombinasjon med lenalidomid og deksametason, eller bortezomib og deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst 1 tidligere behandling. Som monoterapi til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling.

Dosering: Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. protokollføres. Skal administreres av helsepersonell, og første dose skal administreres i et miljø med tilgjengelige ressurser for gjenopplivning. S.c. formulering (injeksjonsvæske) er ikke beregnet til i.v. administrering, og skal kun gis ved s.c. injeksjon, med angitt dosering. Det er viktig å sjekke hetteglassetiketten for å sikre at riktig formulering (i.v. eller s.c. formulering) og dose gis til pasienten som foreskrevet. Til pasienter som får daratumumab i.v. formulering (infusjonsvæske), kan opploesning til s.c injeksjon brukes som et alternativ til i.v. daratumumabformulering med oppstart ved neste planlagte dose. Det skal gis pre- og post-infusjonsbehandling/injeksjonsbehandling for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR). For dosering og toksisitet for samtidig administrerte legemidler, se tilhørende preparatomtaler. ***Doseringsplan i kombinasjon lenalidomid (4-ukers syklusregime) og ved monoterapi:*** Anbefalt dose er 16 mg/kg kroppsvekt gitt som i.v. infusjon eller 1800 mg oppløsning til s.c. injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter iht. doseringsplan i tabell 1:

Tabell 1:

Uke	Plan
Uke 1-8	Hver uke (totalt 8 doser)
Uke 9-24[1]	Hver 2. uke (totalt 8 doser)
F.o.m. uke 25 til sykdomsprogresjon[2]	Hver 4. uke

[1] 1. dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.
[2] 1. dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

For dose og doseringsplan for legemidler som gis sammen med daratumumab, se tilhørende preparatomtaler. ***Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison (VMP) (6-ukers syklusregime):*** Anbefalt dose er 16 mg/kg kroppsvekt gitt som en i.v. infusjon eller 1800 mg oppløsning til s.c. injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter iht. doseringsplan i tabell 2:

Tabell 2:

Uke	Plan
Uke 1-6	Hver uke (totalt 6 doser)
Uke 7-54[1]	Hver 3. uke (totalt 16 doser)
F.o.m. uke 55 til sykdomsprogresjon[2]	Hver 4. uke

[1] 1. dose ved dosering hver 3. uke gis i uke 7.
[2] 1. dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 55.

Bortezomib gis 2 ganger i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ukers syklusen, etterfulgt av 1 gang i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i ytterligere åtte 6-ukers sykluser. For informasjon om VMP-dose og doseringsplan når det gis sammen med daratumumab gitt som en i.v. infusjon eller s.c. injeksjon, se SPC. ***Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (4-ukers syklusregime) til behandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) er aktuelt:*** Anbefalte dose er 16 mg/kg kroppsvekt gitt som i.v. infusjon eller 1800 mg oppløsning til s.c. injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter iht. doseringsplan i tabell 3.

Tabell 3:

Behandlingsfase	Uke	Plan
Induksjon	Uke 1-8	Hver uke (totalt 8 doser)
	Uke 9-16[1]	Hver 2. uke (totalt 4 doser)
Avbrudd for høydose kjemoterapi og ASCT		
Konsolidering	Uke 1-8[2]	Hver 2. uke (totalt 4 doser)

[1] 1. dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.
[2] 1. dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 1 etter gjenopptakelse av behandling etter ASCT.

For dose og doseringsplan for legemidler som gis sammen med daratumumab gitt som en i.v. infusjon eller s.c. injeksjon, se SPC og tilhørende preparatomtaler. ***Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib (3-ukers syklusregime):*** Anbefalt dose er 16 mg/kg kroppsvekt gitt som i.v. infusjon eller 1800 mg oppløsning til s.c. injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter iht. doseringsplan i tabell 4:

Tabell 4:

Uke	Plan
Uke 1-9	Hver uke (totalt 9 doser)
Uke 10-24[1]	Hver 3. uke (totalt 5 doser)
F.o.m. uke 25 til sykdomsprogresjon[2]	Hver 4. uke

[1] 1. dose ved dosering hver 3. uke gis i uke 10.
[2] 1. dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

For informasjon om dose og doseringsplan for legemidler som gis sammen med daratumumab gitt som en i.v. infusjon eller s.c. injeksjon, se SPC og tilhørende preparatomtaler. ***Infusjonshastighet av daratumumabinfusjonen:*** Etter fortynning skal daratumumabinfusjonen gis i.v. med innledende infusjonshastighet som vist i tabell 5 nedenfor. Gradvis økning av infusjonshastigheten skal kun overveies ved fravær av infusjonsreaksjoner. For å forenkle administreringen kan den første dosen på 16 mg/kg i uke 1 fordeles på 2 påfølgende dager, dvs. 8 mg/kg på hhv. dag 1 og dag 2, se tabell 5:

Tabell 5:

Uke	Fortynnings-volum	Innledende hastighet (1. time)	Økning av hastighet[1]	Maks. hastighet
Uke 1				
Alternativ 1 (enkeltdoseinfusjon):				
Uke 1 dag 1 (16 mg/kg)	1000 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Alternativ 2 (splitdoseinfusjon):				
Uke 1 dag 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Uke 1 dag 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Uke 2 (16 mg/kg)[2]	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Påfølgende uker (fra og med uke 3, 16 mg/kg)[3]	500 ml	100 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time

[1] Gradvis økning av infusjonshastigheten bør overveies kun ved fravær av infusjonsreaksjoner.
[2] Fortynningsvolumet på 500 ml til dosen 16 mg/kg skal kun brukes hvis det ikke var IRR den foregående uken. Ellers brukes et fortynningsvolum på 1000 ml.
[3] Modifisert innledende hastighet (100 ml/time) ved påfølgende infusjoner (dvs. fra og med uke 3) bør kun brukes hvis det ikke var IRR ved de foregående infusjonene. Fortsett ellers å bruke instruksene angitt i tabellen for infusjonshastighet i uke 2.

Håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR): Pre-infusjonsbehandling skal gis for å redusere risikoen for IRR. Ved enhver IRR, uavhengig av grad, skal daratumumabinfusjonen avbrytes umiddelbart og symptomer håndteres. Håndtering av IRR kan også kreve reduksjon av infusjonshastighet eller seponering. *Grad 1-2 (mild til moderat):* Straks reaksjonssymptomene opphører skal infusjonen gjenopptas med maks. 50% av hastigheten hvor IRR oppsto. Hvis pasienten ikke får flere IRR-symptomer, kan infusjonshastigheten økes med klinisk passende økninger og intervaller, opptil maks. 200 ml/time (tabell 5). *Grad 3 (alvorlig):* Straks reaksjonssymptomene opphører kan gjenoppstart av infusjonen vurderes, med maks. 50% av hastigheten hvor reaksjonen oppsto. Hvis pasienten ikke får flere symptomer, kan infusjonshastigheten økes med klinisk passende økninger og intervaller (tabell 5). Prosedyren over skal gjentas ved ev. tilbakefall av grad 3-symptomer. Daratumumab skal seponeres permanent ved 3. forekomst av IRR grad ≥3. *Grad 4 (livstruende):* Permanent seponering. ***Dosejustering:*** Ingen dosereduksjon anbefales. Doseutsettelse kan være nødvendig for normalisering av blodcelletallet ved hematologisk toksisitet (se Forsiktighetsregler). ***Pre-infusjons/injeksjonsbehandling:*** Skal gis til alle pasienter (oralt eller i.v.) 1-3 timer før hver daratumumabadministrering: -Kortikosteroid: Monoterapi: Metylprednisolon 100 mg, eller likeverdig. Etter 2. infusjon/injeksjon kan kortikosteroiddosen reduseres (metylprednisolon 60 mg). Kombinasjonsbehandling: Deksametason 20 mg (eller likeverdig) gitt før hver daratumumabadministrering. Når deksametason er det kortikosteroidspesifikke bakgrunnsregimet, vil deksametasondosen i stedet fungere som prebehandling på dager med daratumumabadministrering. Ytterligere kortikosteroidspesifikt bakgrunnsregime (f.eks. prednison) skal ikke tas på dager med daratumumabadministrering når pasienten har fått deksametason (eller likeverdig) som prebehandling. -Antipyretikum (paracetamol 650-1000 mg). -Antihistamin (oral eller i.v. difenhydramin 25-50 mg eller likeverdig). ***Post-infusjons/injeksjonsbehandling:*** Skal gis for å redusere risikoen for forsinkede IRR. I tillegg skal bronkodilatatorer (med kort og lang virketid) og inhalasjonssteroider vurderes til pasienter med kols i anamnesen. Dersom pasienten ikke får vesentlige IRR etter de første 4 infusjonene eller de første 3 injeksjonene, kan legen velge å seponere inhalert post-infusjons/injeksjonsbehandling (unntatt ev. kortikosteroider i bakgrunnsregime). *Monoterapi:* Oralt kortikosteroid (metylprednisolon 20 mg eller likeverdig dose av kortikosteroid med middels eller lang virketid i samsvar med lokal standardbehandling) gis på hver av de 2 dagene etter alle infusjoner/injeksjoner (med oppstart dagen etter infusjonen). *Kombinasjonsbehandling:* Overvei å gi lave doser oralt metylprednisolon (≤20 mg) eller likeverdig dagen etter daratumumabinfusjonen/injeksjonen. Hvis et kortikosteroidspesifikt bakgrunnsregime (f.eks. deksametason, prednison) gis dagen etter daratumumabinfusjonen/injeksjonen, er det imidlertid mulig at det ikke er behov for ytterligere post-infusjons/injeksjonsbehandling. ***Profylakse mot herpes zoster-virusreaktivering:*** Antiviral profylakse skal overveies. ***Glemt dose:*** Dersom en planlagt dose ikke gis, skal dosen gis så snart som mulig og doseringsplanen justeres deretter, slik at behandlingsintervallet opprettholdes. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen formelle studier er utført. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er ingen dosejustering nødvendig. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ikke undersøkt. Ingen dosejustering nødvendig. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen data. *Eldre:* Ingen dosejustering nødvendig. *Kroppsvekt (>120 kg):* Begrensede data fra bruk av flat dose (1800 mg, s.c. formulering), og effekt hos disse pasientene er ikke fastslått. Ingen dosejustering basert på kroppsvekt kan foreløpig anbefales. ***Tilberedning/Håndtering:*** *Konsentrat til infusjonsvæske:* For instruksjoner vedrørende fortynning, se pakningsvedlegget. *Injeksjonsvæske:* Bruksklar opplösning. Se pakningsvedlegget. ***Administrering:*** *Konsentrat til infusjonsvæske:* Til i.v. infusjon etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske. *Injeksjonsvæske:* S.c. formulering er ikke beregnet til i.v. administrering, og skal kun gis ved s.c. injeksjon, med angitt dosering. For spesielle forholdsregler før administrering, se pakningsvedlegget. For å unngå tilstopping av nålen, fest den hypoderme injeksjonsnålen eller det s.c. infusjonssettet til sprøyten umiddelbart før injeksjon. Injiser 15 ml opplösning til s.c. injeksjon i abdomens s.c. vev ca. 7,5 cm til høyre eller venstre for navlen over ca. 3-5 minutter. Ikke injiser opplösning til s.c. injeksjon andre steder på kroppen, da det ikke foreligger data på dette. Injeksjonsstedet skal varieres ved påfølgende injeksjoner. Opplösning til s.c. injeksjon skal aldri injiseres i områder hvor huden er rød, øm, hard eller har blåmerker eller arr. Ta pause eller reduser injeksjonshastigheten dersom pasienten får smerter. Dersom smerten ikke lindres ved reduksjon av injeksjonshastigheten, kan det velges et nytt injeksjonssted på motsatt side av abdomen for å gi resten av dosen. Det skal ikke administreres andre legemidler til s.c. bruk på samme sted som daratumumab.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: *Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR):* Preparatet kan forårsake alvorlige IRR, inkl. anafylaktiske reaksjoner. Alle pasienter skal overvåkes for IRR i hele infusjonsperioden. Hos pasienter som opplever IRR, uavhengig av grad, skal overvåkning fortsettes etter infusjon inntil symptomene opphører. Rapportert hos ca. 50% ved i.v. infusjon og hos ca. 11% ved s.c. injeksjon. De fleste IRR oppstår ved 1. infusjon og var av grad 1-2. Median tid til IRR oppsto etter s.c injeksjon var 3,7 timer (variasjon 0,15-83 timer). De fleste IRR oppsto på behandlingsdagen. Forsinkede IRR har forekommet hos <1% av pasientene. Pasienter skal premedisineres med antihistaminer, antipyretika og kortikosteroider for behandling for å redusere risikoen for IRR. Daratumumabinfusjonen skal avbrytes ved enhver IRR, uavhengig av alvorlighetsgrad, og medisinsk håndtering/symptomatisk behandling av IRR skal iverksettes etter behov. Hos i.v.-pasienter med IRR grad 1, 2 eller 3, skal infusjonshastigheten reduseres når infusjonen startes opp igjen. S.c.-pasienter overvåkes og informeres mht. IRR, spesielt under og etter 1. og 2. injeksjon. Hvis en anafylaktisk reaksjon eller livstruende (grad 4) IRR oppstår, skal akuttbehandling iverksettes umiddelbart. Daratumumabbehandling skal seponeres umiddelbart og permanent. For å redusere risikoen for forsinket IRR skal orale kortikosteroider gis til alle pasienter etter daratumumabinfusjoner. I tillegg skal det hos pasienter med anamnese med kronisk obstruktiv lungesykdom overveies å bruke post-infusjons/injeksjonsbehandling (f.eks. inhalasjonssteroider, bronkodilatorer med kort og lang virketid) for å håndtere ev. luftveiskomplikasjoner. *Nøytropeni/Trombocytopeni:* Kan øke graden av nøytropeni og trombocytopeni indusert av bakgrunnsterapi. Komplett blodcelletelling skal foretas regelmessig under behandlingen iht. anbefalinger for bakgrunnsterapi. Pasienter med nøytropeni skal overvåkes for infeksjonstegn. Det kan være nødvendig å utsette daratumumab for normalisering av blodcelletallet. Hos pasienter med lav kroppsvekt som fikk s.c. formulering ble det sett høyere forekomst av nøytropeni, men dette var ikke forbundet med høyere forekomst av alvorlige infeksjoner. Ingen dosereduksjon av daratumumab anbefales. Vurder støttebehandling med transfusjoner eller vekstfaktorer. *Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test):* Daratumumab bindes til CD38 som finnes i lave nivåer på erytrocytter, noe som kan gi positiv indirekte Coombs test. Positiv indirekte Coombs test kan forelige i inntil 6 måneder etter siste administrering av daratumumab. Vær oppmerksom på at daratumumab bundet til erytrocytter kan maskere påvisning av antistoffer mot svake antigener i pasientens serum. Bestemmelse av pasientens ABO- og Rh-blodtype påvirkes ikke. Pasienten skal typebestemmes og screenes før oppstart av daratumumabbehandling. Fenotyping kan vurderes før oppstart, avhengig av lokal praksis. Genotyping av røde blodceller påvirkes ikke av daratumumab, og kan utføres når som helst. Ved planlagt transfusjon skal blodtransfusjonssenteret gjøres oppmerksom på interferensen med indirekte antiglobulintester. Ved behov for akutt transfusjon kan det gis ikke-kryssmatchede ABO-/RhD-kompatible erytrocytter iht. lokal blodbankpraksis. Metoder for å redusere daratumumabinterferens omfatter behandling av erytrocyttreagens med ditiotreitol (DTT) for å bryte daratumumabs binding til CD38 eller anvende andre lokalt validerte metoder. Da Kells blodgruppesystem også er følsomt for DTT-behandling, bør Kell-negative enheter brukes etter at alloantistoffer er utelukket eller identifisert vha. DTT-behandlede erytrocytter. *Interferens med bestemmelse av komplett respons:* Daratumumab er et humant $IgG_{1\kappa}$ monoklonalt antistoff som kan påvises ved både serumproteinelektroforese (SPE) og immunfikserings (IFE)-analyse som brukes ved klinisk overvåkning av endogent M-protein. Denne interferensen kan påvirke bestemmelse av komplett respons og sykdomsprogresjon hos enkelte pasienter med IgG_{κ}, myelomprotein. Hos pasienter med vedvarende svært god partiell respons, skal andre metoder for evaluering av responsdybde vurderes. *Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV):* Er rapportert hos pasienter behandlet med daratumumab, i noen tilfeller fatal. Alle pasienter skal HBV-screenes før behandlingsoppstart. Ved tegn på positiv HBV-serologi skal pasienten overvåkes for kliniske tegn og laboratorietegn på HBV-reaktivering, under og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling med daratumumab. Pasienten skal håndteres iht. gjeldende kliniske retningslinjer. Hvis klinisk indisert skal konsultasjon av spesialist på hepatittsykdom overveies. Ved HBV-reaktivering under behandling med daratumumab, skal behandling med daratumumab avbrytes og egnet behandling iverksettes. Hvis HBV-reaktiveringen er under tilstrekkelig kontroll skal det diskuteres med spesialist i HBV-håndtering, hvorvidt behandling med daratumumab skal gjenopptas. *Kroppsvekt (>120 kg):* Det er fare for redusert effekt ved bruk av s.c. injeksjon ved kroppsvekt >120 kg. *Hjelpestoffer:* Konsentrat til infusjonsvæske: Hvert hetteglass med 5 ml og 20 ml inneholder hhv. 0,4 mmol og 1,6 mmol (9,3 mg og 37,3 mg) natrium som tilsv. hhv. 0,46% og 1,86% av WHOs anbefalte maks. daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Injeksjonsvæske: Inneholder sorbitol (E 420), og bør ikke brukes ved medfødt fruktoseintoleranse. Inneholder <1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som natriumfritt. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Ingen/ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue er imidlertid rapportert, og skal tas hensyn til.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse.
Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Lite sannsynlig at nyreutskillelse og leverenzymmediert metabolisme av intakt daratumumab er vesentlige eliminasjonsveier. Varianter av legemiddelmetaboliserende enzymer forventes derfor ikke å påvirke eliminasjonen. Daratumumab forventes ikke å påvirke legemiddelmetaboliserende enzymer. Kliniske farmakokinetikkstudier av daratumumab og lenalidomid, pomalidomid, talidomid, bortezomib, melfalan, prednison, karfilzomib og deksametason indikerer ingen klinisk relevante interaksjoner med daratumumab.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Data mangler. IgG_1-monoklonale antistoffer passerer placenta etter 1. trimester av graviditeten. Skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis ikke fordelen for moren anses å oppveie mulig risiko for fosteret. Dersom pasienten blir gravid under bruk, skal hun informeres om mulig risiko for fosteret. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og i 3 måneder etter seponering av behandling. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Maternalt IgG skilles ut i morsmelk, men går ikke over i sirkulasjonen hos premature og nyfødte/spedbarn i betydelige mengder, da de brytes ned i mage-tarmkanalen og ikke absorberes. Effekten på nyfødte/spedbarn er ukjent. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. *Fertilitet:* Ingen data.

Bivirkninger: Hyppigst (≥20%) uavhengig av grad, formulering, monoterapi eller kombinasjonsbehandling er IRR, fatigue, kvalme, diaré, forstoppelse, feber, hoste, nøytropeni, trombocytopeni, anemi, perifert ødem, perifer sensorisk nevropati og øvre luftveisinfeksjon. Med unntak av IRR var sikkerhetsprofilen til s.c. formulering lik den til i.v. formulering. Nøytropeni er eneste bivirkning rapportert med ≥5% høyere frekvens for s.c. formulering sammenlignet med i.v. daratumumab (grad 3 eller 4: hhv. 13% mot 8%). Alvorlige bivirkninger er pneumoni, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, sepsis, lungeødem, influensa, feber, dehydrering, diaré og atrieflimmer.

Frekvens	Bivirkning
Svært vanlige	
Blod/lymfe	Anemi, leukopeni, lymfopeni, nøytropeni, trombocytopeni
Gastrointestinale	Diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast
Generelle	Asteni, fatigue, feber, perifert ødem
Infeksiøse	Bronkitt, pneumoni, øvre luftveisinfeksjon
Kar	Hypertensjon
Luftveier	Dyspné, hoste
Muskel-skjelettsystemet	Artralgi, muskelkramper, ryggsmerter
Nevrologiske	Hodepine, perifer sensorisk nevropati
Psykiske	Insomni
Skader/komplikasjoner	Infusjonsrelatert reaksjon[1]
Stoffskifte/ernæring	Redusert appetitt
Vanlige	
Gastrointestinale	Pankreatitt
Generelle	Erytem på injeksjonsstedet[2], frysninger, reaksjon på injeksjonsstedet[2]
Hjerte	Atrieflimmer
Hud	Kløe, utslett
Infeksiøse	Cytomegalovirus-infeksjon, influensa, sepsis, urinveisinfeksjon
Luftveier	Lungeødem
Muskel-skjelettsystemet	Muskel-skjelettsmerte i bryst
Nevrologiske	Parestesi, svimmelhet
Stoffskifte/ernæring	Dehydrering, hyperglykemi, hypokalsemi
Mindre vanlige	
Infeksiøse	Reaktivering av hepatitt B
Sjeldne	
Immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon

[1]IRR: Alvorlige reaksjoner inkl. bronkospasme, hypoksi, dyspné, hypertensjon, larynksødem og lungeødem. Symptomene omfatter primært nesetetthet, hoste, halsirritasjon, frysninger, oppkast og kvalme. Mindre vanlige er pipende utpust, allergisk rhinitt, feber, ubehag i brystet, pruritus og hypotensjon.
[2]Gjelder s.c. formulering.

Overdosering/Forgiftning: Ingen erfaring. Doser opptil 24 mg/kg er gitt. *Behandling:* Pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling skal iverksettes umiddelbart. Se Giftinformasjonens anbefalinger for monoklonale antistoffer L01X C på www.felleskatalogen.no.

Egenskaper: *Virkningsmekanisme:* $IgG_{1\kappa}$ humant monoklonalt antistoff (mAb) som bindes til CD38-proteinet som uttrykkes i høyt nivå på overflaten av myelomatosetumorceller, samt andre celletyper og vev i ulike nivåer. Daratumumab hemmer vekst av tumorceller som uttrykker CD38. Induserer tumorcellelyse via komplementavhengig cytotoksisitet, antistoffavhengig cellemediert cytotoksisitet og antistoffavhengig cellulær fagocytose. En undergruppe av myeloide suppressorceller (CD38+MDSCs), regulatoriske T-celler ($CD38+T_{reg}$) og B-celler ($CD38+B_{reg}$) reduseres av daratumumabmediert cellelyse. T-celler (CD3+, CD4+ og CD8+) uttrykker CD38 avhengig av utviklingsstadium og aktiveringsnivå. Signifikant økning i absolutt CD4+ og CD8+ T-celletall og prosentandel av lymfocytter er sett i perifert fullblod og benmarg ved daratumumabbehandling. I tillegg øker T-celleklonalitet, noe som indikerer immunmodulerende effekter som kan bidra til klinisk respons. Daratumumab induserer apoptose in vitro etter Fc-mediert kryssbinding. I tillegg modulerer daratumumab CD38-relatert enzymatisk aktivitet, noe som hemmer cyklaseenzymaktiviteten og stimulerer hydrolaseaktiviteten. Betydningen av disse in vitro-effektene ved klinisk bruk og implikasjonene for tumorvekst er ikke godt kjent. Opplösning til s.c. injeksjon inneholder rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20), som virker lokalt og kortvarig ved å bryte ned hyaluronan i ekstracellulær matriks i subkutant vev. *Halveringstid:* Øker ved økende dose og ved gjentatt dosering. Gjennomsnittlig terminal $t_{1/2}$ etter 1. dose på 16 mg/kg er 9 (±4,3) dager. Anslått terminal $t_{1/2}$ etter siste dose på 16 mg/kg er økt, men dataene er utilstrekkelige. Gjennomsnittlig $t_{1/2}$ er ca. 18 (±9) dager ved full metning av målmediert clearance og gjentatt dosering. S.c. formulering: Gjennomsnittlig $t_{1/2}$ ved lineær eliminasjon er 20,4 dager. For monoterapiregimet nås steady state etter ca. 5 måneder.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. *Konsentrat til infusjonsvæske:* Uåpnet hetteglass: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Etter fortynning: Preparatet skal brukes umiddelbart, hvis ikke metode for åpning/fortynning utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, som ikke skal være >24 timer ved kjøleskapsbetingelser (2-8°C) beskyttet mot lys, etterfulgt av 15 timer (inkl. infusjonstid) ved romtemperatur (15-25°C) og rombelysning. *Injeksjonsvæske:* Uåpnet hetteglass: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Kan oppbevares ved romtemperatur (≤30°C) i en enkeltperiode på opptil 24 timer. Etter at legemidlet er tatt ut av kjøleskapet, skal det ikke settes tilbake. Klargjort sprøyte: Kjemisk og fysikalsk stabilitet er vist i 4 timer ved romtemperatur opptil 30°C og rombelysning. Av mikrobiologiske hensyn skal preparatet brukes umiddelbart, hvis ikke metode for åpning utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk.

Pakninger og priser: Injeksjonsvæske:15 ml (hettegl.) 72770,60 kr. Konsentrat til infusjonsvæske: 5 ml (hettegl.) 6097,40 kr. 20 ml (hettegl.) 24281,00 kr.

Sist endret: 19.01.2021
Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 12/2020

DARZALEX®
daratumumab
konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

DARZALEX® i kombinasjon med Rd eller Vd viste signifikant reduksjon for sykdomsprogresjon eller død og forlenget progresjonsfri overlevelse i 2. linje sammenliknet med kontrollgruppene (Vd*/Rd*).[1,2,3]

Reduksjon i risiko for sykdoms-progresjon eller død[1,2,3]

56% DRd vs Rd* | **69%** DVd vs Vd*

PFS* HR:0.44 (95% CI:0.35-0.55) for DRd vs. Rd
PFS* HR: 0.31 (95% CI: 0.25-0.40) for DVd vs. Vd

Median progresjonsfri overlevelse (PFS)[1,2]

44.5 mnd vs 17.5 mnd
DRd vs Rd

16.7 mnd vs 7.1 mnd
DVd vs Vd

Behandlingseffekten av DARZALEX® var konsistent på tvers av alle subgrupper, uavhengig av behandlingslinje og tidligere medisinering.[1,2]

Indikasjoner: I kombinasjon med lenalidomid og deksametason eller med bortezomib, melfalan og prednison til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. I kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt. I kombinasjon med lenalidomid og deksametason, eller bortezomib og deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst 1 tidligere behandling. Som monoterapi til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling.[4]

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON DARZALEX® IV OG SC:

Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. *Bivirkninger:* De hyppigste bivirkningene uavhengig av grad (≥ 20 % av pasientene) med daratumumab (intravenøs eller subkutan formulering) gitt som monoterapi eller kombinasjonsbehandling var IRR (*infusjons- og injeksjonsrelaterte reaksjoner*), fatigue, kvalme, diaré, forstoppelse, feber, hoste, nøytropeni, trombocytopeni, anemi, perifert ødem, perifer sensorisk nevropati og øvre luftveisinfeksjon. Alvorlige bivirkninger var pneumoni, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, lungeødem, influensa, feber, dehydrering, diaré og atrieflimmer. *Dosering og administrasjonsmåte:* gis som intravenøs infusjon eller subkutan injeksjon og skal administreres av helsepersonell med tilgjengelige ressurser for resuscitering. Subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administrering, og skal kun gis ved subkutan injeksjon med angitt dosering. *IRR:* Darzalex® kan forårsake kraftige og/eller alvorlige IRR. Det skal gis pre- og post-infusjonsmedisinering for å redusere risikoen for IRR, som ble rapportert i kliniske studier hos henholdsvis ca. 50 % av pasientene ved IV og 11 % ved SC. Ved enhver IRR, skal behandlingen avbrytes umiddelbart og symptomer håndteres. *Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test):* Darzalex® kan medføre positiv indirekte Coombs test. Pasienter bør typebestemmes og screenes før oppstart. Ved planlagt transfusjon skal blodtransfusjonssenteret gjøres oppmerksom på denne interferensen med indirekte antiglobulintester. Ved akutt transfusjon kan det gis ikke-kryssmatchede ABO/RhD-kompatible erytrocytter i henhold til lokal blodbankpraksis. Hepatitt B-virusreaktivering er rapportert, og HBV-screening skal foretas hos alle pasienter før oppstart av behandling.

Les fullstendig preparatomtale før foreskrivning av Darzalex®.

*CI=confidence interval; D= daratumumab; Rd= lenalidomide/ dexamethasone; HR=hazard ratio; mnd=måneder; PFS=progression free survival; Vd= bortezomib/dexamethasone.

Referanser

1. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. Leukemia. 2020 Jul;34(7):1875-1884.
2. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Aug;20(8):509-518.
3. Darzalex® SPC 12/2020, kapittel 5.1
4. Darzalex® SPC 12/2020, kapittel 4.1

Janssen-Cilag AS Postboks 144, NO-1325 Lysaker, Norway
Tel +47 24 12 65 00, Fax +47 24 12 65 10, www.janssen.com/norway

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

CP-215394 JC-210025-1

Hvordan rekruttere flere kliniske industristudier?

Den 11. januar lanserte regjeringen den første nasjonale handlingsplanen for kliniske studier (1). Situasjonsbildet som tegnes er alvorlig. Færre og færre studier gjøres i Norge, spesielt industrifinansierte studier, noe som betyr dårligere behandlingsmuligheter for våre norske pasienter (Figur 1). Planen beskriver manglende kultur for studier, manglende tilretteleggelse for arbeidskraften som trengs, og manglende forståelse for viktigheten av studier.

Fredrik Schjesvold, Overlege PhD, Oslo myelomatosesenter, OUS Ullevål

Fredrik Schjesvold

Fordeler med kliniske studier

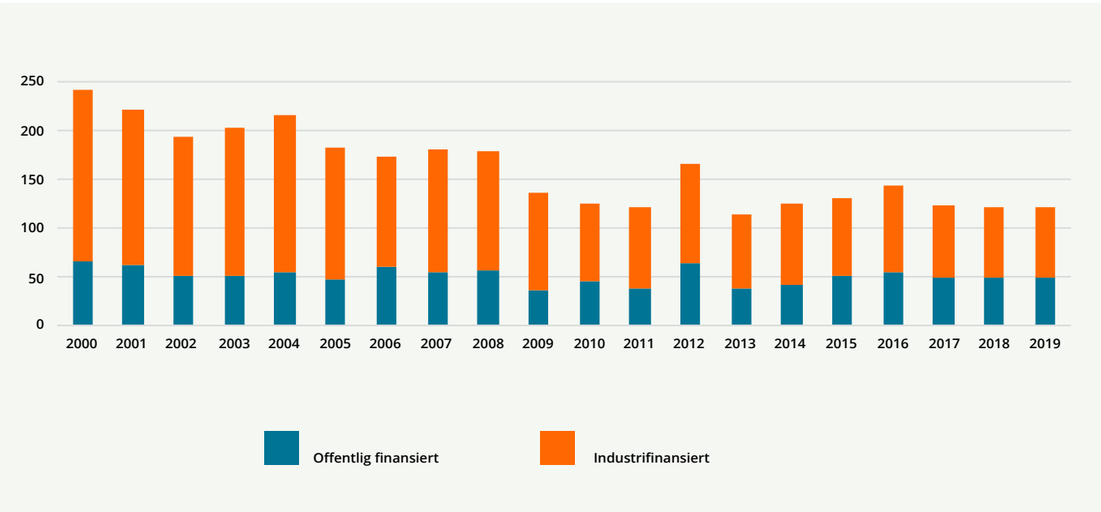
For at en studie skal åpnes i Norge, må både firmaet, utprøveren, etisk komité og Statens legemiddelverk alle mene at det er mer sannsynlig at det er gunstig å være med i studien enn å ikke være med.

Den mest åpenbare fordelen for pasientene er at behandlingen de får, i de fleste tilfeller er bedre enn behandlingen utenfor studier. For kreftpasienter kan det ofte være slik at behandlingen i studier blir tilgjengelig i rutinebehandlingen for sent. Et illustrerende eksempel er at den beste behandlingen av tilbakefall ved myelomatose, som ble startet som studiebehandling i 2013 og 2014, fortsatt ikke er tilgjengelig i Norge i dag.

For pasienter gir det økt trygghet å vite at det foregår studieaktivitet i landet, og at de kan få noe av det beste man kan tilby av behandling i dag. Via tilbakemeldinger fra pasient-foreninger og mange pasienter, fremstår det åpenbart at pasientene er veldig opptatte av dette, og vil gjerne bidra til å hjelpe andre. Tilliten er stor, og andelen som takker nei til kliniske studier i Norge er svært lav.

Helsepersonell har selv stor interesse av å jobbe med kliniske studier, som er kompetansebyggende på flere måter. Først, ved at man får erfaring med helt nye behandlings-former, og har anledning til å delta i et tett internasjonalt vitenskapelig samarbeid. Dernest gir studiesam-arbeid og publiseringer akademisk kredibilitet, som igjen gjør det lettere å søke midler til nye studier. Sist, men ikke minst, vurderes sykehus og avdelinger også på bakgrunn av vitenskapelige publikasjoner, som gir økonomiske gevinster og muligheter til å bli internasjonalt sertifisert, som f.eks. i ordningen med Comprehensive Cancer Center (3).

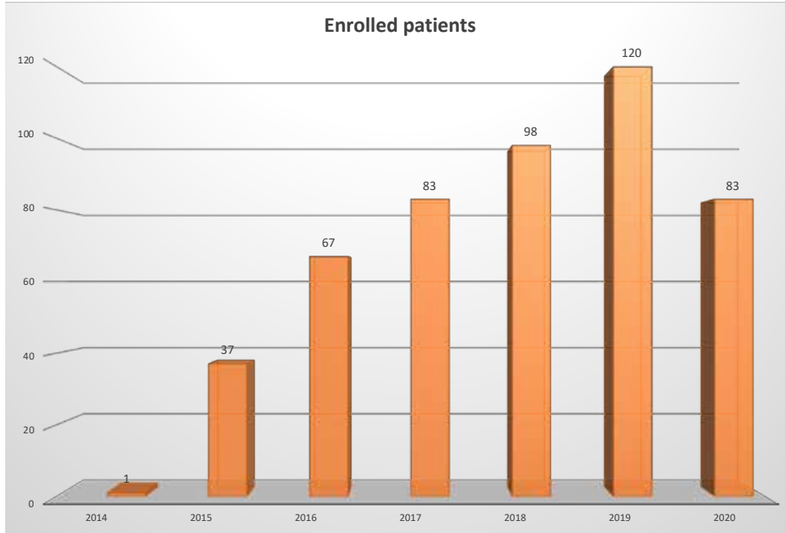
Det bør fremheves at studier på oppdrag fra legemiddelindustrien skiller seg på en del områder fra de akademiske studiene. For det første, er det i industristudier de mest nyvinnende behandlingene finnes. For det andre, er finansieringen mye bedre, noe som er viktig for å opprettholde infrastrukturen i et studiesenter. For det tredje, er det en god måte å bli kjent med firmaene på, noe som kan være gunstig når man søker om midler og medisiner til akademiske studier. Dessverre er det nettopp industristudiene som har blitt mest redusert i Norge (figur 1).



Figur 1. Antall søkte kliniske legemiddelutprøvinger, Statens legemiddelverk. Kilde: Statens legemiddelverk

Oslo myelomatosesenter

Ved Oslo myelomatosesenter har vi sett betydningen av å delta i industristudier, og antall studier og inkluderte pasienter har økt betydelig de siste 5 årene (figur 2). Vi har i denne perioden inkludert i underkant av 500 pasienter i 32 kliniske studier, og har per i dag 11 studier åpne for nye inklusjoner. Samtidig har vi rundt 20 nye studier i forskjellige faser av planlegging. Av de 32 studiene som er/har vært åpne, var 21 industri-studier, mens de resterende var akademiske. Likevel har flertallet (271 stk) av pasienter vært inkludert i akademiske studier. Fra å publisere 0 artikler fra gruppen i 2015-2017, og én i 2018, publiserte vi 9 artikler i 2020 og allerede 5 i 2021.



Figur 2. Pasienter inkludert i kliniske studier ved Oslo myelomatosesenter. En nedgang i 2020 relaterer vi til Covid-19-situasjonen.

Hvordan maksimere antall pasienter i industristudier?

Alloker tid til studieadministrasjon. Det aller viktigste, og også den største mangelen i Norge, er å allokere tid til utprøvere for å administrere kliniske studier. På vårt senter har vi satset på en uvanlig løsning, som har gitt resultater. Leder for «gruppen» fikk initialt 30% stilling, utelukkende for å administrere kliniske studier. I begynnelsen gikk tiden til å rekruttere nye studier og reklamere for senteret internasjonalt. Gradvis fylte arbeidstiden seg opp, og stil-lingen måtte økes til 50%, så 70% og til slutt 100%. Uten denne proaktive måten å få satt det i gang på, ville vi aldri ha lykkes med å rekruttere og håndtere den mengden av studier vi har i dag.

Jo flere studier man har, jo mer koordinatorkapasitet trengs. Dette løste vi ved å opprette flere stillinger for studiesykepleiere og andre støttefunksjoner. Vi kunne gjøre dette fordi vi så at inntektene fra studiene kunne så godt som dekke kostnadene ved stillingene, og jo flere stillinger vi hadde, jo større inntekter fikk vi. Det er imidlertid en tidsforsinkelse, ved at utgiftene kommer først og følges av inntektene litt senere. Dog nyanserer dette bildet av studieaktivitet som en utgiftspost som går på bekostning av andre aktiviteter.

Allokering av tid kunne etter vår mening vært den sterkeste faktoren for å øke antall studier i Norge, men dessverre er tid til studiearbeid ikke lagt inn som tiltak i den nevnte handlingsplanen for kliniske studier, og fortsatt overlatt til lokale avdelingsledere.

Ha kontakt med industrien. Å få tildelt deltagelse i en internasjonal industristudie er en komplisert affære. Firmaer sender ut såkalte «feasibility-skjemaer» der man fyller inn diverse fakta (f.eks om man har kapasitet og fasiliteter som trengs, om standard-behandling i Norge, om man har konkurrerende studier osv). På grunn av manglende tid/prioritering, er det for vanlig at disse forblir ubesvarte. Enda mer komplisert er veien til faktisk å få studien. Flere norske leger har uttrykt sin frustrasjon over å «aldri» bli tildelt studier, selv etter samvittighetsfull utfyllelse av skjemaet. Den nevnte handlingsplanen for kliniske studier ønsker å løse dette ved å etablere NorTRIAL, som skal være en «en-vei-inn» for kontakt med norske studieleger, men det vil ikke løse problemet med tilgangen til disse studiene. Valg av sites (studiesentre) styres enten globalt eller europeisk, og spørsmålet er hva som er bestemmende for disse valgene. Tilbakemeldingen fra internasjonale miljøer er samstemte: det handler om tilliten og renommeét til primær-utprøveren lokalt. Det handler om personlige relasjoner og det handler om track record, dvs levering på kvalitet og volum i tidligere studier.

For at et relativt lite land som Norge skal kunne delta i de mest attraktive studiene, må man bygge relasjoner og vise at man ønsker å samarbeide. Dette gjelder f.eks. deltagelse på advisory boards og data safety committees samt holde foredrag i inn- og utlandet.

Oslo myelomatosesenter deltar nå i en veldig attraktiv studie med CAR-T-behandling (4), som et av få sentre i Europa. Denne studien hadde vi ikke fått delta i uten tidligere studiesamarbeid med firmaet, uten intensiv kontakt mellom flere leger ved OUS og den globale studiele-delsen over tid, og uten personlig

relasjon til decision-makers i firmaet. Betydningen av dette samarbeidet underkommuniseres betydelig i diskusjonen om studier i Norge, og er ikke berørt i den nye handlingsplanen.

Lever på volum og kvalitet. Uansett om man har én eller mange studier, må man alltid levere det antall pasienter som forventes. På Oslo myelomatosesenter har vi gjort flere tiltak for at dette skal ivaretas så godt som mulig. Vi sender et «myelomatosebrev» til alle hematologer i Norge hver fredag, der vi informerer om hvilke studier som er åpne, og for hvilke pasienter dette gjelder. Dette har medført økt antall pasienter og en ekstensiv refereringspraksis fra sykehus i hele landet. Internt har vi innført ukentlig «tumor board» der vi diskuterer alle pasienter som kan trenge ny behandling. Vår egen inklusjonsrate økte betydelig etter denne etableringen. I tillegg prøver vi å være så «åpne» som mulig. Våre studier ligger på vår hjemmeside (ous-research.no/myeloma), og kontaktinformasjon til senteret er tilgjengelig for pasienter og kollegaer. Vi prøver å være synlige i det offentlige rom, og samarbeider med pasientforeninger og legemiddelfirmaer

Når det gjelder å levere kvalitet, er dette heldigvis et mindre problem enn volum. Kvaliteten som leveres i Norge er generelt god, og gode personregistre bidrar til at vi aldri «mister» pasienter, slik det kan skje i land uten slike registre.

Man må måle hva man gjør. For å synliggjøre utviklingen, er det viktig med målinger. Man bør måle antall publikasjoner, antall internasjonale presentasjoner, antall studier og antall studiepasienter. Mange faktorer styrer de absolutte tallene, men utviklingen over tid bør følges av alle, som en nyttig selvreferanse.

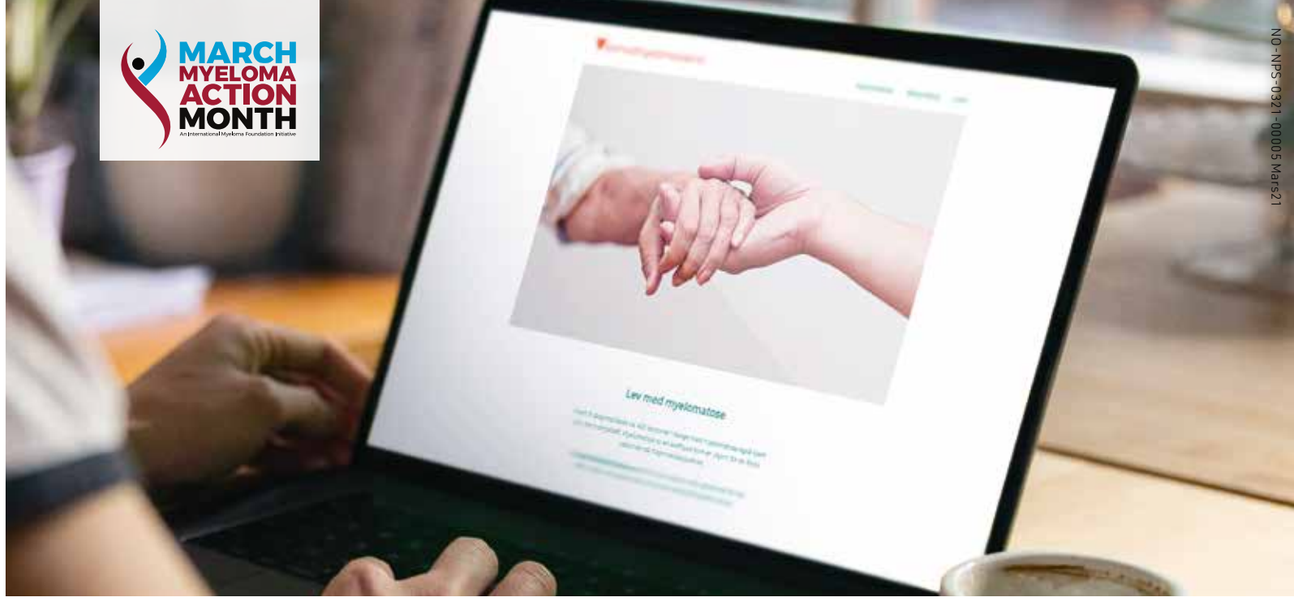
Til slutt litt om akademiske studier. Disse er mer arbeidskrevende å sette i gang, men mindre arbeidskrevende å følge opp. I tillegg er det flere norske pasienter som kan få tilbud om behandling. Vår erfaring er at infrastrukturen vi har bygget opp på basis av industristudier gjør vår kapasitet for akademiske studier betydelig større, og flertallet av våre studiepasienter har altså vært med i akademiske studier.

Oppsummering

Antall pasienter i kliniske industristudier i Norge er synkende, men potensialet er stort. Handlingsplanen for kliniske studier adresserer noen problemer, men unngår noen av de viktigste. Allokering av tid til studieaktivitet og stimulering til kontakt med industrien er de to viktigste faktorene som må endres ved avdelinger som ønsker å øke denne aktiviteten. Uten disse vil ikke handlingsplanen nå sitt mål om fordobling av studier innen 2025.

Referanser:

1 (https://www.regjeringen.no/contentassets/59ffc7b38a4f46fbb062aecae50e272d/207035_kliniske_studier_k6_b.pdf).
2 Dimopoulos et al, N Engl J Med. 2016 Oct 6;375(14):1319-1331
3 https://www.oeci.eu/accreditation/Centres.aspx?type=CERTIFIED
4 https://www.dagensmedisin.no/artikler/2020/10/22/forste-norske-pasient-far-car-t-behandling-mot-benmargskreft/



NO-NPS-0321-00005 Mars21

Myeloma Action Month!

Mars er den offisielle myelomatosemåneden og vi ønsker å sette et ekstra fokus på sykdommen.

Nettstedet levmedmyelomatose.no er et nyttig verktøy for å utdanne pasientene dine om myelomatose. I tillegg til sykdomsinformasjon som også omfatter video samt et illustrativt interaktivt e-læringsprogram om myelomatose, tilbyr nettstedet informasjon om ernæring og fysisk aktivitet samt gode råd om livet med myelomatose for både pasienten og de pårørende.

Se mer på **levmedmyelomatose.no**

Hva vet du om myelomatose?

Test dine kunnskaper:
levmedmyelomatose.no/kunnskapstest

Scan QR-koden og ta testen.

OPPLÆRINGSMATERIELL

Den lille myelomatoseboka

For dine pasienter som er rammet av benmargskreft – og for deres pårørende

Som helsepersonell kan du bestille boken hos oss og dele den med dine pasienter.

Scan QR-koden for å komme direkte til landingssiden.

Bestill i dag!

AMGEN®

Amgen Norge, Munkedamsveien 45F, 0250 Oslo, telefon 23 30 80 00

Sykehuset og byen

Indremedisin ved Drammen sykehus

Elvebyen Drammen grenser mot Lier i øst, Holmestrand i sør og Øvre Eiker i vest. Kommunen ble slått sammen med Nedre Eiker og Svelvik i januar 2020, og har rett over 100 000 innbyggere. Drammen er beriket med den nest største innvandrerbefolkningen i Norge, etter Oslo.

Karl Erik Müller, lege i spesialisering, medisinsk avdeling, Drammen sykehus, Vestre Viken HF

Karl Erik Müller

Byen ble grunnlagt i 1811 og var en periode landets viktigste eksporthavn for trelast. Den utviklet seg etterhvert fra handelsby til industriby – et ry som nok fortsatt henger ved. Det har imidlertid skjedd mye de senere år og byen har gjennomgått en rivende utvikling. Som del av byforskjønnelsen er det blant annet anlagt flere parker og badesteder ved Drammenselva, som etter en grundig rensing på 1980- og -90 tallet, er en av landets bedre lakseelver. Her er det gode muligheter for urbane og kulturelle opplevelser. Drammensmarka er kjent for sine flotte tur- og skimuligheter.

SYKEHUSET

Byen fikk sitt første sykehus i 1786 på Brakerøya og var da en toetasjers tømmerbygning. Etter det har både telt og dampskip blitt brukt som sykehus. Fra 1878 har sykehuset ligget der det ligger i dag på Bragernes. Det opprinnelige bygget er integrert i dagens bygningsmasse og den karakteristiske sentralblokken i brutalistisk arkitekturstil stod ferdig i 1980.

Vestre Viken HF, som består av sykehusene i Bærum, Kongsberg, Hønefoss og Drammen, yter spesialisthelsetjenester til omlag 500 000 innbyggere i 22 kommuner i fylkene Viken og Vestfold og Telemark. Drammen sykehus er det største i foretaket og er lokalsykehus for omkring 168 000 innbyggere i kommunene Drammen, Lier, deler av nye Asker (Røyken og Hurum) og nye Holmestrand. Sykehuset har områdefunksjon innen nevrologi, pediatri, revmatologi, habilitering, ØNH, øye, patologi, klinisk bryst-utredning og brystkirurgi, samt karkirugi. Medisinsk avdeling har områdefunksjon innen hematologi og nefrologi, for plasmaferese og peritoneal dialyse.

Pulsmøte i akuttmottaket

Nytt sykehus er i ferd med å reise seg på Brakerøya og planlegges ferdigstilt 2025. Det vil ligge sentrumsnært og rett ved en jernbanestasjon. Det nye sykehuset skal huse lokaler for somatikk, psykisk helsevern, tverrfaglig rusbehandling, og det skal etableres fasiliteter for stråleterapi behandling.

MEDISINSK AVDELING

Medisinsk avdeling består av 103 sengeplasser fordelt på 3 sengeposter: lunge og geriatri, hjerte og gastroenterologi, samt infeksjon, endokrinologi, hematologi og nefrologi. I tillegg er det observasjonspost, intensivavdeling og en dialyseenhet. Medisinsk intensiv har seks sengeplasser og i snitt benyttes to sengeplasser på generell intensiv til medisinske pasienter.

På medisinsk avdeling arbeider 37 overleger, 23 LIS2/3 leger, og 13 LIS1 leger. Avdelingen er Norges tredje største for implantasjon av pacemaker og ICD, hvor det i 2020 ble implantert 386 pacemakere og 75 ICDer. Dialyseenheten har 16 ordinære plasser hvor man dialyserer mandag-lørdag, og betjener omtrent 48 pasienter. Tre av dagene er det også dialyse på kveldstid. I 2020 hadde medisinsk avdeling 9100 innleggelser og det ble gjort rundt 30 000 polikliniske konsultasjoner og omtrent 5600 dagbehandlinger.

Avdelingen har egen vaktordning for generell indremedisin, nefrologi og kardiologi. Nytt av 2021 er endoskopivakt, som driftes av leger og sykepleiere fra sykehusene i Bærum og Drammen. Kardiologene har døgnkontinuerlig vakt. LIS2/3 har 11-delt vakt, og går i døgnkontinuerlig vakt i to vaktsjikt, sammen med LIS1 i døgnkontinuerlig vakt. I mottak er det overlege frem til kl 20.30. I tillegg er det i mottaket akutt- og mottaksmedisinere som arbeider tett med LIS og medisinske overleger. Sykehuset har også døgnkontinuerlig radiologisk vakt, inklusiv intervensjonsradiolog.

Avdelingen fungerer som en generell indremedisinsk avdeling med felles morgenmøte med vaktrapport og felles internundervisning tre dager i uken, i tillegg til seksjonsvis internundervisning. Mikrobiologene inviterer til ukentlig «skålvisitt» for interesserte kolleger. Nefrologene, endokrinologene og revmatologene har i tillegg et undervisnings-samarbeid.

Det pågår en rekke forsknings-prosjekter i avdelingen, de seneste år med særlig fokus på luftveisinfeksjoner og forebygging av hjerte- og karsykdommer. Flere doktorgrader har utgått fra avdelingen, og flere er på vei. Det er tett samarbeid med både Universitetet i Oslo og Universitetet i Bergen.

Covid-19 pandemien ga sykehuset flere utfordringer. Akuttmottaket har i samarbeid med medisinsk avdeling og anestesiavdelingen allikevel raskt fått på plass en rimelig god

Det gjøres klart til akuttmedisinsk team

Undervisning i ekkokardiografi av overlege i akuttmottak

pasientflyt som minimerer risiko for smitte blant pasienter og ansatte.

Som på de fleste andre sykehus kan det til tider være i overkant travelt på avdelingen, med sprengt senge-kapasitet og utfordrende logistikk – men det går på et vis.

Et nyetablert samarbeid mellom geriaterne og sykehjemsleger i området har bidratt til kompetanse-heving ute i sykehjemmene, som kan ha bidratt til noe redusert belegg i avdelingen den siste tiden.

Det jobbes stadig med å øke legebemanningen samt å styrke supervisjonen og opplæring i prosedyrer. Avdelingen går nå gjennom en omorganisering fra seksjoner til mer selvstendige enheter – samtidig som man ønsker å opprettholde det tette samarbeidet mellom alle de indremedisinske spesialitetene. Omorganiseringen har gjort at utdanningen og ivaretakelsen av LIS har blitt styrket med egen enhetsoverlege med ansvar for nettopp det.

Det er en god tone mellom kollegaene – her er det rom for å spørre og diskutere. Alle spesialitetene er representert ved faglig svært dyktige kolleger, med avrundede albuer og stabil bakke-kontakt. Avdelinger er ikke større enn at enkel kommunikasjon på tvers av grenspesialister er regelen. Bredden i det kliniske panoramaet er stort – fra helt vanlige indremedisinske tilstander til en del av de mer sjeldne. Alt dette gjør avdelingen til en god læringsarena.

Velkommen til Drammen!

Avdelingens leger på tur i Drammensmarka

Virtuelle konferanser og kongresser 2021

ACP 29.4-1.5

Join us April 29 - May 1, 2021 for Internal Medicine's premiere educational event, an unparalleled virtual live learning experience. ACP's Internal Medicine Meeting 2021: Virtual Experience offers unequaled educational content presented by expert faculty with opportunities to earn even more CME and MOC credit than ever.

https://annualmeeting.acponline.orga

MIRCIM 11.5-17.6

MIRCIM 2021 with EFIM and ISIM Sessions
It is a great pleasure to invite you to join the 6th McMaster International Review Course in Internal Medicine (MIRCIM), which will be held online May 11–June 17, 2021.

This year's virtual course will offer even a broader array of high-quality sessions covering the full spectrum of internal medicine, delivered by prominent experts in the field.

https://empendium.com/mircim/

Norsk indremedisinsk forening deler hvert år ut noen reisestipender for deltakelse ved internasjonale indremedisinske kongresser, særlig rettet mot yngre indremedisinere. Om kongressene går virtuelt og reiseutgifter således ikke påløper, kan deltakeravgift søkes dekkes. Søknad sendes med dokumentasjon for deltakelse i det (virtuelle) møtet.

Søknad kan rettes til Knut lundin: *knut.lundin@medisin.uio.no*

Utlysning av forskningsmidler fra Norsk indremedisinsk forening

Det utlyses inntil kr 100.000,- i forskningsmidler for 2021.
Prosjekter med et indremedisinsk fokus og/eller som favner flere indremedisinske spesialiteter prioriteres.

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

Søknaden skal ikke overskride fem sider og inneholde

- Prosjektbeskrivelse
- Beskrivelse av forskningsgruppe/forskningsmiljø
- Evt veiledererklæring hvis relevant
- Kort CV med inntil 10 viktige publikasjoner fra de siste år
- Et forenklet budsjett

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

Søknad sendes innen 31. august 2021 elektronisk til
k.i.birkeland@medisin.uio.no

Nyhet!

forxiga (dapagliflozin)

FORXIGA® (dapagliflozin)

ENESTE SGLT2-HEMMER GODKJENT FOR BEHANDLING AV HJERTESVIKT*[1]

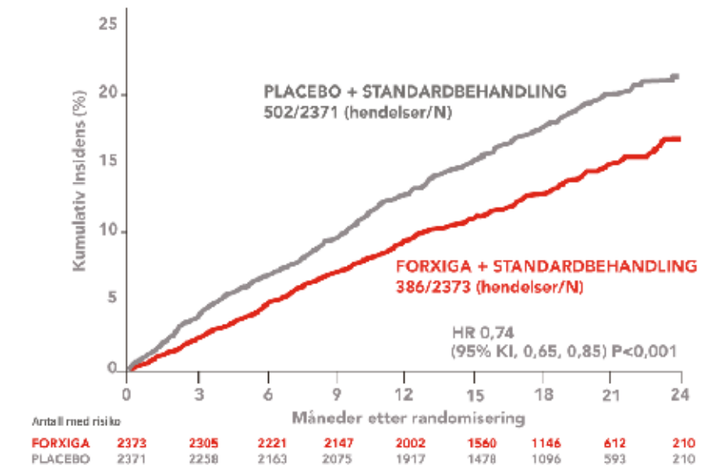
DAPA-HF: Forxiga viste på toppen av standardbehandling vs. placebo[2]

CV DØD + HF FORVERRING^

Primært endepunkt

26% RRR ARR = 4,9%
NNT = 21

^Sykehusinnleggelse eller hasteundersøkelse for hjertesvikt. Hasteundersøkelse = en akutt, ikke-planlagt vurdering av lege, som krever behandling for forverring av hjertesvikt (annet enn en økning av orale diuretika).



Forebygger **hHF**
30% RRR, 3.7% ARR, NNT = 27
p < 0.0001**

Reduserer **CV DØD**
18% RRR, 1.9% ARR, NNT = 53
p = 0.029**

Reduserer **TOTAL MORTALITET**
17% RRR, 2.3% ARR, NNT = 43
p = 0.022**

** Sekundært endepunkt, nominell signifikans.

1 10 mg x 1 daglig - ingen titrering - initieres ved GFR ≥ 30 ml/min[3]

NO-7373-02-21-FO

***Indikasjon[1]:** Forxiga er indisert til voksne for behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon

Viktig sikkerhetsinformasjon[3]:
De hyppigst rapporterte bivirkningene for Forxiga på tvers av kliniske studier er genitale infeksjoner eller hypoglykemi (kun sett i kombinasjon med SU eller insulin). En lavere dose insulin eller SU kan i kombinasjon med Forxiga vurderes for å redusere risiko for hypoglykemi. Forxiga er ikke anbefalt for pasienter med leversvikt, gravide, ammende eller til pasienter med økt risiko for diabetisk ketoacidose. Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon er anbefalt startdose 5 mg. Volumdeplesjon/hypotensjon: forsiktighet bør utvises der Forxiga-indusert blodtrykksfall kan utgjøre risiko. Begrenset erfaring med Forxiga i NYHA-klasse IV.

Sjeldne bivirkninger: Diabetisk ketoacidose **Svært sjeldne:** Fourniers gangren

Nedsatt nyrefunksjon - verdt å vite:
- Ingen dosejustering er nødvendig basert på nyrefunksjon.
- Begrenset erfaring til behandling av hjertesvikt hos pasienter med GFR < 30 ml/min.
- Ved behandling for både hjertesvikt og T2D bør ytterligere galukosesenkende behandling vurderes hvis GFR faller vedvarende <45 ml/min., da glykemisk effekt avhenger av nyrefunksjon.

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

hHF = hospitalisering for hjertesvikt; NNT = antall man må behandle i 18 mnd. for å unngå en hendelse.
DAPA-HF studien inkluderte 4744 pasienter med symptomatisk kronisk hjertesvikt (NYHA klasse II-IV) med og uten type 2-diabetes, hvor pasientene stod på standard behandling for hjertesvikt og ble randomisert til Forxiga 10 mg eller placebo.[2]

Refusjon[4]
Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale.

Refusjonskoder: *Reseptgruppe C*

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

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

Forxiga er ikke refundert ved behandling av hjertesvikt til pasienter uten type 2 diabetes.

Pakninger og priser: *10 mg: 28 stk.1 (blister) kr 425,00. 98 stk.1 (blister) kr 1348,50.*

Referanser:
1. FORXIGA, godkjent preparatomtale 29.01.2021 pkt. 4.1
2. FORXIGA, godkjent preparatomtale 29.01.2021 pkt. 5.1
3. FORXIGA, godkjent preparatomtale 29.01.2021 pkt. 4.2, 4.4, 4.8
4. FORXIGA, Felleskatalogtekst, senest endret 12.11.2020

AstraZeneca

AstraZeneca AS Norge Fredrik Selmers vei 6 Box 6050 Etterstad 0601 Oslo www.astrazeneca.no

Geriatri-pandemi, og overaktivitet

Paal Naalsund
Leder

Tirsdag 13. oktober ble det første digitale årsmøte i Norsk Forening for Geriatri sin historie avholdt. Møtet erstattet et av Gerlt-møtene, den nettbaserte geriatri-undervisningen som arrangeres hver 14.dag. Vi klarte å gjennomføre både årsberetning, aktuelle saker og valg på en akseptabel måte. Det var kun ett styremedlem som skulle erstattes, de øvrige tok gjenvalg, eller var ett år inn i sin toårsperiode. Således er det et godt innarbeidet styre som fortsetter arbeidet for foreningen.

3.november deltok jeg, som leder for foreningen, på årets Faglandsråd i Legeforeningen. Møtet var utsatt fra våren pga pandemien og ble et blandet fysisk og digitalt møte. Et av hovedtemaene var medisinsk overaktivitet i livets sluttfase. Temaet ble presentert med fem korte innlegg fra representanter for Norsk onkologisk forening, Kreftforeningen, Norsk forening for Geriatri, Norsk Anestesiologisk forening og Allmenlegeforeningen. Deretter ble følgende resolusjon vedtatt:

MEDISINSK OVERAKTIVITET I LIVETS SLUTTFASE

All helsehjelp skal være basert på gode medisinske, helsefaglige og etiske vurderinger som respekterer og ivaretar pasientens ønsker og rettigheter. Beslutninger om medisinsk behandling skal være faglig forsvarlige og omsorgsfulle. All behandling må være til pasientens beste. Medisinsk overaktivitet i behandling av pasienter i livets siste fase kan forlenge livet, men en forlengelse vil ikke være til pasientens beste dersom behandlingen bare bidrar til å forlenge lidelse. Norske undersøkelser har vist at bruken av sykehustjenester for en eldre person var særlig intensiv de siste to levemånedene, og at 8 % av alle pasienter som dør av kreft, får kjemoterapi mindre enn åtte uker før dødstidspunktet. Muligheten for en verdig avslutning med best mulig livskvalitet skal vektlegges i vurderinger om hva som er til pasientens beste. Leger som behandler pasienter med alvorlig sykdom bør gjennomføre samtale om livsmål, holdning til livsforlengende behandling, mv. Pasienten skal få informasjon om fordeler og ulemper ved fortsatt behandling, og pasientens ønsker skal vektlegges. Beslutninger om behandling i livets siste fase medfører behov for vurdering av medisinske, psykososiale og etiske problemstillinger.

Faglandsrådet oppfordrer alle fagmedisinske foreninger til:

- å fremme anbefalinger for å sikre gode beslutningsprosesser i livets sluttfase
- å foreslå tiltak innen eget fagfelt for å redusere medisinsk overaktivitet som kan medføre overbehandling i sluttfasen
- å formulere kriterier for å målrette tiltakene nevnt over

Slik jeg oppfatter det, er ikke resolusjonen blitt gjort tilstrekkelig kjent, så jeg benytter denne spalten til å gjøre noe med dette! Håpet er en aktiv diskusjon av dette svært viktige temaet!

Medio desember hasteinnkalte Folkehelseinstituttet lederne av de fagmedisinske foreningene til digitalt møte om vaksineprioriteringen i Norge. Retningslinjene var allerede utarbeidet, og møtet bar noe preg av dette. Mange av våre geriatriske pasienter ble prioritert, med sykehjemsbeboere, og deretter eldre over 85 år øverst på listen. Diskusjonen i møtet dreide seg mye om at helsepersonell i front burde prioriteres høyere. Dette har i etterkant blitt hørt og per i dag er mange av oss vaksinert.

På slutten av året skrev vår nestleder Håkon Ihle-Hansen, og barnelege Monica Thallinger en kronikk, hvor de tok til orde for at også aldersgruppen 70-85 burde prioriteres høyere. Dette med bakgrunn i erfaring med at de fleste dødsfall på sykehus har vært i denne aldersgruppen.

På nyåret har vår overlege i geriatri Marius Myrstad, sammen med professorene Torgeir Bruun Wyller og Anette Hylen Ranhoff, og infeksjons- og sykehjemslege Bård Kittang, skrevet en artikkel i Tidsskriftet om at også beboere på sykehjem kan behandles mer aktivt med både Dexamethason og trombolyseprofylakse med lavmolekylært heparin ved Covid-19. Det samme firkløveret har nylig fulgt opp med et debattinnlegg hvor de har problematisert hvorvidt alle sykehjemsbeboere bør tilbys vaksine eller ikke.

Disse fire har nylig takket ja til å utgjøre en ekspertgruppe som skal vurdere om det kan være en relasjon mellom enkelte dødsfall på sykehjem og massevaksineringen, i regi av Statens Legemiddelverk.

Det geriatriske fagmiljøet, og vår forening, bidrar altså fortsatt aktivt under pandemien, og har tydeliggjort hvor viktig geriatrien er for å ivareta våre eldre pasienter.

Komiteen for Den Norske Geriatri-kongressen har besluttet at kongressen utsettes fra 12.-13.april 2021 til april 2022 på grunn av pandemien. Det planlagte faglige og sosiale arrangementet i regi av Foreningen kvelden i forveien blir derfor dessverre også avlyst. Det beklager vi mye! Disse arrangementene blir ikke erstattet med digital alternativer, da en viktig funksjon for kongressen er å skape relasjoner i geriatrien, mellom de ulike faggruppene.

Vi satser sterkt på et sosialt og fysisk Høstmøte og årsmøte kommende oktober!

Mvh
Paal Naalsund
Leder, Norsk forening for geriatri

Den niende norske kongressen i geriatri

Den niende norske kongressen i geriatri skulle vært arrangert i Gamle Logen, Oslo, 12. og 13. april 2021. På grunn av korona-pandemien, har kongresskomiteen besluttet at kongressen utsettes til april 2022. Komiteen håper vi kan møtes igjen til neste år, og er allerede i gang med å forberede et variert og spennende program.

Vi ses i 2022!

Komiteen for Den niende norske kongressen i geriatri

Lemtrada og tyreoidea

Til redaktøren av Indremedisineren

Oslo 15.02.21

Det er flott at det settes fokus på tyreoideasykdom etter Lemtrada-behandling i Indremedisineren. Poenget med artikkelen bra – at Alemzumab-behandling kan føre til stimulerende og blokkerende TRAS, og at kvinner som har fått slik behandling, må følges nøye under svangerskapet dersom TRAS er over 5 IU/L.

At blokkerende TRAS kan gi transient og betydelig hypotyreose hos det nyfødte barnet er kjent.

Vi kan imidlertid ikke finne noen dokumentasjon på at syntetisk eller endogent tyroksin (T4) ikke kan passerer placenta til fosteret. Forutsatt at mor er eutyreot på Levaxinbehandling, mener vi at blokkerende TRAS ikke kan gi grov hypotyreose hos fosteret.

Nyere forskning viser at det er aktiv transport av tyroksin over placenta og at bl.a. deiodaser på fosterets side av placenta nøye regulerer T3 konsentrasjonen hos fosteret.

I «Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Post-partum (2017)» står det at fosteret kan bli hypotyreot dersom mor med blokkerende TRAS ikke er adekvat behandlet for sin hypotyreose.

Selv foster med total tyreoidea-agenesi som ikke danner tyroksin i fosterlivet fødes uten skader dersom mor er eutyreot. Selve poenget ved å måle TSH 48 timer etter fødsel ved nyfødtscreening er vel å påvise congenitt hypotyreose hos det nyfødte barnet og gi tyroksin-substitusjon, T4 som før fødselen ble transportert gjennom placenta fra mor.

Vennlig hilsen
Louise Koren Dahll, overlege Hormonlaboratoriet Aker sykehus, leger ved Tyreoidea- poliklinikken OUS, Aker og Sara Hammerstad, Endokrinolog, Forsker OUS-barneavdeling og leder for Norsk Tyreoideagruppe.

Tilsvar til kommentar til artikkelen «Medaljens bakside - immunbehandlingsutløst tyreoideasyksom»

Bergen 18.02.21

Vi takker for kommentaren fra Koren Dahl og Hammerstad av vår artikkel om alemtuzumab og tyroideasykdom (Indremedisineren nr 4 ,2020). Vi er enige om at blokkerende TRAS kan påvirke fosteret. Uenigheten går på hvor mye tyroxin (T4) som passerer placenta, og om fosteret dermed er eutyreot dersom mor er eutyreot.

I «Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum (2017)(1)» som det refereres til står det *"The placenta is readily permeable to the ATD (anti-thyroid drug, vår forklaring), but not to the LT4 given to the mother, and the fetal thyroid is relatively more sensitive to the effect of ATDs than the maternal thyroid. Therefore, block-replacement therapy given to the mother in the second half of pregnancy will generally lead to fetal goiter and hypothyroidism). The only indication for such combination therapy during pregnancy is in the treatment of isolated fetal hyperthyroidism caused by maternal TRAb production in a mother who previously received ablative therapy for GD. The ATD will pass the placenta and treat the fetal hyperthyroidism, whereas the LT4 is necessary to keep the mother euthyroid".* Dette tolker vi slik at TRAS og tyreostatika passerer placenta og påvirker fosteret i større grad enn tyroksin (T4).

Utsagnet om at T4/Levaxin ikke krysser placenta burde vært modifisert/nyansert med å legge til: «i tilstrekkelig grad». Poenget i artikkelen er at blokkerende TRAS **kan** føre til alvorlig hypotyreose hos barnet og at det er usikkert hvorvidt tyroksin i mors sirkulasjon passerer placenta i tilstrekkelig grad til å kompensere for blokkert egenproduksjon.

Vedlagt også et par andre relevante artikler (2-4)

MVH
Forfattere Anne Schønberg og Grethe Ueland, overleger ved seksjon for hormonsjukdommer, Haukeland Universitetssykehus.

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017;27(3):315-89.
2. Bucci I, Giuliani C, Napolitano G. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Pregnancy: Clinical Relevance. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:137.
3. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CAL, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. J Clin Endocr Metab. 1996;81(3):1147-51.
4. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. Nature reviews Endocrinology. 2017;13(10):610-22.

Norsk endokrinologisk forening

Eystein Sverre Husebye
Leder

Vintermøtet 2021

Vintermøtet er kansellert. Det avholdes imidlertid et digitalt årsmøte 10.3.2021 kl. 15.00-16.30. Innkalling med påloggingsinformasjon vil bli sendt medlemmene.

Fra agendaen kan nevnes:

- Valg av nytt styre i Norsk Endokrinologisk Forening for perioden 01.09.21 til 31.08.23.
- Status for Nasjonal veileder i endorkinologi
- Forslag om faglige fokusgrupper i foreningen
- Nytt om Gjør kloke valg kampanjen.

På grunn av pandemien blir ikke reisestipendiene utlyst for 2021. Styret håper på godt oppmøte og ønsker herved alle hjertelig velkomne.

Kurs for LIS-3 endokrinologi:

Consulkurs, tyroidea /kalsium og bein vil bli avholdt i Oslo i uke 42. Kurset er åpent for svenske og norske deltakere, og da i hovedsak LIS3 som er i et utdanningsløp for å bli endokrinologer. Vi håper på et godt og engasjerende kurs med fysisk oppmøte og livlige diskusjoner i pausene, men planlegger selvfølgelig for digitalt møte som reserve-løsning. Programkomiteen består både av norske og svenske endokrinologer.

Kurset i laboratorieendokrinologi som var planlagt våren 2021 er forsøkt flyttet til høsten 2021 fordi kurset krever fysisk oppmøte.

Kursene annonseres på *Kurs for leger i spesialisering - Spesialisthelsetjenesten* . Videre plan for kursene er kurs i Diabetes i Oslo våren 2022 og Hypofyse binyrer og gonader i Stockholm høsten 2022.

Oversiktsartikkel om binyrebarksvikt i The Lancet:
Forfatter av artikkelen professor Eystein Husebye uttaler at å bli invitert til dette er en annerkjennelse av forskningen, registeret og nettverket vårt og setter Norge på det endokrine kartet. Artikkelen tar for seg alle former for binyrebarksvikt og gjennomgår diagnostikk, behandling og oppfølging. Artikkelen blir trykket i utgaven som publiseres 13 Februar, men kan allerede leses på nettet.

Takk til våre annonsører

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

Grunnet pandemien har de aller fleste møter, kurs og seminarer vært avlyst eller nettbasert, og dette fortsetter videre ut i 2021. IM´s rolle blir da enda viktigere - og det blir lest!

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

Vi håper det gode samarbeidet fortsetter, og at dere blir med videre i 2021!

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[4]

Hypogykemi er en svært vanlig bivirkning (≥ 1/10) og kan forekomme dersom insulindosen er for høy i forhold til insulinbehovet.

Hyperglykemi – Bruk av utilstrekkelige doser eller avbrytelse av behandlingen, særlig hos pasienter med behov for insulin, kan føre til hyperglykemi og diabetisk ketoacidose.

Lipodystrofi (inkludert lipohypertrofi, lipoatrofi) og kutan amyloidose kan forekomme på injeksjonsstedet og forsinke lokal insulinabsorpsjon. Kontinuerlig rotering av injeksjonssted innen et gitt injeksjonsområde kan bidra til å redusere eller forebygge disse bivirkningene.

Reaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme. Disse er vanligvis milde og forbigående, og forsvinner normalt ved fortsatt behandling.

Annen samtidig sykdom, især infeksjoner og febertilstander, øker vanligvis pasientens insulinbehov.

	Kan benyttes uten dosejustering	Anbefales ikke
Alder	**Voksne, ungdom og barn fra 1 år** **Eldre (≥65 år):** Måling av glukose må intensiveres hos eldre, og insulindosen justeres individuelt	**Barn under 1 år** Ingen klinisk erfaring
Nyrefunksjon	**Kan brukes** Måling av glukose må intensiveres ved nedsatt nyrefunksjon, og insulindosen justeres individuelt	
Leverfunksjon	**Kan brukes** Måling av glukose må intensiveres ved nedsatt leverfunksjon, og insulindosen justeres individuelt	

Referanser:
1. https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10ae06-1 (Lest 07.01.2021)
2. Tresiba® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 06.11.2020)
3. Tresiba® SPC, avsnitt 4.1 (sist oppdatert 06.11.2020)
4. Tresiba® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 06.11.2020)

Tresiba «Novo Nordisk»
C ***Insulinanalog, langtidsvirkende.*** ATC-nr.: A10A E06
T **INJEKSJONSVÆSKE, opplØsning i sylinderampulle *100 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin degludec (rDNA) 100 enheter (E) tilsv. 3,66 mg, glyserol, metakresol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.
T **INJEKSJONSVÆSKE, opplØsning i ferdigfylt penn *100 enheter/ml og 200 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin degludec (rDNA) 100 enheter (E), resp. 200 enheter (E) tilsv. 3,66 mg, resp. 7,32 mg, glyserol, metakresol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.
Indikasjoner: Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn fra 1 år.
Dosering: Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen. Administreres 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag. Fleksibilitet i valg av administreringstidspunkt tillates når det ikke er mulig å administrere ved samme tidspunkt hver dag, men klinisk erfaring med dette mangler hos barn og ungdom. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. Doseres i overensstemmelse med pasientens individuelle behov. Optimalisering av glykemisk kontroll anbefales vha. dosejustering basert på fastende plasmaglukose. Dosejustering kan være nødvendig ved økt fysisk aktivitet, endret kosthold, eller annen samtidig sykdom. Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng blodglukosekontroll i overgangsperioden og de første påfølgende uker. Dose og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater, eller annen samtidig antidiabetisk behandling, må ev. justeres. Insulin degludec 1 enhet (E) tilsv. humaninsulin 1 internasjonal enhet (IE), insulin glargin (100 E/ml) 1 enhet (E) eller insulin detemir 1 enhet (E). ***Diabetes mellitus type 1:*** Skal kombineres med hurtigvirkende insulin for å dekke insulinbehovet ved måltider. Tas 1 gang daglig sammen med måltidsinsulin, etterfølgende individuelle dosejusteringer er påkrevd. Overgang fra andre insulinpreparater: En dosereduksjon på 20% av den tidligere dosen med basalinsulin eller den tidligere basalkomponenten i et kontinuerlig s.c. insulininfusjonsregime bør vurderes, etterfulgt av individuell dosejustering basert på glykemisk respons. ***Diabetes mellitus type 2:*** Kan administreres alene eller i enhver kombinasjon med orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister og bolusinsulin. Anbefalt daglig startdose er 10 enheter, etterfulgt av individuell dosejustering. Ved tillegg av insulin degludec til GLP-1-reseptoragonister er anbefalt startdose 10 enheter daglig etterfulgt av individuelle dosejusteringer. Ved tillegg av GLP-1-reseptoragonister til insulin degludec anbefales det å redusere dosen av insulin degludec med 20%, for å minimere risikoen for hypoglykemi. Dosen justeres deretter individuelt. Overgang fra andre insulinpreparater: For pasienter som behandles med basalinsulin 1 gang daglig, basalbolusbehandling, eller behandling med blandingsinsulin eller selvblandet insulin, kan overgangen fra basalinsulin til insulin degludec gjøres enhet for enhet basert på tidligere basalinsulindose, etterfulgt av individuelle dosejusteringer. En dosereduksjon på 20% av den tidligere dosen med basalinsulin bør vurderes ved overgang fra basalinsulin 2 ganger daglig og ved overgang fra insulin glargin (300 E/ml), etterfulgt av individuell dosejustering. ***Glemt dose:*** Glemt dose anbefales tatt så snart den oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseregime med 1 daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:* Måling av glukose må intensiveres, og insulindosen justeres individuelt. *Barn og ungdom <18 år:* Ingen klinisk erfaring med bruk av dette legemidlet til barn <1 år. Kan brukes av ungdom og barn fra 1 år. Ved endring av basalinsulin til Tresiba er det nødvendig å overveie individuell dosereduksjon av basal- og bolusinsulin for å minimere risikoen for hypoglykemi. *Eldre ≥65 år:* Måling av glukose må intensiveres, og insulindosen justeres individuelt. ***Tilberedning/Håndtering:*** OpplØsning som ikke fremstår som klar og fargelØs skal ikke brukes. Skal ikke etterfylles, deles med andre eller blandes med andre legemidler. Skal ikke tilsettes infusjonsvæsker. Det skal alltid settes på en ny nål før hver bruk. Nåler skal ikke brukes om igjen: Gjenbruk av nåler øker risikoen for tette nåler, noe som kan føre til under- eller overdosering. Pasienten skal kaste nålen etter hver injeksjon. *FlexTouch ferdigfylt penn:* Med ferdigfylt penn 100 enheter/ml kan det administreres en dose fra 1-80 enheter pr. injeksjon, i trinn på 1 enhet. Med ferdigfylt penn 200 enheter/ml kan det administreres en dose fra 2-160 enheter pr. injeksjon, i trinn på 2 enheter. Dosetelleren viser antallet enheter uansett styrke, og det skal ikke foretas noen doseomregning ved overgang til ny styrke. For å unngå feildosering og potensiell overdosering skal det aldri brukes en sprøyte til å trekke legemidlet opp fra sylinderampullen som er i den ferdigfylte pennen. FlexTouch brukes sammen med NovoFine nåler med lengde opptil 8 mm. Se pakningsvedlegg. *Penfill sylinderampuller:* Brukes sammen med NovoFine nåler og insulininjeksjonssystemer fra Novo Nordisk. Se pakningsvedlegg. ***Administrering:*** Kun til s.c. injeksjon i låret, overarmen eller abdominalveggen. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi og kutan amyloidose. Pasienten skal instrueres i riktig bruk. Skal ikke administreres i.v., da dette kan gi alvorlig hypoglykemi. Skal ikke administreres i.m., da dette kan endre absorpsjonen. Skal ikke brukes i insulininfusjonspumper. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** *Hypoglykemi:* Utelatelse av et måltid, ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, eller for høy insulindose i forhold til insulinbehovet kan føre til hypoglykemi. Hos barn (spesielt ved basal-bolusregimer) er det viktig å tilpasse insulindoser med matinntak og fysisk aktivitet for å minimere risikoen for hypoglykemi. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen (f.eks. ved intensivert insulinbehandling), kan oppleve endring i vanlige varselsymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselsymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner og feber, øker vanligvis insulinbehovet. Samtidig sykdom i nyre, lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea, kan kreve doseendringer. Den forlengede effekten av insulin degludec kan forsinke restitusjon etter hypoglykemi. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og ved bilkjøring bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå dette. Det bør overveies om bilkjøring er tilrådelig for pasienter som har nedsatte eller manglende forvarsler på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. *Hyperglykemi:* Administrering av hurtigvirkende insulin anbefales ved alvorlig hyperglykemi. Utilstrekkelig dosering og/eller avbrytelse av behandlingen kan føre til hyperglykemi og potensielt til diabetisk ketoacidose. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner, kan føre til hyperglykemi og økt insulinbehov. Ved diabetes mellitus type 1 fører ubehandlet hyperglykemi etter hvert til diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. Skifte til insulin av annen type, annet merke eller fra annen tilvirker, må skje under medisinsk kontroll og kan kreve doseendring. *Hud og underhud:* Injeksjonssted må roteres kontinuerlig for å redusere risiko for lipodystrofi og kutan amyloidose, da injeksjon i områder med slike reaksjoner kan gi forsinket insulinabsorpsjon og forverret glykemisk kontroll. Hypoglykemi er sett etter plutselig endring i injeksjonssted til et område uten reaksjoner. Overvåkning av blodglukose anbefales etter endring av injeksjonssted, og dosejustering av antidiabetika kan vurderes. *Kombinasjon med pioglitazon:* Tilfeller av hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis kombinasjonen vurderes, og pasienten skal observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. *Hvordan unngå feilmedisinering:* Insulinetiketten skal kontrolleres før hver injeksjon, for å unngå utilsiktet forveksling mellom de to styrkene av ferdigfylt penn, samt forveksling med andre insulinpreparater. Antall valgte enheter på pennens doseteller skal kontrolleres visuelt, og det kreves derfor at pasienter som skal injisere selv kan lese av dosetelleren. Blinde/svaksynte skal alltid få hjelp/assistanse fra annen person med godt syn, og som har fått opplæring i bruk av pennen. *Øyesykdom:* Intensivering av insulinbehandling med umiddelbar forbedret glykemisk kontroll kan være forbundet med forbigående forverring av diabetisk retinopati, mens langvarig forbedret glykemisk kontroll reduserer risikoen for progresjon av diabetisk retinopati. *Insulinantistoffer:* Administrering av insulin kan føre til dannelse av insulinantistoffer. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av slike insulinantistoffer kreve justering av insulindosen for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. Oktreotid/lanreotid kan enten redusere eller øke insulinbehovet. Alkohol kan forsterke eller redusere insulinets hypoglykemiske effekt. Følgende kan redusere insulinbehovet: Orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister, MAO-hemmere, betablokkere, ACE-hemmere, salisylater, anabole steroider og sulfonamider. Følgende kan øke insulinbehovet: Orale antikonsepsjonsmidler, tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, veksthormon og danazol. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen klinisk erfaring med bruk hos gravide. Dyrestudier har ikke vist forskjell mellom insulin degludec og humant insulin når det gjelder embryotoksisitet og teratogenisitet. Intensivert blodglukosekontroll og overvåkning anbefales generelt hos gravide med diabetes, og ved planlagt graviditet. Insulinbehovet minker vanligvis i 1. trimester og stiger deretter i 2. og 3. trimester. Etter fødselen går insulinbehovet vanligvis raskt tilbake til samme nivå som før graviditeten. *Amming:* Ingen klinisk erfaring. Hos rotter ble insulin degludec utskilt i melk; konsentrasjonen i melk var lavere enn i plasma. Ukjent om insulin degludec skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det forventes ingen metabolsk effekt på nyfødte/spedbarn som ammes. *Fertilitet:* Reproduksjonsstudier på dyr har ikke indikert negativ effekt på fertilitet. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi[1]. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Generelle: Reaksjon på injeksjonsstedet[2]. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Generelle: Perifert ødem. Hud: Lipodystrofi[3]. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Immunsystemet: Overfølsomhet[4], urticaria. *Ukjent frekvens:* Hud: Kutan amyloidose. *Spesielle pasientgrupper:* Ingen indikasjon på forskjeller mht. frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger observert hos eldre, barn og ungdom (>1 år til <18 år) og hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon i forhold til den generelle populasjonen. [1]Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall, og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller t.o.m. dødsfall. [2]Inkludert hematom, smerte, blødning, erytem, knuter, hevelse, misfarging, kløe, varmefølelse samt klump på injeksjonsstedet. Vanligvis milde og forbigående, forsvinner normalt ved fortsatt behandling. [3]Lipodystrofi (inkl. lipohypertrofi, lipoatrofi) og kutan amyloidose kan forekomme og forsinke lokal insulinabsorpsjon. [4]Manifestert ved hevelse i tunge og lepper, diaré, kvalme, tretthet, kløe. **Overdosering/Forgiftning:** Hypoglykemi kan utvikles i sekvensielle faser. *Symptomer:* Varierer fra matthet, sult, svette og kramper til bevisstløshet (insulinsjokk). *Behandling:* Ved mild hypoglykemi gis glukose eller sukkerholdige produkter oralt. Det anbefales derfor at pasienten alltid har med seg glukoseholdige produkter. Ved alvorlig hypoglykemi, der pasienten er bevisstløs, injiseres glukose i.v. eller glukagon (0,5-1 mg) i.m. eller s.c. Glukose skal gis i.v. hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10-15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevisstheet, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insulin og analoger A10A på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Langtidsvirkende insulinanalog. *Virkningsmekanisme:* Bindes spesifikt til humaninsulinreseptoren. Blodglukosenedsettende effekt skyldes økt opptak av glukose i muskel- og fettceller, samt hemming av glukoseutskillelse fra lever *Absorpsjon:* Etter s.c. injeksjon dannes oppløselige og stabile multiheksamerer som danner et insulindepot i det subkutane vevet. Virkningstiden er >42 timer innenfor terapeutisk doseområde. Steady state-konsentrasjon i serum nås etter 2-3 dager ved daglig administrering. Kravene til bioekvivalens er oppfylt for styrkene 100 enheter/ml og 200 enheter/ml. *Proteinbinding:* >99%. *Halveringstid:* Ca. 25 timer, uavhengig av dose. *Metabolisme:* Metaboliseres på lignende måte som humant insulin. Alle metabolitter som dannes er inaktive. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Holdes borte fra kjøleelementet. Skal ikke fryses. Beskyttes mot lys. Frosset insulin skal ikke brukes. *Etter anbrudd eller medbrakt som reserve:* FlexTouch (ferdigfylt penn): Oppbevares ved høyst 30°C eller ved 2-8°C (i kjøleskap) i maks. 8 uker. La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys. Penfill (sylinderamp.): Legemidlet skal ikke oppbevares i kjøleskap. Oppbevares <30°C i maks. 8 uker beskyttet mot lys. **Pakninger og priser:** ***Injeksjonsvæske, opplØsning i sylinderampulle: 100 enheter/ml:*** 5 × 3 ml[1] (Penfill sylinderamp.) kr 577,10. ***Injeksjonsvæske, opplØsning i ferdigfylt penn: 100 enheter/ml:*** 5 × 3 ml[1] (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 699,70. ***200 enheter/ml:*** 3 × 3 ml[1] (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 683,50.
Refusjon:
[1]A10A E06_1 Insulin degludec
Refusjonsberettiget bruk: Behandling av diabetes mellitus
Refusjonskode:

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

Vilkår: (180) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av: - hyppige eller alvorlige nattlige følinger som skyldes insulinbruken - store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodsukkerkontroll
(181) Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, barnesykdommer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet
(244) Refusjon ytes kun til pasienter som til tross for optimal behandling med to daglige doser middels langtidsvirkende NPH-insulin har vedvarende utfordringer med hypoglykemier.
Sist endret: 17.12.2020
Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 06.11.2020
Priser per januar 2021

NO21TSM00001 06-jan-2021

Novo Nordisk Norway AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo

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

TRESIBA®
insulin degludec

TRESIBA®
insulin degludec

FORHÅNDSGODKJENT REFUSJON VED DIABETES TYPE 2[1]

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

1 GANG DAGLIG FOR ALLE[2]

Dosering inntil 160 enheter i hver injeksjon[2]

Overgang fra Insulatard®[2]

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

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

Indikasjon:[3]
Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn fra 1 år.

Refusjonskode:[1]

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

Vilkår:[1]

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

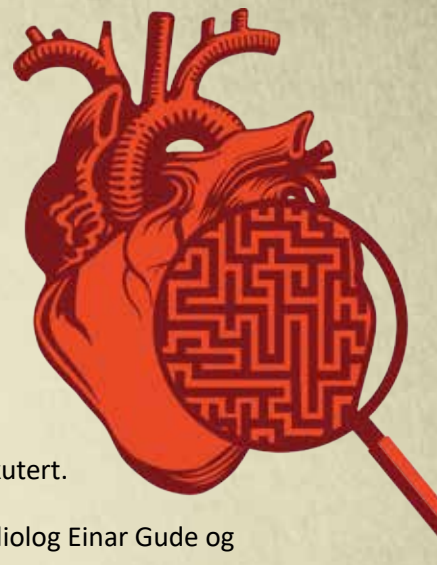
NO21TSM00001 06-jan-2021

Novo Nordisk Norway AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo

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

TRESIBA®
insulin degludec

Hva må du vite om transtyretin amyloid kardiomyopati (ATTR-CM)?



- Bli med på ekspertmøte!

Transtyretin amyloid kardiomyopati er en underdiagnostisert og dødelig sykdom. Siden pasienter kan presentere med forskjellige tegn og symptomer er det viktig å være oppmerksom på denne diagnosen. Bli med på et direktesendt møte der tre av Norges fremste eksperter diskuterer kardial amyloidose.

I møtet vil praktiske strategier for å gjenkjenne og diagnostisere ATTR-CM bli diskutert.

Du vil få anledning til å stille spørsmål til panelet: Nefrolog Tale Norby Wien, kardiolog Einar Gude og nukleærmedisiner Anders Hodt.

Hold av 21. april kl 1800-1900 for ekspertmøte og meld deg på via url eller QR kode nedenfor.

Tale Norbye Wien
Spesialist i nyremedisin
Vestre Viken Bærum Sykehus

Einar Gude
Spesialist i kardiologi
OUS Rikshospitalet

Anders Hodt
Spesialist i nukleærmedisin
OUS Ullevål sykehus

Du vil også få tilgang til et e-læringsprogram der de samme ekspertene går gjennom temaet i større detalj. E-læringsprogrammet består at tre foredrag som går gjennom patologi, klinikk og diagnostikk. Det gir nyttig kunnskap som hjelper deg å gjenkjenne og diagnostisere kardial amyloidose.

PP-VYN-NOR-0128 mars 2021

Tid: 21/04 2021 kl 1800

Påmelding:
https://live.healthtalk.no/pfizer-transtyretin-amyloid-kardiomyopati/

Pfizer Rare Disease

Pfizer Norge AS • Postboks 3 • 1324 Lysaker • Besøksadresse: Drammensveien 288 • Telefon 67 52 61 00 • www.pfizer.no