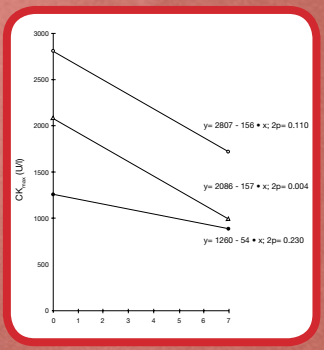
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 1 • 2013

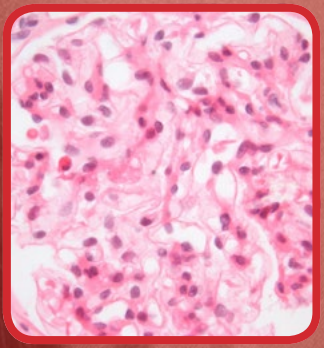
Akutt respirasjonssvikt ved alvorlig sykdom (s. 10)

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

ISSN 1891-1617



Kan fisk og omega-3-fettsyrer redusere infarktstørrelsen?
s. 18

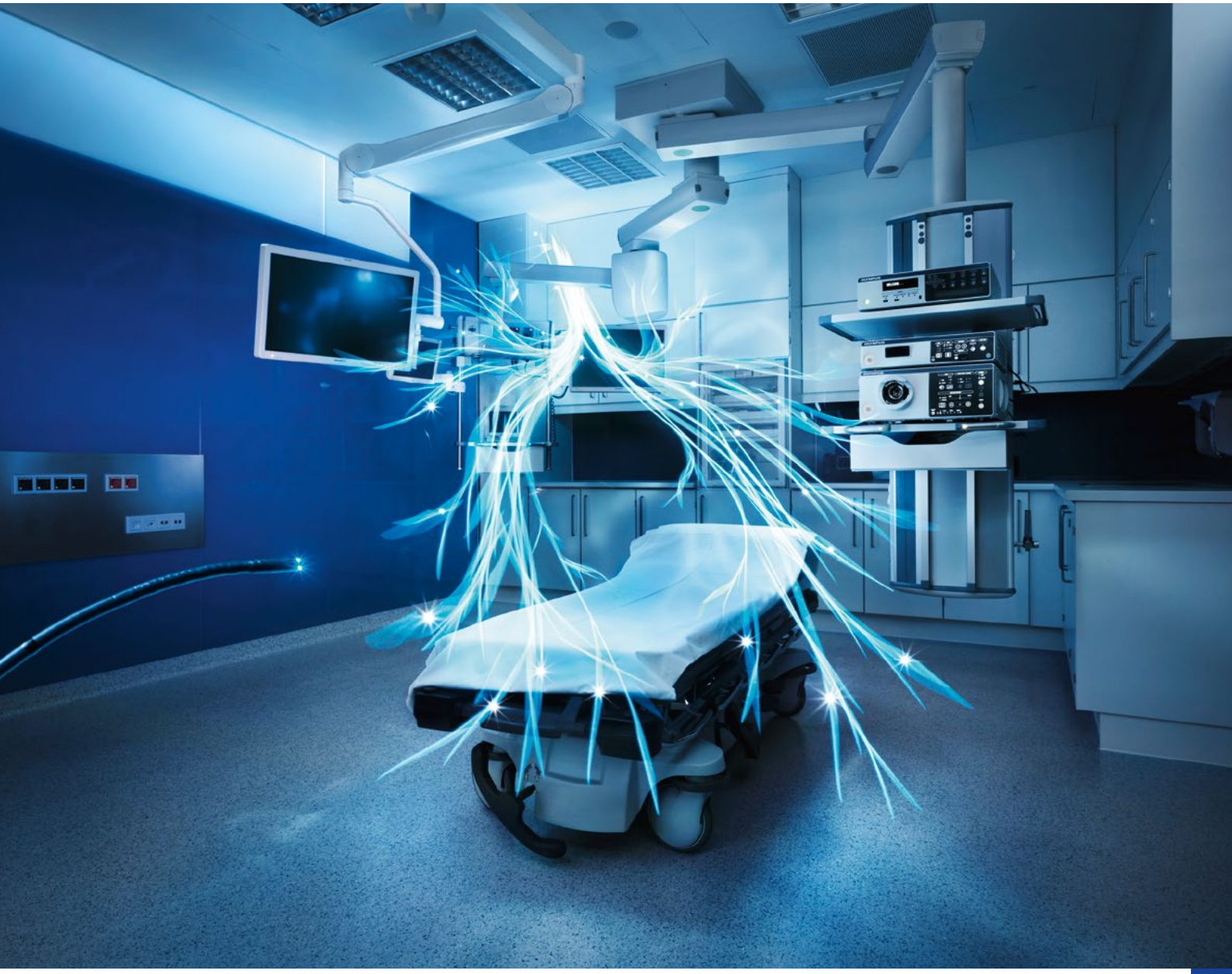


Kasuistikk: Hyper-thyreose, hematuri og positiv c-ANCA
s. 20

Reisebrev fra ESIM
s. 28

OLYMPUS

Your Vision, Our Future



EVIS EXERA III

Advancing the Art of Bronchoscopy.

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

EVIS EXERA III

Indremedisineren

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

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

Steinar Madsen
Statens Legemiddelverk
Kasserer

Cathrine Lofthus
Oslo Universitetssykehus

Erik Olsen
Haukeland universitetssykehus

Bjørn Jørgensen
Sykehuset Buskerud,
Asker og Bærum

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

Rune Isene
OUS Ullevål
Høstmøtekomitéen

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

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

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

Erik Olsen
Haukeland universitetssykehus
erolsen4@online.no

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

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

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

Tekniske data
Opplag 2 600 eks
Utfallende trykk 210 x 297 + 5 mm
Bladformat 210 x 297 mm = A4

Utgivelsesplan

	Bestillingsfrist/ Materiellfrist	Levering Posten
Nr. 2 2013	10/5	14/6
Nr. 3 2013	10/9	10/10
Nr. 4 2013	12/11	13/12

Forsidebilde: Shutterstock.

Annonsepriser

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

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås 20% rabatt.

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

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

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

Faste spalter

Redaktørens spalte 4
Leder 5

Fagartikler

Omtale av fagartiklene 7
Diabetisk ketoacidose 8
Akutt respirasjonssvikt ved alvorlig sykdom og skade 10
Arterielle blødninger i øvre gastrointestinaltraktus: endovaskulær behandling 14
Kan fisk og omega-3-fettsyrer redusere størrelsen på et hjerteinfarkt? 18
Kvinne med hyperthyreose, hematuri og positiv c-ANCA: Wegeners granulomatose? 20

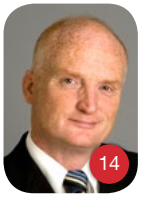
Kommentar

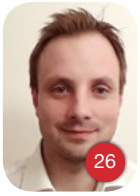
Supplerende opplysninger om Pradaxa 26

Foreningsnytt

Reisebrev fra ESIM Winter School 2013 i Saas Fee 28
Jubileumssymposium for professor Kristian F. Hanssen 30
European School of Internal Medicine 2013 31
Sverre Erik Kjeldsen fikk hjerteprisen 2013 fra Nasjonalforeningen for folkehelsen 32
Bokanmeldelse: En gave for livet 33

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





”Indremedisineren” - på sitt femte år

Høsten 2008 møttes vi på Gardermoen, Knut Lundin, Stephen Hewitt, Ragnar Madsen og Svein Ødegaard. Vi ville realisere et ønske som Norsk indremedisinsk forening hadde hatt i lang tid; starte et tidsskrift for landets indremedisinere.

IM blir altså fem år i år, og dere får i dag blad nr. 17. Vi mener det nå kan være av interesse for nye lesere å oppsummere bladets korte historie, si noe om utfordringene så langt og noen tanker om tiden som kommer.

Som ventelig var det i starten en betydelig jobb som måtte gjøres for å skape et innhold i bladet som kunne vekke lesernes interesse. Vi var klar over at bladet kunne få en kort levetid dersom vi tok for lett på oppgaven, og det var også avgjørende at vi fikk hjelp fra Nif’s medlemmer slik at de faglige, og andre innlegg, ble så leseverdige som mulig. Tiden er nå inne til å takke alle dere som har bidratt. Vi har et inntrykk av at bladet nå er blitt godt forankret som et verdifullt organ for Nif’s virksomhet.

Redaksjonens arbeid krever en viss logistikk, og kommunikasjonen med de enkelte forfattere kan være tidkrevende. Bidragene skal være passende lange, ikke for tunge å lese og med gode illustrasjoner og tabeller.

Det kan være at noen underveis synes redaksjonen er for ”pirkete” i sine tilbakemeldinger, men vi kommer vanligvis bare med forslag, og vi blir alltid enige. Dog har vi bestemt ment at det er viktig å ikke fire på kvalitet i språk og ”layout”. Selv om det kan bli noe hektisk, særlig i sluttfasen, har vi tilstrebet et optimalt produkt. Tilbakemeldingene vi har fått fra leserne så langt, tyder på at vi har opparbeidet et godt produkt som Nif kan være stolt av.

Det koster en del å produsere og distribuere bladet. Bladet er jo gratis for medlemmene og finansieres av Nif og annonser. Vi takker alle som har annonsert i bladet og derved hjulpet oss med utgiftene. Dog tror vi at annonsering i IM, som nå har et opplag på 2600, kan være nyttig.

De ønsker vi har for fremtiden, er at medlemmene bidrar med sine kunnskaper og skriver for IM. Vi ønsker, i tillegg til fagartikler, også andre bidrag som kan ha interesse. Vi trenger også flere redaksjonsmedlemmer som har interesse for og vil arbeide for at bladet utvikler seg videre.

På Nif’s årsmøte i 2013 vil femårsdagen for IM bli markert.

Med beste hilsen

Stephen Hewitt
Redaktør

Svein Ødegaard
Redaktør emeritus

Vinterhilsen fra Telemark

Dagene blir lengre og lengre, solen tar tak og snøen må vike. Påsken feires til fjells, ved fjorden, i storbyer eller på jobb? Norske indremedisinere er på vakt alle dager hele året!

Det siste året har flere prosesser involvert indremedisin som fag, som kollegium og som bærere av akuttfunksjon landet over. Legeforeningen ønsker en politisk forpliktende nasjonal sykehusplan. Hva må et sykehus inneholde for å kalles et sykehus? Nåværende minstekrav har vært 24-timers beredskap innen generell indremedisin, generell kirurgi, anestesi, klinisk-kjemi og radiologi.

Volumkravene øker i kirurgi, opptaksområde på 400-500 000 anses som egnet for akuttkirurgisk funksjon. Hvis dette gjennomføres vil det bare være 10-15 slike sykehus i Norge. Innen indremedisin går utviklingen kanskje i motsatt retning? Flere og flere har kroniske sykdommer, blir eldre, og går inn i lange pasientforløp. Poliklinikk, dialyse, cytostatika, lærings- og mestringstilbud bør være desentralisert. Poliklinisk utredning gir tusenvis av konsultasjoner til eldre og skrøpelige pasienter. Befolkningen er ikke tjent med lange reiser til indremedisinske helsetjenester, og alt kan heller ikke løses i kommunale institusjoner.

Men indremedisin er mer enn poliklinikk. Over 90 % av alle indremedisinske innleggelser er fortsatt akutte. Slik jeg ser det vil mange små lokalsykehus fortsatt ha en viktig oppgave med akutte indremedisinske mottak. Det er mange flere pasienter som trenger god kompetanse på KOLS, hjertesykdom, infeksjoner, forgiftninger, mageblødninger og anemier, diabetes og nyresvikt, enn det er pasienter som må akuttopereres. Men da må vi se for oss sykehus med akutt indremedisin uten akutt kirurgi. Anestesilegens kompetanse er avgjørende også for indremedisineren. Hvordan kan man sikre et faglig miljø og kompetanse for anestesilegene uten akuttkirurgiske utfordringer? Arbeidet er så vidt i startfasen, og vil sikkert føre til debatt.

Spesialitetsstrukturen er også under vurdering. Både Helsedirektoratet og Legeforeningen har arbeidsgrupper som ser på spesialiststruktur og spesialistutdanning. Jeg håper disse parallelle prosessene ikke kommer til motsatte konklusjoner, men det er uansett direktoratet som rår. Kompetansen er nok jevnere og høyere i legeforeningens arbeid enn i direktoratets stormøter på Gardermoen, men vi får ha tillit til at resultatene kvalitetssikres med høringsrunder og innspill.

Det kan se ut som om den generelle kirurgen er fortapt. Det håper jeg ikke skjer i indremedisin. Jeg mener det faglige fellesskapet mellom grenene i indremedisin er store, kanskje større enn i kirurgien. Enda viktigere – pasientene våre har ofte flere sykdommer. De trenger hjelp fra flere grenspesialister selv i helt vanlige pasientforløp. Medisinene vi bruker kan gi komplikasjoner i ulike organer. Samme årsak kan gi ulike sykdommer, for eksempel infarkt i hjerne, hjerte eller nyrer. KOLS og koronarsykdom er ofte til stede samtidig etc. Jeg har derfor forsøkt å holde den generelle indremedisin høyt, og bevare spesialitetene i indremedisin som grener under en felles hovedspesialitet. Kardiologene ønsker endring, de vil være en egen hovedspesialitet og utvikle sine egne grener. Her ber jeg som vanlig om engasjement og deltakelse i debattene fra norske indremedisinere!

En begrunnelse for å endre spesialitetsstrukturen har vært dårlig progresjon i utdanning av spesialister. Det er ventetid på gruppe I tjeneste, mange bruker lang tid på å bli ferdige. Faste stillinger kan hjelpe eller hindre dette. En mer strukturert utdanning kan oppleves både positivt og negativt, og kan medføre krav til flytting og tempo som ikke alle makter. Det kan være behov for en gjennomgang av kursrekkefølge og –innhold. Felles basiskurs og ”common trunk” nevnes både i indremedisin og kirurgi, en basis med vekt på vaktkompetanse og breddekompetanse. Dette er et tema som spesialitetskomiteen i indremedisin sannsynligvis må følge opp når strukturen er avklart. Akuttkurset er allerede et av de mest populære kursene, selv om det ikke er obligatorisk.
Så kjære medlemmer – delta i debattene!

Hilsen Hanne Thürmer, leder NIF

Et hjerneinfarkt kan være dramatisk. Derfor fortjener mine pasienter med atrieflimmer ekstra god beskyttelse.

(13005) artell.no // foto: Bård Ek // PRA130118

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

Blåresept fra 1. januar 2013.
Se motstående side for refusjonsberettiget bruk, koder og vilkår.

Pradaxa®
dabigatran etexilate

Bedre beskyttelse mot hjerneslag ved atrieflimmer[1,2]

pradaxa.no

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

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

Omtale av fagartiklene

I dette nummeret av Indremedisineren, presenteres 5 fagmedisinske artikler som omhandler følgende tema:

Diabetisk ketoacidose er en alvorlig medisinsk tilstand, som det er viktig å ha gode prosedyrer for å utrede og behandle. ***Tore Julsrud Berg*** gjennomgår i sin artikkel, blant annet hvilke prøver som bør tas ved innkomst, behandling, monitorering, forløp og ikke minst hvordan tilstanden bør forebygges. Artikkelen anbefales spesielt for alle leger i spesialisering som går vakt.

Akutt respirasjonssvikt en også en alvorlig tilstand som indremedisinere vil kunne møte i akuttmottaket. I denne oversiktsartikkelen gjennomgår ***Helge Opdahl*** klinikk, etiologi, patofysiologi og behandling ved akutt respirasjonssvikt.

Et annet akuttmedisinsk tema er **arterielle blødninger i øvre gastrointestinal tractus**. I sin artikkel beskriver ***Eric Zimmermann*** endovaskulær behandling ved arterielle blødninger i øvre del av gastrointestinaltraktus. Metoden er et alternativ til åpen kirurgi i tilfelle hvor endoskopisk behandling ikke fører til målet.

Knud Landmark drøfter i sin artikkel om en **bedret kardiovaskulær prognose** ved inntak av fisk/fiskeoljer/omega-3-fettsyrer også kan skyldes at de virker begrensende på infarktutbredelsen. Noen dyreeksperimentelle studier og et par kliniske observasjonsstudier kan tyde på det. I artikkelen drøftes mulige mekanismer som kan ligge til grunn. Forfatteren tar til orde for at inntak av fisk og/eller fiskeolje og omega-3-fettsyrer bør inngå i førstelinjebehandling for å forebygge koronardød og plutselig død.

Enkelte pasienter har tilstander som krever innsats fra flere spesialiteter for å gi adekvat diagnose og behandling: I **kasustikken** til ***Harald Langberg et al*** gjennomgås en spennende og utfordrende pasient, som krevde både endokrinologisk, gynekologisk, nefrologisk og revmatologisk ekspertise, og som således kan være verdifull for de fleste av våre lesere ●

Ole Kristian Furulund

Med vennlig hilsen
redaksjonen ved
Ole Kristian H. Furulund

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

T KAPSLER, harde 75 mg, 110 mg og 150 mg: Hver kapsel inneh.: Dabigatraneteksilat (som mesilat) 75 mg, resp. 110 mg og 150 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin (E 132), jernoksid (E 172), paraoransje (E 110), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** 110 mg og 150 mg: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer med én eller flere av følgende risikofaktorer; tidligere slag, TIA, eller systemisk emboli, venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon <40%, symptomatisk hjertesvikt ≥NYHA klasse 2, alder ≥75 år, alder ≥65 år og én av følgende: Diabetes, koronarsykdom eller hypertensjon. 75 mg og 110 mg: Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. **Dosering:** Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer: Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig. Før behandlingen startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne ClCR for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ClCR <30 ml/minutt). Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales: 1 kapsel à 110 mg 2 ganger daglig er anbefalt til eldre (≥80 år) og pasienter som samtidig bruker verapamil (verapamil og Pradaxa tas til samme tid). Behandling med 300 mg eller 220 mg daglig må avgjøres for følgende pasienter basert på individuell risiko for tromboembolisme og risiko for blødning: Pasienter 75-80 år, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (30-50 ml/minutt), gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal refluksykdom, andre pasienter med økt blødningsrisiko. Pasienter med økt blødningsrisiko: Nøye klinisk observasjon (tegn til blødning og anemi) anbefales i hele behandlingsperioden og dosejusteringer kan gjøres individuelt. Nedsatt nyrefunksjon og pasienter >75 år: Under behandling må nyrefunksjonen følges der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen); ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter >75 år, minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Overgang til parenteralt antikoagulantium: Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte til parenteralt antikoagulantium. Overgang fra parenteralt antikoagulantium: Dabigatraneteksilat bør gis 0-2 timer før tidspunktet som parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). Overgang til vitamin K-antagonist (VKA): ClCR ≥50 ml/minutt, VKA startes 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat. ClCR ≥30-<50 ml/minutt, VKA startes 2 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Dabigatran kan medvirke til økt INR, og INR bør derfor ikke måles før dabigatran er seponert i minst 2 dager. Overgang fra VKA: VKA bør seponeres og dabigatraneteksilat kan tas når INR er <2. Konvertering av atrieflimmer: Pasienten kan behandles med dabigatraneteksilat i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. Barn og ungdom <18 år: Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. Forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi: Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 28-35 dager. Forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi: Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 10 dager. For begge typer kirurgi bør behandlingsstart utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler 1 gang daglig. Før behandlingen startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne ClCR for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ClCR <30 ml/minutt). Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales: 150 mg (2 kapsler à 75 mg) 1 gang daglig er anbefalt til eldre (>75 år), pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (ClCR 30-50 ml/minutt) og ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil (Pradaxa tas samtidig med disse legemidlene). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av verapamil, bør det vurderes å redusere doseringen av dabigatraneteksilat til 75 mg daglig. Begrenset klinisk erfaring ved moderat nedsatt nyrefunksjon og hos eldre (>75 år). Forsiktighet bør utvises. Nedsatt nyrefunksjon og pasienter >75 år: Under behandling må nyrefunksjonen følges der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen). Overgang til parenteralt antikoagulantium: Det anbefales å vente 24 timer fra siste dose før bytte fra dabigatraneteksilat til parenteralt antikoagulantium. Overgang fra parenteralt antikoagulantium: Dabigatraneteksilat bør gis 0-2 timer før tidspunktet som parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). Barn og ungdom <18 år: Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. Administrering: Kapslene skal svelges hele med vann, med eller uten mat. Pasienten bør informeres om ikke å åpne kapslene da inntak av kapselinnholdet alene kan gi økt blødningsrisiko. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ClCR <30 ml/minutt). Aktiv klinisk signifikant blødning. Skade eller tilstander med signifikant økt risiko for større blødninger som pågående eller nylig oppstått gastrointestinalsår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne- eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større in-traspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander. Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin, osv.), heparinderivater (fondaparinuks osv.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, apixaban osv.), untatt i situasjoner som bytte til eller fra Pradaxa eller når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent. Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen. Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol takrolimus og dronedaron. **Forsiktighetsregler:** Anbefales ikke ved forhøyede leverenzymer >2 × øvre normalverdi. Svært begrenset klinisk erfaring med anbefalt dosering hos pasienter <50 kg eller >110 kg. Dosejustering er ikke nødvendig, men nøye klinisk overvåkning anbefales. Blødningsrisiko: Hos eldre ≥75 år er dabigatran forbundet med høyere forekomst av større gastrointestinale blødninger ved dosering 150 mg 2 ganger daglig. Nøye klinisk observasjon (tegn på blødning eller anemi) anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved sykdommer som medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser, trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter, nylig biopsi eller større traumer, bakteriell endokarditt, øsofagitt, gastritt eller gastrointestinal refluks. Skader, tilstander, prosedyrer og/eller farmakologisk behandling (som NSAIDs, platehemmere, SSRIs, SNRIs) som signifikant øker risikoen for større blødninger, krever nøye nytte-/risikovurdering. Pradaxa skal kun gis hvis fordelene oppveier blødningsrisikoen. Ved tilleggsfaktorer for blødning kan måling av dabigatrans antikoagulasjonseffekt være nyttig for å unngå for stor eksponering. INR-test er upålitelig hos pasienter som behandles med dabigatran og bør derfor ikke utføres. ECT, dTT og aPTT kan gi nyttig informasjon, men testene er ikke standardiserte og resultatene bør tolkes med forsiktighet. Ved alvorlige blødninger må behandlingen seponeres og blødningsårsaken undersøkes. Legemidler som øker blød-ningsrisikoen bør ikke brukes samtidig med eller må brukes med forsiktighet sammen med dabigatran. Ved utvikling av akutt nyresvikt må dabigatran seponeres. Bruk av fibrinolytiske preparater til behandling av akutt iskemisk slag kan overveies hvis dTT, ECT eller aPTT ikke overstiger øvre referansenivå iht. lokale referanseverdier. Plasmakonsentrasjonene av dabigatraneteksilat kan øke ved samtidig bruk av P-gp-hemmere (f.eks. verapamil, amiodaron eller kinidin), nedsatt nyrefunksjon (ClCR 30-50 ml/minutt) eller alder ≥75 år. Kirurgi og intervensjoner: Pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep eller invasive prosedyrer er utsatt for økt blødningsrisiko, og det kan det være behov for midlertidig seponering. Forsiktighet bør utvises når behandlingen blir midlertidig seponert da utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid ved nedsatt nyrefunksjon. Spinal-/epiduralanestesi, lumbalpunksjon: Økt risiko for spinale eller epidurale hematomer kan forekomme ved traumatiske eller gjentatte punksjoner og ved bruk av epiduralkatetre over lengre tid. 1. dose bør administreres minimum 2 timer etter at kateteret er fjernet. Det kreves hyp-pig observasjon for nevrologiske tegn og symptomer. Pasienter med høy risiko for død knyttet til kirurgisk inngrep og med risikofaktorer for tromboemboliske hendelser bør behandles med forsiktighet, da det foreligger begrensede sikkerhets- og effektdata. Preparatet anbefales ikke til pasienter med kunstige hjerteklaffer, da det ikke foreligger sikkerhets- og effektdata for denne pasientgruppen. Kapselen inneholder fargestoffet paraoransje (E 110), som kan gi allergiske reaksjoner. **Interaksjoner:** Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere: Begrenset erfaring med følgende behandlinger som kan gi økt blødningsrisiko ved samtidig bruk med dabigatraneteksilat: Ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin og heparinderivater, (fondaparinuks, desirudin), trombolytiske legemidler og vitamin K-antagonister, rivaroksaban eller andre orale antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere som GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, ticagrelor, dekstran og sulfinpyrazon. Ufraksjonert heparin kan likevel administreres i doser nødvendig for å bevare et åpent sentralt vene- eller arteriekateter. ASA- eller klopidogrelbehandling samtidig med dabigatraneteksilat 110 mg eller 150 mg 2 ganger daglig, kan gi økt risiko for større blødninger. NSAIDs: Pga. blødningsrisiko, særlig for NSAIDs med halveringstid >12 timer, anbefales nøye observasjon for tegn på blødning. Blødningsrisikoen kan være økt ved samtidig bruk av dabigatraneteksilat og SSRIs eller SNRIs. Dabigatraneteksilat er substrat for efflukstransportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Samtidig administrering med sterke P-gp-hemmere (amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol, dronedaron og klaritromycin) forventes å gi økt dabigatranplasmakonsentrasjon. Forsiktighet må utvises og nøye klinisk observasjon (tegn til blødning eller anemi) er derfor påkrevet spesielt ved nedsatt nyrefunksjon. Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, itrakonazol, takrolimus, ciklosporin og dronedaron er kontraindisert. Lang halveringstid for amiodaron gir mulighet for vedvarende interaksjon i uker etter amiodaronseponering. Samtidig behandling med posakonazol anbefales ikke pga. mangelfulle data. Samtidig bruk av P-gp-indusere som rifampicin, johannesurt (Hypericum perforatum), karbamazepin eller fenytoin reduserer dabigatrankonsentrasjonen og bør unngås. Proteasehemmere inkl. ritonavir (som påvirker P-gp), er ikke undersøkt og samtidig behandling anbefales ikke. **Graviditet/Amming:** Overgang i placenta: Det foreligger ikke tilstrekkelige data vedrørende bruk under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Mulig risiko for mennesker er ukjent. Kvinner i fertil alder bør unngå graviditet under behandling. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Overgang i morsmelk: Det foreligger ikke kliniske data på effekten av dabigatran på barn som ammes. Amming bør avbrytes under behandling. **Bivirkninger:** Vanligst rapportert er blødninger som forekommer hos ca. 14% av pasientene som er kortidsbehandlet for elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, og 16,5% av pasienter med atrieflimmer behandlet for forebyggelse av slag og systemisk emboli. Større eller alvorlige blødninger kan forekomme og, uavhengig av lokalisasjon, være invalidiserende, livstruende eller fatale. Slike hendelser er imidlertid lite rapportert i kliniske studier. Forebygging av primær VTE etter hofte- eller kneprotesekirurgi: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi, redusert hemoglobin. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, abdominal smerte, diaré, dys-pepsi, kvalme. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester. Luftveier: Epistakse. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Trombocytopeni, redusert hematokrit. Gastrointestinale: Rektal blødning, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal refluksykdom, opp-kast, dysfagi. Hjerte/kar: Hematom, blødning, blødning fra sår. Hud: Hudblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, pruritus, utslett. Lever/galle: Forhøyet ALAT/ASAT, økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Luftveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Blødning ved innsnittstedet, blødning ved sår, postoperativt hematom, postoperativ blødning, anemi postoperativt, postoperativ væsking, sårsekresjon. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Immunsystemet: Urticaria. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blodig væsking, sårdre-nering, postoperativ drenering. Ukjent: Immunsystemet: Bronkospasme. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, abdominal smerte, diaré, dyspepsi, kvalme. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning (150 mg 2 ganger daglig). Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Redusert hemoglobin, trombocytopeni. Gastrointestinale: Rektal blødning, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal refluksykdom, oppkast, dysfagi. Hjerte/kar: Hematom, blødning. Hud: Hudblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, pruritus, utslett. Lever/galle: Forhøyet ALAT/ASAT. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Nyre/urinveier: Hematuri, urogenital blødning (110 mg 2 ganger daglig). Øvrige: Blødning ved innsnittstedet. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Blod/lymfe: Redusert hematokrit. Immunsystemet: Urticaria. Lever/galle: Økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter. Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent: Immunsystemet: Bronkospasme. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Høyere doser enn anbefalt gir økt blødningsrisiko. Behandling: Intet antidot. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Adekvat diurese må opprettholdes. Passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon bør vurderes. Aktivert protrombinkomplekskonsentrat (f.eks. FEIBA), rekombinant faktor VIIa eller konsentrat av koagulasjonsfaktorene II, IX og X kan også overveies, men data vedrørende klinisk nytte er svært begrenset. Koagulasjonstester kan være upålitelige ved administrering av de foreslåtte reverserende faktorene. Ved trombocytopeni eller ved bruk av langtidsvirkende platehemmere bør administrering av blodplatekonsentrat også overveies. Symptomatisk behandling bør gis utifra klinisk vurdering. Dabigatran kan fjernes ved dialyse. Begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren. **Egenskaper:** Klassifisering: Kompetitiv, reversibel, direkte trombinhemmer. Virkningsmekanisme: Dabigatraneteksilat er et småmolekylært prodrug uten farmakologisk aktivitet, som omdannes raskt og fullstendig til dabigatran ved esterasekatalysert hydrolyse i plasma og lever. Hemming av trombin forebygger utvikling av trombe. Dabigatran hemmer fritt trombin, fibrinbundet trombin og trombin-indusert plateaggregasjon. Klar korrelasjon mellom plasmakonsentrasjon av dabigatran og grad av antikoagulasjonseffekt. Dabigatran forlenger TT, ECT og aPTT. Absorpsjon: Absolutt biotilgjengelighet for dabigatran ca. 6,5%. Absorpsjonen postoperativt er relativt langsom sammenlignet med friske individer og viser en jevn plasmakonsentrasjonstidskurve uten høye topper. Maks. plasmakonsentrasjon oppnås 6 timer etter administrering i postoperativ periode. Langsom og forsinket absorpsjon forekom vanligvis bare på operasjonsdagen. De påfølgende dager er dabigatranabsorpsjonen rask og maks. plasmakonsentrasjon oppnås etter 2 timer. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av dabigatran, men forlenger tiden til maks. plasmakon-sentrasjon med 2 timer. Den orale biotilgjengeligheten kan øke med 75% hvis kapselinnholdet inntas alene uten kapselskallet. Proteinbinding: 34-35%. Fordeling: Distribusjonsvolum: 60-70 liter. Halveringstid: Plasmakonsentrasjonen av dabigatran viser et bieksponentielt fall med gjennomsnittlig terminal halveringstid på 11 timer hos friske, eldre pasienter, og ca. 12-14 timer etter multiple doser. Halveringstiden er doseuavhengig og forlenget ved nedsatt nyrefunksjon. Metabolisme: Dabi-gatran konjugeres til farmakologisk aktive acylglukuronider. Spor av andre metabolitter er påvist. Utskillelse: Dabigatran elimineres hovedsakelig i uforandret form i urinen. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Pakninger og priser:** 75 mg: 10 stk. (endose) kr 154,30. 60 stk. (endose) kr 753,60. 110 mg: 10 stk. (endose) kr 154,30. 60 stk. (endose) kr 753,60. 150 mg: 60 stk. (endose) kr 753,60. **Refusjonsberettiget bruk:** Primærforebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. Refusjonskoder: ICPC 20, ICD 20. Vilkår: 136) Refusjon ytes selv om legemidlet skal benyttes i mindre enn 3 måneder. **Sist endret:** 24.09.2012

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

Referanser: 1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361:1139–1151. 2. Pradaxa preparatomtale (SPC) januar 2013. 3. European Heart Journal doi;10.1093/eurheart/ehs253.

Diabetisk ketoacidose

Diabetisk ketoacidose er en alvorlig akuttilstand som fører til ca 750 innleggelser årlig i Norge. Alle medisinske avdelinger bør ha gode prosedyrer for utredning og behandling da det er nødvendig for å sikre pasientene forsvarlig behandling.

Tore Julsrud Berg, seksjonsoverlege, dr.med., Endokrinologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Aker

Tore Julsrud Berg

Metabolsk acidose

Årsaker til metabolsk acidose er økt produksjon av endogene syrer. Dette kan skyldes ketoacidose ved diabetes eller alkoholmisbruk, eller laktacidose som ved hypoksi eller forårsaket av medikamenter slik som metformin. Metabolsk acidose kan også forårsakes av forgiftninger med for eksempel metanol. Videre kan tap av bikarbonat som ved diare og akkumulering av endogene syrer ved nyresvikt gi metabolsk acidose. Typisk ved metabolsk acidose er et aniongap (umålte anioner i plasma): Aniongap = $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$. Normalt ligger dette på 10-12 mmol/l. Det er oftest laktat eller ketosyrer som er årsaken til fallende Cl^- og HCO_3^-.

Klinisk vil en pasient med diabetisk ketoacidose (DKA) ha nedsatt allmenntilstand – med tørste, hyppig vannlating, dehydrering, magesmerter og ofte oppkast. Ved alvorlige tilstander ses uttalt dehydrering, hypotensjon, hyperventilering og nedsatt bevisthet. Tilstanden utvikler seg vanligvis over timer-dager. Pasienter med type 2-diabetes eller ikke erkjent diabetes kan også utvikle ketoacidose (særlig ikke-kaukasiere).

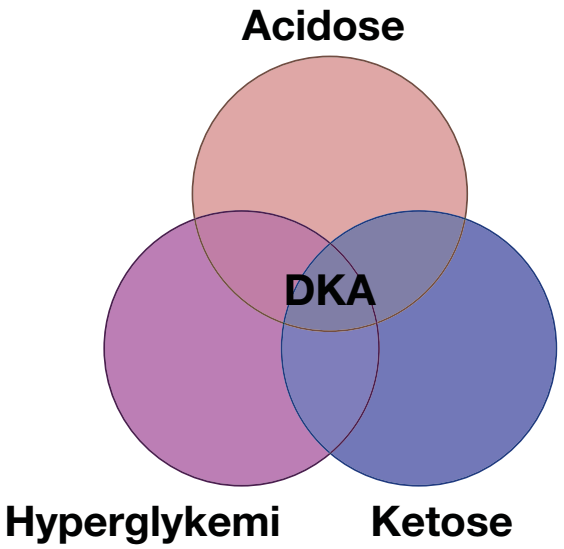


Fig.1 Diabetisk ketoacidose (DKA) består av en kombinasjon av 3 tilstander.

Årsak

Relativ insulinmangel stopper hemming av hormonfølsom lipase. Dermed frigjøres store mengder frie fettsyrer til sirkulasjonen. Disse omdannes til Acetyl CoA som omdannes til ketoner i leveren. Årsaken til insulinmangelen er ofte infeksjon (ofte asymptomatisk UVI, pneumoni eller gastroenteritt), inflammasjon, for lav insulindosering, insulinseponering, psykososial årsak (alkohol/stoffmisbruk), nyoppdaget diabetes, akutt koronart syndrom, traume/kirurgi, medikamenter (steroider, tiazider, antipsykotika), insulinpumpesvikt eller pankreatitt. Pasienter med gastroparese, høy HbA1c eller psykiatrisk komorbiditet er særlig utsatt.

Hyppighet

Antall innleggelser for diabetisk ketoacidose som hoved- eller bidiagnose hos personer ≥ 17 år i norske sykehus i 2011 var 742 (690 individer). Tallene har vært relativt stabile de siste fem årene (kilde: Norsk Pasientregister). Utenlandske studier tyder på at ketoacidose ikke er hyppigere ved insulinpumpebehandling, men at den kommer raskere. Skrivarhaugs studie viste at en tredjedel av de med type 1-diabetes som dør før 40 års alder, dør av ketoacidose. Dette kan forebygges.

Prøver ved innkomst

Blodglukose, syre/base (arterielt eller venøst), Na, K, Cl, P, GFR, Mg, serumosmolalitet (effektiv osmolalitet: (2 x S-Na + P-glukose -5.6)/2), ketostix i urin/serum. Anion gap: S-Na – ($Cl + HCO_3^-$), normalt < 10.

Hjerteinfarktstatus, etanol, DIC status, EKG, rtg thorax, urin bakt. dyrkning og HbA1c etter vurdering.

Lett økning i leukocytter (10-15) er vanlig. Verdier > 25 bør utredes mtp infeksjon. Vær oppmerksom på at det er dårlig korrelasjon mellom s-amylase og pankreatitt ved DKA.

Behandling

På grunn av uttalt osmotisk diurese er pasienten som oftest svært dehydrert. Derfor har intravenøs væskebehandling førsteprioritet. Videre må det gis intravenøst insulin (alternativt subkutant) og etter oppstart av insulin; intravenøst kalium.

Væske

Gi NaCl 9 mg/ml i.v. 1-1.5 liter den første timen, og deretter etter behov. Det foreligger en betydelig væskedeficit ved DKA, og det kan ofte være nødvendig å gi 4–5 liter NaCl 9 mg/ml innen 12 timer. Det er viktig å unngå overhydrering på grunn av fare for hjerte- og/eller nyresvikt.

Kalium

- Ved initial hypokalemi (sjelden); gi væske/kaliumsubstitusjon og ikke start insulininfusjon før K > 3.3 mmol/l.
- KCl tilsettes rehydreringsvæsken; til å begynne med 20 mmol per liter NaCl. Ved S-K < 3,5 mmol/l økes mengden KCl-tilsetning til 40 mmol per liter NaCl.
- Ved hyperkalemi gis ikke kaliumtilskudd.

Insulin

- Gi 4–8 IE (max 0.1 E/kg) hurtigvirkende insulin i.v. som støt ved blodglukose > 20 mmol/l.
- Gi i.v. infusjon med NaCl 9 mg/ml 500 ml med 50 E hurtigvirkende insulin (= 0.1 E/ml) (NovoRapid, Humalog, Actrapid). Det gis initialt 50-60 ml per time (= 5-6 E/t) av denne løsningen, bruk infusjonspumpe. Optimalt blodsukkerfall er 4–5 mmol/time. I sjeldne tilfelle kan for raskt fall gi hjerneødem. Reduser infusjonstakten dersom blodsukkeret faller fortere. NB! Pass på infusjonspumpen! Hvis utilfredsstillende effekt; gi ny bolus – og økt infusjonstakt. Det er viktig at i.v. insulin gis kontinuerlig for å stoppe ketonproduksjo-

nen. Ved raskt fall i blodglukose, gi evt. ekstra glukoseinfusjon.

Bikarbonat

Resultatene av de få studiene som finnes viser ingen positiv effekt av bikarbonatinfusjon i pH området ≥ 6.9.

- Hvis pH < 6.9; gi bikarbonat 100 mmol med 20 mmol KCL i f.eks. 400 ml 9 mg/ml NaCl ila to timer.
- Ved pH fortsatt < 7.0 etter to timer, repeter samme infusjon i to timer og hver 2. time til pH > 7.0.

Allment

Urinkateterisering; måle timediurese. Ventrikkelsonde ved kvalme/brekninger. Sentralt venetrykk ved hjerteinfarkt/hjertesvikt. Som tromboseprofylakse gis Fragmin 5000 enheter x 1 s.c. til alle i akuttfasen. Ved hypofosfatemi kan fosfat tilføres forsiktig.

Monitorering

Pasienter med moderat og alvorlig DKA og/eller bevissthetsforstyrrelser skal ligge på medisinsk overvåkningspost. Gjenta glukose, syre/base (venøst), Na, K, og Cl etter en time. Hvis tilfredsstillende effekt av behandling; mål glukose, syre/base, Na, K, Cl hver 1-2 time de første 6 timer, deretter hver 3. time, og så hver 4.-6. time første døgn, tidligere hvis blodglukose har falt til under 14 mmol/l.

Forløp

Når blodglukose er kommet ned mot 14 mmol/l, skift til glukose-insulin infusjon med Glukose 50 mg/ml, 1000 ml med 20–28 E (vektavhengig) hurtigvirkende insulin; infusjonshastighet 60–80 ml/time – evt. glukose og insulin i separate infusjoner. Ved fortsatt dehydrering kan NaCl 9 mg/ml fortsette ved siden av. Pass på syre/base og blodglukose. Blodglukose kan normaliseres før normalisering av syre/base.

Fortsett med glukose/insulin–infusjon som angitt ovenfor inntil syre/base er normalisert (bikarbonat ≥ 15, pH > 7.3 og anion gap ≥ 12). Deretter per oral væsketilførsel dersom pasienten kan drikke. Behandling med hurtigvirkende og eventuelt middels langtidsvirkende insulin subkutant med doser svarende til pasientens ordinære insulinbehandling.

Tabell 1. Diagnostiske kriterier

	Mild	Moderat	Alvorlig
P-glukose, mmol/l	> 14	> 14	> 14
pH (arteriell eller venøs)	7.25-7.30	7.00-7.25	< 7.00
Bikarbonat HCO_3^-	15-18	10-15	< 10
U-ketoner	Positiv	Positiv	Positiv
(Anion gap	> 10	> 12	> 12)

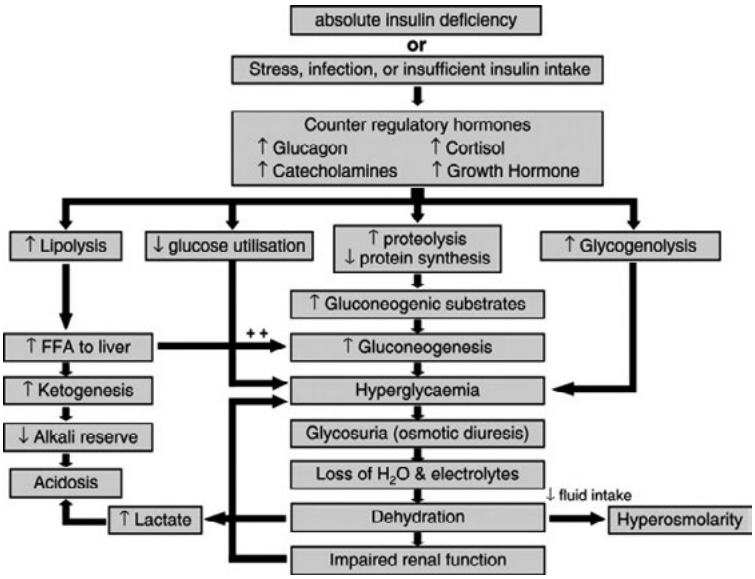


Fig.2 Patofysiologi diabetisk ketoacidose. Ref. Wolfsdorf et al. Diabetes Care 2006; 29: 1150-9. Gjengis med tillatelse.

Hvis pasienten ikke kan drikke, fortsett med langsom infusjon av Glukose 50 mg/ml 1000 ml med 20–28 E hurtigvirkende insulin. Husk at insulin har kort halveringstid i blodet (ca 5 min) og at når intravenøs insulintilførsel stanses, er pasienten snart uten insulin om det ikke er satt insulin subkutant. Begynn derfor subkutan insulinbehandling med hurtigvirkende insulin en time <u>før</u> insulinfusjonen stanses. Pasienter med DKA skal overflyttes til endokrinologisk- eller generell indremedisinsk post eller henvises til diabetespoliklinikk for raskt å få optimalisert sin vanlige insulinbehandling.

Ved langvarig bevisstløshet, mål effektiv osmolalitet. Overvei hjerneødem (svært sjelden tilstand hos voksne) og behandling av det (Mannitol, steroider?). Bestem serum-fosfat og forsøksvis fosfatinfusjon 10 mmol i løpet av 4 timer ved verdier under normalområdetlav verdi og nedsatt muskelkraft. Mål diurese.

Forebygging

Pasienten må læres opp til å øke insulindosen ved feber; (tommelfingerregel: øke insulindosen 25 % for hver grad temp > 37.5). Utsatte personer må også læres opp i ketonstix-måling i urin eller i blod ved glukose > 15-18 mmol/l. Husk at når blodsukkerapparatet viser "HIGH" kan blodsukkeret være svært høyt. Det er også viktig at allmennleger som møter pasienter med høyt blodsukker og nedsatt allmenntilstand legger de akutt inn i sykehus.

Non-ketotisk diabetisk hyperglykemi (hyperosmolært koma)

Kriterier er glukose > 30 mmol/l, s-osmolalitet > 320 mosml/l, arteriell pH > 7.30 og HCO_3^- > 15 mmol/l. Dette er en svært sjelden, men svært alvorlig tilstand ved type 2-diabetes, med en mortalitet på 5-20 %. Årsaker kan være relativ insulinmangel uløst av infeksjon, akutt koronarsykdom, pankreatitt, hjerneslag eller bruk av kortikosteroider. Behandling er forsiktig rehydrering av en ofte uttalt væskedeficit på 5-15 l. Insulinbehovet er her ofte i størrelsesorden 1-2E/t, mye lavere enn ved diabetisk ketoacidose.

Trykkes med tillatelse ●

Referanse

Kitabchi AE et al. Hyperglycemic crisis in adult patients with diabetes. (A consensus statement from the American Diabetes Association). Diabetes Care 2009; 32: 1335-1343

Wolfsdof et al. Diabetic ketoacodisis in infants, children, and adolescents. A consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care 2006; 29: 1150-59.

Akutt respirasjonssvikt ved alvorlig sykdom og skade

Helge Opdahl, Nasjonalt kompetansesenter for NBC* medisin, (*forkortelse for "Nuclear, Biological and Chemical"), Akuttmedisinsk avdeling, Medisinsk Divisjon, Oslo Universitetssykehus, Ullevål

Helge Opdahl

Alvorlig respirasjonssvikt hos tidligere lungefriske skyldes oftest en utbredt betennelsesprosess i lungevevet. Hvis årsaken er infeksiøs (for eksempel bakteriell pneumoni) går prosessen oftest tilbake ved effektiv behandling av det utløsende agens. Ved ikke-infeksiøse årsaker, som mekanisk skade av lungevev, aspirasjon av mageinnhold til luftveiene eller inhalasjon av skadelige gasser, finnes ingen spesifikk behandling.

En betennelsesprosess i lungevev kan også oppstå sekundært til brudd- eller vevsskader andre steder i kroppen, eller til infeksjoner hvor fokus er lokalisert fjernt fra lungene. Slike prosesser er en vanlig årsak til at pasienter trenger respiratorbehandling. Tilbakegang av svikten er betinget av hvorvidt den utløsende årsak er reversibel. I denne artikkelen er det først og fremst respirasjonssvikt som oppstår sekundært til sykdomsprosesser utenfor thorax som omtales.

Sammendrag

Bakgrunn. Akutt respirasjonssvikt er den vanligste årsaken til intensivmedisinsk behandling. Den oppstår hos 20-75/100 00/år, og skyldes oftest akutte betennelsesforandringer i lungevevet. Denne artikkelen gir en oversikt over klinikk, etiologi, patofysiologi og behandling ved akutt alvorlig respirasjonssvikt, med hovedvekt på svikt fremkalt av sekundære betennelsesforandringer.

Materiale og metode. Oversikten representerer ikke en systematisk litteraturgjennomgang, men bygger på forfatterens kliniske intensivmedisinske erfaring og lungesviktrelatert forskningsarbeid samt eget arkiv og avgrenset litteratursøk i Medline.

Resultater. Akutt respirasjonssvikt kan skyldes sykdom eller skade som påvirker lungene direkte. Alvorlige infeksjoner eller vevsskade andre steder i kroppen kan også forårsake slik svikt ved at aktiverte blodceller og proinflammatoriske stoffer følger blodstrømmen til lungene hvor de utløser en sekundær betennelsesreaksjon. Den sistnevnte type respirasjonssvikt er mest alvorlig, og har en dødelighet i sykehus som angis i området 30-50%.

Fortolkning. Det finnes ingen spesifikk behandling av den sekundære betennelsesreaksjonen, den er oftest reversibel når de utløsende skade- eller sykdomsprosesser går tilbake. Respiratorbehandling kan hindre at alvorlig hypoksemi gir tilleggsskader av både primært og sekundært affisert vev. Med moderne intensivbehandling skyldes bare 10-15% av dødsfallene ved akutt respirasjonssvikt selve lungesvikten. De fleste dør fordi pasientene i tillegg utvikler svikt av andre organer (multiorgansvikt).

Materiale og metode

Grunnlaget for artikkelen er et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed med et skjønnsmessig utvalg av artikler basert på forfatterens erfaring innen feltet, samt på artikler hentet fra forfatterens eget litteraturarkiv. Forfatteren har over 20 års erfaring fra kirurgiske intensivavdelinger, Oslo Universitetssykehus, Ullevål, og har doktorgrad fra Universitetet i Oslo i 1993 med vekt på nøytrofile granulocytters betydning for utvikling av akutt lungesviktsyndrom.

Lungeshunt og oksygenering av arterieblod

Lungeshunt oppstår når deler av blodet som strømmer gjennom lungene passerer lungevev hvor oksygenopptaket fra alveolene er redusert eller opphørt. Dette fører til at arterieblodets oksygentrykk (p_aO_2) blir lavere enn det som forventes ut fra oksygentrykket i inspirasjonsluften. Forskjellen mellom aktuell og forventet p_aO_2. avhenger av forholdet mellom de fraksjoner av blodet som passerer alveolområder med henholdsvis normal, nedsatt eller ingen ventilasjon (Fig 1). Vanlige årsaker til nedsatt ventilasjon er øket luftveismotstand eller at lungevevets elastisitet er redusert. Opphørt ventilasjon ses først og fremst i områder hvor alveolene er fylt av ødemvæske eller puss, eller hvor de har falt sammen (atelektaser).

I klinisk sammenheng angis shunten ofte som forholdet mellom oksygentrykket i arterieblod og fraksjonen av O_2 i inspirasjonsluften, p_aO_2/F_iO_2, eller som differansen mellom beregnet oksygentrykk i alveolene (p_AO_2), og det som måles i arterielt blod: p_AO_2-p_aO_2.

Akutt lungesviktsyndrom

Akutt respirasjonssvikt etter store skader og sjokktilstander, uavhengig av om skaden innbefattet lungene, har lenge vært kjent blant militærleger og skadekirurger. Tilstanden ble ofte kalt "sjokklunge". Den ble erkjent som et eget sykdomsbilde først etter at Asbaugh og medarbeidere beskrev den som et syndrom i 1967 (1) og kalte det "acute respiratory distress syndome" (ARDS). På norsk er betegnelsen akutt lungesviktsyndrom. Betegnelsen økte forståelsen for at slik respirasjonssvikt ikke var en hyperakutt pneumoni, men at svikten kunne oppstå sekundært til en rekke andre sykdommer og skader som fremkaller betennelse i lungevevet.

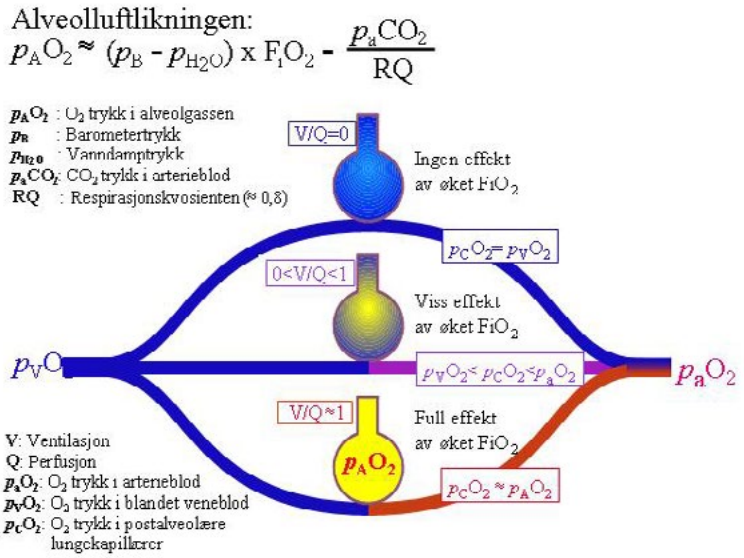
Symptomer og diagnose

Lungenes elastisitet er redusert, og nedsatt oksygeninnhold i blodet gir øket trettbarhet i respirasjonsmuskulaturen. Symptombildet likner pneumoni, med anstrengt ventilasjon, takypné, takykardi og cyanose. Funnene ved auskultasjon

er ofte uspesifikke. En internasjonal konsensuskonferanse i 1990-årene (2) vedtok følgende definisjon av akutt lungesviktsyndrom:

- Bilaterale, diffuse lungefortetninger
- Utelukking av kardial årsak til respirasjonssvikten
- $p_aO_2/F_iO_2 \leq 26{,}7$ kPa (200 mm Hg)

Det samme sykdomsbildet, men med en mindre alvorlig lungesvikt ($p_aO_2/F_iO_2 \leq 40{,}0$ kPa (300 mm Hg)) har vært klassifisert som acute lung injury (ALI, på norsk betegnet som akutt lungeskade). ALI betegnelsen er foreslått fjernet og erstattet av "ARDS med lavere alvorlighetsgrad". Skadede lunger blir lett infiserte. Bakterielle pneumonier kan være utgangspunkt for sepsis, som igjen kan utløse akutt lungesviktsyndrom. Liknende respirasjonssvikt kan utløses av bl.a. rusmidler og forgiftninger (7) samt transfusjoner (8). Definisjonsmessig kan derfor både pneumoni og de fleste andre årsaker til direkte skade av lungene inngå i begrepet akutt lungesviktsyndrom (se ramme nedenfor).



Figur 1: Alveolluft og lungeshunt
Alveolluftens oksygentrykk, p_AO_2, bestemmes av barometertrykk, trykket av CO_2 i alveolene og oksygenfraksjonen i inspirasjonsluften. Normalt øker pO_2 i forbipasserende lungekapillærer i takt med p_AO_2. Ved lungeshunt avhenger effekten av økt O_2 i inspirasjonsluften av forholdet mellom normalt ventilerte (V/Q ≈ 1), dårlig ventilerte (O<V/Q<1) og ikke-ventilerte (V/Q=0) alveoler, dvs shuntfraksjonen i lungene. Behandling (først og fremst øket luftveistrykk) som konverterer dårlig ventilerte alveoler til godt ventilerte og ikke-ventilerte til ventilerte, eller som øker O_2 innhold i blandet venøst blod (C_VO_2) ved å bedre forholdet mellom O_2 tilbud og -forbruk, vil også øke p_aO_2.

Forekomst

I et skandinavisk materiale fra 1999 beregnet man en insidens på 17,9 tilfeller av akutt lungeskade per 100 000 personer per år (3). Data fra USA indikerer en forekomst på 78,9 tilfeller (4). Tall som angir forekomsten av akutt lungesviktsyndrom varierer med en faktor på ti mellom forskjellige land (5). Divergensene kan skyldes variasjoner i tolking av sykdomsdefinisjon, tilgjengelighet av helsetjenester, forskjeller i bruk av intensivbehandling eller i rapporterings- og registreringsrutiner. Sannsynlig forekomst er innen området 20-75 pasienter per 100 000 personer pr. år (6).

Utløsende faktorer

Vev som utsettes for mekanisk eller kjemisk skade, infeksjon eller hypoksi frigjør molekyler med proinflammatoriske egenskaper (9). Samtidig kan endotelets overflate endres slik at dette både induserer koagulasjon (10) og aktiverer nøytrofile granulocytter og andre leukocytter. Kombinasjonen av proinflammatoriske agens varierer med de utløsende faktorer. Bakterietoksiner, celle- eller fettfragmenter, aktiverte komplementfaktorer og proinflammatoriske cytokiner er viktige. I tillegg induseres endringer i celleoverflate og syntesemønster hos f. eks. endotelceller, nøytrofile granulocytter, monocytter og makrofager (11). Enhver sykdom eller skade som kan indusere en generell inflammatorisk respons, kan også utløse et akutt lungesviktsyndrom (se tekstramme) .

Patofysiologi

Ødemdannelse

I akuttfasen dannes økte mengder proteinrik ødemvæske i alveolene. Dette skyldes øket permeabilitet for proteiner og væske i lungekarene. Karenes hydrostatiske trykk kan være normal. Ødemdannelsen er sjelden så massiv at ødemvæske kommer opp i de øvre luftveier. Alveolepitelets evne til å resorbere ødemvæske fra alveolene er nedsatt. Proteiner som inngår i koagulasjonskaskaden lekker ut med ødemvæsken, og gjør at denne blir som en gel når aktiverte makrofager og monocytter stimulerer koagulasjonen (11). Kombinasjonen av ødelagt cellemateriale og koagulerte plasmaproteiner danner typiske hyaline membraner i de små luftveiene (12).

Generell betennelse

Betennelsesreaksjonen gjør at nøytrofile granulocytter binder seg til endoteloverflaten og deretter vandrer ut i vevet. Når de stimuleres av proinflammatoriske agens fra blod eller fra lokale celler i lungene utskiller de store mengder reaktive oksygenforbindelser og vevsnedbrytende enzymer (13). Denne reaksjonen skader både endotel og type 1 pneumocytter i alveolene og bryter ned lungevevet. Også andre immunkompetente celler deltar i betennelsesutviklingen.

Endotel og koagulasjon

Påvirkning av bakterietoksiner og proinflammatoriske cytokiner kan endre endotelcellenes overflate fra å ha antikoagulante til å ha prokoagulante egenskaper (10). Aktivering av trombocytter og koagulasjonskaskaden fører til trombosering i lungenes mikrosirkulasjon. Dette endrer perfusjonsforholdene og øker lungekarmotstanden med fare for høyre ventrikkelsvikt.

Fibroproliferativ fase

Etter den akutte betennelses- og ødemfasen følger en fase med

Vanlige årsaker til akutt lungesviktsyndrom (ARDS)	
Direkte lungepåvirkning	*Indirekte* lungepåvirkning
Pneumoni Aspirasjonspneumoni Inhalasjonsskade Lungekontusjoner Fettembolier Drukning Reperfusjonsskade	Sepsis Multitraume/sjokk Multiple blodtransfusjoner Akutt pankreatitt Kardiopulmonal bypass Overdoser av rusmidler Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) Hodeskader/Brannskader

resorbsjon av væske og reparasjon av ødelagt vev. Selv om noe av lungevevet forblir skadet og omdannes til arrvev, vil mesteparten av det affiserte lungevevet gjenvinne normal funksjon (14). Hos noen pasienter skjer en kraftig innvekst av bindevevsceller. Lungene hos slike pasienter forblir fibrotiske og stive selv om oksygeneringsevnen bedres. Et slikt forløp er assosiert med redusert overlevelse (14).

Behandling

Pasienter som fyller kriteriene for akutt lungesviktsyndrom behandles på overvåkings- eller intensivavdelinger. Det finnes i dag ingen spesifikk profylakse mot, eller kausal behandling av, syndromet når dette skyldes en ikke-infeksiøs betennelsesprosess. Ikke-stereoide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) har ingen beskyttende effekt, og påvirker ikke sykdomsforløpet (15). Kortikosteroider, som *kan* ha gunstig effekt hos enkeltpersoner (se nedenfor), bedrer ikke overlevelsen i større pasientpopulasjoner (16). Behandlingen bygger derfor på to hovedprinsipper:

1. Rask og riktig behandling av utløsende skade/sykdom vil redusere produksjonen av proinflammatoriske og prokoagulante agenser. Noen hovedprinsipper for behandling av utløsende skade/sykdom er:
   - tidlig stabilisering av frakturer ved traumer
   - målrettet og aggressiv sjokkbehandling med rask restitusjon av vevsoksygenering
   - optimalisering av infeksjonsbehandling
2. Opprettholde tilfredsstillende oksygentilbud til organismen mens man venter på at de utløsende sykdomsprosesser kommer under kontroll og lungefunksjonen bedres. Dette hindrer at vevshypoksi kompliserer de utløsende sykdomsprosesser ytterligere eller medvirker til dysfunksjon eller svikt av flere organer.

Økning av oksygenmengden i inspirasjonsluften har ofte dårlig effekt ved akutt lungesviktsyndrom. Ikke-invasiv respirasjonsstøtte via ansiktsmaske har også begrenset effekt. Intervensjoner som øker antallet vel ventilerte alveolområder gir derimot en betydelig bedring (fig 1), og overtrykksventilasjon med respirator er hjørnestenen i behandling av alvorlig respirasjonssvikt. I akuttfasen forutsetter behandlingen vanligvis anestesi, intubasjon og dyp sedasjon. Kombinasjonen av anestesi/sedasjon og overtrykksventilasjon har ofte negative sirkulatoriske effekter hos normo- og hypovolemiske personer. Overtrykksventilasjon øker intratorakalt trykk og nedsetter hjertets diastoliske fylling og minuttvolum, og medikamentelt betinget vasodilatasjon aksentuerer endringene. Ved uendret O_2-forbruk vil redusert hjerte-minuttvolum redusere O_2-innholdet i arterieblodet hos pasienter med konstant lungeshunt (Fig 1).

Moderne respiratorer har mange ventilasjonsmodi, de grunnleggende prinsippene for respiratorbehandling i akuttfasen er likevel enkle. Lungene ventileres vanligvis med tidevolum i området 6-9 ml per kilo idealvekt. Atelektasetendens ved slutten av ekspirasjonen hindres ved å opprettholde et positivt trykk i luftveiene under hele ekspirasjonsfasen (positivt ende-ekspiratorisk trykk, PEEP). Utbredelsen av sykdomsprosessen i lungene er viktig for valg av tidevolum og PEEP. På grunnlag av data fra en større multisenterundersøkelse (17) har flere ekspertgrupper anbefalt et standardisert tidalvolum på 6 ml per kg idealvekt for alle pasienter med akutt lungesviktsyndrom. Dokumentasjonen for at dette gir optimalt resultat for *alle* pasienter er imidlertid usikker (18). På grunn av store variasjoner i lungenes status hos pasienter med akutt lungesviktsyndrom bør tidevolum og PEEP tilpasses individuelt, samtidig som målsetningen bør være å velge de laveste tidevolumer som gir tilfredsstillende oksygenering og CO_2 kontroll. Hos pasienter hvor atelektaser øker oksygeneringsproblemene, har ofte intermitterende hyperinflasjon av lungene (rekruttering) en gunstig effekt.

Fordi ødem er en integrert del av sykdomsbildet i første fase, ønsker man å redusere lungekartrykkene. Hvis redusert væsketilførsel nedsetter hjerte-minuttvolumet, kan arterielt O_2-innhold paradoksalt nok synke når oksygenmengden i veneblodet faller selv om shuntfraksjonen er konstant eller bedres (Fig 1). Optimalisering av hjerte-minuttvolumet ved å øke hjertets endediastoliske fylling gir høyere hydrostatiske trykk i lungekarene og mer ødemdannelse. Dermed øker shuntens størrelse. Øket oksygenmengde i veneblodet kan likevel gi en høyere p_aO_2. Ofte velger man å holde hjertets fyllingsvolum på et suboptimalt nivå, og øker kontraktiliteten i myokard med infusjoner av inotrope agenser.

Mange intervensjoner og medikamentelle behandlingsregimer har vist lovende resultater i dyreeksperimentelle studier og studier med få pasienter. Stereoidbehandling, annen antiinflammatorisk behandling, vending i mageleie, høyfrekvent ventilasjon (jetventilasjon, oscillatorisk ventilasjon), inhalasjon av nitrogenmonoksid og instillasjon av surfaktant i luftveiene er noen av de intervensjonene som har vært prøvet. Selv om flere av intervensjonene bedrer lungefunksjonen på kort sikt hos mange pasienter, har ingen

av dem gitt signifikant bedring av overlevelse (hos voksne) ved utprøving i større studier (19-22) .

Enkelte pasienter utvikler katastrofal og behandlingsresistent lungesvikt og dør som følge av generalisert vevshypoksi. Ved livstruende oksygeneringssvikt økes PEEP ofte til 14-20 cm H_2O, inspirasjonstiden forlenges i forhold til ekspirasjonstid (invers ratio-ventilasjon) og ventilasjon i mageleie prøves. Hjertets minuttvolum økes med katecholamininfusjoner for å øke oksygenmetningen i blandet venøst blod. Hvis dette ikke bedrer tilstanden prøves eventuelt høydose kortikosteroider (fortrinnsvis hos pasienter uten sepsis), eventuelt kjøles pasienten ned for å redusere organismens O_2-forbruk og dermed øke oksygenmengden i blandet venøst blod. Den ultimate behandling av katastrofal lungesvikt er å oksygenere blodet utenfor kroppen (ekstrakorporal membranoksygenering, ECMO). Dette gjøres ved hjelp av en hjerte-lunge maskin hvor blod med lavt O_2-innhold hentes ut fra en stor vene, oksygeneres, og pumpes tilbake til sirkulasjonen på venesiden (hvis tilfredsstillende hjertefunksjon) eller på arteriesiden (hvis hjertefunksjonen samtidig svikter). Behandlingen er svært ressurskrevende, og er derfor oftest bare aktuell hos personer hvor lungene er det eneste organet med alvorlig svikt (23).

Behandling som ikke er vist å gi økning av overlevelse er å anse som udokumentert krisebehandling. Hvis behandlerne tidligere har erfart, eller kjenner til, at enkeltpasienter har respondert positivt på slik behandling, er det likevel logisk å prøve også slike alternativer ved livstruende hypoksemi til tross for optimal respiratorinnsats. Hvis slik behandling innebærer fare for ytterligere komplikasjoner og/eller medfører svært høyt ressursforbruk bør forholdet mellom risiko og sannsynlig gevinst for pasienten overveies grundig før oppstart.

Prognose

Dødeligheten av respirasjonssvikt rapporteres i området fra 33 % (akutt lungeskade) opp til 70 % (akutt lungesviktsyndrom) (24). Som for beregninger av forekomst varierer tallene betydelig fra studie til studie, og sannsynligvis av de samme årsaker. Tall som bygger på dødelighet i kontrollgruppen ved multisenterstudier (25-30%) kan være villedende (20), da pasienter med andre alvorlige risikofaktorer i tillegg til respirasjonssvikten ofte ekskluderes fra slike studier.

Hos de fleste pasienter med akutt lungesviktsyndrom er svikten reversibel hvis grunnsykdommen er det. Død som en direkte følge av lungesvikt ses imidlertid hos bare ca 10-15 % av pasientene (25). De fleste dør som en følge av at flere organer enn lungene svikter (multiorgansvikt) - *summen* av de patofysiologiske problemene blir for stor. Dette reflekterer antakelig at ARDS hos mange pasienter er den pulmonale manifestasjonen av en generell betennelsesprosess. Grunnsykdommen, kombinert med eventuelle preeksisterende tilleggssykdommer og alder, har derfor betydning for overlevelsen hos slike pasienter. Ved økende alder ser man også at dødeligheten hos intensivpasienter, målt ett år etter intensivoppholdet, er dobbelt så høy som dødeligheten på intensivavdelingen (26). Akutt respirasjonssvikt med alvorlig sepsis som underliggende årsak er forbundet med størst mortalitet, mens de pasientene hvor respirasjonssvikten utløses av skader (multitraumer) har best prognose (27). De som overlever kan gjenvinne en tilnærmet normal lungefunksjon.

Hovedbudskap:

- Akutt respirasjonssvikt er den vanligste årsaken til intensivbehandling.
- Svikten skyldes akutte betennelsesprosesser i lungevevet. Betennelsesprosessene kan skyldes forhold både i og utenfor lungene.
- Det finnes ingen spesifikk behandling av ikke-infeksiøs akutt respirasjonssvikt.
- Vellykket behandling av utløsende årsak gir vanligvis tilbakegang av respirasjonssvikten.

Artikkelen er tidligere trykket i Tidsskrift for Den norske legeforening, nr 2 2010; volum 130, side 154-7, og trykkes med tillatelse ●

Litteraturliste

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL et al. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2: 319-23.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. Report on the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. Intensive Care Med 1994; 20: 225-32.
3. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF study group. Crit Care Med 1999; 159: 1849-61.
4. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med 2005; 353: 1685-93.
5. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units: Results from the ALIVE study. Intensive Care Med 2004; 30: 51-61.
6. Goss CH, Brower RG, Hudson LD et al. Incidence of acute lung injury in the United States. Crit Care Med 2003; 31: 1301-08.
7. Wilson KC, Saukkonen, JJ. Acute respiratory failure from abused substances. J Int Care Med 2004; 19: 183-93.
8. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z et al. Transfusion-related acute lung injury: Epidemiology and a prospective analysis of etiological factors. Blood 2003; 101: 454-62.
9. Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. J Pathol 2004; 202: 145-56.
10. Orfanos SE, Mavrommati I, Korovesi I et al: Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill. Intensive Care Med 2004; 30: 1702-14.
11. Surratt BT, Parsons PE. Mechanisms of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 2006; 27: 579-89.
12. Peñuelas O, Aramburu JA, Frutos-Vivar F et al. Pathology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A clinical-pathological correlation. Clin Chest Med 2006; 27: 571-78.
13. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL et al. Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. N Engl J Med 1977: 296: 769-74 .
14. McHugh LG, Milberg JA, Whitcomb ME et al. Recovery of function in survivors of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 90-4.
15. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA et al. The effect of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. N Engl J Med 1997: 336: 912-8.
16. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL et al. High dose corticostereoids in patients with the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1987: 317: 1565-70.
17. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 2000; 342:1301-08.
18. Deans KJ, Minneci PC, Banks SM et al. Mechanical ventilation in ARDS: One size does not fit all. Crit Care Med 2005; 35: 1141-43.
19. Andersen JB. Ventilatory strategy in catastrophic lung disease. Inversed ratio ventilation (IRV) and combined high frequency ventilation (CHVF). Acta Anaesthesiol Scand 1989; 33, Suppl 90:145-148.
20. Lundin, S, Mang H., Smithies M et al. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicenter study. Int Care Med 1999; 25: 911-19.
21. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 2001; 345:568-73.
22. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. Lancet 2007; 369: 1553-65.
23. Chalwin RP, Morgan JL, Graham PL. The role of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of the adult respiratory distress syndrome: review and quantitative analysis. Anaesth Intensive Care 2008; 36: 152-61.
24. Leaver SK, Evans TW. Acute respiratory distress syndome. BMJ 2007; 335: 389-394.
25. Fowler AA, Hamman RF, Zerbe GO et al. Adult respiratory distress syndrome: Prognosis after onset. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 472-78.
26. Djaiani G, Ridley S: Outcome of intensive care in the elderly. Anaesthesia 1997; 52: 1130-36.
27. MacCallum NS, Evans TW. Epidemiology of acute lung injury. Curr Opin Crit Care 2005; 11: 43-9.

Arterielle blødninger i øvre gastrointestinaltraktus: endovaskulær behandling

Øvre gastrointestinale blødninger er alvorlige og fører ofte til sykehusinnleggelser. Diagnostisk og terapeutisk endoskopi er førstevalg ved GI-blødning. Som alternativ til åpen kirurgi har regionsykehusene og flere områdesykehus nå et tilbud om endovaskulær behandling. Blødende kar emboliseres via kateter, vanligvis transfemoralt. Metoden har vist seg trygg og effektiv og kan føre til økt overlevelse.

Eric Zimmermann, overlege, Radiologisk avdeling, Sykehuset Innlandet, Divisjon Elverum-Hamar.

Eric Zimmermann

En øvre gastrointestinal (GI) blødning er alvorlig og fører vanligvis til sykehusinnleggelse. Insidensen av øvre GI-blødninger er 40-150 per 100 000/år. Hos ca. 75 prosent av pasientene kan blødningen stoppe spontant. De resterende 25 prosent får reblødninger som gir en signifikant morbiditet og mortalitet. Den aktuelle pasientgruppen er ofte eldre mennesker med høy komorbiditet. Noen årsaker til arterielle øvre GI-blødninger er ulcus, tumor eller karanomalier.

Diagnostisk og terapeutisk endoskopi er nå førstevalg ved GI-blødning. Dersom terapeutisk endoskopi ikke gir ønsket behandlingsresultat, har det tidligere ofte vært åpen kirurgi som har vært den eneste muligheten til å stoppe blødningen. Noen ganger kan blødningen stoppes endoskopisk, men reblødningsrisiko blir ansett som høy. Endovaskulær behandling er en metode som kan utføres slik at man kan unngå åpen kirurgi. I Norge er dette nå en etablert behandlingsmetode ved flere sykehus som har intervensjonsradiologisk tilbud. CT-undersøkelse kan iblant være nyttig for å kartlegge blødningslokalisasjon, anatomi og eventuell underliggende blødningsårsak (1).

Anatomi

Øvre gastrointestinale blødninger oppstår mellom distale øsofagus og ligamentum Treitz. Dette er et rikt vaskularisert område; noe som gjør endovaskulær behandling utfordrende. Samtidig gjør den rike vaskulariseringen at ischemiske komplikasjoner er svært sjeldne. Et av de mest aktuelle kar for embolisering er a. gastroduodenale som avgår fra a. hepatica communis og forsyner duodenum. A. gastroduodenale har anastomoser til grener fra a. mesenterica superior gjennom pancreatikoduodenale arkader.

Et annet viktig kar er a. gastrica sinistra som oftest avgår som første gren fra truncus coeliacus. A. gastrica sinistra går langs curvatura minor og anastomoserer med a. gastrica dextra. Det er en rekke anatomiske variasjoner ved grenene av truncus coeliacus. F.eks. kan a. gastrica sinistra avgå direkte fra aorta. Det kan foreligge en truncus lienogastricus, a. hepatica communis kan avgå fra a. mesenterica superior med mer.

Curvatura major forsynes av den gastroepiploiske arkaden som dannes av grener fra a. gastroduodenale og a. gastroepiploica sinistra. Minst 50 prosent av pasientene har en form for anatomisk variasjon av truncus coeliacus (3).

Teknikk

Samarbeid mellom intervensjonsradiolog, henvisende klinisk avdeling og anestesiavdelingen er svært viktig. Pasientens vitale parametere overvåkes av anestesiteamet. Eventuelt bør en koagulopati behandles og blodprodukter transfunderes før man begynner med angiografi.

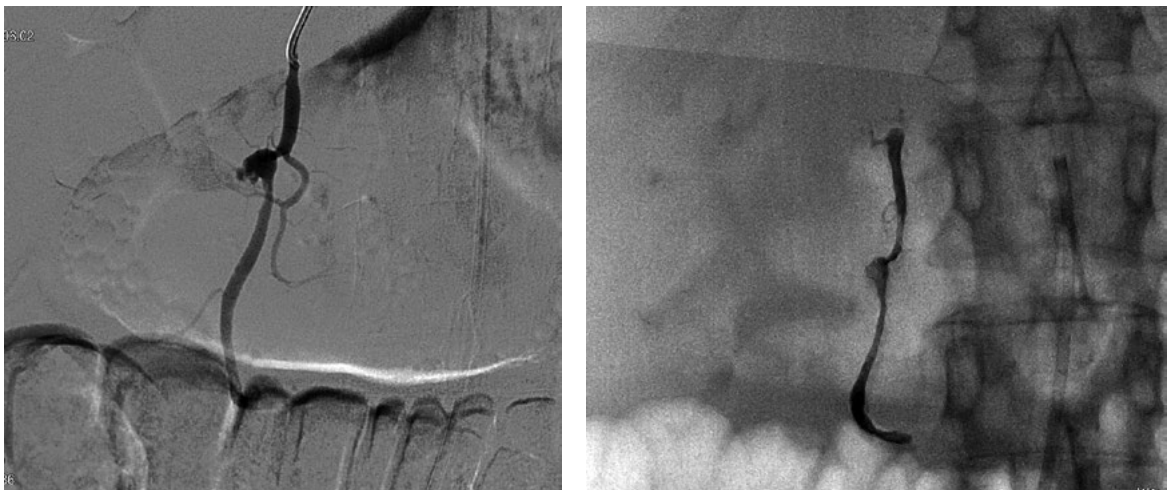
Som regel prøver man først å lokalisere og stoppe blødningen endoskopisk. Om det ikke lykkes, kan plassering av et klips hjelpe til å lokalisere blødningsfokus for intervensjonsradiologen (2) (bilde1a,b).

De fleste operatører bruker en transfemoral tilgang ved angiografi. Med hjelp av selektive katetre og eventuelt mikrokatetre kanylerer man den aktuelle arterien og utfører en digital subtraksjonsangiografi. Hvis blødningen visualiseres bør man føre katetret selektivt så nær blødningen som mulig. I 50 prosent av tilfellene finner man angiografisk ingen blødning (3). Her kan man utføre en såkalt empirisk embolisering på grunnlag av tidligere blødningslokalisasjon påvist med enten CT eller endoskopi. Eksempelvis går det an å embolisere a. gastrica sinistra dersom man vet at pasienten blør fra et ulcus proksimalt i ventrikkelen.

Det er viktig å embolisere både distalt og proksimalt for blødningen, fordi en åpen "bakdør" gjennom kollateraler kan holde blødningen vedlike.

Det finnes en rekke ulike emboliseringsmaterialer som kan brukes. Valget er avhengig av operatørens preferanser og vurdering av den aktuelle situasjon. Det mest vanlige materiale er metallcoils, som skyves gjennom katetret til det aktuelle området. Coils er laget av rustfritt stål eller platinum. Ofte er de i tillegg belagt med dacronfibre som fører til at blodet koagulerer lettere. Videre brukes flytende emboliseringsmidler som lim (cyanoarcylat) eller onyx-polymer som er noe mer tyktflytende og teknisk lettere å håndtere (bilde2a,b). Flytende midler kan være nyttig når det ikke er mulig å føre kateter forbi blødningsfokus. Andre emboliseringsmidler er partikler av polyvinylalkohol eller gelatinsvamper

Bilde 1a og b: pasient med blødning fra fundus ventrikuli. Et klips marker blødningsstedet uten å visualisere noe pågående blødning (a). Etter embolisering med metallcoils er karet inn mot blødningsområdet okkludert (b).



Bilde 2a og b: pasient med duodenalblødning. Angiografisk påvises et pseudoaneurysme i a. gastroduodenale (a). Det var ikke mulig å føre kateteret forbi pseudoaneurysmet og derfor valgte man onyx polymer som emboliseringsmiddel. Etter behandling med onyx er a. gastroduodenale „utstøpt“ med røntgentett onyx (b).

(Gelfoam). Gelfoam er et materiale som resorberes etter hvert.

Resultater

Loffroy et al. (3) har sammenliknet 15 studier som inkluderte 819 pasienter. Teknisk suksess ligger mellom 69 og 100 prosent og klinisk suksess ligger mellom 63 og 97 prosent.

På grunn av høy alder og komorbiditet hadde de fleste pasienter en høy operasjonsrisiko.

Aktiv blødning kunne finnes hos cirka 50 prosent av pasientene (3). Schenker et al. (4) har vist at en vellykket embolisering øker pasientens overlevelse og metoden har en lav komplikasjonsrate. De vanligste komplikasjoner er relatert til karpunksjonen (3-17 prosent lyskehematomer) eller er kontrastrelaterte (nyresvikt, allergiske reaksjoner).

På grunn av den rike arterielle forsyningen er ischemiske komplikasjoner meget sjelden. Såkalte ”non target” emboliseringer kan føre til at emboliseringsmaterialene havner i andre arterier enn tilsiktet. Embolisering av a. hepatica kan føre til forhøyede leverenzymer men sjelden til leversvikt. Ischemiske komplikasjoner i lever eller milt er sjelden.

Konklusjon

Akutte øvre gastrointestinale blødninger har en høy mortalitet opp til 25 prosent (5). Behandlingen er utfordrende og krever tverrfaglig samarbeid. Sammen med endoskopi og kirurgisk behandling er endovaskulær behandling et viktig bidrag i moderne behandling av blødninger. Kateterembolisering er et trygt og effektivt alternativ. Metoden kan bidra til at man unngår åpen kirurgi og kan medføre økt overlevelse ●

Referanser

1. Geoffrey Y, Rodallec MH, Boulay-Coletta I, Julles M-C, Ridereau-Zins C, Zins M. Multidetector CT Angiography in Acute Gastrointestinal Bleeding: Why, When and How. Radiographics 2011 May-Jun;31(3):E35-46
2. Eriksson, LYG. 2007. Transcatheter Arterial Embolization in the Management of Life. Threatening Bleeding Applied in Upper Gastrointestinal and Post Partum Bleedings. 24pp. Uppsala ISBN 978-91-506-1961-4
3. Loffroy R, Rao P, Ota S, Lin MD, Kwak B-K, Geschwind J-F. Embolization of Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage Resistant to Endoscopic Treatment: Results and Predictors of Recurrent Bleeding. Cardiovasc Intervent Radiol (2010) 33:1088-1100
4. Schenker M P, Duszak R, Soulen M C, et al. Upper gastrointestinal hemorrhage and transcatheter embolotherapy: clinical and technical factors impacting success and survival. J Vasc Interv Radiol. 2001;12:1263–1271.
5. Frisoli JK, Sze DY, Kee S. Transcatheter Embolization for the Treatment of Upper Gastrointestinal Bleeding. Tech Vasc Interventional Rad 7:136-142

C Xarelto «Bayer Pharma AG»
Antitrombotisk middel. ATC-nr.: B01A X06

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

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

Barn < 18 år: Anbefales ikke da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. ***Administrering:*** *10 mg:* Kan tas med eller uten mat. *15 mg:* Skal tas sammen med mat. *20 mg:* Skal tas sammen med mat. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Klinisk signifikant aktiv blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkl. cirrhosepasienter med «Child-Pugh» B og C. Graviditet og amming. *15 mg og 20 mg:* Lesjoner/tilstander med betydelig risiko for alvorlig blødning slik som nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy blødningsrisiko, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjent eller mistenkt øsofagusvaricer, arteriovenøs misdannelse eller vaskulær aneurisme eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter. Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuks etc.), orale antikoagulanter (warfarin, apixaban, dabigatran etc.), unntatt ved bytte av behandling til eller fra rivaroksaban eller når ufraksjonert heparin administreres for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent. **Forsiktighetsregler:** Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Må brukes med forsiktighet ved kreatininclearance 15–29 ml/minutt. Bruk ved kreatininclearance < 15 ml/minutt anbefales ikke. Brukes med forsiktighet ved samtidig behandling som påvirker hemostasen, f.eks. NSAIDs, acetylsalisylsyre, blodplateaggregasjonshemmere eller andre antitrombotiske midler. Bruk av andre antitrombotiske midler er kontraindisert for indikasjoner med 15 mg og 20 mg. Passende profylaktisk behandling kan vurderes til pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom. Rutinemessig overvåking av koagulasjonsparametre og eksponering kreves ikke, men dersom klinisk indisert (f.eks. til hjelp ved kliniske avgjørelser ved overdosering og hastekirurgi) kan rivaroksabannivå måles vha. kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester. Bør ikke brukes ved sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Ved bivirkninger som synkope og svimmelhet bør pasienten ikke kjøre bil eller bruke maskiner. *Spesielt for forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:* Ved økt blødningsrisiko må pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart, f.eks. ved regelmessig klinisk undersøkelse, nøye observasjon av operasjonssår med ev. drenasje, og regelmessig hemoglobinmåling. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå/blodtrykk må undersøkes for å lokalisere blødning. Må brukes med forsiktighet ved økt blødningsrisiko, f.eks. ved kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser, ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon, aktiv ulcerøs gastrointestinal sykdom, nylig gastrointestinal ulcussykdom, vaskulær retinopati, nylig intrakraniell eller intracerebral blødning, intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, og bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene. Må brukes med forsiktighet ved moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) når pasienten samtidig får andre legemidler som gir økning i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban. Effekt og sikkerhet ved bruk til pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi er ikke undersøkt og rivaroksaban anbefales ikke. Risiko for utvikling av epidurall eller spinalt hematom, som kan føre til langvarig eller permanent lammelse, når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes. Risikoen kan øke ved postoperativ bruk av permanente epiduralkatetre, samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen eller ved traumatisk eller ved gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienten må overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i ben, tarm- eller blæredysfunksjon). Rask diagnostisering og behandling er nødvendig dersom nevrologisk utfall oppdages. Før nevroaksial intervensjon må lege vurdere nytte/risiko hos antikoagulerte pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Epiduralkateter må ikke fjernes før det er gått 18 timer etter siste rivaroksabandose. Neste rivaroksabandose må ikke gis før 6 timer etter at kateteret er fjernet. Ved traumatisk punksjon må rivaroksabanadministrering utsettes i 24 timer. *Spesielt for forebygging av slag og systemisk emboli, behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE:* Klinisk overvåking i tråd med praksis for antikoagulasjon er anbefalt gjennom hele behandlingsperioden. Pasienten skal observeres nøye for tegn på blødning. Brukes med forsiktighet ved økt blødningsrisiko. Pasienten må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart. Administrering skal avbrytes ved alvorlig blødning. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå eller blodtrykk må undersøkes for å lokalisere blødning. Anbefales ikke ved økt blødningsrisiko ved kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser, ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon, aktiv ulcerøs gastrointestinal sykdom, vaskulær retinopati og bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene. Blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger) og anemi er sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammenlignet med VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan hemoglobin-/hematokrittester være nyttig for å oppdage skjulte blødninger, der dette er hensiktsmessig. Bør brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. klaritromycin, telitromycin). Sikkerhet og effekt av rivaroksaban er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Anbefales derfor ikke til disse pasientene. Anbefales ikke som alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander. Ved behov for invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, bør behandling avbrytes minst 24 timer før inngrepet, dersom dette er mulig, basert på en klinisk vurdering. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet. Behandling bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom klinisk situasjon tillater dette, og tilstrekkelig hemostase er etablert. **Interaksjoner:** Rivaroksaban hverken hemmer eller induserer viktige isoenzymer, som CYP 3A4. Sterke CYP 3A4- og P-gp-hemmere, f.eks. azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol, eller hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir), kan øke AUC, C_{max} og farmakodynamiske effekter av rivaroksaban, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Samtidig behandling anbefales ikke. Sterke hemmere av bare én av eliminasjonsveiene, enten CYP 3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin, erytromycin og flukonazol gir økt AUC og C_{max}, men økningene anses ikke som klinisk relevant. Samtidig administrering med dronedaron bør unngås pga. begrensede data. Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose), er det observert additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten, uten tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirker ikke rivaroksabans farmakokinetikk. Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling med andre antikoagulantia, pga. økt blødningsrisiko. Bruk av andre antitrombotiske midler er kontraindisert for indikasjoner med 15 mg og 20 mg. Ved overgang fra warfarin (INR 2,0–3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0–3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt, mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive. Ved behov for å teste farmakodynamiske effekter av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På 4. dag etter siste warfarindose, viste alle testene (inkl. PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten av rivaroksaban. Ved behov for å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved $C_{«trough»}$ for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet. Ingen farmakokinetisk interaksjon er sett mellom warfarin og rivaroksaban. Samtidig bruk av rivaroksaban og sterke CYP 3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt), kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban og forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk. Koagulasjonsparametre (f.eks. PT, aPTT, HepTest) påvirkes som forventet iht. rivaroksabans virkningsmekanisme. **Graviditet/Amming:** Kontraindisert ved graviditet og amming. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling. Effekter på fertilitet hos hann- og hunnrotte er ikke sett. *Overgang i morsmelk:* Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Det må vurderes hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avstå fra behandling. **Bivirkninger:** Kan forbindes med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra vev/organer, noe som kan føre til posthemoragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkl. dødelig utgang) varierer ut fra lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien. Blødningsrisiko kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. ved ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen. Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. Symptomer på hjerteiskemi som brystsmerter eller angina pectoris kan oppstå som en konsekvens av anemi. Komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, kan oppstå. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient. ***Forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:*** Uønskede hendelser hos totalt ca. 73 % av pasientene som ble eksponert for minst 1 rivaroksabandose. Ca. 24 % fikk bivirkninger vurdert til å være forbundet med behandlingen. *Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10):* Blod/lymfe: Anemi (inkl. respektive laboratorieparametre). Gastrointestinale: Blødning i gastrointestinaltractus (inkl. gingival og rektal blødning), gastrointestinale/abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon[1], diaré, oppkast[1]. Hjerte/kar: Takykardi, hypotensjon, hematom. Hud: Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose. Luftveier: Epistaksis. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i ekstremiteter[1]. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine, synkope. Nyre/urinveier: Blødninger i urogenitaltractus (inkl. hematuri og menoragi). Undersøkelser: Forhøyede transaminaser. Øye: Øyeblødninger (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Feber[1], perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni), blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon[1]. *Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100):* Blod/lymfe: Trombocytose (inkl. økt blodplatetall)[1]. Gastrointestinale: Munntørrhet. Hud: Urticaria, kutan og subkutan blødning. Immunsystemet: Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt. Lever/galle: Unormal leverfunksjon. Luftveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nevrologiske: Cerebral og intrakraniell blødning. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet s-kreatinin og s-urea). Undersøkelser: Forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet[1], forhøyet LDH[1], forhøyet lipase[1], forhøyet amylase[1], forhøyet GGT[1]. Øvrige: Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse), lokalt ødem[1]. *Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000):* Lever/galle: Gulsott. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Undersøkelser: Forhøyet konjugert bilirubin (med eller uten samtidig forhøyet ALAT). *Ukjent frekvens:* Hjerte/kar: Pseudoaneurisme etter perkutan intervensjon. Muskel-skjelettsystemet: Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning. Nyre/urinveier: Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon. ***Forebygging av slag og systemisk emboli, behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE:*** Uønskede hendelser hos totalt ca. 67 % av pasientene som ble eksponert for minst 1 rivaroksabandose. Ca. 22 % fikk bivirkninger vurdert til å være forbundet med behandlingen. *Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10):* Blod/lymfe: Anemi (inkl. respektive laboratorieparametre). Gastrointestinale: Gingivalblødning, blødning i gastrointestinaltractus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale/abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon[1], diaré, oppkast[1]. Hjerte/kar: Hypotensjon, hematom. Hud: Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan/subkutan blødning. Luftveier: Epistaksis, hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i ekstremiteter[1]. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine. Nyre/urinveier: Blødninger i urogenitaltractus (inkl. hematuri og menoragi)[2], nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin, forhøyet urea)[1]. Undersøkelser: Forhøyede transaminaser. Øye: Øyeblødninger (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Feber[1], perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni), blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon[1]. *Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100):* Blod/lymfe: Trombocytose (inkl. økt blodplatetall)[1]. Gastrointestinale: Munntørrhet. Hjerte/kar: Takykardi. Hud: Urticaria. Immunsystemet: Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt. Lever/galle: Unormal leverfunksjon. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nevrologiske: Cerebral og intrakraniell blødning, synkope. Undersøkelser: Forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet[1], forhøyet LDH[1], forhøyet lipase[1], forhøyet amylase[1], forhøyet GGT[1]. Øvrige: Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse). *Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000):* Lever/galle: Gulsott. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Undersøkelser: Forhøyet konjugert bilirubin (med eller uten samtidig forhøyet ALAT). Øvrige: Lokalt ødem[1], vaskulær pseudoaneurisme (sett som mindre vanlig ved forebygging av kardiovaskulær død og myokardinfarkt etter perkutan intervensjon). *Ukjent frekvens:* Muskel-skjelettsystemet: Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning. Nyre/urinveier: Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon. 1. Observert ved forebygging av VTE hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. 2. Svært vanlig hos kvinner < 55 år ved behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Sjeldne tilfeller av overdoser > 600 mg uten blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger er rapportert. Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksponering ved supraterapeutiske doser på ≥ 50 mg. *Behandling:* Intet spesifikt antidot. Medisinsk kull kan vurderes. Ved blødning kan doseutsettelse eller seponering vurderes. Rivaroksaban er antagelig ikke dialyserbart pga. høy grad av plasmaproteinbinding. Egnet symptomatisk behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater. Dersom blødningen ikke kan kontrolleres med nevnte tiltak bør administrering av en spesifikk reverserende prokoagulant vurderes, f.eks. protrombinkomplekskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkomplekskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Anbefalingen baseres på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres, avhengig av forbedringer i blødningsstatus. Ingen erfaring med antifibrinolytiske midler eller hemostatika foreligger. **Pakninger og priser:** ***10 mg:*** 10 stk.[1] (blister) kr. 251,80. 30 stk.[1] (blister) kr. 698,00. 100 stk.[1] (endose) kr. 2 138,20. ***15 mg:*** 28 stk.[2] (blister) kr. 645,40. 42 stk.[2] (blister) kr. 936,40. 98 stk.[2] (blister) kr. 2 138,20. 100 × 1 stk.[2] (endose) kr. 2 181,10. ***20 mg:*** 28 stk.[2] (blister) kr. 645,40. 98 stk.[2] (blister) kr. 2 138,20. 100 × 1 stk.[2] (endose) kr. 2 181,10. **Refusjon:** 1. Se B01A X06_1 side e i Refusjonslisten. 2. Se B01A X06_2 side e i Refusjonslisten. **Sist endret:** 15.02.2013

L.NO.01.2013.0594 Januar 2013

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

First in ORAL, Direct Factor Xa Inhibition
Xarelto®
rivaroksaban

Xarelto® (rivaroksaban) – en tablett daglig[1]

Nå kan du forskrive Xarelto® på blåresept til dine atrieflimmerpasienter![2]

Nyhet

Refusjonsberettiget bruk
Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall.

Refusjonskoder					
ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
K78	Atrieflimmer/flutter	–	I48	Atrieflimmer og flutter	–

Vilkår: Ingen spesielle vilkår.

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

Referanser: 1. Preparatomtale Xarelto.
2. Refusjonsvedtak Xarelto (rivaroksaban), Statens Legemiddelverk 2012

First in ORAL, Direct Factor Xa Inhibition

Xarelto®
rivaroksaban

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

L.NO.01.2013.0594 Januar 2013

Bilbo & Co

Kan fisk og omega-3-fettsyrer redusere størrelsen på et hjerteinfarkt?

Fisk, fiskeoljer og omega-3-fettsyrer kan ha gunstige effekter på hjertedød, plutselig død, sykelighet og total dødelighet. Kan slikt inntak begrense infarktstørrelsen? Flere dyreeksperimentelle studier og et par kliniske observasjonsstudier kan tyde på det, og mulige mekanismer diskuteres. Bør dette også inngå ved behandlingen av akutt koronarsykdom?

Knud Landmark, professor em., Institutt for klinisk medisin/Farmakologisk institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Knud Landmark

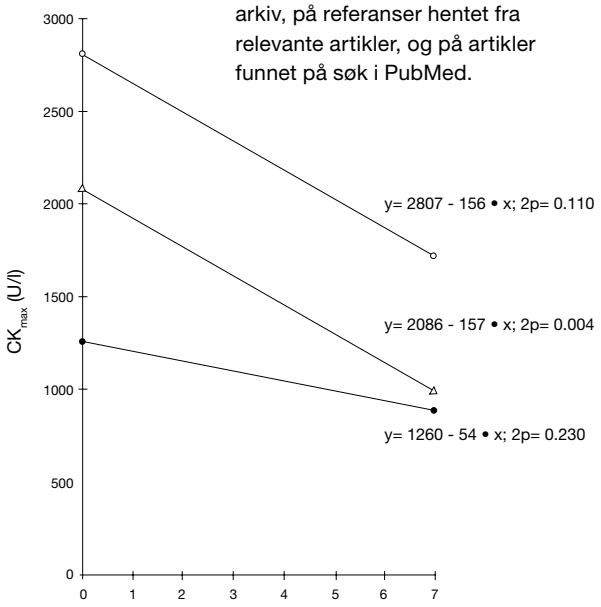
Innledning

Flere observasjonsstudier, placebo-kontrollerte undersøkelser og meta-analyser har indikert/dokumentert at inntak av omega-3-fettsyrer (eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA)) i form av både fet fisk og tilskudd har gunstige effekter på hjertedød, plutselig død, sykelighet og total dødelighet hos pasienter med koronarsykdom (1-11).

Fisk/fiskeoljer/omega-3-fettsyrer har en rekke gunstige hemodynamiske og biokjemiske egenskaper (12). Kan en bedret kardiovaskulær prognose ved inntak av disse fettsyrene også skyldes infarktbegrensende effekter? Dette spørsmålet vil bli nærmere belyst/omtalt i artikkelen.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på et skjønnsmessig utvalg av litteratur fra eget arkiv, på referanser hentet fra relevante artikler, og på artikler funnet på søk i PubMed.



Figur 1. Inverst forhold mellom antall fiskemåltider/uke og CK_{max} (U/l) hos alle pasientene (Δ-Δ), hos pasienter behandlet med (o-o) og hos pasienter ikke behandlet med trombolyse (•-•) (referanse 15, gjengitt med tillatelse).

Dyreeksperimentelle studier

Flere dyreeksperimentelle studier har dokumentert at fiskeolje/omega-3-fettsyrer kan ha infarktbegrensede egenskaper.

Okklusjon av arteria circumflexus hos hunder forbehandlet med fiskeolje i 36 til 45 dager, medførte at 3 % av venstre ventrikkel ble infarsert mot 25 % i kontrollgruppen (13). Hyppigheten av ekstrasystoler etter 19 timer var henholdsvis 30 % og 80 %. I en annen hundemodell ble arteria circumflexus okkludert i 90 minutter etterfulgt av seks timers reperfusjon (14). Hunder forbehandlet med fiskeolje i seks uker fikk 13 % av myokardiet infarsert mot 29 % i kontrollgruppen (% av arealet "at risk") ($p<0,05$).

Også forsøk hos andre dyrearter (griser, kaniner, rotter) har vist at fiskeolje/omega-3 fettsyrer reduserte hjerteinfarktstørrelse og hyppigheten av arytmier.

Humane studier

Kan fiskeoljer ha samme beskyttende effekt på utviklingen av et akutt hjerteinfarkt hos mennesker? Det foreligger et par kliniske observasjonsstudier som indikerer at inntak av fisk/fiskeolje/omega-3-fettsyrer kan redusere størrelsen på et akutt hjerteinfarkt (15,16).

I en studie som omfattet 745 pasienter innlagt med et akutt hjerteinfarkt, var det et inverst forhold mellom antall fiskemåltider/uke og infarktstørrelse målt med maksimale kreatinkinase (CK_{max}) - og laktatdehydrogenase (LD_{max}) - verdier (fig. 1) (15). (Normale referanseverdier for CK for kvinner og menn var på henholdsvis 30-200 U/l og 40-250 U/l, for LD var verdiene for kvinner og menn på 150-450 U/l, men hos eldre over 60 år ble verdier under 540 U/l betraktet som normale). CK_{max} og LD_{max} var høyere hos pasienter med Q-bølge infarkter enn hos dem med ikke-Q-bølge infarkter (henholdsvis 1442 U/l mot 698 U/l og 1130 U/l mot 742 U/l). Gjennomsnittlig antall fiskemåltider var 1,6/uke hvilket ble beregnet å svare til ca. 400 g fisk/uke. Justert odds ratio (OR) for å utvikle et Q-bølge infarkt hos individer som inntok > ett fiskemåltid/uke var 0,59, 95 % KI 0,38-0,92, 2p = 0,022, dvs. risikoen for å utvikle et transmuralt infarkt ble redusert med 41 %. Det ble justert for alder, kjønn, tidligere koronarsykdom, hypertensjon og tidligere bruk av acetylsalicylsyre, -blokkere, kalsium-blokkere, angiotensin-konverterende enzymhemmere, diuretika og langtidsvirkende diuretika. Ingen av pasientene brukte et kolesterolsenkende medikament ved innleggelsen.

I det samme materialet ble forholdet mellom inntak av fiskeolje (tran, omega-3 kapsler) i minst fire uker før infarktdebut og infarktstørrelse undersøkt (16). Trombolytisk behandling øker utvaskningen av hjerteenzymer (16,17), og bare enzymverdier hos pasienter uten slik behandling vil bli referert til. Inntak av fiskeolje reduserte statistisk signifikant CK_{max} - og LD_{max} - verdier (tabell 1). Fiskeolje økte hyppigheten av små infarkter (CK_{max}<488 U/l, LD_{max}<613 U/l, 25 % kvartilen), justert OR for små infarkter var 1,82 (2p = 0,018) målt med CK_{max} og 1,66 (2p = 0,048) målt med LD_{max}. Det vil si at hyppigheten av små infarkter økte med henholdsvis 82 % og 66 %. I tillegg ble det gjort funn som indikerte at inntak av fiskeolje kunne forsterke effekten av trombolytisk behandling. I dyreforsøk er funnet at tre ukers foring med fiskeolje (EPA og DHA) forsterket effekten av slik behandling (18).

Mulige mekanismer

Flere mulige mekanismer kan være involvert i en infarktreduserende effekt av inntak av fisk/fiskeoljer/omega-3-fettsyrer. Enkelte studier har vist at fiskeoljer kan redusere blodplateaktiviteten (19-21), og at den antitrombotiske effekten muligens var relatert til redusert frigjøring av tromboksan A_2 og til økte nivåer av det vasodilatatoriske og antiaggregatoriske prostacyclin (13, 14, 18, 22). I en dyremodell (rotter) syntes reduksjonen i infarktstørrelse å være korrelert til forandringer i plateaktiviteten og til nivået av EPA og DHA i platene.

Økt plakkstabilitet i arteria carotis er påvist hos pasienter etter inntak av omega-3-fettsyrer, hvilket ble antatt å kunne forklare reduksjoner i fatale og ikke-fatale kardiovaskulære hendelser (23). Hos pasienter som hadde gjennomgått et akutt hjerteinfarkt, var konsentrasjonen av EPA i blodplatene lavere hos høyrisikopasienter (24).

Fiskeolje har en gunstig effekt på endotelfunksjonen. Acetylkolinstimulert relaksasjon av små arterier fra hyperkolesterolemiske pasienter ble signifikant bedret etter tre måneders inntak av 3 gram/dag av EPE+DHA (25). Dette var sannsynligvis relatert til økt produksjon av det vasodilatatoriske nitrogen monoksyd (26). Inntak av fisk, fiskeoljer og omega-3-fettsyrer har triglyseridreduserende og en moderat blodtrykkssenkende effekt, og i tillegg har de har gunstige hemodynamiske effekter hos pasienter med hjertesvikt (12).

I patogenesen for koronarsykdom spiller systemisk inflammasjon en rolle (27). I en større studie fant man at hos individer som spiste >300 g fisk/uke, var det en statistisk signifikant reduksjon av flere inflammasjonsmarkører (C-reaktivt protein (-33 %), interleukin-6 (-33 %), tumor nekrose faktor-α (-21 %), serum amyloid (-28 %) og hvite blodlegemer (-4 %)) (28). Statistisk signifikante reduksjoner ble også funnet hos individer som inntok mindre kvanta av fisk (150 til 300 g/uke).

Diskusjon

Eksperimentelle dyrestudier og et par humane observasjonsstudier har dokumentert/indikert at inntak av fisk/fiskeoljer/omega-3-fettsyrer kan redusere størrelsen på et akutt hjerteinfarkt.

Infarktstørrelsen hos pasientene ble funnet ved måling av CK_{max}- og LD_{max}-verdier. Dette måler etter all sannsynlighet riktig infarktstørrelse i det det er påvist korrelasjon mellom CK_{max}/LD_{max} og infarktstørrelse (29-31). I en nyere studie ble det, målt ved magnetisk resonans, funnet en statistisk signifikant korrelasjon mellom troponin I og infarktstørrelse (32). Store infarkter har en ugunstig effekt på venstre ventrikkels funksjon (33), og prognosen er dårlig i det komplikasjoner og dødelighet er økt (34-37). Små infarkter og flere ikke-Q infarkter indikerer derfor bedret prognose hos pasienter som spiser fisk/inntar omega-3-fettsyrer.

Tabell 1. CK_{max} – og LD_{max} - verdier (U/l) hos pasienter behandlet med (FO+) og hos pasienter ikke behandlet med fiskolje (FO-).

	CK_{max}	LD_{max}
FO-	879 (U/l) (279 pasienter)	870 (U/l) (262 pasienter)
FO+	759 (U/l) (132 pasienter)*	768 U/l) (126 pasienter)**

* 2p (justert) = 0,007
** 2p (justert) = 0,005

I de to kliniske observasjonsstudiene ble det justert for en rekke variabler, men ukontrollerte, konfunderende faktorer kan likevel ha spilt en rolle.

Konklusjon

I tillegg til andre livsstilstiltak som røykekutt og moderat fysisk aktivitet, kan inntak av fisk og/eller fiskeolje og omega-3-fettsyrer vurderes i førstelinjebehandlingen for å forebygge koronardød og plutselig død. Ved optimal, moderne *postinfarktbehandling* synes det imidlertid å være lite å hente ved tilskudd av omega-3-fettsyrer ●

Referanser

1. deCaterina R. n-3 fatty acids in cardiovascular disease. N Engl J Med 2011; 364: 2439-50.
2. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999; 354: 447-55.
3. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. JAMA 1995; 274: 1363-7.
4. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. N Engl J Med 2002; 346: 1113-8.
5. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. JACC 2009; 54: 585-94.
6. Joensen AM, Overvad K, Dethlefsen C et al. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids in adipose tissue and the risk of acute coronary syndrome. Circulation 2011; 124: 1232-8.
7. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2002; 112: 298-304.
8. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S et al. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. BMJ 2009; 338: a2931.
9. Tavani A, Pelucchi C, Negri E et al. n-3 polyunsaturated fatty acids, fish, and nonfatal acute myocardial infarction. Circulation 2001; 104: 2269-72.
10. Mozaffarian D. Fish and n-3 fatty acids for the prevention of fatal coronary heart disease and sudden cardiac death. Am J Clin Nutr 2008; 87(suppl): 191S-6S.
11. Hu FB, Bronner L, Willett WC et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. JAMA 2002; 287: 1815-21.
12. Mozaffarian D, Wu JHY. Omega-3 faty acids and cardiovascular disease. Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. JACC 2011; 58: 2047-67.
13. Culp RR, Lands WEM, Lucchesi BR et al. The effect of dietary supplementation of fish oil on experimental myocardial infarction. Prostaglandins 1980; 20: 1021-31.
14. Oskarsson HJ, Godwin J, Gunnar RM et al. Dietary fish oil supplementation reduces myocardial infarct size in a canine model of ischemia and repefusion. JACC 1993; 21: 1280-5.
15. Landmark K, Abdelnoor M, Kilhovd B et al. Eating fish may reduce infarct size and the occurrence of Q-wave infarcts. Europ J Clin Nutr 1998; 52: 40-4.
16. Landmark K, Abdelnoor M, Urdal P et al. Use of fish oils appears to reduce infarct size as estimated from peak creatine kinase and lactate dehydrogenase activities. Cardiology 1998; 89: 94-102.
17. Blanke H, Hardenberg D von, Cohen M et al. Patterns of creatine kinase release during acute myocardial infarction after nonsurgical reperfusion: Comparison with conventional treatment and correlation with infarct size. JACC 1984; 3: 675-80.
18. Braden GA, Knapp HR, Fitzgerald DJ et al. Dietary fish oil accelerates the response to coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator. Evidence for a modest platelet inhibitory effect in vivo. Circulation 1990; 82: 178-87.
19. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? Lancet 1978; ii: 117-9.
20. Knapp HR, Reilly JAG, Alessandrini P et al. In vivo indexes of platelet and vascular function during fish-oil administration in patients with atherosclerosis. N Eng J Med 1986; 314: 937-42.
21. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. N Engl J Med 1988; 318: 549-57.
22. Schacky C von, Fisher S, Weber PC. Long-term effects of dietary marine n-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. J Clin Invest 1985; 76: 1626-31.
23. Thies F, Garry JMC, Yacoob P et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques; a randomised controlled study. Lancet 2003; 361: 477-85.
24. Aursnes I, Dørum H-P, Smith P et al. Low and high risk coronary patients discriminated by blood platelet fatty acid composition. Scand J Clin Lab Invest 1986; 46: 115-20.
25. Goode GK, Garcia S, Heagerty AM. Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients: a double-blind placebo-controlled study. Circulation 1997; 96: 2802-7.
26. Harris WS, Rambjør GS, Windsor SL et al. n-3 fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in humans. Am J Clin Nutr 1997; 65: 459-64.
27. Hansson GK, Robertson A-ML, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. Annu Rev Pathol Mech Dis 2006; 1: 292-329.
28. Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C et al. Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease. The ATTICA study. JACC 2005; 46: 120-4.
29. Bleifeld W, Mathey D, Hanrath P et al. Infarct size estimated from serial serum creatine phosphokinase in relation to left ventricular hemodynamics. Circulation 1977; 55: 303-11.
30. Grande P, Christiansen C, Alstrup K. Comparison of ASAT, CK, CK-MB, and LD for the estimation of acute myocardial infarct size in man. Clin Chim Acta 1983; 128: 329-35.
31. Hackel DB, Reimer KA, Ideker RE et al. and the MILIS Study Group. Comparison of enzymatic and anatomic estimates of myocardial infarct size in man. Circulation 1984; 70: 824-35.
32. Hallén J, Buser P, Schwitter J et al. Relation of cardiac troponin I measurements at 24 and 48 hours to magnetic resonance-determined infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2009; 104: 1472-7.
33. Hallén J, Jensen JK, Fagerland MW et al. Cardiac troponin I for the prediction of functional recovery and left ventricular remodelling following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. Heart 2010; 96: 1892-7.
34. Rollag A, Mangschau A, Jonsbu J et al. Letalitet etter akutt hjerteinfarkt En studie av ikke-invasive undersøkelsesmetoders prediktive verdi. Tidsskr Nor Lægeforn 1987; 107: 1012-4.
35. Herlitz J, Hjalmarson Å, Waldenström J et al. Correlation between enzymatic estimation of infarct size and early mortality rate. Br Heart J 1983; 50: 520-4.
36. Ravkilde J, Nissen H, Hørder M et al. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. Analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. JACC 1995; 25: 574-81
37. Skjæggestad Ø, Hansteen V, Sivertssen E. Acute myocardial infarction in a medical intensive care unit during a 3 years period. The correlation between prognosis and a grading of infarct size in 744 patients. J Oslo City Hosp 1981; 31: 147-51.

Flere referanser kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Kvinne med hyperthyreose, hematuri og positiv c-ANCA: Wegeners granulomatose?

Antinøytrofile cytoplasmatiske antistoffer (c-ANCA) rettet mot proteinase 3 forekommer hos omtrent 70 til 80 % av pasientene med generalisert Wegeners granulomatose (1), men positiv c-ANCA trenger ikke være ensbetydende med denne sykdommen. Vi presenterer sykehistorien til en ung kvinne med medikamentelt behandlet hyperthyreose som utviklet hematuri og positiv c-ANCA uten å ha klinikk forenlig med Wegeners granulomatose. Det var nødvendig med bred ekspertise for å løse de diagnostiske utfordringene. Hvorfor hadde pasienten hyperthyreose? hva var årsaken til at pasienten hadde hematuri? Og hvorfor var c-ANCA positiv?

Harald Langberg, seksjonsoverlege dr. med., Nyreavdelingen, Oslo Universitetssykehus, Ullevål
Magnus Trygve Røger, overlege dr. med., Patologisk-anatomisk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet
Ole Kristian H. Furulund, assisterende fylkeslege, Helseavdelingen, Fylkesmannen i Oslo og Akershus

Harald Langberg

Hyperthyreose og diffust struma

Pasienten var en 22-årig kvinne. Fastlegen hadde målt forhøyet fritt T4 på 47 pmol/l og ikke målbar thyroidea-stimulerende hormon (TSH) forenlig med hyperthyreose. Videre var thyroperoxidase antistoff (anti-TPO) forhøyet til 556 kIE/l (referanse-område under 35) medio april 2005. TSH-reseptor antistoff (TRAS) var ikke målt. Trombocytter, nyrefunksjon og katekolaminer i urin var normal. Pasienten ble henvist til videre vurdering ved Ullevål universitets-sykehus p.g.a. sin hyperthyreose.

Ved undersøkelse av endokrinkirurg hadde pasienten puls over 100 og et synlig, diffust moderat stort struma. Det ble startet opp behandling med karbimazol (Neo-Mercazole®) 5 mg x 2 kombinert med propranolol 10 mg x 2 i mai 2005. Pasienten ville ha litt tid til å vurdere om hun ønsket kirurgisk behandling, radioaktivt jod eller medikamentell behandling for sin hyperthyreose.

Ved kontroll i juni 2005 var fritt T4 fortsatt forhøyet til 28,8 pmol/l med ikke målbart TSH, og karbimazol ble økt til 10 mg x 2 da pasienten ikke ønsket kirurgisk behandling.

Multicystisk prosess høyre ovarium

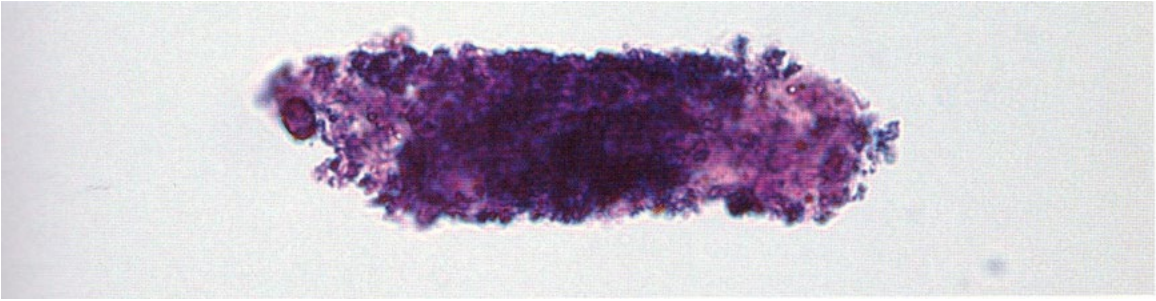
Senere i juni 2005 ble pasienten lagt inn på gynekologisk avdeling p.g.a. smerter i nedre del av abdomen på høyre side. Det ble funnet en torkvert, multicystisk prosess med utgangspunkt i høyre ovarium, som ble operativt fjernet medio juni 2005. Den cystiske prosessen viste et modent cystisk teratom med foci med struma ovarii, områder med mørkt tett brunlig vev positivt for thyroglobulin forenlig med thyroidea-vev. På bakgrunn av dette fremstod det som om thyrotoksikosen kom fra teratomet som hadde blitt fjernet. Blodprøver i mai 2005 viste fritt thyroksin på 12,1 pmol/l og TSH på 14,9 mIE/l, slik at behandlingen med karbimazol ble planlagt avslut-tet dersom videre blodprøver viste normalisering av thyroideaprøver.

Ved undersøkelse på Ullevål Universitetssykehus i april 2007, ble det funnet normal TSH og fritt T4, men forhøyet senkning på 73 mm. Hun ble henvist til videre utredning hos sin fastlege.

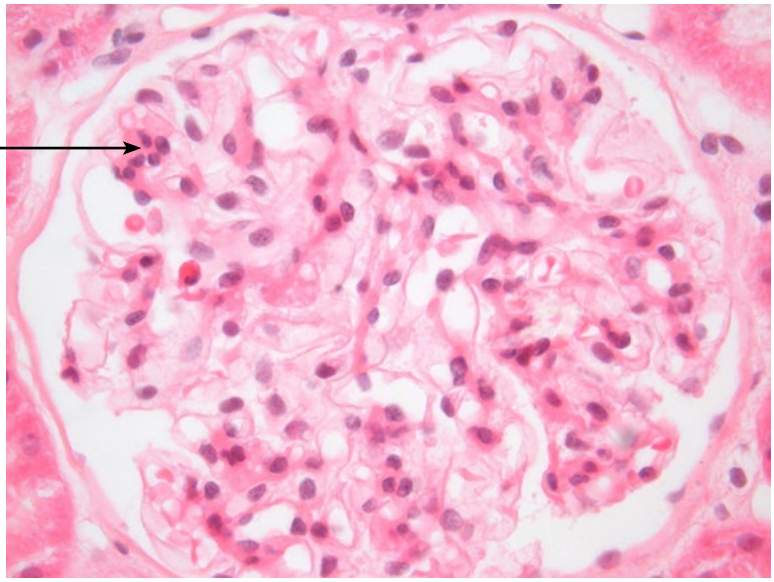
Forhøyet senkning, positiv c-ANCA og intermitterende makroskopisk hematuri

Den videre utredningen hos fast-lege, viste at pasienten hadde hematuri og forhøyet c-ANCA over 3 ganger øvre referanseområde.

Ved time på nyrepoliklinikken i slutten av august 2007 fortalte pasienten at etter operasjonen for teratom i høyre ovarium, hadde hun 5 til 6 ganger sett rødlig urin, hatt ubehag over blæren og dysuri. Hun hadde derfor fått behandling for mistenkt urinveisinfek-sjon flere ganger tidligere uten at det ble funnet bakterier ved urindyrkning.



Bilde 1. Modifisert Sternheimer-Malbin farget urinmikroskopi preparat med kornet sylinder som er delvis sterkt lillafar-get. Det antas at kornede sylindre består av degenerte cellerester slik at kornede sylindre kan ha forskjellig farge og struktur (10).



Bilde 2. Lysmikroskopisk bilde av ett av pasientens glomeruli. Mange mesangiale felt viser proliferasjon av celler og matrix; et vanlig funn ved IgA-nefritt. Pilen peker på et slikt område hvor man ser fem mesangiale celler mot normalt maksimum tre. H&E, x600.

Supplerende undersøkelser

Urinstix viste 2+ på røde blodlegemer og 1 + på hvite. Urinmikroskopi var ikke mulig fordi urinprøven ikke var merket med personnavn. Serologiske prøver viste positiv c-ANCA med anti-PR3 på 64 enheter. Øvrige immunologiske og serologiske prøver var negative (ANA, revmatoid faktor (RF), anti-GBM, anti-CCP) og elektroforese var normal. Hormonprøver viste at TSH var signifikant redusert mens fritt T4 var forhøyet til 45,3 pmol/l, thyroksin var på 197 nmol/l, fritt T3 på 23,7 pmol/l og trijodtyronin på 3,9 nmol/l med anti-TPO på 147 kIE/l (referanseområde under 35) og TRAS på 5,6 IE/l (referanseområde under 1,5).

Videre utredning og behandling

Det ble på ny startet med karbimazol i lys av pasientens hyperthyreose, og pasienten ble henvist videre til endokrinologisk avdeling på Aker Universitetssykehus. Thyroideascintigrafi viste hyperthyreose med ubetydelig og diffust forstørret glandula thyroidea uten at det ble påvist jod-akkumulerende vev i abdomen.

Kontroll i desember 2007 viste fortsatt positiv c-ANCA med anti-PR3 som hadde økt til 93 enheter. Urinstix var negativ; med unntak av spor av protein. Albumin-kreatinin ratio var 1,14 som var normalt. S-kreatinin var 63 umol/l og albumin 41 g/l med normale elektrolytter i april 2007. Urinmikroskopi viste noe plateepitel og en del leukocytter uten sylindere i urinen.

Serologiske prøver i forhold til AST, CMV og hepatitt A, B, C var negative mens kun IgG var positiv på Epstein-Barr virus; forenlig med tidligere gjennomgått infeksjon. Ingen oppvekst av bakterier eller mycobacterium tuberculosis i urin. CT-thorax, ultralyd nyrer og CT-urografi viste også normale forhold. Da det var uklart hvilken nyresykdom pasienten hadde og dermed hvilken behandling hun skulle ha, ble det ansett nødvendig med nyrebiopsi. Hun hadde normalt store nyrer slik at det forelå ingen kontraindikasjon mot nyrebiopsi.

Nyrebiopsi

Da pasienten møtte til nyrebiopsi i begynnelsen av januar 2008, var hun i god almenntilstand. Blodtrykket var 127/74 mmHg, og hun hadde puls på 88/min, var afebril og uten lymfeknutesvulst langs collum. Ingen ødemer i underekstremitetene. Urinstix viste mulig spor av protein, men var ellers normal. Urinmikroskopi viste en del krystaller og enkelte kornede (jfr. bilde 1) og hyaline sylindre.

Nyrebiopsi ble gjennomført uten komplikasjoner, og viste følgende (jfr. bilde 2).

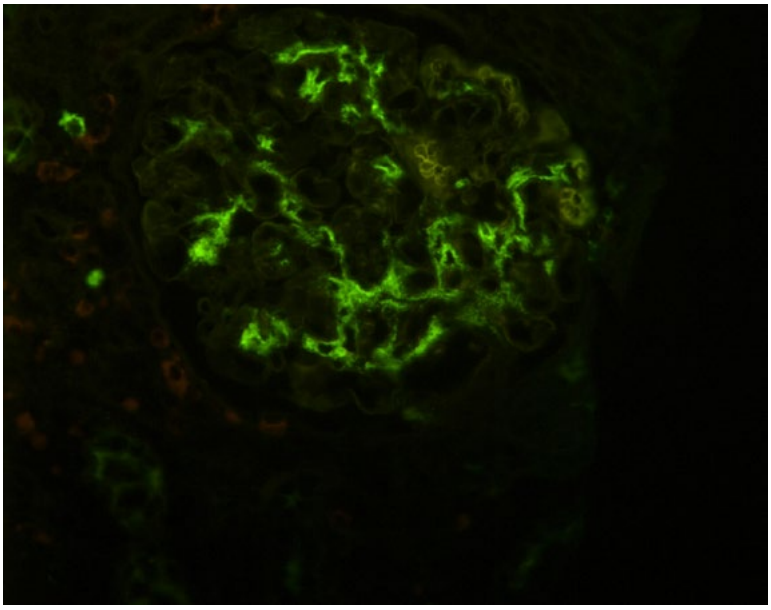
Foreløpig svar på nyrebiopsien var en diffus proliferativ glomerulonefritt som kunne passe med immunkompleksnefritt. Man avventet videre spesialundersøkelser.

Drøfting

Hva var årsaken til pasientens hyperthyreose ?

Pasienten hadde hyperthyreose til tross for at hun hadde fjernet sitt thyroxinproduserende teratom. Hva var nå årsaken til pasientens hyperthyreose?

Det finnes flere årsaker til hyperthyreose; herunder Grave´s sykdom og ulike former for autoimmune thyroiditter (2). Grave´s sykdom er den vanligste årsaken til hyperthyreose. Dette er en form for autoimmun thyroiditt, der thyroidea-stimulerende immunoglobulin (TSI)/thyroidea-reseptor-antistoff (TRAS) binder seg til og stimulerer thyroidea-stimulerende hormon (TSH)-reseptor på thyroidecellemembranen, som resulterer i eksessiv syntese og sekresjon av thyroideahormon (3). Tegn til ødem og inflammasjon i de ekstraokulære musklene og en økning i binde- og fettvev i orbita (Graves oftalmopati) hos en pasient som også har hyperthyroidisme og diffust forstørret struma, er tilstrekkelig til å bekrefte diagnosen Graves sykdom (4). Denne pasienten hadde imidlertid ikke tegn til Grave´s endokrinopati slik at det talte mot at pasienten hadde Grave´s sykdom. 50 % av pasientene med Grave´s sykdom, har imidlertid ikke klinisk, erkjennbar oftalmopati initialt (5). Videre



Bilde 3. Direkte immunfluorescens viser nedslag av IgA i mesangiale deler av glomerulus. FITC-konjugert anti-humant IgA, x400.
Foto: Erik Heyerdahl Strøm.

forkommer høy konsentrasjon av anti-TPO også hos omtrent 75 % av pasientene med Graves sykdom (4).

Pasienten hadde både forhøyet anti-TPO og forhøyet TRAS. Anti-TPO er gjerne forhøyet ved autoimmune thyroiditter, som kan gi opphav til hyperthyreose, men som også kan sees hos 3-10 % av friske og hos pasienter med Graves sykdom (6). TRAS vil være positiv hos 80 til 90 % av pasientene med Graves sykdom (7). Thyroideascintigrafien hadde ikke vist tegn til jod-akkumulerende vev i abdomen. Dette talte for at pasientens forhøyede thyroxin-nivå ikke var forårsaket av pro-duksjon fra rester av det tidligere thyoxinproduserende teratomet.

Konklusjon: Markert forhøyet TRAS kombinert med kraftig forhøyet anti-TPO og thyroideascintigrafien som viste diffust forstørret glandula thyroidea, talte derfor samlet for at pasienten hadde Graves sykdom. Pasienten ble på bakgrunn av dette behandlet med radioaktiv jod, og fortsatte med Neo-Mercazole p.g.a. vedvarende hyperthyreose, men med noe lavere doser enn tidligere.

Hva var årsaken til pasientens hematuri og positive c-ANCA ?

Glomerulonefritt kan defineres som en sykdom karakterisert av intra-glomerulær inflammasjon og cellulær proliferasjon assosiert med hematuri (8). Klinisk kan glomerulonefritter presentere seg på en av 5 måter (9):

1) asymptomatiske abnorme funn i urin slik som proteinuri i subnefrotisk område, og/eller mikroskopisk hematuri, uten nyresvikt, ødem eller hypertensjon.

2) nefrittisk syndrom med rask debut av hematuri og proteinuri, nyresvikt, salt og vannretensjon, som forårsaker hypertensjon

3) rask progressiv glomerulone-fritt der nyresvikt utvikles i løpet av dager til uker, i de fleste sam-menhenger ved en nefritisk debut, og som typisk assosieres med patologiske funn av uttalt halvmåne-danning i glomeruli ved nyrebiopsi

4) nefrotisk syndrom med proteinuri på mer enn 3,5 gram pr 1,73 kvm i løpet av 24 timer, hypoalbuminemi, hyperlipidemi og ødem

5) kronisk glomerulonefritt med persisterende proteinuri med eller uten hematuri og langsom progressiv svikt i nyrefunksjonen. Ved nyrebiopsi hadde pasienten fått påvist en **diffus proliferativ glomerulonefritt**.

På bakgrunn av det foreløpige svaret på nyrebiopsien, ble det i mars 2008 startet opp med Prednisolon 15 mg x 2 da pasienten bare veide 45 kg og på denne behandlingen falt c-ANCA fra 93 til 52.

Pasienten hadde hatt intermitterende makroskopisk og mikroskopisk hematuri. Ved urinmikroskopi var det imidlertid kun funnet noen hyaline og kornede sylindre, og dette er ikke-spesifikke funn ved urinmikroskopi: Hyaline sylindre kan også sees hos pasienter uten nyresykdom, men da i et lite antall samt hos pasienter med akutt og kronisk nyresykdom. Kornede sylindre kan en se både ved akutt (for eksempel rhabdomyolyse) og kronisk nyresykdom (for eksempel kronisk glomerulonefritt) (10). Man hadde dessuten ikke sett dysmorfe erytrocytter eller erytrocyttsylindre ved urinmikroskopiene, som gjerne karakteriserer hematuri fra glomeruli (8). Erytrocyttsylindre regnes som særlig typisk for akutt glomerulonefritt, men kan også sees ved kronisk glomerulonefritt og ved andre akutte og kroniske nyresykdommer med høy sykdomsaktivitet (10).

Pasienten hadde altså intermitterende mikro- og makroskopisk hematuri, men hadde normal s-kreatinin, normoal-buminuri, ingen erytrocyttsylindre/ dysmorfe erytrocytter i urinen eller halvmåner i nyrebiopsi. Det så derfor ut som pasienten tilhørte gruppen med pasienter med glomerulonefritt som bare hadde unormale funn i urinen. Samtidig var c-ANCA positiv i flere prøver. Antinøytrofile cytoplas-matiske antistoffer (c-ANCA) rettet mot proteinase 3 forekommer hos omtrent 70 til 80 % av pasientene med generalisert Wegners granulo-matose (1), men denne pasienten hadde ikke luftveissymptomer for tiden, selv om hun hadde hatt residi-verende luftveisinfeksjoner som barn hvorav noen hadde vært alvorlige. Dette passet ikke helt med diagno-sen Wegners granulomatose, som er en småkar vaskulitt som er karakteri-sert ved granulomatøs inflammasjon i luftveiene og nekrotiserende vaskulitt som affiserer små til mellomstore kar (for eksempel kapillærer, venuler, arterioler og arterier) og der nekro-

tiserende glomerulonefritt er vanlig (11). Øvre luftveissykdom inntreffer hos mer enn 90 % av pasientene og inkluderer symptomer som sinusitt, nasale skorper, blødning, obstruksjon og kollaps av nesebroen, serøs otitis media med konduktiv døvhet og tracheal stenose. Lungesykdom er vanlig med hoste, haemoptyse og dyspnoe og kan progrediere til livstruende lungeblødning. Nyrene er affisert i opptil 80 % av pasientene; blod, protein og sylindre er til stede i urinen. Hvis tilstanden ikke behandles, kan nyrefunksjonen gå tapt, ofte i løpet av dager (12).

At pasienten ikke hadde mer uttalte luftveissymptomer og ikke hadde nekrotiserende glomerulonefritt med halvmåner, talte således imot at pasienten hadde Wegners granulomatose.

Endelig histopatologisk diagnose

Resultat av endelig histopatologisk undersøkelse kom rundt midten av februar 2008. Fra den fremgikk det at immunfluorescens-undersøkelsen var positiv for IgA (jf bilde 3) og sparsom kornet positiv for IgG og IgM. C1q, C3, kappa, lambda og fibrin var negative. Ved elektron-mikroskopi så man glomeruli med elektrontette immunkompleksnedslag lokalisert både i mesangiet og spredt subendotelialt. Det var normalt endotel og fokal fotprosessfusjon. M.a.o. ble den endelig diagnosen **IgA-glomerulonefritt**, (Haas subklasse IV) (13, 14).

Primær IgA-glomerulonefritt er en immun-kompleks-mediert glomerulonefritt som immunohistologisk er karakterisert av tilstedeværelse av glomerulære IgA nedslag sammen med en rekke andre histopatologiske lesjoner. IgA-nefropati ble først beskrevet i 1968, og antas nå å være en av de vanligste formene for primær glomerulonefritt i verden. I tidlig stadium av sykdommen har mange pasienter ingen åpenbare symptomer, men persisterende eller intermitterende mikroskopisk hematuri og proteinuri kan ha vært oppdaget gjennom flere år. Episoder med makroskopisk hematuri samtidig som pasienten har infeksjon i øvre luftveier, kan også være et debutsymptom hos pasienter under 40 års alder. Man må også være oppmerksom på at sykdommer som antinøytrofil cytoplasmatisk antistoff-assosiert vaskulitt, diabetes nefropati, membranøs nefropati og Wegners granulomatose kan forekomme samtidig med IgA nefropati (15).

Konklusjon: Utfra klinikk og biopsifunn, fremstod det ikke som sannsynlig at denne pasienten hadde Wegners granulomatose, og at årsaken til hennes hematuri var at hun hadde IgA-nefropati.

Pasientens predisolonbehandling ble gradvis nedtrappet og seponert i april 2008. Thyroideaprøvene normaliserte seg og Karbimazol ble seponert. Pasienten forble ANCA-positiv, men med ny analysemetode for PR3, var denne negativ (men positiv med den gamle metoden).

Hvorfor positiv c-ANCA?

Fra Rikshospitalet ble det opplyst i april 2008 at behandling med Karbimazol kan gi positiv ANCA. Ved litteraturgjennomgang, ble det funnet at Grave´s sykdom kan indusere ANCA positiv medium vaskulitt (16, 17). Likeså kan thyroideasykdom i seg selv gi ANCA positiv vaskulitt (18). D´Cruz et al. publiserte i 1995 (19) 2 tilfeller av ANCA positiv vaskulitt med glomerulonefritt etter behandling av thyrotoksikose med propylthiouracil og Karbimazol der sistnevnte er virkestoffet i Neo-Mercazole. Nyrebiopsier viste i begge tilfellene halvmåner i glomeruli. Bedring kom etter immunhemmende behandling og seponering av antithyroidea medikamentene. I en artikkel i Lancet i 2006 av Bosch et al. (1) fremgår det at selv om bruk av medikamenter som Karbimazol har vært involvert i utvikling av ANCA-assosierte vaskulitter, er de ikke så alvorlige som de primære formene av sykdommene og at seponering av medikamentet generelt sett har ført til redusert ANCA-titre og resolusjon av sykdommen. Videre fremgår det at ANCA med eller uten vaskulitt forbundet med bruk av medikamenter mot forhøyet stoffskifte, gjerne vedvarer flere år etter behandling med medikamentene (1). En assosiasjon med Karbimazol, positiv ANCA og IgA glomerulonefritt, er så vidt vi kan se ikke tidligere beskrevet.

Konklusjon: Pasientens positive c-ANCA hadde sammenheng med hennes behandling med Karbimazol, og denne kasustikken demonstrerer det viktige i at når svar på prøver ikke samsvarer med pasientens klinikk, er det viktig å utrede pasienten videre før man konkluderer m.h.t. diagnose og igangsetter behandling.

Forfatterne ønsker å takke Cappelen Damm Høyskoleforlaget og bioingeniør Bente Urdal Vinje ved Sørlandet Sykehus Kristiansand for lån av urinmikroskopibildet av kornet sylinder og overlege Erik Heyerdahl Strøm ved patologisk avdeling på Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet for lån av immunfluorescens bildet av IgA-nefritt.

Pasienten har samtykket i den aktuelle kasuistikkpresentasjonen ●

Litteratur

1. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmatic antibodies. Lancet 2006; 638: 404-418.
2. Cooper D. S. Hyperthyroidism. The Lancet 2003; 362: 459-468.
3. Pearce E. N. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. BMJ 2006; 332: 1369-1373.
4. Weetman A. P. Graves's disease. N Engl J Med 2000; 343: 1236-1248.
5. Ginsberg J. Diagnosis and management of Grave´s disease. CMAJ 2003; 168: 575-585.
6. Stakkestad J. A., Åsberg A. Brukerhåndbok i klinisk kjemi. Akademisk Fagforlag AS, 4. opplag 2000, Anti-tyreoperoxidase antistoff anti-TPO, side 80-81.
7. Aanderud S, Bjorø T. Thyroideasykdommer – årsaker, diagnostikk og behandling. Gyldendal Norsk Forlag AS, 2. utgave 2002, side 90.
8. Hricik D. E. et al. Glomerulonephritis. N Engl J Med, 1998; 339: 88- 889.
9. Chadban S. J. et al. Glomerulonephritis. Lancet 2005; 365: 1797-1806
10. Bente Urdal Vinje. Urinmikroskopi – praktisk utførelse og bildeatlas. Cappelen Damm Høyskoleforlaget 2012. 1. Utgave, 1. Opplag. Side 84-96 og 115.
11. Jenette J. C. et al. Small-vessel vasculitis. N Engl J Med, 1997; 337: 1512-1523.
12. Savage C. O. S. et al. ABC of arterial and vascular disease. Vasculitis. BMJ 2000; 320: 1325-1328.
13. Haas M. Histological subclassiation of IgA-nephropathhy: A clinicopathologic study of 244 cases. Am J Kidn Dis 1997; 29: 829-842
14. Heptinstall´s Pathology of the Kidney, 6th edition, s. 433, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007.
15. Donadio J. V et al. IgA nephropathy. N Engl J Med 2002; 347: 738-748.
16. Dolmann K. M. et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmatic antibodies associated with propylthiouracil therapy. Lancet 1993; 342: 651-652.
17. Woywodt A et al. Vasculitis and antithyroid medication. Nephron Dial Transplant. 2007; 0: 1-1
18. Lionaki S. et al. Association of thyroid disease and its treatment with ANCA small vessel vasculitis: A case control study. Nephrol Dial Tranplant 2007; 22: 3508-3515.
19. D´Cruz D et al. Antineutrophil cytoplasmatic antibody positive crescent glomerulonephritis associated with antithyroid drug treatment. British Journal of Rheumatology 1995; 34: 1090-1091.

KLEXANE®
enoxaparin

C1 Klexane «sanofi-aventis»

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

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

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

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

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

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

Følgende dosejusteringer anbefales ved profylaktiske doser:

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

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

Sist endret: 15.02.2011

NO.ENO.12.02.02

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

SANOFI

KLEXANE®
enoxaparin[1]

EFFEKTIV
TROMBOSEPROFYLAKSE
OG BEHANDLING VED

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

SANOFI

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

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

NO.ENO.12.02.02

Supplerende opplysninger om Pradaxa

Indremedisinerens lesere har i de siste utgavene hatt glede av et friskt ordskifte mellom toneangivende norske eksperter om bruk av nye perorale koagulasjonshemmere (NOAKs) for tromboembolisk profylakse hos atrieflimmerpasienter (1-3).

Jonas Hallén, lege og Ph.D., Boehringer Ingelheim Norge

Jonas Hallén

Professorene John-Bjarne Hansen og Harald Arnesen reflekterer kritisk rundt de nye alternativene til warfarin og argumenterer for at introduksjonen av NOAKs bør skje langsomt (1,3). For å underbygge dette synspunktet problematiseres ved flere anledninger funn knyttet til isolerte datapunkter i RELY-studien løsrevet fra sin relevante kontekst. I legemiddelindustrien er vi vant til at det stilles krav fra så vel leger som myndigheter til at informasjonen vi formidler er helheltig og fyllestgjørende. Med denne standarden som utgangspunkt ønsker vi å presentere det vi mener er viktige supplerende opplysninger for en balansert fortolkning av de konkrete problemstillingene som reises av Hansen og Arnesen, uten at vi føler det er vår rolle å delta direkte i debatten.

- **Hjerteinfarkt:** Innlegget til Arnesen og Hansen nevner ubalansen i antall hjerteinfarkt i RELY mellom Pradaxa og warfarin (0.8 % versus 0.6 %, ikke-signifikant). Her mener vi det er høyst relevant å opplyse leserne om at det prespesifiserte sekundære endepunktet vaskulær mortalitet var signifikant redusert med Pradaxa (2.3 % versus 2.7 %, p=0.04) (4). Det var altså flere warfarinpasienter enn pasienter som fikk Pradaxa som døde av vaskulære årsaker (inkludert hjerteinfarkt). I tillegg var nettogevinsten med Pradaxa sammenlignet med warfarin også bevart i grupper med høy risiko for koronare hendelser, som pasienter med tidligere infarkt og pasienter med diabetes (5). I ACTIVE-W-studien som sammenlignet warfarin med dobbelt platehemming (acetylalisylsyre + clopidogrel) i en tilsvarende populasjon var ubalansen i hjerteinfarkt enda større enn i RELY (6). I ACTIVE-W var relativ risiko for hjerteinfarkt 58 % høyere for pasientene som fikk dobbelt platehemming uten at dette vakte uro i fagmiljøet eller endret anbefalingene om acetylsalisylsyre+clopidogrel som førstevalget for antitrombotisk sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt.

- **Meta-analysen om hjerteinfarkt:** Hansen og Arnesen nevner at meta-analysen av Uchino et al fant en økning i risiko for hjerteinfarkt med dabigatran sammenlignet med warfarin (7). Her mener vi det er viktig å opplyse leserne om at den samme meta-analysen fant at total mortaliteten var signifikant redusert med Pradaxa (7).

- **Blødninger og eldre:** Hansen og Arnesen skriver om en "foruroligende" ubalanse i risiko for alvorlig blødning mellom Pradaxa 150 mg og warfarin hos pasienter over 75 år. Her mener vi det er særdeles viktig å påpeke overfor forskrivende leger at nettopp disse funnene er bakgrunnen for at alle pasienter > 80 år skal ha redusert dose 110 mg, og at 110 mg også skal vurderes hos alle pasienter mellom 75 – 80 år. For pasienter under 80 år (som er den relevante pasientpopulasjonen jfr doseringsanbefalingene) reduserte Pradaxa 150 mg alvorlige blødninger statistisk signifikant med 19 % (8).

Boehringer Ingelheim deler Hansen og Arnesens ønske om at erfaringer fra bruk av NOAKs fra vanlig klinisk praksis blir systematisert og publisert. Som det helt riktig påpekes, er slike data meget viktig for å gi utdypende og komplementær informasjon til det som finnes i kliniske studier. I den forbindelse er det gledelig at det for Pradaxa sin del allerede finnes slike data. Langtidsoppfølgingen av pasienter randomisert til Pradaxa i RELY-studien ble presentert i november 2012 (9). Den viste at både risiko for blødning og hjerneinfarkt med Pradaxa forble på samme lave nivå også etter at RELY ble avsluttet (9). De første svenske erfaringene med Pradaxa i AURICULA-registeret har blitt presentert, og selv om det her dreier seg om et beskjedent antall pasienter, er det ingenting i disse foreløpige oppgjørelsene som indikerer noe annet enn at resultatene i RELY-studien replikeres også under svenske forhold (10). I skrivende stund tilsvarer den samlede kliniske erfaringen med Pradaxa globalt omkring 1.3 millioner pasientår (11). Boehringer Ingelheim initierte i 2012 også GLORIA-AF som er et register med mål om å inkludere mer enn 50 000 pasienter for å karakterisere effekt og sikkerhet av antikoagulasjonsbehandling til atrieflimmerpasienter i vanlig klinisk praksis.

Interessekonflikter:
Artikkelforfatteren er ansatt i medisinsk avdeling i Boehringer Ingelheim Norway KS ●

Referanser

1. Hansen JB. Dokumentasjon for klinisk anvendelse av nye antikoagulasjonsmidler ved atrieflimmer. Indremedisineren 2012; 3:28-31
2. Atar D, Halvorsen S, Sandset PM. Hva sier ESC Guidelines? Indremedisineren 2012;4:26-28
3. Hansen JB og Arnesen H. John Bjarne Hansen og Harald Arnesen svarer. Indremedisineren 2012;4:29-31
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361:1139-51.
5. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Trial. Circulation 2012; 125:669-76.
6. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367:1903-12.
7. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012; 172:397-402.
8. Pradaxa Product Monograph. Canada. Boehringer Ingelheim Canada Ltd. October 2010.
9. Connolly S, Wallenting L, Ezekowitz M, et al. Randomized Comparison of the Effects of Two Doses of Dabigatran Etexilate on Clinical Outcomes Over 4.3 Years: Results of the RELY-ABLE Double-blind Randomized Trial. Muntlig presentasjon 7. november 2012 på American Heart Association Scientific Sessions 2012 i Los Angeles, USA.
10. Svensson, P. Managing OAC prior to cardiac interventions. Muntlig presentasjon 26. September 2012 på 2nd International Congress on Bleeding Complications in Acute Coronary Syndromes, Atrial Fibrillation and Cardiac Surgery i Lund, Sverige.
11. Boehringer Ingelheim. Data on file.

Har du interesse for historie, særlig norsk indremedisinsk historie?

Norsk indremedisinsk forening feirer 100-års jubileum i 2015. Vi ønsker en jubileumkomité og et festskrift.

Dette håper vi kan være interessante oppgaver for historieinteresserte indremedisinere! Festskriftet bør hente stoff fra tidligere festskrift i 1965 og 1990, og så dekke årene 1990-2015. Her bør det være mye å skrive om! Vi ser for oss en gruppe på 2–4 personer, og foreningen vil selvsagt støtte arbeidet både med godtgjørelse og innspill til stoff. Hvis du er interessert, eller vet om en egnet kandidat, ring gjerne Hanne Thürmer, 901 51 761 eller send mail til hanne.thurmer@live.no

Vil du engasjere deg i norsk indremedisin?

Det er valg på nytt styre i Norsk Indremedisinsk forening (NIF) høsten 2013. Vi ønsker å rekruttere nye styremedlemmer, gjerne fra andre helseregioner enn Sør-Øst. Styret består av fem faste og to vararepresentanter + representant fra Høstmøtet og redaktøren i medlemsbladet Indremedisineren.

Som medlem i styret kan du være med å forme faget indremedisin i Norge. NIF er en del av FaMe, de fagmedisinske foreningene. Her er faget i sentrum, vi arbeider for kvalitet, utvikling, faglighet og kompetanseheving i den generelle indremedisinen. Utdanning av nye indremedisinere er viktig, og vi samarbeider tett med spesialitetskomiéen. I tillegg holder vi kontakt med europeiske og internasjonale søsterforeninger. Styremedlemmer som er interessert vil få internasjonale oppdrag. Styret møtes 3–4 ganger per år i tillegg til årsmøtet. I tillegg er det mulig å engasjere seg fra sak til sak, delta i legeforeningens prosjekter og arbeide for god utdanning, god etterutdanning, spesialitetsstruktur og ulike høringer. Hvis du er interessert, eller vet om en egnet kandidat, ring gjerne Hanne Thürmer, 901 51 761 eller send mail til hanne.thurmer@live.no

Reisebrev fra ESIM Winter School 2013 i Saas Fee

Jeg hadde i år gleden av å delta på indremedisinsk vinterskole i regi av European Federation of Internal Medicine (EFIM). Norsk indremedisinsk forening (NIF) sender årlig 1–2 unge indremedisinere både til vinterskole og sommerskole og alle utgifter med reise og opphold blir dekket. Det skapes en faglig og sosial arena som innbyr til utveksling av kunnskap og erfaring, og til å knytte nye vennskap.

Vikas Sarna, LIS i gastromedisin, Gastromedisinsk avdeling, OUS Ullevål

Vikas Sarna

Vakre omgivelser

Vinterskolen var også i år lokalisert til Saas-Fee, en koselig landsby i de sveitsiske alper. Det var fellestransport fra Zurich flyplass. Vi ble tildelt leiligheter og hadde felles måltider på Hotel Alalin, og undervisningen tok plass i en arkitektonisk vakker kongressbygning. Det var meget gode skiforhold de fleste dagene.

Dyktige og avslappede foredragsholdere

Undervisningslederne var fra Sveits, Italia, Spania, England, Nederland, Danmark og Norge (Knut Lundin). Inntrykket var at de var nøye utvalgte med tanke på pedagogiske kvalifikasjoner. I foredragene fikk vi presentert det store bildet om generelle temaer som "nyreaffeksjon ved systemsykdommer", "Genome meets iPhone" og tarmfloraens rolle ved sykdom og helse, men også dypdykk i kjent indremedisinsk stil i sjeldnere og eksotiske tilstander som Fabry's sykdom, lepra og non-uremisk kalsifylaksi.

Interaktiv undervisning

Det var hovedfokus på presentasjon av kasuistikker. Alle deltagerlandene hadde forberedt noe, og for mange var dette første presentasjon på engelsk til et internasjonalt publikum. Hver presentasjon ble etterfulgt av kritiske, men vennligsinnede kommentarer, spesielt fra den italienske og kypriotiske fløyen.

Det var også økter med "Workshops", som jeg synes var særlig nyttige. Vi ble delt i grupper for å diskutere kulturelle temaer som håndtering av medisinske feil og forskjeller i spesialistutdanning mellom forskjellige land i Europa. Tyrkia skilte seg ut fra andre land i Europa med en praksis hvor medisinske feil ble forsøkt lagt lokk på av frykt for kriminelle represalier fra pasientens familie.

Sosialt program

Vi hadde undervisningsfri 4–5 timer hver ettermiddag i tillegg til en heldagsekskursjon til Zermatt. For de som ikke valgte å bruke denne tida med utforski på beina, var det mulig å delta i en organisert tur med kabelbane til ishulen i Allalin-breen, aking og togtur opp Gornergrat i Zermatt med utsikt mot den kjente Matterhorntoppen.

Og så de håpefulle...

Vi var altså en gruppe på 37 leger fra 17 forskjellige land. Vi så hverandre størsteparten av døgnet i seks strake dager fra undervisningen startet på morgenen, til felles middagsservering på kvelden. Her diskuterte vi livene våre i hjemlandet over fondue og hvitvin og fikk utvidet vårt perspektiv på tilværelesen. For noen fortsatte festen også ut i de små timer. På avslutningsfesten ble det servert sangria etter portugisisk oppskrift.

Selv tilbakeholdne nord-europeere endte opp med å lære seg å danse Gangnam Style (personlig meddelse fra finsk kollega), og undertegnede fikk et lynkurs i spansk salsa.

Etter kurset har vi hatt en Facebook-gruppe og postet nostalgisk om tiden i Saas-Fee.

INDREMEDISIN

Det kom frem mange forskjeller i organisering mellom de forskjellige europeiske landene. Noen land har f.eks. onkologi som del av indremedisin og kardiologi som egen retning uten krav om generell indremedisin, og i andre land brukes generalistene nesten bare på primærmedisinsk nivå. Vi diskuterte den økende fragmenteringen av faget indremedisin og den manglende etterspørselen på generalister. Det var bekymring over at sterkt fokus på subspesialitet vil svekke den sentrale tankegangen innen indremedisin om helhetlig tenkning.

På ett punkt var vi alle enige: Vi er først og fremst indremedisinere!

European Winter School of Internal Medicine

Knut E. A. Lundin, overlege, dr. med. Seksjon for gastromedisin, Avdeling for Transplatasjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet, og Senter for Immunregulering, Universitet i Oslo

Årets norske deltager Vikas Sarna har laget et utmerket reisebrev etter ESIM 2013. Nytt av i år var at Norsk indremedisinsk forening stilte med "lærer", nemlig undertegnete. Da forespørselen kom gjennom NIF var det lett å takke ja, og dette ga virkelig mersmak!

Dette er altså tredje året vinterskolen arrangeres av European Federation of Internal Medicine (EFIM). Som de fleste vet har NIF vært aktive deltagere i EFIM de siste årene. Foreningen har jevnlig sendt unge indremedisinere til sommerskolen, som først ble arrangert i Spania, deretter Portugal, Storbritannia og sist i Tyrkia. Vinterskolen ble satt i gang som en utvidelse av dette tilbudet, og er blitt arrangert av professor Verna Briner.

Det er mange temaer en indremedisiner og gastroenterolog kan velge å snakke om på et slikt møte. Selve møtet er bygget opp rundt kasuistikker og workshops, men med flere foredrag også. Jeg valgte temaet "Human microbiome – implications for health and disease". Dette er jo et av de raskest utviklende områdene innen medisinen og kommer garantert til endre mye av vår forståelse av sykdomspanoramaet. Det forventes betydelig fokus på hvordan individer etablerer en sunn og helsefremmende normal flora. Manipulering av kanskje spesielt tarmflora kommer til å bli aktuelt innen en rekke sykdommer inkludert inflammatoriske sykdommer, metabolsk syndrom, arteriosklerose og overvekt, for å nevne noen.

For meg var det en stor opplevelse å delta på dette møtet. Deltagerne kom fra en rekke europeiske land – og ga et meget solid inntrykk! Kunnskapen blant unge, europeiske indremedisinere er stor og engasjementet er det ikke noe å si på. Veldig interessante diskusjoner også innen "faculty". Og en mulighet til å stå på ski i de utmerkete bakkene i Saas-Fee lar man jo heller ikke gå fra seg!

Knut Lundin

Vinterskolen ble i år arrangert for tredje gang i Saas-Fee, prof. Verena Briner vil arrangere dette også i 2014, men det er ønskelig at Norge arrangerer etter dette. Det er ikke uaktuelt, men avhenger blant annet av at det økonomiske kommer på plass. Budsjettet for helpensjon pr deltager inkludert konferanse og sosialt program er satt til ca 1000 euro, og det kan jo muligens bli vanskelig å klare her til lands. Det jobbes med saken, og innspill er absolutt velkomne (f.eks til k.e.a.lundin@medisin.uio.no)

Jubileumssymposium for professor Kristian F. Hanssen

Professor Kristian F. Hanssen fylte 70 år i desember, og dette ble markert med et jubileumssymposium 6. desember 2012 på Rikshospitalet - "Trends in Diabetes Research" - arrangert av Oslo Diabetes forskningssenter i samarbeid med Universitet i Oslo og Oslo universitetssykehus.

Kari Anne Sveen, stipendiat, Oslo Universitetssykehus.

Kari Anne Sveen

Det var et variert program med inviterte nasjonale og internasjonale foredragsholdere. Familie, venner, gode kolleger og samarbeidspartnere fra inn- og utland var tilstede for å feire han og hans innsats innenfor diabetesfeltet gjennom mange år. Det hele ble innledet av Professor Kåre Birkeland og Dekanus Frode Vartdal ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

I løpet av symposiet fikk man smakebiter fra flere av feltene Kristian F. Hanssen har vært engasjert i både klinisk og forskningsmessig i løpet av sin karriere - blant annet svangerskapsomsorg og diabetes senkomplikasjoner.

Flere av våre mest internasjonalt anerkjente diabetesforskere var spesielt invitert for anledningen. Professor Vincent Monnier fra Cleveland, USA ga et innblikk i Advanced Glycation Endproducts (AGE) som markører for diabetes senkomplikasjoner. Avansert glykering har vært og er en av de mest sentrale forskningsområdene for Hanssen gjennom hans forskerkarriere. Han har initiert oppsett av AGE analyser på Hormonlaboratoriet på Aker sykehus, og gjennom kliniske studier på Forskningssenteret økt forståelsen for blodsukkerets og glykeringens betydning for utviklingen av diabetes senkomplikasjoner.

Deretter fortalte Professor Andrew JM Boulton, Manchester, UK, President of the European Association for the Study of Diabetes, om status i forskningen og behandlingen av den diabetiske fot, hvor han slo et slag for at årlig, enkel screening kan gjøre en stor forskjell for å forebygge diabetiske fotsår. De skandinaviske landene var også godt representert ved Professor Hans Henrik Parving, København og Professor Christian Berne, Uppsala. Mye av grunnlaget for vår moderne diabetesbehandling stammer nettopp fra Skandinavisk forskning, hvor blant annet Steno-studiene har bidratt til å vise hvor viktig multifaktoriell intervensjon er, i tillegg til god blodsukkerkontroll, for å forebygge blant annet nyresvikt og hjerte-karsykdom hos personer med diabetes.

Etter lunch med taler og hilsener fra Professor Ole Petter Ottersen, rektor ved UiO, og Professor Frode Vartdal, dekanus ved Det medisinske fakultet, samt sykehusledelse, og andre kolleger og familiemedlemmer i Forvalterboligen, var det tid for den nasjonale delen av programmet, hvor man viste noe av bredden av diabetesforskningen i Norge. Bjørnar Allgot, Diabetes-

Forskerkollega gjennom mange år og påtroppende leder av Oslo Diabetesforskningssenter, Professor Knut Dahl-Jørgensen gratulerte Kristian F. Hanssen med 70 års jubileet.

Det ble stor begeistring i salen da Professor Kristian F. Hanssen mottok en utmerkelse fra Professor Hans Henrik Parving, København.

Hovedpersonen for dagen, Kristian F. Hanssen.

Bjørnar Allgot, Diabetesforbundet snakket om diabetes i Norge. Per i dag har ca 375.000 denne diagnosen på landsbasis.

forbundet innledet med hvordan det er å leve med diabetes i Norge. Per i dag har ca 375.000 denne diagnosen i Norge, ca 25.000 type 1-diabetes og 350.000 type 2-diabetes. Omtrent halvparten av disse er udiagnostiserte. Mellom 6000 og 7000 personer får diabetes hvert år. Disse tallene synliggjør behovet for fortsatt fokus på diabetesomsorgen i tiden fremover.

Anne Karen Jenum fortalte om svangerskapsdiabetes i en multietnisk populasjon i Oslo. Svangerskapsdiabetes er økende, og prevalensen etter gamle WHO kriterier er nå 13%, mens det ved bruk av nye diagnosekriterer (IADPSG) er hele 31,5% (24% hos vest-europeere, 37% hos etniske minoriteter). Dette er skremmende høye tall. Torild Skrivarhaug fortalte om det viktige arbeidet i Barnediabetesregisteret og gav oss 6 års status som nasjonalt medisinsk kvalitetsregister. Det er nå nær 100% oppslutning om dette registeret på landsbasis, noe som er unikt. Registeret har allerede bidratt og vil bidra til viktig forskning innenfor diabetesfeltet fremover.

Det var også et godt innlegg om prenatale risikofaktorer ved type 1-diabetes av Lars Christian Stene, Folkehelseinstituttet, og barnelege og stipendiat Lars Krogvold fortalte om en pågående studie av nyoppdagede personer med type 1-diabetes hvor vevsprøver fra pankreas undersøkes med tanke på virus som årsak til type 1-diabetes. Benedicte Lie gav oss innblikk i genetikk og epigenetikk ved autoimmunitet, mens Tore Henriksen igjen satte fokus på hvor viktig mor og mors metabolisme er for fosterets vekst.

Symposiumet var en flott markering av Professor Kristian F. Hanssens 70 års jubileum. Velfortjent vil han nå trekke seg tilbake fra noen av sine tidligere oppgaver, men vi vil forhåpentligvis oppleve Hanssens glødende engasjement og kompetanse også etter dette 70 års-jubileet ●

European School of Internal Medicine 2013

ESIM 2013

- Lykia Lodge Hotel
- Spennende sosialt program
- Klinisk-patologiske konferanser
- Gruppearbeid
- Forelesninger
- Presentasjon av selvvalgt tema
- Møt og bli venner med LIS i fra hele Europa

Nevşehir, Cappadocia, Tyrkia

Mandag 2. september–fredag 8. september, 2013

Alle utgifter blir dekket av Norsk indremedisinsk forening
For søknadsskjema: erolsen4@online.no

The EFIM Young internists of Europe

Sverre Erik Kjeldsen fikk hjerteprisen 2013 fra Nasjonalforeningen for folkehelsen

Velfortjent pris til en internasjonalt høyt anerkjent hypertensjonsforsker. Sverre Erik Kjeldsen er professor II ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo og seksjonsoverlege ved hjertemedisinsk avdeling ved Oslo universitetssykehus Ullevål. Han er også en drivkraft i Indremedisinsk forskninglaboratorium som huser forskere fra nyremedisinsk avdeling, hjertemedisinsk avdeling og avdeling for akutt medisin/medisinsk intensiv avdeling.

Ingrid Os, studiedekan/professor, Medisinsk fakultet, Universitetet i Oslo og overlege, nyremedisinsk avdeling og hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevål

Ingrid Os

Sverre Kjeldsen ble utdannet cand. med. ved Universitetet i Oslo i 1979. Tidlig signaliserte han interesse for forskning, og etter turnustjenesten startet han som stipendiat ved Biokjemisk laboratorium (senere Indremedisinsk forskningslaboratorium) ved Ullevål sykehus med stipendmidler fra Nasjonalforeningen. I 1984 disputerte han på på betydningen av det sympatiske nervesystemet ved essensiell hypertensjon. Senere har han bidratt til nærmere 30 doktorgradsstipendiater, de fleste som hovedveileder, både innenfor patogenetiske mekanismer, epidemiologi og behandling av hypertensjon, men også innenfor ledsagende sykdommer og komplikasjoner til hypertensjon.

I 1987 dro Sverre til Ann Arbor, Michigan der han fortsatte sitt forskningsarbeid sammen med professor Stevo Julius. Han deltok der i avanserte hemodynamiske studier, og i den epidemiologiske Tecumseh-studien. I denne tiden ble hans interesse for metabolske aspekter ved hypertensjon vekket, noe som ga en ny vinkling for hypertensjonsforskningen i Norge. USA-oppholdet bidro sterkt til rollen Sverre senere fikk i internasjonalt forskningssamarbeid. Han kom på slutten av 80-tallet i kontakt med professor Lennart Hansson fra Gøteborg, og de hadde et tett samarbeid i flere store medikamentstudier. Sverre har vært sentral i de fleste store randomiserte intervensjonstudiene innenfor hypertensjon de siste 25 år, som NORDIL, HOT, LIFE, ASCOT, VALUE, og ACCOMPLISH, studier som har satt spor i internasjonale retningslinjer for blodtrykksbehandling. Sverre har vært en samarbeidets mann, og har slik bygget opp et stort internasjonalt nettverk blant verdens fremste hypertensjonsforskere, i tillegg til samarbeidet med norske og nordiske kolleger. Han har vært uredd i sine synspunkter på hva som er god blodtrykksbehandling, og forfektet med utrettelig engasjement betydningen høyt blodtrykk har som risikofaktor for alvorlige hjerte- og karkomplikasjoner, inkludert hjerneslag. Det har vært motstand, men han har stått trygt og godt i faglige stormer. Han er nå registrert med mer enn 450 artikler i PubMed, og han har et titalls bokkapitler og flere lærebøker bak seg. Han tok initiativ til Norsk Hypertensjonsforening, som ble etablert i 1986, og han har arrangert en rekke nasjonale kurs og symposier om høyt blodtrykk. Han har vært svært aktiv i den europeiske og internasjonale hypertensjonsforeningen, blant annet som formann i European Society of Hypertension (ESH), og han er æresmedlem i flere nasjonale hypertensjonsforeninger. I 2010 ledet han den europeiske hypertensjonskongressen i Oslo med nærmere 6000 internasjonale deltagere, som var en stor suksess faglig og arrangementsmessig. Han har fått en rekke priser nasjonalt og internasjonalt.

Sverre Kjeldsen mottar hjerteprisen. Foto: Hedda Holth/ Oslo universitetssykehus

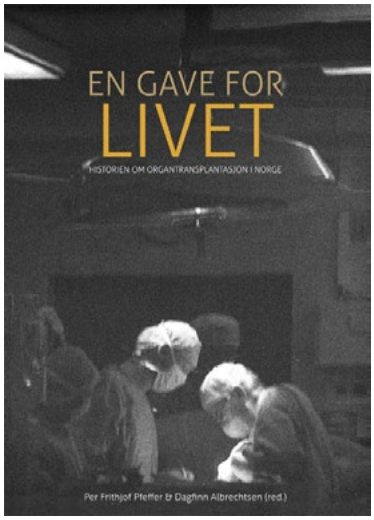
Jeg har kjent Sverre i mer enn 30 år. Vi arbeidet sammen på forskningslaboratoriet i stipendiattiden. Han betydde mye for mitt eget doktorgradsarbeid, og vekket min interesse for hypertensjon. Mens Sverre var i USA, orienterte han med entusiasme om arbeidet i Ann Arbor. Som samarbeidspartner er han bunnsolid og alltid engasjert med stor arbeidskapasitet. Når han går igjennom artikler, får hans stipendiater vanligvis svar og kommentarer i løpet av 24 timer – alltid til stor hjelp. Han er generøs og deler av sin kunnskap, og involverer kolleger i sine nettverk, dersom de ønsker det. Sverre inviterer sammen med sin kone Liv til hyggelig lag og god mat når internasjonale kapasiteter kommer til Norge. De sørger også for hyggelige sammenkomster for oss på Indremedisinsk forskninglaboratorium, som er kjempeviktig for forskningsmiljøet i tillegg til det faglige. Han fremhever alltid sine mentorer og sine samarbeidspartnere med den største respekt.

Hjerteprisen er så velfortjent, fordi han er en ener i hypertensjonsforskning, han har bidratt til at hypertensjonskunnskapen er så god i dette landet, og hans forskning er av så høy kvalitet at den har satt Norge på kartet. Mange norske kolleger har fått del i dette ●

Bokanmeldelse: En gave for livet

Ole Kristian H. Furulund, Fylkesmannen i Oslo og Akershus
Stephen Hewitt, Oslo Universitetssykehus

Per Frithjof Pfeffer & Dagfinn Albrechtsen
En gave for livet – historien om organtransplantasjon i Norge, 295 s, tab., ill. Oslo Unipub, 2011. Pris: 300 kroner.
ISBN 978-82-303-1830-0



I løpet av de siste 60 årene har det skjedd en utrolig utvikling, som har gjort at pasienter i dag kan få transplantert ulike organer ved svikt i disse. Bak boken "En gave for livet" står to transplantasjonskirurger. Kapitlene er skrevet av leger, sykepleiere og pasienter som har vært med på utviklingen; og de gir et godt innblikk i historien bak. Både viktige historiske personer, forskningsmessig nybrottsarbeid og etiske utfordringer som ligger bak denne utviklingen beskrives oversiktlig med et lettfattelig og godt språk.

Det pekes blant annet på personer som kirurgen Leiv Efskind, Norges første medisinske biokjemiker Ole Jakob Malm, spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin Erik Thorsby og kirurgen Audun Flatmark, som alle var sentrale ved avgjørende gjennombrudd: Kirurgen Efskind utførte Nordens og Norges første transplantasjon fra fremmed giver til pasient i 1956, bare to år etter verdens første transplantasjon i Boston, USA. Malm transplanterte hud fra pasient, mor og far på sin egen arm, for å finne frem til det familiemedlemmet som var den best egnede giver av nyre til en pasient. Denne transplantasjonen i 1963 var unik på den tiden, og meget vellykket da pasienten levde med den transplanterte nyren i 22 år. Malm hadde hentet hjelp fra USA, og dette var første gang azathioprin, ble brukt i Norge. Thorsby utviklet og etablerte HLA-typing i Norge. Thorsby og Flatmark organiserte sammen det nasjonale nyretransplantasjonsprosjektet. Og Flatmark var en pådriver i transplantasjonsvirksomheten i Norge da det store gjennombruddet kom på første del av 80-tallet. Begge disse var også sterkt involvert da Scandiatransplant ble til.

Utviklingen av nye medikamenter som virket immunhemmende ga nye muligheter. Oppdagelsen av "soppen fra Hardangervidda", som produserte Cyklosporin A, kom til å revolusjonere transplantasjonsbehandlingen. Norge fikk tidlig tilgang til Cyklosporin A, og det ble nå igangsatt mange behandlingsforsøk av ulike typer organer. Deler av utviklingen ble foretatt i dølgsmål. Den første hjertetransplantasjonen ble for eksempel utført i stillhet nattestid en november dag i 1983, den første bruken av RATG (antistoff mot avstøtningsprosess) måtte transporteres i all hemmelighet fra USA via Frankfurt. Alt dette beskrives nærmere i boken.

Dette er en spennende bok, innbundet med 15 kapitler. Hvert kapittel er skrevet av sentrale fagpersoner som har vært delaktige i utviklingen. I første kapittel gir Erik Thorsby en grov oversikt over utviklingen fra det som først var en drøm til det som har blitt til en virkelighet, mens han i andre kapittel beskriver kroppens immunologiske reaksjon, med avstøtning av vev. Deretter beskrives utviklingen av ulike organer. Det tredje kapittelet beskriver utviklingen av det nasjonale prosjektet med nyretransplantasjoner. 6 kapitler tar for seg transplantasjon av benmarg (kapittel 4), bukspyttkjertel (kapittel 5), hjerte (kapittel 6), lunge (kapittel 7), lever (kapittel 8), tarm (kapittel 9) og nyrer (kapittel 11).

Kapittel 10 omtaler organdonasjon fra avdøde givere, og kapittel 12 transplantasjon av eget vev til egen kropp, mens kapittel 14 viser betydningen sykepleie, pasientforeninger og interesseorganisasjoner har hatt. I kapittel 15 forsøker Per Pfeffer, Aksel Foss, Odd Geiran og Pål Line å kaste blikk inn i fremtiden.

Som indremedisinere møter vi ofte pasienter med svikt i et eller flere organer, og det er fint å se hvordan for eksempel nyretransplantasjon kan gi pasientene et helt nytt liv; uten avhengighet av dialyse; eller en pasient med Gardners syndrom (undergruppe av familiær adenomatøs polypose) kan få et nytt liv med ny tarm.

Vi synes boken gir et innblikk i en fascinerende verden, og vil i grunn anbefale alle å lese denne boken da den er godt skrevet og tar for seg en historie vi som leger burde kjenne. Løp og kjøp!

Ole Kristian Furulund

Stephen Hewitt

Nordic Baltic Congress of Cardiology

Welcome

On behalf of the Organising Committee and the Norwegian Society of Cardiology it is a great pleasure to welcome you to the XXIV Nordic Baltic Congress of Cardiology 2013 in Oslo, Norway, 13-15 June.

This 2½ days meeting will bring together clinical cardiologists, clinical and basic researchers, nurses and others interested in the field of cardiology. This is a unique opportunity to make friends and establish collaboration with colleagues from other Nordic-Baltic countries, to experience the new Opera house by the Oslo fjord, and to enjoy the early Scandinavian summer. Of course we also welcome participants from outside the Nordic-Baltic countries. Furthermore, the pharmaceutical and medico-technical industry will be represented.

Join us for a scientific and cultural experience in one of the most beautiful capitals of the region.

Best regards

Prof. Dan Atar
Chair of Organising Committee

Assoc. Prof. Stein Samstad
President Norwegian Society of Cardiology

Norwegian Society of Cardiology
THE NORWEGIAN MEDICAL ASSOCIATION

www.nbcc2013.org

Abstract deadline 1 April 2013

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

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

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

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

posten

DISTRIBUERT AV POSTEN NORGE

NORGE P.P. PORTO BETALT

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

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

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