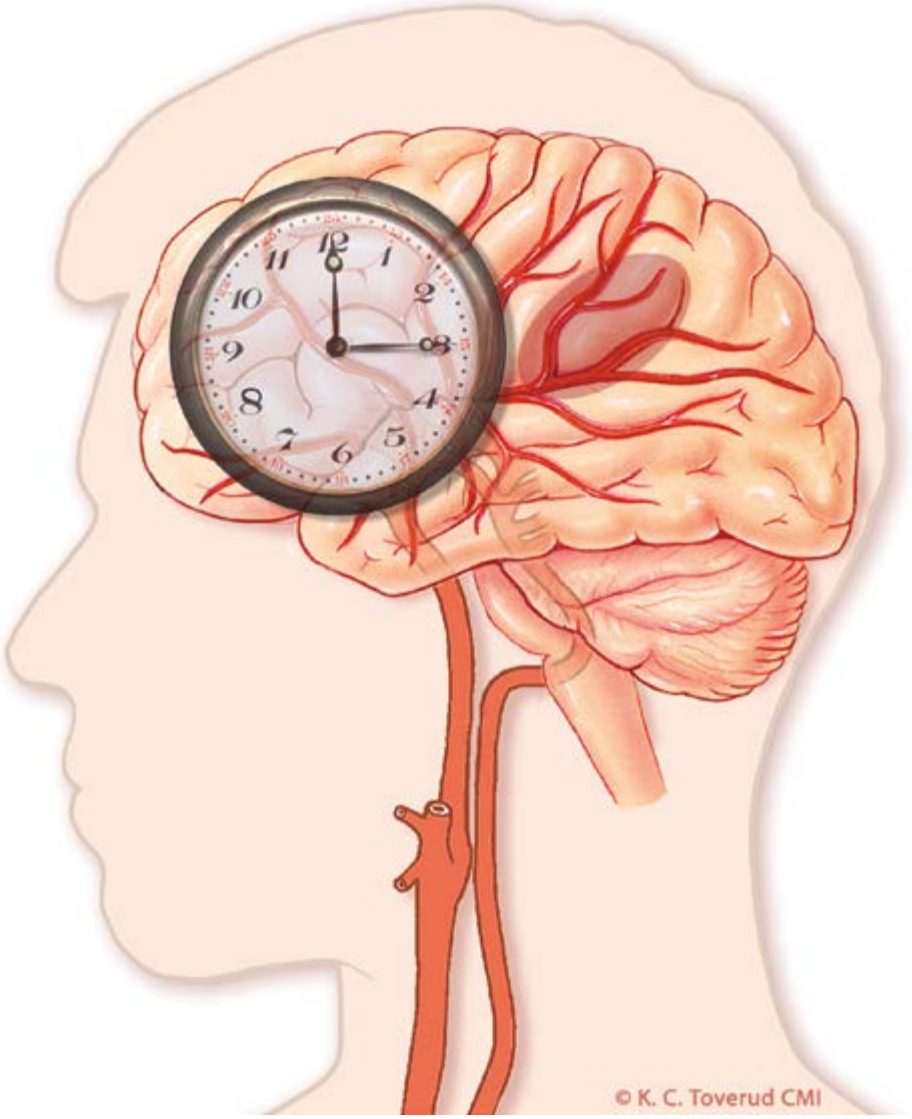
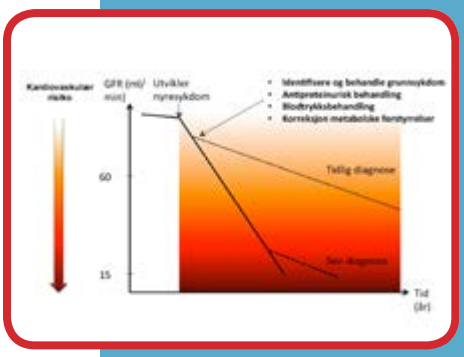
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 2 • 2014

Tema: Hjerneslag

s. 20





Kardiorenalt syndrom – viktige aspekter for indremedisinere
s. 13

Indremedisineren i morgendagens slagbehandling
s. 20

Forskning, kompetanse og kvalitetsregister - viktige for god slagbehandling
s. 38

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

OLYMPUS
Your Vision, Our Future

OLYMPUS – KVALITET I ALLE LEDD

Komplett leverandør for endoskopisk diagnostikk og behandling.

- NY Endokapsel EC-10. Forbedret bildekvalitet, nytt enkelt antennebelte, lang batteritid og en rekke nye funksjoner.
- Nye CF-HQ 190 kolonskop med dualfokus, eksepsjonell bildekvalitet og manøvreringsevne.
- Nye unike metall gallestenter uten forkortning, X-SUIT NIR®.
- Komplett program for EUS og EBUS. Meget bra B-mode, ch-eus og elastografi.

For mer informasjon, vennligst se **www.olympus.no** eller ta kontakt med vår salgsavdeling.

Ny EndoKapsel-EC-10

Nytt CF-HQ 190 kolonskop

X-SUIT NIR® dekket og udekket gallestent

EUS og EBUS

OLYMPUS NORGE AS
Kjelsåsveien 168, Postboks 119, 0411 Oslo | www.olympus.no

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

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

Steinar Madsen
Statens Legemiddelverk
Kasserer

Bjørn Jørgensen
Medisinsk avdeling - Drammen

Lilliana Monica Bivol
Nyremedisinsk avdeling - Ahus

Raziye Boyar Cetinkaya
Seksjon for gastromedisin - OUS, Rikshospitalet

Rune Andre Isene
Gastromedisinsk avdeling - OUS, Ullevål
Høsmøtekomiteen

Stephen Hewitt
Medisinsk avdeling - OUS, Aker
Indremedisineren

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

Ole Kristian H. Furulund
Statens Helsetilsyn
Avdeling for spesialisthelsetjenester

Unni Ånstad
Slemdalsvingen 87, 0374 Oslo
u-aans@online.no
T: 906 54 649

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

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

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

Tekniske data
Opplag 3 100 eks
Utfallende trykk 210 x 297 + 5 mm
Bladformat 210 x 297 mm = A4

Utgivelsesplan

	Bestillingsfrist/ Materiellfrist	Levering Posten
Nr. 1 2014	17.2	17.3
Nr. 2 2014	19.5	15.6
Nr. 3 2014	15.9	13.10
Nr. 4 2014	15.12	15.12

Forsidebilde:
«Ved hjerneslag teller hvert minutt! Jo tidligere en behandling kan startes, desto mindre blir konsekvensene av hjerneslaget!» Trykkes med tillatelse. © Kari C. Toverud CMI (sertifisert medisinsk illustratør).

Annonsepriser

4-Farger 1/1 side	12.900
Bakside	15.900
1/2 side	7.900

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås 20% rabatt.

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

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

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

Faste spalter

Redaktøren 4
Leder 5

Fagartikler

Omtale av artiklene ved Ole Kristian H. Furulund 7
Arvelige hjertearytmisyndromer 9
Kardiorenalt syndrom – viktige aspekter for indremedisinere 13

FDIME Invites Applications for Research Grants for the study of Rare Diseases in Adults 17

Tema - Hjerneslag

Indremedisineren i morgendagens slagbehandling 20
Hjerneslag – spennende utfordringer – vårt ansvar 22
Behandling av hjerneslag starter idet helsevesenet varsles; fokus på logistikk, diagnostikk og akutt behandling 26
Behandling og rehabilitering i den akutte fasen av hjerneslag 32
Sekundærprofylakse etter hjerneslag – kunnskapsgrunnlaget for hvordan forebygge nye vaskulære hendelser 34
Forskning, kompetanse og kvalitetsregister - viktige for god slagbehandling 38

Debattinnlegg

Hjerneslagbehandling i slagenheter i Norge 44

Foreningsnytt

American College of Physicians – Orlando 10.–12. april 2014 46
Hva vil det si å være spesialist i indremedisin? 47
Symposium om familær hyperkolesterolemi 48
Bokanmeldelse: Medicinsk kompendium, 18. Utgave 2013 50
Indremedisineren ønsker flere kolleger i redaksjonen! 51

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

Kjære kolleger

Stephen Hewitt
Redaktør

Et nytt nummer er avsluttet, også siste bearbeiding krevde sin innsats. DRD ga oss også denne gangen layout til et godt blad, men det blir alltid enkelte ting også redaksjonen må gå gjennom. Artiklene må ses over; noen steder kan figurtekst mangle, andre steder er kanskje en tabell litt forskjøvet, og så videre. Slik er redaksjonsarbeid. Det er blitt en viss prosess bak Indremedisineren. Fra det å få inn innlegg, til det å gå over disse, og så sende dem fra oss for oppsett. Alle innlegg leses av minst 2 fagfeller. Velvillige annonsører er også viktig. Vi ønsker gjerne å knytte til oss interesserte som vil være med i dette arbeidet fremover.

Stoffmessig er vi heldige. Vi representerer et stort fagområde, og mange ser det som interessant å skrive i Indremedisineren. Tatt i betraktning kvaliteten på artiklene og nedslagsfeltet er jo dette også høyst berettiget. Vi oppfordrer alle innen faget å formidle ting av betydning for oss. Ved oppstarten definerte vi at vår "terskel og takhøyde skal gi rom for en allment engasjert indremedisiner å ytre seg". Fortsatt er det mye som kan formidles.
Til dette nummeret ba vi professor Torgeir Bruun Wyller om å være temaredaktør, og han sa seg raskt villig, og samlet et knippe engasjerte indremedisinere til å skrive om temaet hjerneslag. Temaet er viktig. Vi har en befolkning som blir eldre, folk lever lenger med sin aterosklerose, og de blir mer multimorbide. Hjerneslag er også en sykdom som kan gi stor funksjonsnedsettelse. God oppfølging og håndtering er derfor påkrevet. Tradisjonelt har ofte de indremedisinske fagmiljøene hatt ansvaret for slagpasientene. Det er i dette nummeret også slående hvor stor effekten av selve slagenhetene er på resultatene etter hjerneslag, noe som gjelder både overlevelse og funksjonsevne. Gjennomgående er det i slagenhetene en helhetlig pasienttilnærming, der ulike spesialiteter er integrert i oppfølgingen og den videre rehabiliteringen.

Når dette nummeret går i trykken er Legeforeningens landsstyremøte avsluttet. Legeforeningen skal oversende sin endelige høringsrapport til ny spesialitets-struktur til Helsedirektoratet, og Helsedirektoratet skal oversende sitt forslag til Helse- og omsorgs-departementet før sommeren.

Kan hende noen mener at Helsedirektoratets forslag virker som et bestillingsverk for en billigere spesialistutdanning. I likhet med Legeforeningen, er Norsk indremedisinsk forening (NIF) svært skeptisk til en nedkorting av spesialiseringsløpet fra 6 til 5 år etter turnus. Inntil ½ år fra turnus er også foreslått inkludert i disse 5 årene. Fagmiljøene mener derfor at det er stor risiko for at man ikke får tilegnet seg tilstrekkelige generelle og fagspesifikke ferdigheter i denne tiden. Et viktig argument for en nedkorting, har vært at det i dag ofte går lenger tid enn de nevnte 6 årene. Trolig kan imidlertid selve "logistikkproblemet" løses på andre måter.

Helsedirektoratet ser ut til å få gjennomslag for å omgjøre dagens grenspesialiteter til hovedspesialiteter. Når NIF har vært skeptiske, er det først og fremst fordi dette mest sannsynlig vil svekke den generelle indremedisinske kompetansen og adskille dagens fagmiljøer ytterligere. En stor utfordring for indremedisinen fremover, blir å kunne fungere som en samlet enhet. Det bør både våre pasienter og vi være tjent med.

Når Helsedirektoratet tar til orde for en større rolle for generell indremedisin, har det godt rotfeste i ideer og trender innen internasjonal indremedisin. Etter å ha deltatt på en del møter i European Federation of Internal Medicine (EFIM), kan jeg referere til en tydelig stemning for en langt sterkere breddeorientering på de ulike medisinske avdelingene. Fagområdet "acute medicine" i England, som mest omfatter indremedisin i akuttmottak og observasjonsposter, får stor oppmerksom. EFIM peker videre i sine strategidokumenter på behovet for generelle indremedisinere også på avdelingsnivå. Denne form for indremedisin er nok i dag mest formalisert i USA med sine "hospitalists".

Vi må være takknemlige for at Helsedirektoratet nå målbærer slike tanker overfor Helse- og omsorgsdepartmentet. Det kan imidlertid by på flere utfordringer å få dette til å fungere tilfredsstillende. Et vellykket norsk prosjekt på dette området vil nok også kunne være av interesse utover våre landegrenser.

På vegne av redaksjonen.

Med vennlig hilsen
Stephen Hewitt
Redaktør

Legeforeningens landsmøte 2014 – Sykehusplan, spesialitetstruktur og akuttmottak!

10. juni løp jeg og 14 andre fra Notodden sykehus Holmenkollstafetten – "vårens vakreste eventyr". Solgløtt, oppholdsvær og fin temperatur – en hyggelig opplevelse! Vi stilte i klassen bedrift miks – overvekt kvinner!

Laget og stafetten er et godt bilde på et moderne sykehus. Merkantilt personell, ledere, leger, sykepleiere, fysioterapeuter, forskere – alle får en etappe og en oppgave og er viktige for sluttresultatet. Det er ikke alltid så konkret som i en stafett, men i indremedisinske fag er vi avhengige av at alle tar sin tørn og gjør sitt for felleskapet!

Når dere leser dette er legeforeningens landsmøte over. Dette landsmøtet har behandlet viktige temaer for alle norske indremedisinere. Nasjonal sykehusplan er lovet fra regjeringen Solberg. Landsmøtet legger fram Legeforeningens tanker om innholdet i en slik sykehusplan. Hva må et sykehus inneholde for å kalles et sykehus? Hvordan sortere "køen" av nødvendige utbygginger? Hvordan sikre bemanning og kompetansebehovene i tiden framover? Krav til opptaksområde i Oslo og i Finnmark må nødvendigvis være ulike, balansen mellom geografi og befolkningstetthet er krevende i Norge. Planen skal politikerne lage i løpet av 2015, håpet er at landsmøtets argumenter er gode og blir brukt!

Landsmøtet tar også tak i spesialistutdanning og –struktur. Temaet har vært en gjenganger i "Indremedisineren" og i styrets arbeid. Det ser nå ut som Helsedirektoratets modell i stor grad blir den gjeldende, selv om det fortsatt er høring og mulighet for noen justeringer. Da ser det ut som vi får en spesialiststruktur med følgende endringer:

- Alle grenspesialiteter gjøres om til hoved-spesialiteter (kirurgi og indremedisin)
- Spesialisering i alle spesialite-ter skal følge en tredelt "mal":
  Del 1 - turnustjeneste – 12 mnd sykehus (kirurgi, indremedisin, psykiatri) + 6 mnd i allmennpraksis. Turnuslege skal ha bedre supervisjon enn i dag.
  Del 2 - "felles kompetanseplattform" eller common trunk som i indremedisin skal være ca 3 år. Læringsmål skal erstatte tidskrav, og i løpet av del 2 skal indremedisinere være vakt-kompetente i generell indremedisin og kunne gå vakt på sykehus uten bakvakt
  Del 3 - spissing mot hovedspesialitet. I tillegg til de nye "grenhovedspesialitet-ene" blir også generell indremedisin/ mottaksmedisin en hovedspesialitet. Under "spissingen" skal man opprettholde generell vaktkompetansen i indremedisin.

Norsk indremedisinsk forening har deltatt i møter både internt i legeforeningen og med helsedirektoratet. Vi har vært veldig tydelige på at en norsk indremedisiner med 3 års tjeneste som LIS ikke bør stå alene som siste skanse på indremedisinsk avdeling, til det er faget for komplekst. Vi har også insistert på at hele faget indremedisin med alle sine grener vil ha behov for en avklaring av kompetansekrav i vaktsituasjoner. Vi er enige i at indremedisin/mottaksmedisin/ akuttmedisin kan bli en ny og spennende hovedspesialitet med god rekruttering, hvis dette arbeidet gjøres grundig og godt før spesialiteten etableres og det etableres generelle indremedisinske avdelinger.

En tredje sak på landsmøtet er organisering, bemanning og kompetanse i akuttmottak. Utredninger har vist at dagens akuttmottak organiseres ulikt, har svært ulik tilknytning til leger, og har uklar plassering i organisa-sjonen. Spesialiserte mottak for traumer, fødende, barn, hjerteinfarkt og hjerneslag finnes og fungerer oftest godt. Men mottak av multisyke, kronisk syke, rus/intoks. m.fl. oppleves som dysfunksjonelle mange steder. Flere og flere pasienter har mer enn én kronisk sykdom og har ofte sammensatte og langvarige pasientforløp. Over 90% av alle indremedisinske innleggelser er akutte. Indremedisinsk kompetanse er viktig for alle pasienter ved alle typer avdelinger, for eksempel ved polyfarmasi, organsvikt (nyre, hjerte, lunge m.m.) og ved infeksjoner. De gamle grensene i mottak er kanskje ikke like nyttige i 2014? Kanskje de nye mottakene og fremtidens sengeposter bør ledes av og høre inn under den nye spesialiteten "indremedisin og mottaksmedisin"?

En rød tråd i disse tre sakene er at den generelle indremedisiner løftes fram. Kompetanse på tvers og på langs er viktigere og viktigere. Min drøm er at både regionsykehusene og de store "sentral-sykehusene" reetablerer sine generelle indremedisinske avdelinger! Akuttmottakene synes jeg hører naturlig inn under den generelle avdelingen. Mange pasienter med sykdommer relatert til hjerte, lunger, nyrer, fordøyelse m.m. hører til på den generelle avdelingen, men kan få tilsyn/ råd fra de mer spesialiserte seksjonene og prosedyreenhetene. Hva synes dere som engasjerte indremedisinere – delta i debatt og faglige diskusjoner der du er! Det "indremedisinske faget" bør ha gode forutsetninger fremover.

Hilsen Hanne Thürmer, leder NIF

Omtale av fagartiklene

Det er to fagartikler i dette nummeret av Indremedisineren, og i tillegg kan vi by på en rekke temaartikler om en sykdom som det er viktig å ha kunnskap om for oss indremedisinere.

Den ene fagartikkelen gjelder arvelige hjertearytmisyndromer. Oppslag i media om unge mennesker som dør en brå og uventet hjertedød i forbindelse med trening og anstrengende aktiviteter, reiser ofte spørsmål om de skulle ha en slik tilstand. Ved Høstmøtet 2013 var det et spennende foredrag om arvelige hjertearytmisyndromer som kan forårsake plutselig hjertedød hos unge mennesker. I dette nummeret av Indremedisineren, gjennomgår Kristina H. Haugaa dette på en oversiktlig og fin måte.

Temaet for den andre fagartikkelen ble også berørt på forrige Høstmøte, og tar for seg viktige aspekter ved kardiorenalt syndrom. Som indremedisiner vet man at kronisk nyresykdom er en forholdsvis vanlig sykdom i befolkningen. Mange av disse pasientene har også hjertesykdom, og mange av pasientene behandles av indremedisinere. Det er nå blitt økende forskningsmessig interesse for samspillet mellom sykdom i nyrer og hjerte- og karsystemet (kardiorenalt syndrom). Bård Waldum gir en grundig gjennomgang av syndromet, og betydningen av dette for behandlingen av pasientene..

Temaartiklene i dette nummret av Indremedisineren, er om hjerneslag. Det vises til Torgeir Bruun Wyller sin omtale av disse artiklene.

God sommer og god lesning!

Med vennlig hilsen redaksjonen ved Ole Kristian H. Furulund

Ole Kristian H. Furulund

C Multaq «sanofi-aventis»
Antiarytmikum. ATC-nr.: C01B D0
TABLETTER, filmdrasjerte 400 mg: Hver tablett inneh.: Dronedaronhydroklorid 400 mg, laktosemonohydrat. Fargestoff: Titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Vedlikehold av sinusrytme etter vellykket hjertekonvertering hos voksne, klinisk stabile pasienter med paroksysmal eller persisterende atrieflimmer (AF). Bør pga. sikkerhetsprofilen bare forskrives etter at alternative behandlingsmuligheter er vurdert. Skal ikke gis til pasienter med venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon eller til pasienter med pågående eller tidligere episoder av hjertesvikt. **Dosering:** Behandling bør kun startes og følges opp under veiledning av spesialist. Behandling kan startes opp poliklinisk. Anbefalt dose er 400 mg 2 ganger daglig. Ved uteglemt dose skal neste dose tas ved planlagt tidspunkt uten å dobles. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:** Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (se Forsiktighetsregler). Ingen dosejustering er nødvendig ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon. **Nedsatt nyrefunksjon:** Kontraindisert ved sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt). Ingen dosejustering er nødvendig hos andre pasienter med nedsatt nyrefunksjon. **Barn og ungdom <18 år:** Ikke anbefalt. **Eldre:** Dosejustering er ikke nødvendig. **Administrering:** Tas fortrinnsvis til frokost og kveldsmat. Grapefruktjuice skal unngås. Skal svelges hele. Må ikke knuses eller deles. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. AV-blokk grad II eller III. Fullstendig grenblokk. Distal blokk. Sinusknutedysfunksjon. Ledningsdefekter i atriene. «Sick sinus»-syndrom (bortsett fra brukt sammen med en fungerende pacemaker). Bradykardi <50 slag/minutt. Permanent AF med varighet ≥6 måneder (eller ukjent varighet) og hvor forsøk på å gjenopprette sinusrytme ikke lenger vurderes. Ustabile hemodynamiske tilstander. Tidligere eller nåværende hjertesvikt eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon. Lever- og lungetoksisitet relatert til tidligere bruk av amiodaron. Samtidig behandling med sterke CYP 3A4-hemmere, som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, telitromycin, klaritromycin, nefazodon og ritonavir. Legemidler som induserer «torsades de pointes» som fenotiaziner, cisaprid, bepridil, trisykliske antidepressiver, terfenadin og visse orale makrolider, antiarytmika klasse I og III. QTC Bazett intervall ≥500 millisekunder. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt). Samtidig bruk av dabigatran. **Forsiktighetsregler:** Regelmessig vurdering av hjerte-, lever- og lungefunksjon anbefales. Ved AF-tilbakefall bør seponering vurderes. Behandlingen bør stoppes hvis pasienten utvikler noen av tilstandene som er kontraindisert. EKG anbefales minst hver 6. måned. Hvis permanent AF utvikles skal dronedaron seponeres. AF-pasienter har økt insidens av hjertesvikt med stuvning (CHF), og den høye bivirkningsfrekvensen bør sees på bakgrunn av dette. I fem placebokontrollerte studier var frekvensen av CHF 11,2% i Multaqgruppen, og 10,9% i placebogruppen. Pasienten bør vurderes grundig mht. symptomer på CHF, og skal rådes til å konsultere lege ved symptomer på hjertesvikt (vektøkning, deklive ødem, dyspné). Hvis hjertesvikt eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon utvikles, skal behandlingen avsluttes. Forsiktighet utvises hos pasienter med koronararteriesykdom. Forsiktighet utvises hos eldre pasienter ≥75 år med multippel komorbiditet. Hepatocellulær leverskade, inkl. livstruende akutt leversvikt, er rapportert. Leverfunksjonsprøver bør utføres før oppstart av behandling, 1 uke og 1 måned etter behandlingsstart, deretter månedlig i 6 måneder, i 9. og 12. måned, og siden periodisk. Dersom ALAT er ≥3 × øvre normalgrense (ULN) bør ny måling gjøres innen 48-72 timer. Om denne bekrefter ALAT ≥3 × ULN bør dronedaron seponeres. Nødvendige undersøkelser og tett observasjon av pasienter fortsettes inntil ALAT er normalisert. Pasienten skal oppfordres til straks å rapportere symptomer på potensiell leverskade (som nyoppstått vedvarende magesmerte, tap av appetitt, kvalme, oppkast, feber, uvelhet, utmattelse, gulsott, mørk urin eller kløe) til legen. Økning i plasmakreatinin (gjennomsnittlig 10 µmol/liter) kan inntreffe tidlig etter behandlingsstart og vil ev. nå et platå etter 7 dager. Plasmakreatinin bør måles før og 7 dager etter oppstart. Ved økt kreatininemi bør serumkreatinin måles etter enda 7 dager. Dersom ingen ytterligere økning i kreatininemi observeres brukes denne verdien som en ny baselinereferanse. Ved fortsatt økt serumkreatinin bør seponering vurderes. Kreatininemi skal ikke nødvendigvis føre til at behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister seponeres. Større økninger i kreatinin og økt blodureanitrogen er rapportert. Dronedaron bør seponeres i slike tilfeller. Regelmessig kontroll av nyrefunksjon anbefales. Kalium- eller magnesiummangel korrigeres før oppstart og under dronedaronbehandling. Dronedaron kan indusere en moderat QTC Bazett-forlengelse (ca. 10 millisekunder), relatert til forlenget repolarisering. Disse endringene er knyttet til den terapeutiske effekten av dronedaron og er ikke et tegn på toksisitet. Oppfølging, inkl. EKG, anbefales under behandling. Hvis QTC Bazett-intervallet er ≥500 millisekunder, skal dronedaronbehandlingen seponeres. Dronedaron har lav proarytmisk effekt. En nedgang i arytmisk død er observert. Proarytmisk effekt kan imidlertid oppstå i spesielle situasjoner slik som ved samtidig bruk av proarytmiske legemidler og/eller ved elektrolyttforstyrrelser. Tilfeller av interstitiell lungesykdom (inkl. pneumonitt og lungefibrose) er rapportert. Innsettende dyspné eller ikke-produktiv hoste kan være relatert til lungetoksisitet og pasienten bør overvåkes nøye klinisk. Hvis lungetoksisitet bekreftes skal behandlingen avsluttes. Preparatet skal ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (lapp-laktasemangel) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** Se også Kontraindikasjoner. Overvåkning av samtidig administrerte legemidler som digoksin og antikoagulantia er påkrevd. Potente CYP 3A4-indusere som rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt er ikke anbefalt. MAO-hemmere kan redusere utskillelse av den aktive metabolitten til dronedaron og brukes med forsiktighet. Dronedaron har potensial til å interagere med legemidler som er substrater for P-glykoproteiner, CYP 3A4 og CYP 2D6. Samtidig bruk av digoksin anbefales ikke da dette vil føre til en økt plasmakonsentrasjon av digoksin og mulig synergistisk effekt på hjertefrekvens og atrioventrikulær ledning. Klinisk og biologisk undersøkelse, inkl. blodprøver og EKG anbefales, og digoksindosen bør halveres. Dronedaron kan øke plasmakonsentrasjonen av takrolimus, sirolimus, everolimus og ciklosporin, dosen justeres om nødvendig. Betablokkere eller kalsiumantagonister med dempende effekt på sinus- og AV-knuten skal brukes med forsiktighet. Preparatene startes opp med lav dose og opptitrering skal kun gjøres etter EKG-vurdering. Hos pasienter som allerede bruker kalsiumantagonister eller betablokkere ved oppstart av dronedaronbehandling, skal EKG tas og dosen justeres om nødvendig. Statiner skal brukes med forsiktighet. Lavere start- og vedlikeholdsdose av statiner skal vurderes, og pasienten monitoreres for kliniske tegn på muskeltoksisitet. INR bør overvåkes nøye etter start av dronedaron hos pasienter som bruker vitamin K-antagonister, iht. disses preparatomtale. Pasienten skal advares mot å drikke grapefruktjuice under dronedaronbehandling. **Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet:** Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Ikke anbefalt under graviditet. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon. **Amming:** Dronedaron og metabolitter utskilles i melk hos dyr. Fordelen barnet har av ammingen og fordelen kvinnen har av behandling skal veies opp mot hverandre. **Fertilitet:** Dyrestudier har ikke vist påvirkning av fertilitet. **Bivirkninger: Svært vanlige (≥1/10):** Hjerte/kar: Hjertesvikt med stuvning. Undersøkelser: Økt plasmakreatinin, forlenget QTC Bazett. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, dyspepsi. Hjerte/kar: Bradykardi. Hud: Utslett (inkl. generalisert, makulært, makulopapulært), kløe. Lever/galle: Unormale leverfunksjonsprøver. Øvrige: Utmattelse, asteni. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Hud: Erytem (inkl. erytem og erytematøst utslett), eksem, fotosensitivitetsreaksjon, allergisk dermatitt, dermatitt. Luftveier: Interstitiell lungesykdom, inkl. pneumonitt og lungefibrose. Nevrologiske: Dysgeusi. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Hjerte/kar: Vaskulitt, inkl. leukocytoklastisk vaskulitt. Immunsystemet: Anafylaktiske reaksjoner inkl. angioødem. Lever/galle: Hepatocellulær leverskade, inkl. livstruende akutt leversvikt. Nevrologiske: Ageusi. **Overdosering/Forgiftning:** Intet spesifikt antidot. Støttende og symptomlindrende behandling. Det er ukjent om dronedaron og/eller metabolitter kan fjernes ved dialyse. Se Giftinformasjonens anbefalinger C01B D07 side d. **Pakninger og priser:** 20 stk.1 (blister) 332,10. 100 stk.1 (endose) 1504,70. **Sist endret:** 30.12.2013

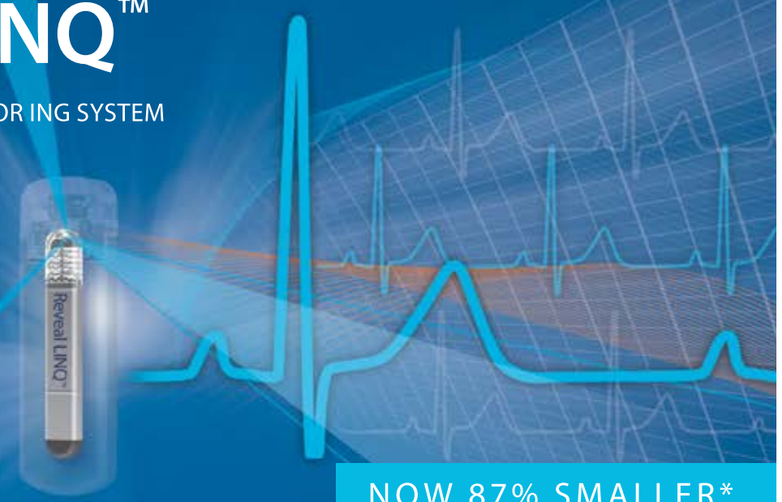
SANOFI - Pb 133, 1325 Lysaker - Tel.: 67 10 71 00 - Fax: 67 10 71 01 - www.sanofi.no

SANOFI

Medtronic

Reveal LINQ™

INSERTABLE CARDIAC MONITOR ING SYSTEM



NOW 87% SMALLER*

POWERFUL

CARDIAC MONITORING

The revolutionary **Reveal LINQ Insertable Cardiac Monitoring System** transforms your ability to diagnose and treat even the most difficult-to-detect cardiac arrhythmias.

SMALL: 87% smaller than Reveal® XT ICM with 20% more data memory* and 3-year longevity.[1]

SIMPLE: Simplified, minimally invasive insertion procedure for greater patient acceptance.[2]

CONNECTED: Continuous and wireless monitoring - with programmable Medtronic CareAlert® Notifications.

PRECISE: The industry's highest diagnostic yields with new, clinically actionable, easy-to-read CareLink® reports.[3-6]

Shift into small at RevealLINQ.com

* Compared to Reveal XT ICM.

Medtronic Norge AS
v/Jon Olav Utgaard
+47 90 15 83 71
jon.olav.utgaard@medtronic.com

References
[1] Reference the Reveal LINQ ICM Clinician Manual for usage parameters.
[2] Reveal LINQ Usability Study. Medtronic, Inc. 2013.
[3] Edvardsson N, Frykman V, van Mechelen R, et al. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. Europace. February 2011;13(2):262-269.
[4] Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Norris C. Final results from a pilot study with an implantable loop recorder to determine the etiology of syncope in patients with negative noninvasive and invasive testing. Am J Cardiol. July 1, 1998;82(1):117-119.
[5] Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. Reveal Investigators. Circulation. January 26, 1999;99(3):406-410.
[6] Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Hoch JS, Skanes AC. Cost implications of testing strategy in patients with syncope: randomized assessment of syncope trial. J Am Coll Cardiol. August 6, 2003;42(3):495-501.

© 2013 Medtronic Inc. All Rights Reserved. UC201402313b EE

Innovating for life.

Arvelige hjertearytmisyndromer

Plutselige, uventede dødsfall hos unge er alltid dypt tragisk og dramatisk. Hjertestans er den vanligste årsaken til plutselig, ikke-traumatisk død hos unge. Hos personer over 35 år er koronarsykdom den hyppigste årsaken til hjertestans, mens hos personer under 35 år skyldes det oftest arvelige hjertesykdommer.

Kristina H Haugaa, Overlege, Ph.D, førsteamanuensis, Kardiologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet.

Altfor ofte starter utredningen av familiær hjertesykdom etter at en tragedie har rammet et ungt individ. Utfordringen i kardiologien er å identifisere disponerte unge før plutselig død inntreffer. Fokus på familiære tilstander, familieanamnese og genetisk testing kan bidra til dette. Påvisning av en genfeil hos en pasient innebærer at slektningene kan undersøkes for familiens mutasjon, og man kan oppdage asymptomatiske familiemedlemmer som er genetisk disponert for sykdommen. Disse kan deretter tilbys profylaktisk behandling.

De arvelige hjertesykdommene deles inn i *kardiomyopatier*, med typiske strukturelle forandringer i hjertet som kan påvises ved billeddiagnostikk, og de elektriske arytmisyndromene eller *ionekanalsykdommene* som innebærer et strukturelt normalt hjerte. Felles for disse sykdommene er at de er arvelige og pasienter med disse sykdommene har økt risiko for hjerterytmeforstyrrelser og plutselig død. Alle tilstander som gjennomgås her er monogentisk arvelige og skyldes mutasjoner i gener som koder for proteiner i kardiomyocytten (Figur 1). Nedenfor følger en gjennomgang av de viktigste tilstandene.

Kardiomyopatier med strukturelle forandringer

Arytmogen høyre ventrikkel-kardiomyopati (ARVC)

ARVC er den hyppigste årsaken til plutselig død hos idrettsutøvere i Europa[1]. ARVC er autosomal dominant arvelig og skyldes mutasjoner i gener som koder for desmosomer, limet mellom cellene (Figur 1). Toppidrett fører til repetitivt stort mekanisk stress på hjertet, og svekkede desmosomer kan da føre til cellenekrose. De nekrotiske hjertemuskelcellene erstattes med fett og bindevev, og dette øker risikoen for livstruende ventrikulære arytmier. Høyt fysisk aktivitetsnivå kan utløse arytmier. Dessverre kan det første symptomet på ARVC være ventrikkelflimmer under fysisk aktivitet.

Diagnosen ARVC stilles basert på funn fra EKG, Holter-monitorering, ekkokardiografi og MR-undersøkelse av hjertet[2]. På EKG ser man gjerne T-inversjon i prekordialavledningene (Figur 2), mens Holtermonitorering kan vise økt antall ventrikulære ekstraslag (>500 døgn).

På ekkokardiografi og MR ser man oftest en dilatert og tynnvegget høyre ventrikkel, men også venstre ventrikkel kan være affisert.

Gentest utføres hos pasienter med mistanke om ARVC, men et positivt svar må tolkes med forsiktighet på grunn av høy forekomst av genvarianter i normalbefolkningen[3]. Det er heller ikke slik at en negativ gentest utelukker ARVC.

Behandlingen baserer seg på antiarytmika (betablokker og amiodarone) i tillegg til en implanterbar hjertestarter (ICD) hos høyrisikopasienter. Pasienter med ARVC skal ikke drive konkurranseidrett.

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)

HCM er den hyppigste årsaken til plutselig død hos idrettsutøvere i USA[4]. Sykdommen skyldes mutasjoner i gener som koder for sarkomerproteiner, det kontraktile apparatet i hjertemuskelcellene (Figur 1). Prevalensen er ca 1:500 og til tross for autosomal dominant arvegang er sykdommen hyppigere uttrykt hos menn enn hos kvinner.

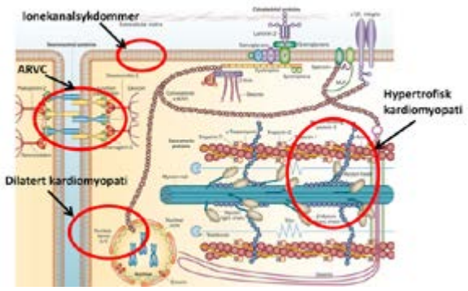
Venstre ventrikkelhypertrofi er definert som interventrikulærseptum > 1,5 cm uten annen forklarende årsak som for eksempel hypertensjon eller klaffefeil. HCM har variabel penetrans, det vil si familiemedlemmer med samme mutasjon kan ha alle grader av uttrykt sykdom, fra betydelig hypertrofi til helt normale funn.

Symptomer på HCM kan være dyspne, hjertebank eller rytmeforstyrrelser. Diagnosen stilles oftest ved hjelp av ekkokardiografi.

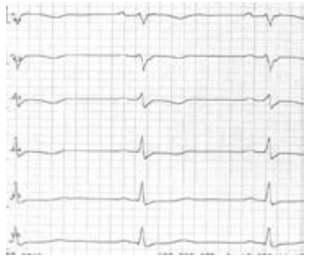
Gentest bekrefter diagnosen hos ca 50-60% av pasientene med HCM. Ved en positiv gentest kan man gå videre med genetisk testing av slektninger. Mutasjonspositive familiemedlemmer bør få utført en ekkokardiografi og følges videre hos kardiolog med jevne mellomrom. Hyppigheten av kontrollene er avhengig av alder, og hensikten er å fange opp hvis/når sykdommen progredierer.

HCM behandles med betablokkere og behovet for ICD vurderes på individnivå hos høyrisikopasienter. Risikofaktorer for plutselig død er

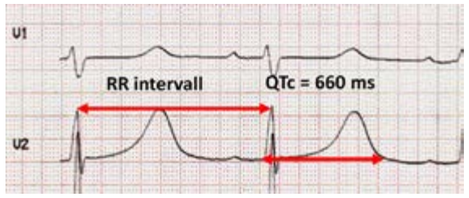
Kristina H Haugaa



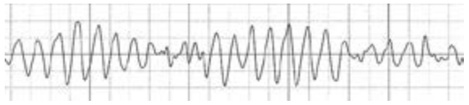
Figur 1. Figuren viser et utsnitt av en kardiomyocytt. De angitte cellestrukturenes spiller en rolle i patomekanismen for de ulike kardiomyopatiene. Modifisert etter Wilde AAM et al. 2013; Nat Rev Cardiol. Trykkes etter tillatelse.



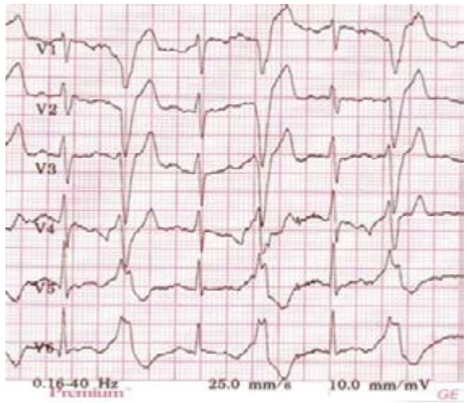
Figur 2 EKG fra en ARVC-pasient. Prekordiale avledninger V1-V4 viser typiske T-inversjoner.



Figur 3. EKG fra en pasient med forlenget QT-tid.



Figur 4, Torsade de pointes ventrikulær arytmi.



Figur 5, Bigemini ved arbeids-EKG. Typisk eksempel på ventrikulære ekstrasystoler i bigemini som opptrer ved fysisk belastning hos en pasient med CPVT.

synkoper, malign familiehistorie med plutselig død, septumtykkelse > 3cm, utilstrekkelig blodtrykksrespons ved arbeidsbelastning og arytmier på Holtermonitorering.

Hvis hypertrofien fører til utløpsobstruksjon, vurderes gradientreduserende behandling i form av myektomi (operativ fjerning av septumvalk) eller perkutan transluminal septum myokard ablasjon (PTSMA). PTSMA innebærer et kateterindusert infarkt i septum som fører til krymping av septumvalken.

Pasienter med HCM anbefales ikke å drive konkurranseidrett[5].

Dilatert kardiomyopati

Dilatert kardiomyopati er arvelig i 30-50 % av tilfellene og kan debutere i ung alder. Vanligvis kommer pasientene initialt med hjertesviktsymptomer, men arytmier kan også være det første symptomet. Diagnosen stilles oftest på bakgrunn av ekkokardiografi. Ved familiær dilatert kardiomyopati kan gentest vurderes.

Spesiell oppmerksomhet må rettes mot pasienter med en kombinasjon AV-blokk, atrieflimmer og ventrikulære takykardier. Disse kan ha underliggende mutasjoner i Lamin A/C-genet og dette gir ofte en malign form for dilatert kardiomyopati med høy hyppighet av plutselig død[6]. Laminproteiner er viktige byggesteiner for cytoskjelettet og cellestrukturen (Figur 1). Ofte debuterer disse pasientene med arytmier som for eksempel atrieflimmer eller AV-blokk rundt 40-års alder. Behandlingen er som for dilatert kardiomyopati av annen årsak inkludert hjertesviktmedikasjon og antiarytmisk behandling.
Hos pasienter med Lamin A/C mutasjoner bør ICD vurderes på et tidligere tidspunkt enn ved annen genese på grunn av den høye forekomsten av maligne arytmier.

Arvelige arytmisyndromer uten strukturelle forandringer

Lang QT-tid syndrom (LQTS)

LQTS ble første gang beskrevet av de to norske legene Anton Jervell og Fred Lange-Nielsen, som i 1957 skrev om en familie der 4 av 6 barn var døve og hadde lang QT-tid på EKG[7]. Tre av de døve barna døde tidlig, før 8-års alder. Romano og Ward beskrev senere et liknende symptomkompleks, men uten døvhet[8]. Syndromene ble oppkalt etter forfatterne. I 1991 fant man den genetiske linken mellom disse syndromene; det viste seg at de med Jervell og Lange-Nielsen syndrom var de homozygote mutasjonsbærere og de med Romano-Ward syndrom var heterozygote mutasjonsbærere for mutasjoner i gener som koder for kardiale ionekanaler. Det er i dag kjent en rekke ulike gener der mutasjoner kan føre til LQTS, men typene LQT1, LQT2 og LQT3 er fortsatt de hyppigste. Ionekanaldefektene fører til et forlenget kardialt aksjonspotensial og dette kan avleses i EKG som forlenget QT-tid (Figur 3). Forlenget QT-tid disponerer for polymorfe ventrikulære arytmier, typisk Torsade de pointes-arytmien som oversatt betyr «danse rundt en linje» (Figur 4).

Synkoper er typiske symptomer, og disse er ofte trigget av fysisk anstrengelse eller psykisk stress og debuterer hyppigst i barneårene. Svømming har vist seg å være en klassisk trigger for arytmier og LQTS må vurderes ved drukning/ nærdrukningsulykker hos svømmedyktige.

Diagnosen stilles ved typiske symptomer med adrenergt utløste synkoper og forlenget QT-tid på EKG. QT-tiden måles fra starten av Q-bølgen til slutten av T-bølgen. QT-tiden varierer med hjertefrekvensen og skal derfor frekvenskorrigeres (QTc). Mest brukt er Bazetts formel som gir QTc = QT/ √RR intervallet (målt i sekunder). Tradisjonelle normalverdier for QTc har vært < 450 ms hos menn og < 460ms hos kvinner, men dette fører nok til en del overdiagnostisering, og det er foreslått nye grenser der QTc < 480 ms er innenfor normalvariasjonen. Det er viktig å merke seg at QTc > 500ms er klart forlenget og utgjør en risiko for maligne ventrikulære arytmier.

Gentesting er nyttig hos pasienter med forlenget QT-tid. Det kan bekrefte diagnosen og gir tilleggsinformasjon i form av genotype (LQT1, LQT2 osv) som er viktig for risikovurdering og optimal behandling.

Mange vanlige legemidler forlenger QT-tiden og dette er den hyppigste medisinske årsaken til at et medikament blir trukket fra markedet. Aktuelle medikamenter som forlenger QT-tiden er antibiotika, anti-depressiva og antipsykotika. En oppdatert liste over disse medikamentene finnes på www.CredibleMeds.org.

Pasienter med LQTS må instrueres i å unngå QT-tid forlengende medikamenter da dette øker deres risiko for arytmier. Videre skal de ikke drive konkurranseidrett. Medikamentell behandling er basert på høydose betablokkermedikasjon. I noen tilfeller er det nødvendig med ICD-implantasjon.

Ervervet lang QT-tid

Et vanlig scenario ved indremedisinske avdelinger er eldre, multimorbide pasienter med polyfarmasi. Dette disponerer for ervervet lang QT-tid og maligne arytmier. Dette er vanligvis ikke en arvelig tilstand, men prinsippene er de samme som for LQTS. Mange medikamenter blokkerer de ionekanaler som er ansvarlige for den kardiale repolariseringen og derved imiteres den medfødte sykdommen LQTS. Risiko for ervervet lang QT-tid og Torsade de pointes arytmi er økt hos følgende pasientgrupper, og risikoen øker med antall risikofaktorer[9].

- Bruk av QT-tid forlengende medisiner
- Kvinne
- Hypokalemi
- Bradykardi
- Komorbiditet (hjertesvikt, nyresvikt, leversvikt)

Mange vanlige medikamenter har QT tid forlengende effekt slik som antibiotika (makrolidantibiotika), antidepressiva og antiarytmika (Tabell 1). Ved ervervet lang QT-tid > 500 ms må utløsende faktorer gjennomgås. Man bør seponere QT-tid forlengende medikamenter, de aller fleste lar seg erstatte med et medikament uten slik risiko. Videre må elektrolyttforstyrrelser korrigeres, og pasienten må instrueres i hva de skal gjøre i risikosituasjoner for eksempel ved langvarige diaréer med ledsagende dehydrering og hypokalemi. Hos pasienter med medikamentindusert torsade de pointes arytmi, kan gentesting med tanke på underliggende LQTS vurderes, da det er angitt at ca 15% kan ha underliggende mutasjon i et LQTS-relatert gen.

Katekolaminerg polymorf ventrikkeltakykardi (CPVT)

Katekolaminerg polymorf ventrikkeltakykardi (CPVT) er en sjelden, autosomal dominant arvelig hjertesykdom som predisponerer for ventrikkeltakykardi ved adrenerge stimuli. Ved CPVT foreligger en defekt Ryanodinreseptor. Ryanodinreseptoren er vikitg for den intracellulære kalsiumreguleringen. Pasienter med CPVT får typisk økende ventrikulære ekstraslag under belastning som så kan slå over i VT og i verste fall VF og gi plutselig død. Klassiske funn ved anamnese er synkoper som inntreffer ved fysisk aktivitet eller emosjonelt stress og som gjerne debuterer i barneårene. Igjen er også svømming en viktig trigger for arytmi.

Diagnosen stilles ved arbeids-EKG der man påviser økende ventrikulær ekstrasystoli[10] (Figur 5) Hvile-EKG er oftest helt normalt. Gentest bør utføres ved sterk mistanke om CPVT og pasienten kan henvises til spesialisert senter ved klar mistanke om CPVT eller ved etablert diagnose.

Behandlingen består av høydose betablokkermedikasjon. ICD må vurderes individuelt.

Gentest på kardiomyopatier og ionekanalsykdommer

Genetiske undersøkelser med tanke på kardiomyopatier og kardiale kanalopatier utføres i Norge ved Enhet for hjertegenetikk, Oslo Universitetssykehus, Ullevål.

Det man trenger for analyse er et glass med EDTA-blod. Pasienter med mistanke om genetisk hjertesykdom bør få utført gentest på klinisk indikasjon. Det bør alltid foreligge en klar fenotype før man starter gentesting. Det kan med fordel konfereres med et spesialisert senter for genetiske hjertesykdommer med tanke på indikasjonsstilling.

Det er enighet om at man for de ovenstående sykdommene har dekning for presymptomatisk genetisk testing og familiescreening. Dette innebærer at familiemedlemmer til en pasient med en genetisk bekreftet hjertesykdom, kan velge om de vil undersøkes for å se om de er bærere av familiens mutasjon. Før presymptomatisk testing utføres må de pårørende motta genetisk veiledning for å få informasjon om hva et eventuelt mutasjonsfunn vil innebære for dem både medisinsk, men også praktisk for eksempel med tanke på egne forsikringer. Genetisk veiledning utføres ved de respektive sykehusenes genetiske avdelinger. Familiemedlemmer som tester positivt for familiens mutasjon må følges opp kardiologisk med tanke på risikostratifisering, om de utvikler sykdommen og eventuell behandling.

Tilgjengeligheten av genetisk testing øker i stor fart. Det finnes en rekke internasjonale og også nasjonale tilbydere der man enkelt kan bestille en gentest på internett. Testen er da ofte basert på analyse av en spyttprøve eller vattpinneprøve fra munnslimhinnen. Her kan man rekvirere alt fra farskaps-, søskenskaps-, og tvillings-tester til risikoprofiler for diverse sykdommer og plutselig død. Man må ha i mente at disse testene har varierende grad av kvalitetssikring og tolkningen av testene er ikke alltid enkle. Helt sikkert er at vi kommer til å se mer, lære mer og bli nødt til å tolke mer genetisk informasjon i fremtiden.

Tabell 1 vanlige medikamenter med QT tid forlengende effekt

ANTIDEPRESSIVA / ANTIPSYKOTIKA	ANTIBIOTIKA	ANTIARYTMIKA
SSRI	Erytromycin	Sotalol
Haloperidol	Clarithromycin	Ibutilide
Thioridazine	Trimetoprim-Sulfa	Amiodarone
Metadon	Chloroquine	Dofetilide

Referanser

1. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. N Engl J Med 1988 January 21;318(3):129-33.
2. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. Circulation 2010 April 6;121(13):1533-41.
3. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. J Am Coll Cardiol 2011 June 7;57(23):2317-27.
4. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2006 April 11;113(14):1807-16.
5. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011 December 13;124(24):2761-96.
6. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiolaminopathies. J Am Coll Cardiol 2008 October 7;52(15):1250-60.
7. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. Am Heart J 1957 July;54(1):59-68.
8. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. [Rare cardiac arrythmias of the pediatric age. Ii. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. (Presentation of 1st case in Italian pediatric literature)]. Clin Pediatr (Bologna) 1963 September;45:656-83.
9. Haugaa KH, Bos JM, Tarrell RF, Morlan BW, Caraballo PJ, Ackerman MJ. Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality. Mayo Clin Proc 2013 April;88(4):315-25.
10. Haugaa KH, Leren IS, Berge KE et al. High prevalence of exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia mutation-positive family members diagnosed by cascade genetic screening. Europace 2010 March;12(3):417-23.

Renvela® – Eneste fosfatbinder med dokumentert effekt på kardiovaskulær overlevelse [1]

1.Di Iorio B, Molony D, Bell C et al. Sevelamer Versus Calcium Carbonate in Incident Hemodialysis Patients: Results of an Open-Label 24-Month Randomized Clinical Trial. Am J Kidney Dis. 2013;62(4):771-778. 2.Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int. 2002;62(1):245-52. 3. Renvela SPC 22.12.2011.

Renvela «Genzyme»
Middel mot hyperfosfatemi. ATC-nr.: V03A E

TABLETTER, filmdrasjerte 800 mg: Hver tablett inneh.: Sevelamerkarbonat 800 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Sort jernoksid (E 172). **PULVER TIL MIKSTUR, suspensjon 2,4 g:** Hver dosepose inneh.: Sevelamerkarbonat 2,4 g, propylenglykolalginat, natriumklorid, sukralose. Fargestoff: Jernoksid (E 172). Sitronsmak. **Indikasjoner:** Behandling av hyperfosfatemi hos voksne pasienter som får hemodialyse eller peritoneal dialyse. Behandling av hyperfosfatemi hos voksne pasienter med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse med serumfosfor ≥1,78 mmol/liter. Bør brukes som én av flere behandlingsmetoder (som kan omfatte kalsiumtilskudd, 1,25-dihydroksy-vitamin D3 eller en av dets analoger) for å kontrollere utviklingen av bensykdommer. **Dosering:** Anbefalt startdose er 2,4 g eller 4,8 g pr. dag basert på kliniske behov og serumfosfornivå.

Serumfosfornivå	1,78-2,42 mmol/liter (5,5-7,5 mg/dl)	>2,42 mmol/liter (>7,5 mg/dl)
Total daglig startdose, tas til måltid	2,4 g[1] (1 tablett 3 ganger daglig eller 1 pose fordelt på 3 doser pr. dag)	4,8 g[1] (2 tabletter 3 ganger daglig eller 2 poser fordelt på 3 doser pr. dag)

[1] Pluss etterfølgende titrering iht. instruksjoner.

Ved tidligere bruk av fosfatbindemidler (sevelamerhydroklorid eller kalsiumbasert), bør like doser gis (gram for gram) under overvåking av serumfosfornivåer for å sikre optimale daglige doser. Serumfosfornivået må overvåkes og dosen titreres hver 2.-4. uke til akseptabelt serumfosfornivå er nådd, deretter regelmessig overvåking. Pasienten skal holde sin forskrevne diett. Behandlingen vil være kontinuerlig basert på behovet for å kontrollere serumfosfornivået, og daglig dose forventes å være gjennomsnittlig ca. 6 g/dag. Barn: Anbefales ikke til barn <18 år pga. manglende sikkerhets- og effektdata. Administrering: Tas 3 ganger daglig til måltid. Tablettene skal svelges hele og ikke knuses, tygges eller deles i mindre biter. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Hypofosfatemi. Tarmobstruksjon. **Forsiktighetsregler:** Anbefales ikke ved kronisk nyresykdom uten dialyse med serumfosfor <1,78 mmol/liter, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. Brukes med forsiktighet ved dysfagi, svelgeproblemer, alvorlige motilitetsforstyrrelser i mage/tarm, inkl. ubehandlet eller alvorlig gastroparese, retensjon av mageinnhold og unormal eller uregelmessig tarmaktivitet, aktiv inflammatorisk tarmsykdom eller omfattende mage-/tarmkirurgi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. I svært sjeldne tilfeller er tarmobstruksjon og ileus/subileus observert under behandling med sevelamerhydroklorid. Forstoppelse kan være et foregående symptom. Pasienter med alvorlig forstoppelse bør følges nøye under behandling. Behandlingen bør revurderes ved utvikling av alvorlig forstoppelse eller andre alvorlige mage-tarmsymptomer. Pasienter med kronisk nyresykdom kan utvikle lave nivåer av de fettløselige vitaminene A, D, E og K, avhengig av inntak via kosten og sykdommens alvorlighetsgrad. Preparatet kan muligens binde fettløselige vitaminer i fordøyd mat. Ved behandling uten tilskudd av vitaminer, bør serumstatus for vitamin A, D, E og K evalueres med jevne mellomrom. Vitamintilskudd bør gis om nødvendig. Pasienter med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse, bør få vitamin D-tilskudd (ca. 400 IE naturlig vitamin D/dag), som kan inngå i et multivitaminpreparat som tas i tillegg til (men ikke samtidig med) sevelamerdosen. Hos peritoneal dialysepasienter anbefales dessuten overvåking av fettløselige vitaminer og folinsyre, da nivåene av vitamin A, D, E og K ikke ble målt i en klinisk studie med disse pasientene. Mulighet for folatmangel kan ikke utelukkes ved langtidsbehandling. Pasienter med kronisk nyresykdom kan utvikle hypokalsemi eller hyperkalsemi. Preparatet inneholder ikke kalsium. Serumnivå av kalsium skal derfor overvåkes regelmessig, og kalsium bør gis som kosttilskudd om nødvendig. Pasienter med kronisk nyresykdom er predisponert for å utvikle metabolsk acidose og serumnivået av bikarbonat bør overvåkes. Dialysepasienter er utsatt for spesifikke infeksjoner. Peritonitt er en kjent komplikasjon ved peritoneal dialyse, og flere tilfeller er rapportert i sevelamergruppen enn i kontrollgruppen. Nøye overvåking skal sikre riktig bruk av egnet aseptisk teknikk og umiddelbar gjenkjennelse og behandling av alle tegn og symptomer på peritonitt. Problemer med å svelge tabletter er mindre vanlig rapportert. Mange tilfeller omfattet komorbide tilstander med svelgeproblemer eller unormale forhold i øsofagus. Forsiktighet bør utvises ved svelgeproblemer, mikstur bør vurderes. Tett overvåking av nivået av thyreoideastimulerende hormon anbefales ved samtidig bruk av sevelamerkarbonat og levotyroksin. Akkumulering av sevelamer er ikke sett etter 1 års bruk. Mulig absorpsjon og akkumulering ved langtidsbehandling (>1 år) kan ikke utelukkes. Preparatet er ikke indisert for behandling av hyperparatyreoidisme. Ved sekundær hyperparatyreoidisme bør preparatet brukes som én av flere behandlingsmetoder, som kan omfatte kalsiumtilskudd, 1,25-dihydroksy-vitamin D3 eller en av dets analoger, for å senke nivået av intakt parathyreoideahormon. **Interaksjoner:** Interaksjonsstudier er ikke utført med dialysepasienter. Det er sett ca. 50% reduksjon i biotilgjengeligheten av ciprofloksacin ved samtidig administrering av sevelamerhydroklorid, og Renvela skal derfor ikke tas samtidig med ciprofloksacin. Reduserte nivåer av ciklosporin, mykofenolatmofetil og takrolimus er rapportert hos transplantasjonspasienter ved samtidig bruk av sevelamerhydroklorid, men ga ingen kliniske konsekvenser. Muligheten for interaksjon kan ikke utelukkes, og tett oppfølging av blodkonsentrasjoner av ciklosporin, mykofenolatmofetil og takrolimus bør vurderes under og etter seponering av kombinasjonsbehandling. Svært sjeldne tilfeller av hypotyreoidisme er sett ved samtidig bruk av sevelamerhydroklorid og levotyroksin. Forsiktighet skal utvises ved samtidig bruk av legemidler mot arytmi og krampeanfall. Ved administrering av legemiddel hvor redusert biotilgjengelighet kan ha klinisk signifikant betydning for sikkerhet og effekt, bør legemidlet administreres minst 1 time før eller 3 timer etter sevelamerkarbonat, eller legen bør vurdere å overvåke blodnivåer. **Graviditet/Amming:** Overgang i placenta: Ingen data foreligger. Reproduksjonstoksisitet er vist ved høye doser til rotter. Reduserer absorpsjonen av flere vitaminer, inkl. folinsyre. Risikoen for mennesker er ukjent. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig, og bare etter en grundig nytte-/risikovurdering for mor og foster. Overgang i morsmelk: Ukjent, men usannsynlig pga. manglende absorpsjon. Ved vurdering hvorvidt amming/behandling skal fortsette/avbrytes, bør barnets nytte av amming og morens nytte av behandling tas i betraktning. **Bivirkninger:** Vanligst (≥ 5%) er bivirkninger i mage/tarm. De fleste av disse er svake til moderate. Svært vanlige (≥ 1/10): Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, smerte øverst i magen, forstoppelse. Vanlige (≥ 1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Diaré, dyspepsi, flatulens, magesmerter. Pruritus, utslett, tarmobstruksjon, ileus/subileus og tarmperforering kan forekomme. **Overdosering/Forgiftning:** Ingen rapporterte tilfeller. Ingen bivirkninger ved doser opptil 14 g sevelamerhydroklorid/dag i 8 dager. Til pasienter med kronisk nyresykdom var maks. gjennomsnittlig daglig dose 14,4 g i én enkeltdose. **Andre opplysninger:** Mikstur: Pulveret oppløses i 60 ml vann pr. pose før bruk. Suspensjonen må brukes innen 30 minutter etter rekonstituering. **Pakninger og priser:** Tabletter: 180 stk. (flaske) kr. 1707,10. Pulver til mikstur: 90 stk. (dosepose) kr. 2543,60.
Refusjon: 1Se V03A E02_1 side e. i Refusjonslisten. Sist endret: 30.04.2012

SANOFI RENAL

NO.SEV.14.01.02

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

Kardiorenalt syndrom – viktige aspekter for indremedisinere

Bård Waldum MD, PhD, Postdoc. og overlege, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, Nyremedisinsk avdeling Oslo Universitetssykehus (OUS), Ullevål

Interessekonflikter: Ingen

Bård Waldum

Den tosidige interaksjonen mellom sykdom i nyrer og det kardiovaskulære systemet benevnes det kardiorenale syndrom (1). Akutt eller kronisk sykdom i det ene organsystemet vil påvirke funksjon og kunne initiere sykdom i det andre. Det oppstår en ond sirkel med sviktende funksjon i begge organsystemer med økt sykelighet og forverret prognose som resultat. Denne artikkelen omhandler aspekter av det kardiorenale syndrom som ansees viktige i indremedisinsk praksis. Målet er at leseren skal se viktigheten av å vurdere organene samlet i møtet med pasienter som presenterer seg med primært et hjerte eller nyreproblem.

Nyresykdom som årsak til hjerte-karsykdom

Forekomst

Over 10 % av befolkningen i den vestlige verden har kronisk nyresykdom (2), definert som estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) under 60 ml/min/1,73 m^2 og/eller tegn til strukturell nyreskade ved billeddiagnostikk eller urinundersøkelse. Det har lenge vært kjent at pasienter i dialyse har en mangedoblet risiko for kardiovaskulære hendelser i forhold til normalbefolkningen. Studier fra det siste tiåret har vist at også nyresykdom i tidlige stadier, selv ved normal serum-kreatinin, er en viktig uavhengig risikofaktor for hjerte-karsykdom. Noen hevder at nyresykdom er en viktigere kardiovaskulær risikofaktor enn diabetes mellitus i befolkningen (3). Hjerte-kar risikoen blir mer uttalt jo mer avansert nyresykdommen er, samtidig endrer spekteret av hjerte-karsykdom seg med fallende GFR. Aterosklerotiske komplikasjoner dominerer i den generelle befolkning og er akselerert i tidlige stadier av nyresykdom. Med fallende GFR tilkommer vaskulær kalsifisering og strukturelle endringer i myokard med hypertrofi og fibrose. Hjertesvikt og plutselig arytmisk hjertedød er de vanligste kardiovaskulære dødsårsakene hos dialysepasienter (4). Det faktum at statinstudier har slitt med å dokumentere effekt på kardiovaskulære endepunkter og dødelighet hos dialysepasienter underbygger at aterosklerotisk sykdom blir relativt mindre viktig jo mer alvorlig nyresykdommen er (5, 6).

Årsaker

Nyresykdom og hjerte-karsykdom har mange felles risikofaktorer som hypertensjon, diabetes og overvekt. Nyresykdom er i tillegg en viktig årsak til sekundær hypertensjon, og fører til neurohormonell aktivering, inflammasjon, oksidativt stress og endotelial dysfunksjon, som alle kan bidra til den økte kardiovaskulær risikoen (7) (Figur 1). Forstyrrelse av kalk-fosfat-parathyroidea hormon-vitamin-D homeostasen og akkumulering av ulike uremiske toksiner er mistenkte årsaksvariabler. Foreløpig har man derimot ikke kommet til noe endelig gjennombrudd på hvordan man kan intervenere og stoppe de uttalte kardiale og vaskulære forandringene som progrediserer ved fallende GFR.

Hjerte-karsykdom som årsak til nyresykdom

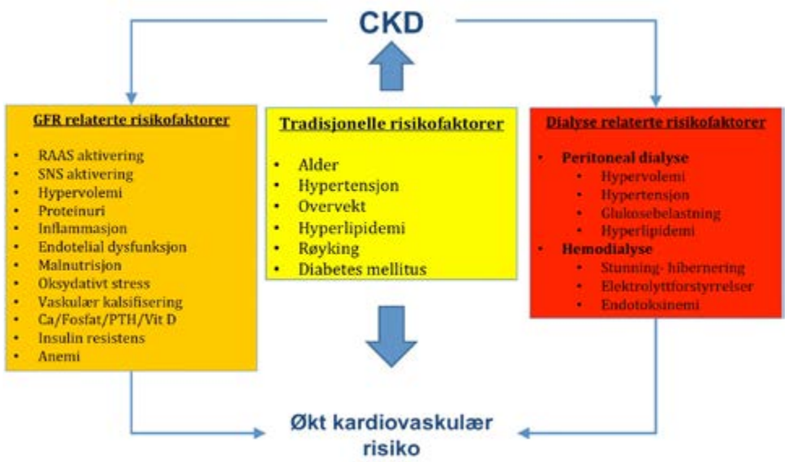
Forekomst

Hypertensiv nefrosklerose er nå den hyppigste årsak til terminal nyresvikt i Norge og har økt kraftig som årsak til nyresykdom i hele den vestlige verden de siste årene. Årsaksforholdene til nefrosklerose er ikke fullt ut kartlagt, men hypertensjon og etablert vaskulær sykdom er sterkt relatert til sykdomsutviklingen. Økt levetid hos koronarpasienter og kronisk hjertesyke som en konsekvens av bedret behandling, bidrar til at antall pasienter med nyresykdom sekundært til hjerte-karsykdom øker. Blant norske polikliniske hjertesviktpasienter har nær halvparten av pasientene redusert nyrefunksjon (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2), og nyrefunksjonen er en svært viktig prognostisk faktor for leveutsiktene til pasientene (8). Pasienter med hjerte-karsykdom og ledsagende nyresykdom er derfor vanlig i den kardiologiske og indremedisinske praksis.

Årsaker

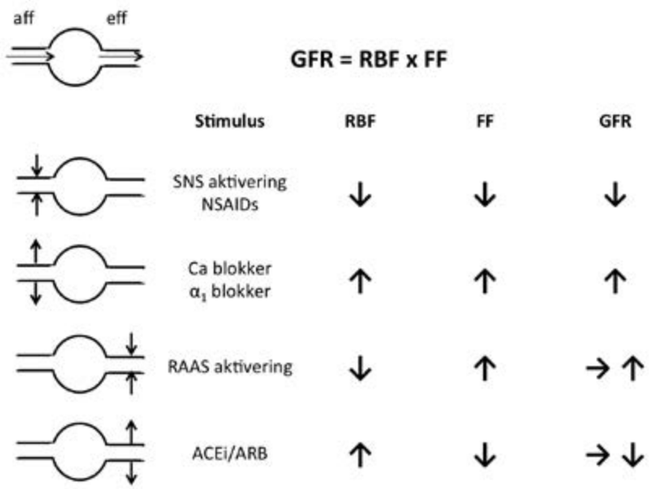
For å forstå hvordan hjerte-karsykdom påvirker nyrefunksjonen er det nødvendig å ha kunnskap om hvordan nyren er bygd opp og om renal hemodynamikk. Nyren er et filtrasjonsorgan. Over 20 % av hjertets minuttvolum vil gå til nyrene i en normalsituasjon. Nyrene består av ca. 2 millioner separate filtrasjonsenheter, nefroner, bestående av en glomerulus med tilhørende tubulus koplet i serie. Funksjonen i et nefron er avhengig av både fungerende glomerulus og tubulus. Ved initial skade i enten glomeruli eller tubuli er sluttstadiet av sykdommen likt med nefrontap og progredierende nyresvikt.

GFR er et produkt av renal blodgjennomstrømming og filtrasjonsfraksjonen i glomeruli. Filtrasjonsfraksjonen i glomeruli bestemmes av Starling-krefter, d.v.s. forskjeller i hydrostatisk og onkotisk trykk over filtrasjonsbarrieren. Autoregulering og neurohormonelle substanser justerer kartonus i afferent og efferent arteriole og dermed det glomerulære filtrasjonstrykket (Figur 2). ”Nyrefriske” er dermed i stand til å opprettholde GFR under ulike fysiologiske forhold. Forstyrrelser i den fysiologiske hemodynamiske



Figur 1. Årsaker til kardiovaskulær sykdom hos nyresyke.
Nyresykdom og hjerte-karsykdom deler mange av de samme risikofaktorene. I tillegg vil det ved fallende glomerulær filtrasjonsrate (GFR) tilkomme spesifikke renale risikofaktorer som aksellererer vaskulær kalsifisering, myokardhypertrofi og fibrose. Pasienter som etableres i dialyse får i tillegg prosedyrerelaterte risikofaktorer som bidrar til å øke den kardiovaskulære risikoen hos dialysepasienter mangedobbelt i forhold til normalbefolkningen.

Forklaring på forkortelser brukt i figuren: CKD: Kronisk nyresykdom, RAAS: renin-angiotensin-aldosteron systemet, SNS: det sympatiske nervesystem, PTH: parathyroid hormon.



Figur 2: Renal hemodynamikk.
GFR er et produkt av renal blodgjennomstrømming (RBF) og filtrasjonsfraksjon (FF) i glomeruli. Ulike stimuli regulerer vasomotorisk tonus i afferent (aff) og efferent (eff) arteriole og påvirker RBF og FF, og som en konsekvens GFR.

Forklaringer på forkortelser brukt i figuren: NSAIDs: non-steroide antiinflammatoriske medikamenter, Ca blokker: calcium blokker, $\alpha 1$ blokker: alfa-1 symatikoadrenerg blokker, RAAS: renin-angiotensin-aldosteron systemet, ACEi: ACE hemmer, ARB: AII blokker.

reguleringen kan medføre permanent skade i nyrene. Neurohormonell aktivering vil føre til redusert renal blodgjennomstrømming med fare for påfølgende hypoksisk skade av metabolsk svært aktive tubuliceller. Opphevet autoregulering som man ser ved nyresykdommer, hypertensjon, diabetes og andre tilstander med endotelial dysfunksjon, fører til glomerulær hypertensjon og påfølgende glomerulær skade.

Årsaker ved hjertesvikt

Ved hjertesvikt, hvor hjertet ikke er i stand til å pumpe nok blod for å møte kroppens behov, vil potente pressorsystemer som det sympatiske nervesystemet (SNS) og renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS) aktiveres. Mens SNS via noradrenalin virker vasokonstringerende hovedsakelig på den afferente arteriole, virker RAAS ved angiotensin II først og fremst på den efferente arteriolen (Figur 2). Reduksjon av den renale blodgjennomstrømmingen som følge av renal vasokonstriksjon vil disponere for hypoksisk tubulær skade. GFR vil initialt opprettholdes på grunn av angiotensin II som konstringerer efferent arteriole, men GFR opprettholdes på bekostning av lavere renal blodgjennomstrømming, progredierende tubulær skade, nefrontap og fibroseutvikling. Aktivering av RAAS og SNS induserer også retensjon av salt og vann, som vil øke det sentrale venetrykket og kan føre til organstuvning. Økt renalt venetrykk vil endre "Starling-balansen" i glomeruli; i tillegg er høyt venetrykk en selvstendig aktivator av SNS og RAAS og induserer tubulointerstitiell betennelse med påfølgende tap av nefroner og progressivt tap av GFR (9).

Både ved akutt og kronisk hjertesvikt er endringer i renal hemodynamikk ansett som hovedbidragsyteren til nyresykdom, og den er nært knyttet til neurohormonell aktivering (9). Komorbiditet som hypertensjon, diabetes mellitus og aterosklerose, medikamentbruk, diagnostiske og terapeutiske prosedyrer kan alle forsterke nyreskaden (Figur 3).

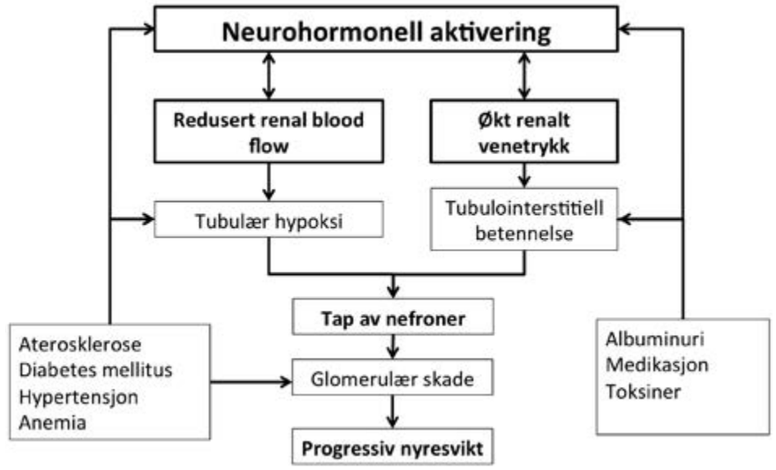
Hvordan håndtere kardiorenale pasienter

Tidlig diagnostikk av nyresykdom

En pasient med kronisk nyresykdom representerer en høyrisikopasient for kardiovaskulær sykdom. Når vi vet at nyresykdom som regel er asymptomatisk inntil svært avanserte stadier av sykdommen, er vi avhengig av at risikoindivider aktivt undersøkes for nyresykdom, slik at de tidlig henvises til videre diagnostikk og behandling for å begrense videre progresjon av sykdommen.

Å finne "nyresyke" pasienter er enkelt og lite kostnadskrevende. Ved å måle serum-kreatinin og å undersøke en urinprøve, vil det store flertallet av pasientene med bakenforliggende nyresykdom kunne påvises. De fleste laboratorier som analyserer serum-kreatinin utgir i dag eGFR i sitt svar ut fra validerte formler som tar høyde for kjønn, alder og etnisitet. For å påvise nyresykdom hos pasienter med bevart nyrefunksjon (eGFR > 60 ml/min/1,73 m^2), er nøkkelen å kvantitere proteinuri med albumin- og protein/kreatinin ratio i spoturin. Siden kreatinin produseres i en fast rate og døgnutskillelsen av kreatinin i urinen er ca 10 mmol ved en likevekt, vil en ratio korrigere for urinens fortynningsgrad (Tabell 1). Prøven bør helst være morgenurin, men annet prøvetidspunkt gir også et godt estimat for døgnutskillelsen. Mikroskopi av urin vil i tillegg kunne avdekke bakenforliggende nyresykdom, men mikroskopene har dessverre forsvunnet fra mange legekontorer og avdelinger de siste årene.

Albuminuri, selv under grensen for mikroalbuminuri, og eGFR er begge kontinuerlige uavhengige risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom. I tillegg er proteinuri sammen med hypertensjon de viktigste prognostiske markørene for fallende GFR over tid. Derfor vil tidlig identifisering av nyresykdom og adekvat behandling av underliggende tilstand, blodtrykksbehandling og antiproteinurisk behandling være viktig ikke bare for å bevare nyrefunksjon, men også som ledd i kardiovaskulær profylakse (Figur 4).



Figur 3: Årsaker til nyresykdom ved hjertesvikt.
Renal hemodynamikk og neurohormonell aktivering er tett knyttet sammen i prosessen som gir initial nyreskade hos hjertesviktpasienter. Komorbiditeter og terapeutiske intervensjoner kan innvirke på de glomerulære og tubulære forandringene og forsterke den progredierende nyresvikten.

RAAS-hemmere

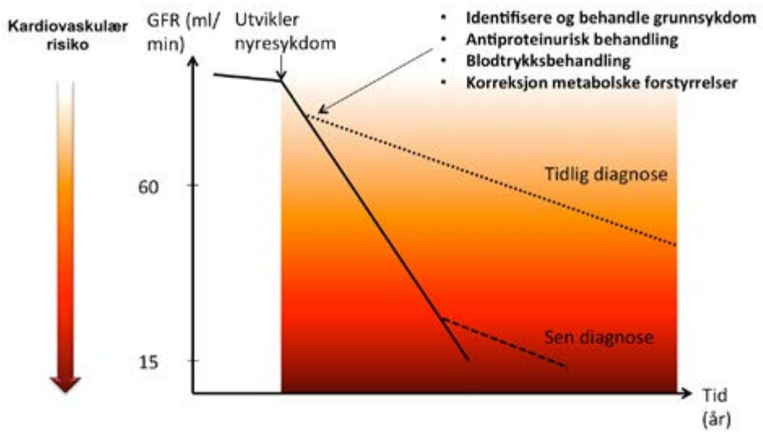
Glomerulær hypertensjon og redusert renal gjennomblødning er sentrale hemodynamiske komponenter i progresjon av nyresykdom uavhengig av årsak til nyresykdommen. Å redusere glomerulært filtrasjonstrykk og øke renal gjennomblødning er derfor et av hovedargumentene for at ACE-hemmere (ACEi) eller AII blokkere (ARB) er foretrukket behandling hos pasienter med proteinuri eller redusert GFR (10) (Figur 2). Noen pasienter vil derimot ikke tolerere denne behandlingen. Kreatinin-stigning på opp til 30 % kan tolereres da det indikerer ønsket reduksjon av filtrasjonstrykket. Stigning over 30 % av utgangsverdien skal gi mistanke om lav renal blodgjennomstrømming forut for introduksjon av ACEi eller ARB, hvor nyrene er avhengig av vasokonstriksjon av efferent arteriole for å holde filtrasjonstrykket oppe. Nyrearteriestenose er en velkjent årsak som skal vurderes, men også andre potensielt reversible årsaker til lav nyregjennomblødning må evalueres. Diuretika kan også føre til redusert effektivt sirkulerende volum og neurohormonell aktivering med redusert renal blodgjennomstrømming som resultat (11). Dosereduksjon av diuretika og andre medikamenter som påvirker nyregjennomblødning kan derfor være nødvendig for at pasientene skal tåle ACEi/ARB, som er den best dokumenterte behandling for å beskytte både hjerte og nyrer i et kardiorenalt sykdomsbilde. Diuretika

Tabell 1: Døgnutskillelse av proteiner i urinen

	AKR (MG/MMOL)	DØGNUTSKILLELSE ALBUMIN (MG)	PKR (MG/MMOL)	DØGNUTSKILLELSE PROTEIN (MG)
Normal	<3	< 30		
Mikroalbuminuri	3-30	30-300		
Proteinuri	>30	>300	>50	> 500

AKR = albumin kreatinin ratio = albuminkonsentrasjon i urin/kreatininkonsentrasjonen i urin
PKR = protein kreatinin ratio = protein konsentrasjon i urin/kreatininkonsentrasjonen i urin

Døgnutskillelse kan beregnes etter formelen ratio * 10 da døgnutskillelse av kreatinin i urinen i en likevektsituasjon er lik produksjon som tilsvarer ca. 10 mmol/døgn.



Figur 4: Utvikling av kronisk nyresykdom. Tidlig påvisning av nyresykdom er viktig for å kunne intervenere og begrense GFR tap over tid. Den kardiovaskulære risiko øker raskt med fallende GFR. Tidlig diagnose og intervensjon er derfor like viktig for å begrense risiko for hjerte-karsykdom som å utsette behov for nyreerstattende behandling.

er samtidig nødvendig symptomatisk behandling ved hjertesvikt og ofte essensielt for å oppnå blodtrykkskontroll hos nyrepasienter. Effekt på organstuvning og høyt renalt venetrykk er også gunstig for å forhindre progresjon av nyresykdom (12). Diuretika må derfor doseres individuelt og har åpenbare positive og potensielt negative sider hos den kardiorenale pasienten.

Sårbarhet

Mange pasienter med kardiovaskulær sykdom vil ha, eller være, sårbare for å utvikle, nyresykdom. Det er da et stort paradoks at nyrepasienter for en stor del er ekskludert fra de randomiserte studiene som har lagt grunnlaget for retningslinjene for behandling av kardiovaskulære pasienter. Kunnskap om hvordan pasienter med ledsagende nyresykdom bør behandles kommer fra observasjonsstudier og substudier av de store randomiserte studiene. Hjertesviktpasienter med redusert nyrefunksjon har for eksempel sannsynligvis minst like god effekt av anbefalt behandling som nyrefriske (13-15). "Nyresyke" har derimot større fare for å oppleve uheldige virkninger av behandlingen og frykt for komplikasjoner gjør sannsynligvis at nyrepasienter blir underbehandlet i den kliniske hverdag. Dette gjelder ikke bare medikamenter, men også invasive prosedyrer og operative inngrep. Enkelte mener til og med at behandlingsnihilisme er en viktig medvirkende årsak til den høye dødeligheten hos pasienter med nyresykdom (16).

Hjertemedisinske behandlingsretningslinjer fokuserer på måldoser av medikamenter. Mange medikamenter har renal eliminasjon hvor redusert nyrefunksjon skal medføre dosereduksjon. Nyresykdom vil i tillegg, blant annet på grunn av væskeretensjon og forstyrrelser i syre-base-balansen, kunne påvirke absorpsjon, proteinbinding og distribusjonsvolum av medikamenter. Å forutse effekten av et medikament hos en nyresyk pasient er derfor ikke mulig ut fra en gitt GFR. Vi er avhengige av en individuell forsiktig opptitrering med hyppig monitorering for å se at pasienten tolererer og har den ønskede effekten av medikamentet.

Det er viktig å se den kardiorenale pasienten som en sårbar pasient. Enhver prosedyre, endring i medikasjon, ledsagende sykdom, et saltrikt måltid og sågar en sydenreise kan gjøre at likevekten mellom renal blodgjennomstrømming og organstuvning blir forskjøvet. God pasientinformasjon er essensielt så pasienten selv kan gjøre enkle veloverveide valg i sin egen behandling. Forsiktighet med saltinntak i det daglige og reduksjon av diuretika og ACEi/ARB ved tilstander med fare for dehydrering er viktige aspekter for å unngå dekompensasjon av tilstanden. På mange nyremedisinske avdelinger er det etablert rutiner så pasientene kan komme til kontroll på kort varsel i forbindelse med opplevde hendelser. Man vil da raskt kunne revurdere og innstille medikamentene til ny likevekt. Hos nyresyke vil måldosen av de ulike medikamenter derfor være den høyeste tolererte på ethvert tidspunkt, og denne vil være ulik fra pasient til pasient, geografisk lokalisasjon, årstid og ledsagende sykdom (7).

Oppsummering

Nyresykdom og hjertesykdom er tett forbundet, og kombinert sykdom i de to organene er hyppig i indremedisinsk praksis. De to organsystemene bør sees i sammenheng, og man bør aktivt lete etter nyresykdom hos pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer. De kardiorenale pasientene er sårbare pasienter som trenger individuell og tett oppfølging. ACEi/ARB er grunnsteinen i både kardial og renal proteksjon, og det bør tilstrebes at flere kardiorenale pasienter får tilpasset et behandlingsregime hvor dette tolereres. Nyremedisinere bør i økende grad involveres i behandlingen av kardiorenale pasienter.

Referanser

1. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008;52(19):1527-39.
2. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J Am Soc Nephrol. 2006;17(8):2275-84.
3. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. The Lancet. 2001;380(9844):807-14.
4. Shamseddin MK, Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. Nat Rev Nephrol. 2011;7(3):145-54.
5. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2009;360(14):1395-407.
6. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377(9784):2181-92.
7. Waldum B, Os I. The Cardiorenal Syndrome: What the Cardiologist Needs to Know. Cardiology. 2013;126(3):175-86.
8. Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Flonaes B, Grundtvig M, Gullestad L, et al. Renal function in outpatients with chronic heart failure. J Card Fail. 2010;16(5):374-80.
9. Damman K, Voors AA, Navis G, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. The cardiorenal syndrome in heart failure. Prog Cardiovasc Dis. 2011;54(2):144-53.
10. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. Kidney Int (Suppl.) 2005;68(99):S57-S65.
11. Galve E, Mallol A, Catalan R, Palet J, Mendez S, Nieto E, et al. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. Eur J Heart Fail. 2005;7(5):892-8.
12. Damman K, Ng Kam Chuen MJ, MacFadyen RJ, Lip GY, Gaze D, Collinson PO, et al. Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function. J Am Coll Cardiol. 2011;57(22):2233-41.
13. Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, Rogers WJ, Patel K, Aban IB, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial. Int J Cardiol. 2013;167(1):151-6.
14. Vardeny O, Wu DH, Desai A, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients With severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). J Am Coll Cardiol. 2012;60(20):2082-9.
15. Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, Fagerberg B, Goldstein S, Hjalmarson Å, et al. The Influence of Renal Function on Clinical Outcome and Response to β-Blockade in Systolic Heart Failure: Insights From Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF). Journal of Cardiac Failure. 2009;15(4):310-8.
16. Bansal N, Hsu CY, Chandra M, Iribarren C, Fortmann SP, Hlatky MA, et al. Potential role of differential medication use in explaining excess risk of cardiovascular events and death associated with chronic kidney disease: a cohort study. BMC Nephrol. 2011;12:44.

FDIME Invites Applications for Research Grants for the study of Rare Diseases in Adults

The Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe (FDIME) is offering grants for Young Internists (<38 years) interested to develop clinical research in the field of rare diseases in adults. Grants of up to 20,000 Euros each are available for a study period of up to 1 year.

The Funding is intended to support the living expenses of the Young Researcher while undertaking research outside their country of residence.

Applicants must come from an EFIM member country (www.efim.org) and are responsible for identifying their own study project.

Study Projects submitted for application should commence after 31.08.2014.

Application deadline: 1 July 2014.

Further details are available at: http://www.fdime.org/rarediseases-2014.html

Or contact: Janet Stevens, FDIME Administrator.
email: info@janetstevens.org

FDMIE
SFIME
FDIME

KLEXANE®
enoxaparin[1]

C Klexane «sanofi-aventis»

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

T **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.
T **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, respira-sjonssvikt 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: ***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 langtidsprøfylakse, 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 (INR 2-3). Pasienter med stor risiko for blødning, lever- eller nyre-svikt kan kreve laboratoriemessig overvåkning 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 (STEMI):*** 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 s.c. doser, deretter 1 mg/kg s.c. for de gjenværende doser). Flerdosehetteglass brukes for i.v. administrering, se Tilberedning. Ved samtidig administrering med trombolytika (fibrin eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparin gis 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytisk terapi 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. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. *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
Akutt STEMI hos pasienter <75 år:	
I.v. bolus 30 mg med tillegg av 1 mg/kg s.c., etterfulgt av 1 mg/kg s.c. 2 ganger daglig (maks. 100 mg for hver av de 2 første s.c. dosene)	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 (maks. 75 mg for hver av de 2 første s.c. dosene)	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 overvåkning tilrådes. Barn: Sikkerhet og effekt hos barn er ikke klarlagt. Eldre: Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre ved andre indikasjoner enn STEMI, med mindre nyrefunksjonen er svekket. Nøye klinisk overvåkning er imidlertid anbefalt, særlig for de som er ≥80 år. Vekt: Kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg) vil ved profylaktiske doser (ikke vektjusterte) ha økt risiko for blødning ved enoksaparinbehandling. Nøye klinisk overvåkning anbefales. ***Tilberedning:*** *Ferdigfylt sprøyte:* Klar til bruk til s.c. injeksjon. Må ikke blandes med andre legemidler. *Flerdosehetteglass:* Til i.v. (bolus) injeksjon (kun for indikasjonen akutt STEMI). Brukes for i.v. administrering og administreres da via en i.v. tilgang. Enoksaparin kan administreres sammen med fysiologisk saltvann (0,9%) eller med 5% glukoseopløsning. Skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding med andre legemidler skal den i.v. tilgangen som er valgt skylles med en tilstrekkelig mengde fysiologisk saltvann (0,9%) eller 5% glukoseopløsning før og etter i.v. bolus administrering. Ved s.c. injeksjon må injeksjonsvolumet måles nøyaktig med en gradert sprøyte med en egnet nål for s.c. injeksjon. ***Administrering:*** Enoksaparin administreres vanligvis s.c. Pga. høy biotilgjengelighet, er det generelt ikke nødvendig å gi preparatet i.v. Må ikke gis i.m. *Ferdigfylt sprøyte:* S.c. injeksjon bør fortrinnsvis gjøres når pasienten ligger eller er i en halvt sittende stilling. Administreres ved dyp s.c. injeksjon. Se for øvrig SPC/pakningsvedlegg for nærmere bruksanvisning. *Hetteglass:* I.v. (bolus) injeksjon (kun for indikasjonen akutt STEMI): Initieres med en i.v. bolus injeksjon, straks etterfulgt av en s.c. injeksjon. *Arteriell del av dialyseenhet:* Ved hemodialyse administreres enoksaparin via den arterielle delen av dialyseenheten for å forhindre trombedannelse i enheten.

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. Forsiktighet utvises ved tilstander som øker blødningsfaren, som f.eks. ved 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, og ved terapeutiske doser hos eldre >80 år. 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. 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-/epiduralanestesi som resulterte i langtids eller permanent paralyse. Risikoen antas å være høyere ved bruk av daglige doser >40 mg, 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, ved spinalkirurgi i anamnesen eller spinalmisdannelser. Beslutter man å gi antikoagulasjon sammen med epidural-/spinalanestesi, må det utvises ekstrem årvåkenhet og det må foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle symptomer på nevrologisk svikt. Mistenkes spinalt hematom, kreves rask diagnose og behandling inkl. spinal dekompresjon som må igangsettes omgående. Brukes med forsiktighet som profylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Ved kronisk hemodialyse trengs normalt bare noen få dosejusteringer og undersøkelser av anti-Xa-nivå. Det terapeutiske doseområdet ved akutt hemodialyse er smalere og omfattende overvåkning av anti-Xa-nivå bør utføres. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI >30 kg/m²) er ikke klarlagt. Det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye. Hetteglassene inneholder benzylalkohol som konserveringsmiddel, og skal ikke benyttes hos nyfødte eller for tidlig fødte barn pga. fare for «gasping syndrome».

Interaksjoner: Det anbefales at behandling med midler som påvirker hemostasen om mulig avsluttes før enoksaparin-behandling startes. Slike substanser er: Systemiske salisylater, ASA, NSAIDs, dekstran 40, tiklopidin, klopidogrel, systemiske glukokortikosteroider, orale antikoagulantia, trombolytika, andre platehemmere inkl. glykoprotein IIb/IIIa-antagonister. Dersom den kliniske indikasjonen er så sterk at man ønsker å gjennomføre kombinasjonsbehandling, må pasienten følges nøye med klinisk monitorering og laboratoriemålinger.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Ingen humane data foreligger. Dyrestudier indikerer ikke reproduksjonstoksiske effekter. Preparatet bør kun brukes hvis fordelen for moren oppveier en mulig risiko for fosteret. Anbefales ikke til gravide med kunstige hjerteklaffer. *Amming:* Amming frarådes.

Bivirkninger: Se SPC for detaljer vedrørende ulik bivirkningsfrekvens innenfor ulike indikasjoner i kliniske studier. *Svært vanlige (≥1/10):* Blod/lymfe: Trombocytose (blodplater >400 G/L). Hjerte/kar: Blødning (hematom, ekkymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistaksis og gastrointestinal blødning). Lever/galle: Forhøyede leverenzymer (i hovedsak transaminaser; >3 × ULN). *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Hud: Urticaria, pruritus, erytem. Immunsystemet: Allergiske reaksjoner. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet: Hematom, smerter, eller annen reaksjon som lokalt ødem, blødning, hypersensitivitet, inflammasjon, infiltrater. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Intrakranial blødning, retroperitoneal blødning. Hud: Bulløs dermatitt. Øvrige: Lokal irritasjon, hudnekrose ved injeksjonsstedet. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Immunsystemet: Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner. Undersøkelser: Hyperkalemi. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Blod/lymfe: Hemoragisk anemi, immunoallergisk trombocytopeni med trombose, i enkelte tilfeller ytterligere komplisert av organinfarkt eller iskemi i ekstremitetene, eosinofili. Hjerte/kar: Immunoallergisk trombocytopeni, intraspinal eller nevraksial hematom ved bruk ved spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktering. Hud: Kutan vaskulitt, hudnekrose som vanligvis oppstår ved injeksjonsstedet (forut for slike reaksjoner opptrer ofte purpura eller infiltrerende og smertefulle erytematøse utslett), inflammatoriske infiltrater ved injeksjonsstedet (ikke cyster med enoksaparin), alopesi. Immunsystemet: Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkl. sjokk. Lever/galle: Hepatocellulær leverskade, kolestatisk leverskade. Muskel-skjelettsystemet: Osteoporose etter langtidsbruk. Nevrologiske: Hodepine.

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 for Heparin B01A B01 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.

Pakninger og priser: ***100 mg/ml:*** 10 × 0,2 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 20 mg) kr 223,00. 50 × 0,2 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 20 mg) kr 964,10. 10 × 0,4 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 40 mg) kr 367,40. 50 × 0,4 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 40 mg) kr 1671,90. 10 × 0,6 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 60 mg) kr 479,00. 10 × 0,8 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 80 mg) kr 529,90. 10 × 1 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 100 mg) 374603. ***100 mg/ml med konserveringsmiddel:*** 3 ml[1] (hettegl., 300 mg) kr 589,80. ***150 mg/ml:*** 10 × 0,8 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 120 mg) kr 930,30. 10 × 1 ml[1] (ferdigfylt sprøyte, 150 mg) kr 1022,00.

Refusjon: 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. Refusjonsberettiget bruk: se forsiden.

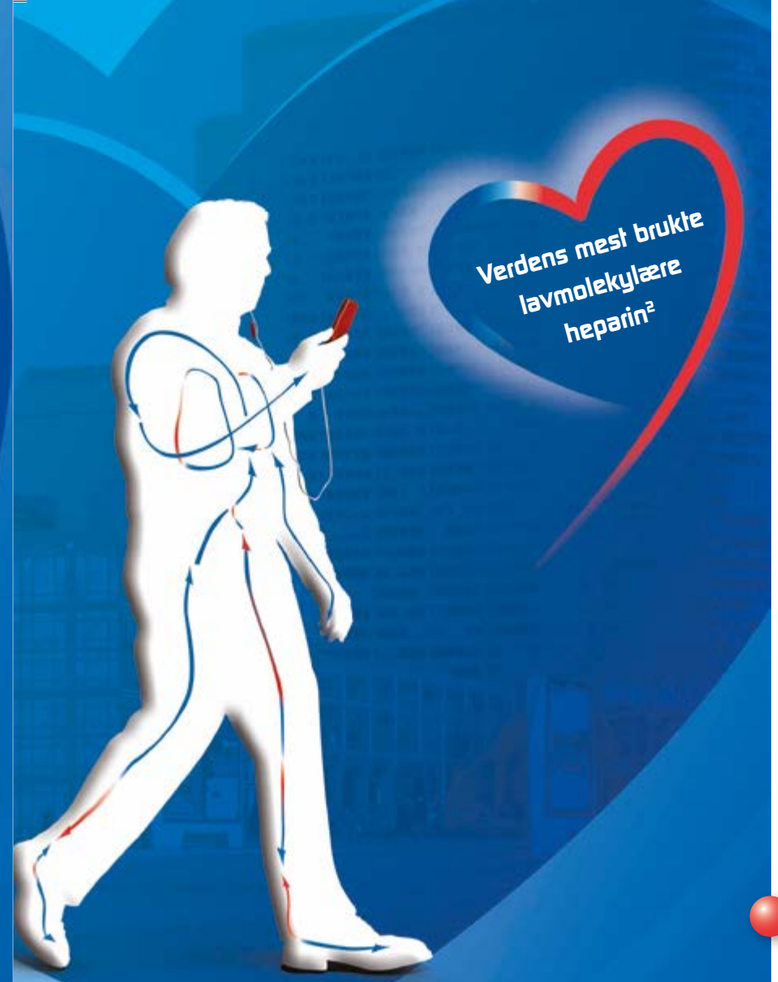
ICD-koder: -20 Tromboseprofylakse ved kirurgi(vilkår 136). -90 Palliativ behandling i livets sluttfase (vilkår 136), D68.8 Andre spesifiserte koagulasjonsforstyrrelser, D68.9 Uspesifisert koagulasjonsforstyrrelse (vilkår 136), I20.0 Ustabil angina, I21 akutt hjerteinfarkt, I22 Påfølgende hjerteinfarkt, I26 Lungeemboli, I80 Flebitt og tromboflebitt, I82 Annen emboli og trombose i vener, Z94 Status etter transplantert organ og vev (vilkår 136), Z99.2 Avhengighet av nyredialyse. Vilkår 136: Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

Sist endret: 17.01.2014

NO-ENO-14-02-06

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



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. Klexane SPC 20.12.2013. 2. IMS 2013.

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]

NO-ENO-14-02-06

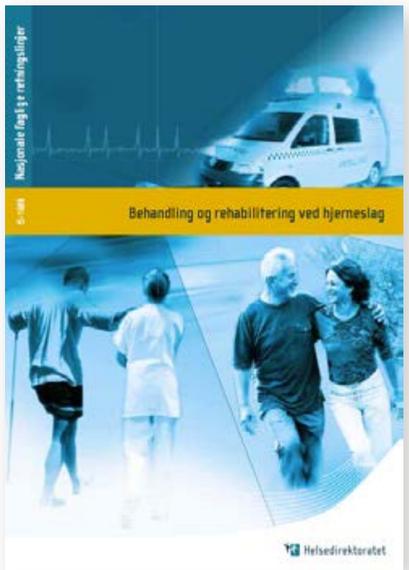
Indremedisineren i morgendagens slagbehandling

En rød tråd i dette temanummeret av Indremedisineren er betydningen av indremedisinsk/geriatrisk kompetanse i behandlingen av pasienter med hjerneslagsykdom. Dette er viktig. Hva skal til for at også morgendagens slagpasienter skal kunne dra nytte av indremedisinsk kompetanse? To synspunkter skal fremføres her. Et selvsagt og et provokativt.

Torgeir Bruun Wyller, Geriatrisk avdeling, Oslo universitetssykehus. t.b.wyller@medisin.uio.no

Torgeir Bruun Wyller

Det ene er åpenbart: Det må etableres en samforståelse mellom det indremedisinsk/geriatriske og det nevrologiske fagmiljøet om betydningen av begge spesialitetene (1). Ved de større sykehusene, som har nevrologiske avdelinger, burde det være en selvfølge at akutt slagbehandling er forankret i begge spesialitetene indremedisin/geriatri og nevrologi. Ved de mange mindre lokalsykehusene vil indremedisinen også i tiden fremover ha hovedansvaret. Som det er påpekt i flere av artiklene i dette nummeret, er kvaliteten på slagbehandlingen i disse avdelingene gjennomgående god. Likevel bør de etablere fagnettverk som også omfatter nevrologisk kompetanse, f.eks. slik man forbilledlig har gjort i Helse Midt-Norge der alle slagenheter 24 timer i døgnet kan få direkte kontakt og råd og veiledning fra slagleger med indremedisinsk eller nevrologisk bakgrunn ved St Olavs hospital (2). Dette er i pasientenes interesse siden mer presis nevrovaskulær diagnostikk kan forventes å få økende betydning i tiden fremover – som grunnlag for mer skreddersydd akuttbehandling, så vel som for sekundærprofylakse. Men det er også strategisk viktig for å gjøre de gode blant lokalsykehusene mer robuste mot troen på at større alltid er bedre, og dermed mot faren for at slagbehandlingen skal bli brikke i et nedleggelsesspill (3).



Så til det mildt provokative: Det indremedisinske miljøet har et klart forbedringspotensial når det gjelder diagnostikk av hjerneslagsykdommer. Hjerneslag og TIA er *kliniske* diagnoser, og nøkkelelementet er *akutt* debut av *fokale* nevrologiske utfall. Også ikke-nevrologer må kunne kartlegge dette gjennom en målrettet anamnese og en komplett nevrologisk undersøkelse som omfatter motoriske funksjoner (kraft, tempo og finmotorikk), sensorikk, hjernenerver, cerebellære funksjoner, reflekser og høyere kortikale funksjoner (språk, apraksi, visuospatial funksjon osv). Ved TIA står anamnesen nærmest alene, siden utfallene nesten alltid er gått tilbake innen pasienten kommer til undersøkelse. Cerebral CT har dårlig sensitivitet og spesifisitet når det gjelder små hjerneinfarkter, særlig det første døgnet. MR caput med diffusjonsvekting har god sensitivitet og spesifisitet, men skal brukes på veloverveid indikasjon og på basis av klinisk nevrologisk status.

Som alle andre sykdommer kan også hjerneslag av og til presentere seg på uvanlige måter – særlig gjelder det slag i bakre kretsløp. Men som hovedregel bør man gå ut fra at falltendens uten fokalt preg, generell svakhet i begge ben, forvirring, hukommelsestap, synkope, andre livløshetsanfall, svimmelhet og uspesifikk funksjonssvikt *ikke* skyldes slag eller TIA, men har andre (ofte ekstracerebrale) årsaker.

Dessverre skjer det ikke sjelden at pasienter skrives ut fra indremedisinske avdelinger med diagnosen TIA der sykehistorien aldeles ikke taler for en slik diagnose (men risikoen for kritikk er nok liten siden denne diagnosen aldri helt kan motbevises). Alt for ofte sendes pasienter fra akuttmottaket til cerebral CT "for å utelukke hjerneinfarkt" (undersøkelsen er ubrukbar til det). Alt for ofte rekvireres CT, MR eller annen hjerneavbildning uten at noen nevrologisk status er dokumentert i journalen (eller i høyden symmetri av munnen, kraft i hendene og reflekser i bena). Dette er dårlig medisin.

Hvis ikke det indremedisinske miljøet beskikker sitt bo og bedrer den diagnostiske presisjonen rundt hverdagslige akuttmedisinske problemstillinger i skjæringspunktet mellom indremedisin og nevrologi, vil indremedisinens plass i slagbehandlingen bli umulig å forsvare. Da vil den som hevder at indremedisinere er uegnet til slagbehandling ha mye rett. For oss som synes feltet er utfordrende og interessant, ville det være et tap. Men først og fremst ville det være et tap for slagpasientene, som virkelig fortjener den komplementære kompetansen et velavstemt indremedisinsk-nevrologisk samarbeid kan tilføre.

Om temaartiklene

Hanne Frøyshov (UNN Harstad) innleder med å trekke opp de store linjene og vise hvordan terrenget ser ut. Indremedisinen/geriatrien dominerer slagbehandlingen i de norske sykehusene som angir å ha slagenheter. God slagbehandling innebærer både å sørge for tilstrekkelig kapasitet i slagenheten, å finne ut om proppen sitter i andre eller tredje mediagren, og å forhindre "brødbitens glade vandring mot bronkialtreet". Som Frøyshov påpeker: slagbehandling krever sin kliniker!

Hanne Ellekjær (St.Olav) og **Sigurd Vatn** (Ullevål) beskriver akuttbehandlingen før slagenheten. Optimalisert logistikk for å kunne tilby reperfusjonsbehandling tidligst mulig til flest mulig er et absolutt krav i 2014. Men det er heller ingen grunn til å somle med transport, mottak eller undersøkelse av det flertallet av pasienter som av ulike grunner er uaktuelle for reperfusjon. Optimalisering av hjernens generelle vilkår redder også hjerneceller! Dette betyr optimal og rask behandling av alskens indremedisinske komorbide tilstander som sepsis, akutte hjerte- og lungesykdommer, syre-base-, væske- og elektrolyttforstyrrelser osv.

> Det må etableres en samforståelse mellom det indremedisinsk/geriatriske og det nevrologiske fagmiljøet om betydningen av begge spesialitetene

Torgeir Engstad (UNN Tromsø) og **Eivind Berge** (Ullevål) beskriver slagenhetsbehandlingen, en usedvanlig godt dokumentert organisatorisk modell og et norsk flaggskip etter Trondheimsgruppens nå historiske publikasjon fra 1991 (4). De slår til orde for at et mål om 20% trombolyseandel er basert på ukvalifisert synsing og et feilslag som kvalitetsindikator, fordi det gir incitament til å trombolysere pasienter med usikker (og ofte gal) diagnose og pasienter med beskjedne utfall og dermed god prognose uansett. Dette er en svært viktig diskusjon som må holdes levende!

Hege Ihle-Hansen (Bærum) gir status presens for sekundærprofylakse etter hjerneslag. Hun vektlegger behovet for ikke bare å forebygge de klassiske endepunktene nye slag, vaskulære hendelser og død, men også kognitive problemer som viser seg å være høyprevalente etter slag. Her finner du oppdatert og evidensbasert informasjon om blodtrykk, statiner, platehemmere, kost, røyk og ikke minst de nye antikoagulasjonsmidlene.

Til slutt trekker **Bent Indredavik** (St.Olav) og **Brynjar Fure** (Ullevål) perspektivene fremover. Hvordan bør det indremedisinske miljøet i Norge fortsatt bidra til hjerneslagforskning av høy kvalitet? Hvordan kan det nye, lovbestemte, nasjonale slagregisteret brukes målrettet til pasientenes beste? Og, ikke minst, hvordan kan vi sikre en god utdanning av slagleger i Norge, med forankring både i indremedisin og nevrologi?

Det har vært en fornøyelse å få lov til å være gjesteredaktør for temaartiklene i dette nummeret av Indremedisineren. Jeg vil takke redaksjonen for utfordringen, og ikke minst vil jeg takke bidragsyterne fra de indremedisinske hjerneslagmiljøene i det ganske land, som villig deltok i den dugnaden det er å produsere en slik bukett av artikler. Jeg håper buketten blir til inspirasjon og glede for leserne!

Litteratur

1. Reichenbach A, Celius EG, Fure B et al. Hjerneslagbehandling - en tverrspesialisert utfordring. Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 934-6.
2. Frøyshov H, Indredavik B, Wyller TB et al. Indremedisineren, en aktiv bidragsyter i slagbehandlingen. Indremedisineren 2011; nr. 4: 11-13.
3. Hotvedt SK. Halvparten av alle lokalsykehus kan bli nedlagt. http://www.nrk.no/norge/halverer-antall-lokalsykehus-1.11701401 (16.5.2014)
4. Indredavik B, Bakke F, Solberg R et al. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. Stroke 1991; 22: 1026-31.

Hjerneslag
– spennende utfordringer – vårt ansvar

Pasienter med hjerneslag – og den tilpassede behandlingskjeden de trenger – representerer ofte komplisert og utfordrende medisin. Men den involverer ikke nødvendigvis avansert teknologi eller superspesialister som løser alt alene. Slik sett er disse pasientene ikke ulike de fleste andre indremedisinske pasienter, som også gjerne har et sammensatt sykdomsbilde.

Hanne Frøyshov. Overlege, Medisinsk avdeling, UNN, Harstad

Hanne Frøyshov

Gode svar eller i det minste gode spørsmål?

Denne artikkelen inneholder noe faktainformasjon og noen spissformulerte spørsmål. Den skal ikke gi gode svar på alt, men spørsmålene bør la leseren ta ett skritt tilbake og se seg selv og sin legerolle litt fra siden. Noen spørsmål må gjerne forbli ubesvarte. Målet er å få oss til å tenke videre.

Det er sjelden den indremedisinske pasienten kommer til akuttmottaket med en så klar klinikk at diagnosen er opplagt, og at det finnes et forhåndsbestemt forløp som alene vil gi det beste resultatet for pasienten. Derfor må vi kontinuerlig gjøre vurderinger basert på enkeltpasienten og de gitte rammer. Noen rammer er faste og ikke mulige å endre (f. eks. geografi og værforhold), andre rammer har vi mer eller mindre muligheten til å påvirke (f. eks. organisering og tilgjengelig personell). I Indremedisineren (1,2) er det gjort betraktninger omkring organiseringen av behandlingskjeden for hjerneslagpasienten.

Epidemiologi

Eldrebølge medfører også hjerneslag-bølge og andre tilsvarende bølger

Vi er inne i den første delen av en steil økning i antallet personer over 67 år i Norge; den samme delen av befolkningen som bruker flest liggedøgn i spesialisthelsetjenesten. Antall personer over 67 år vil øke med ca 200 000 hvert tiår fra i dag og frem til år 2050. Til sammenligning var økningen i samme befolkningsgruppe hvert tiår fra 1980 til 2010 gjennomsnittlig på ca. 25 000 (5) (Figur 1, Tabell 1).

Insidensen av hjerneslag øker kraftig med økende alder. Ca. halvparten av slagpasientene er over 80 år og andelen er økende. Helsetilsynets scenario 2030 tilsier en økning på 50% i antall hjerneslag fra 2010 til 2030 som følge av den demografiske utviklingen (4). Man må anta at bedre primær- og sekundærforebygging, bl.a. med mer aggressiv blodtrykkbehandling, vil begrense den forventede økningen noe. En svensk studie viser nedgang i insidens av iskemisk hjerneslag blant eldre, mens insidensen blant yngre (under 45 år) er antydet økende (6). Resultater fra studier på dette området er sprikende.

Bølgene må håndteres, hvordan kan flest mulig få best mulig behandling?

Uansett går vi mot en fremtid der antall hjerneslag vil være raskt økende. Dette vil kreve at det sikres tilstrekkelig tilgang til gode forløp før, i og etter slagenhetene. Det kreves også kapasitet til å ta seg av den økende mengde slagoverlevere som vil ha tildels vesentlig funksjonshemming, ofte sammen med uttalt multimorbiditet.

Disse pasientene krever kontinuerlig tilgjengelighet av tverrfaglig høykompetent personell, også utenfor spesialisthelsetjenesten, for å kunne opprettholde sitt funksjonsnivå. Er kommunene forberedt på det? Kan spesialisthelsetjenesten bidra til å gjøre kommunehelsetjenesten enda bedre? Kanskje ligger svaret i tettere samarbeid i overføringen mellom sykehus og kommune. Det blir spennende å oppleve utviklingen av *tidlig støttet utskrivning* (Early Supported Discharge – ESD) og om flere sykehus og kommuner kan samarbeide så godt at man kan ta ut den potensielle helsegevinsten (7,8). Paradoksalt nok synes det som om finansieringsmodellen i samhandlingsreformen er et av de største hinder for bedre samarbeid om felles pasienter. Eksempler på dette er bl.a: En kort avklarende innleggelse tidlig i et sykdomsforløp kan forhindre økt sykelighet, men for dette straffes kommunen med samme andel av DRG som for en lengre innleggelse. Unnlatelse av innleggelse i sykehus er, på kort sikt, lønnsomt. I den andre enden av innleggelsen straffes kommunen dersom utskrivingsklare, men fremdeles svært syke, pasienter blir liggende i sykehuset i påvente av en tilstrekkelig god behandlingsplass i kommunen. Overflytting til et mindre optimalt kommunalt tilbud med fare for tap av helse er, på kort sikt, lønnsomt.

Tabell 1

Antall slagenheter i Norge	53
Antall hjerneslag i Norge pr år	ca 17 500 inkl ca 4 500 residivslag
Hjerneinfarkter	Ca 85%
Intracerebrale blødinger	Ca 10%
Subarachnoidalblødninger	Ca 5 %

Antall personer i Norge over 67 år 2014	699088
Antall personer i Norge over 67 år 2030	1038269

Antall hjerneslag, økning fra 2010 til 2030	50%

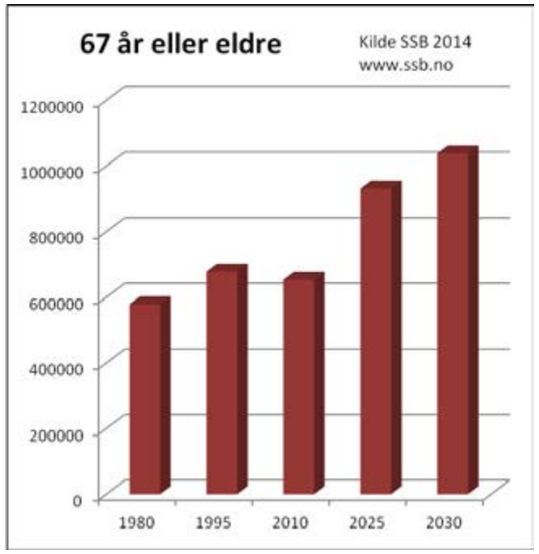
Geografi

I landet der alle er nesten like er det noen store forskjeller.

Avstander, værforhold og transportmuligheter gjør at vi må tilpasse helsetilbudet slik at det blir best mulig for flest mulig. Derfor vil den beste behandlingskjeden se ulik ut på forskjellige steder i landet. Likevel bør det være samme krav til kvalitet i alle enheter, uavhengig av geografisk plassering og størrelse.

Det er fornuftig at slagenheten er så nær pasienten som mulig. Det gir mulighet for at flest mulig når slagenheten innenfor tidsvinduet (4,5 timer) for behandling med trombolyse og at man kommer raskt i gang med de andre tiltakene som tilhører slagenhetsbehandlingen. Videre i forløpet er det viktig for pasient og pårørende at det er praktisk mulig å komme på besøk, det kan også være en viktig del av rehabiliteringen.

De aller fleste i vårt land har en, etter forholdene, overkommelig avstand til nærmeste sykehus. Nesten alle sykehus i Norge tilbyr slagenhetsbehandling og kvaliteten på behandlingen ser ikke ut til å



Figur 1. Fremskrevet andel av befolkningen, 67 år og eldre. Befolknings-statistikk (Kilde: SSB, Befolkningsstatistikk 2014. Trykkes med tillatelse.

Helsedirektoratet 2010

Nasjonale retningslinjer for behandling og rehabilitering ved hjerneslag

Organisering, struktur og bemanning i slagenheter

Sentrale aspekter ved organisering, struktur og bemanning i en effektiv slagenhet basert på kunnskapen fra de randomiserte studier:

Dedikerte pasienter:	Alle akutte slagpasienter
Lokalisering:	Geografisk definert enhet i sykehus
Gjennomsnittlig liggetid:	Minimum 1 uke, vanligvis 1-3 uker.
Bemanning (veiledende/minimum):	Lege: 1 fast overlege per 5 senger Sykepleier: 1,5-2,0 sykepleiere per seng Slagsykepleier: 1 slagsykepleier per 5 senger Fysioterapeut: 1 fast fysioterapeut per 5 senger Ergoterapeut: 1 fast ergoterapeut per 10 senger Logoped: 1 logoped per 15 senger
Kompetanse:	Alt personell i slagenheten bør tilbys spesialopplæring om slag og slagenhetbehandling.
Lege:	Bakgrunn som geriater, indremedisiner eller nevrolog.
Slagsykepleier:	Sykepleier med ansvar for kontinuitet, kompetansehevning og koordinering vedr. pleievirksomhet i slagenheten.
Teamvirksomhet:	De ulike profesjoner bør arbeide sammen i tverrfaglige team med daglig kommunikasjon og i tillegg ha formelle tverrfaglige vurderings-/planleggingsmøter minimum 1 gang per uke.
Målstyrt behandling/ rehabilitering:	Det tverrfaglige teamet bør utarbeide konkrete mål for behandling og rehabilitering i nært samarbeid med pasient og pårørende.

Kilde: Helsedirektoratet; 2010. Behandling og rehabilitering ved hjerneslag. Nasjonal veileder. http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal_retningslinje_for_behandling_og_rehabilitering_ved_hjerneslag___anbefalinger_702334

Figur 2. Trykkes med tillatelse.

Figur 3. Trykkes med tillatelse.

være avhengig av størrelsen på slagenheten eller sykehuset (9). Dersom behandlingsutfallet for hovedtyngden av pasientene er avgjørende, vil det i dag altså ikke være nyttig å samle slagbehandlingen i store sentraliserte slagsentra. Kanskje bør vi heller se nærmere på muligheten for desentralisering. F.eks. kunne man vurdere å gjennomføre trombolysebehandling der det finnes CT-maskin tilgjengelig på DMS (distriktsmedisinsk senter) og avstanden til sykehus er stor. Slike utprøvinger bør i tilfelle, på samme måte som andre nye metoder, kvalitetssikres og skje innenfor protokoller til de er godt nok utprøvd og dokumentert.

Så langt det er mulig bør alle slagenheter være med å drive frem nye og bedre behandlingsmetoder, men dette må ikke gjøres på bekostning av kunnskapsbasert og effektiv behandling. Akutt behandling med metoder som i dag bare er mulig på et stort senter, og som vi ikke vet nok om nytten av (slik som trombektomi), kan derfor bare tilbys utvalgte pasienter som ikke befinner seg for langt unna et slikt senter. Begynner vi å transportere pasienter lange veier (bl.a. forbi lokal slagenhet og trombolysemulighet) for å få dem frem til et slikt tilbud, vil det i dag bety at vi frarøver disse pasientene svært godt dokumentert og nyttig behandling.

Tilbud

Standardisert behandlingskjede tilpasset pasient og lokale forhold

Slagenhetene i Norge er stort sett organisert i tråd med modellen som er beskrevet i Helsedirektoratets retningslinjer fra 2010 (Figur 2). De fleste er lokalisert i indremedisinske avdelinger.

Det pågår forskning for å avdekke hvilke deler av slagenhetsbehandlingen som gjør at den er så effektiv og hvilke pasientgrupper som har mest nytte av behandlingen. Når vi har flere svar på disse spørsmålene, vil vi kunne skreddersy behandlingstilbudet enda bedre for den enkelte pasient. Men per i dag er slagenhetsbehandling, slik det er beskrevet i retningslinjen fra 2010 (8), så godt dokumentert og har så god effekt at det ikke kan forsvares å vike særlig fra det formatet (1,10). Dødeligheten etter hjerneslag er redusert med 2/3 de siste tre tiår (11). Resultatene er i stor grad tilskrevet organiseringen av behandlingen i slagenheter. Norge ligger godt over gjennomsnittet i OECD målt i 30 dagers overlevelse etter hjerneslag (12).

En brødskives glade vandring mot bronkialtreet

Gode rutiner, oppdaterte prosedyrer og kontinuerlig kompetansebygging hos alle faggrupper i hele behandlingskjeden sikrer at brødskiven stoppes før aspirasjonspneumonien er et faktum. Dette, sammen med de andre tiltakene som hører med til slagenhetsbehandlingen, sørger daglig for å redde menneskeliv og funksjon (1,13). Trombolysebehandling hjelper mange pasienter som fyller kriteriene for denne behandlingen til en bedre funksjon. Vi som er fagpersoner bør ha like mye fokus på at alle som fyller kriteriene bør få tilbud om trombolyse og at slagenhetsbehandlingen er optimalisert. Likevel er det tilsynelatende lettere å prioritere ressurser til vanntette forløp for rask trombolyse enn til opplæring og gode rutiner for enkle, men livsviktige, tiltak inne i slagenheten. Trombolyseandel (uten hensyn til om behandlingen er gitt på anbefalt indikasjon) måles av våre overordnede som en kvalitetsindikator, og trombolyse forstås feilaktig av mange som den aller viktigste behandlingen ved hjerneslag.

Å lykkes med slagenhetsbehandling og trombolyseforløp handler mye om systematisk og målrettet teamarbeid og samarbeid om gode lokale løsninger. Derfor gis det i dag like god slagenhetsbehandling i små som i store slagenheter (9). Geriatriens arbeidsmetoder ligger svært tett opp til prinsippene for slagenhetsbehandling. Dette, sammen med at svært mange av slagpasientene har andre geriatriske problemstillinger, kan være årsak til at slagenheter i geriatriske avdelinger tenderer til å ha de beste resultatene (10).

Kan behandlingskjeden bli enda bedre?

FAST- symptomene må bli allemannseie

De fleste sykehus med slagenheter har optimalisert det intrahospitale forløpet for hjerneslagpasienter for å få raskest mulig igangsatt trombolyse og slagenhetsbehandling. Pasienter med hjerneslagsymptomer sluses i dag raskt gjennom hos (eller forbi) legevakt/fastlege og til sykehuset.

Men "patients delay" før kontakt med helsevesenet er tildels betydelig. Sannsynligvis er det enkelt å spre informasjon om FAST-symptomer (Figur 3) og hva man bør gjøre når de oppstår. Målet burde være at FAST-symptomene skal sitte like dypt i folkesjela som bevisstheten rundt brystsmerter. Men å få ut denne informasjonen krever langvarig og systematisk arbeid. Sosiale medier har vært brukt for å spre kjennskap til FAST-symptomer med stort hell og kunne sikkert vært brukt enda mer aktivt. Særlig viktig er det å nå de eldre med denne informasjonen, og da må også andre kanaler tas i bruk.

Har rehabilitering noe i spesialisthelsetjenesten å gjøre?

Systematisk teambasert rehabilitering integrert i akuttbehandlingen, og særlig i slagbehandlingen, har vist seg å ha god effekt. Det betyr ikke at kommunehelsetjenesten ikke bør ta ansvar for videre rehabilitering av pasienter som skrives ut fra sykehuset eller for pasienter som ikke har vært i spesialisthelsetjenesten, og som er i behov av rehabiliteringstjenester. Ingen kan forvente at alle små kommuner skal ha den samme spisskompetansen og samme brede team som kan samles i spesialisthelsetjenesten. Derfor er nedbygging av rehabilitering i spesialisthelsetjenesten ikke tilrådelig. Disse miljøene er både kilde til, og reservoar for, viktig og uerstattelig kompetanse. Men det er et klart potensial for å utnytte samhandling bedre for å få til viktig kompetanseoverføring.

Pasientens beste – vårt ansvar å vekte effekten av våre tiltak?

Å sikre at det er plass til pasienten i slagenheten har definitivt større potensial til å berge liv og funksjon enn findiagnostikk av hvilken mediagren en blodpropp er lokalisert i, uten at det bør bety at vi ikke skal gjøre begge deler.

Det er en stor utfordring å få frem at det å bygge gode tverrfaglige team og å sikre sengeplasser nok i slagenhetene er livreddende og moderne behandling. Og at det i tillegg er en samfunnsøkonomisk god investering fordi det gir bedret funksjon (10). Slagenheter og lignende godt dokumenterte behandlingsmetoder som gjerne tilhører lokalsykehusfunksjonen havner ofte bak i prioriterings-rekkefølgen når ressurser skal fordeles. Det er vanskelig å nå opp i konkurranse med invasive prosedyrer, regionale funksjoner og ny avansert apparatur, også når det er dokumentert bedre nytte av den mindre spektakulære behandlingen. Hva som gir "mest helse for hver krone" bør være kjent for fagfolk.

> … å sikre sengeplasser nok i slagenhetene er livreddende og moderne behandling.

Dersom vi som fagpersoner velger å ikke dele denne kunnskapen med direktører og styrer, kan det hende avgjørelser om prioritering av ressurser tas på feilaktig grunnlag. Det ansvaret bør ligge tungt på våre skuldre.

Kan organiseringen av tjenesten i større grad være forskjellen på liv og død enn valg av undersøkelsesmetoder og medikamenter?

Hva er det som egentlig er viktig for oss leger, for pasienten og for faget? Klart at det er viktig hvilket medikament pasienten får! Klart at det er viktig med avansert diagnostikk! I vår kliniske hverdag vier vi medikamenter og avansert teknologi mye oppmerksomhet, og slik bør det også være. Men tar vi for lett på andre forhold som er avgjørende for utfallet av sykdom for mange av våre pasienter?

Har fagfolk medansvar for at organiseringen fremmer den beste pasientbehandlingen?

Målet om å gi hver enkelt pasient den beste behandling bør tvinge oss til også å ta stilling til, og påvirke, organiseringen gjennom hele behandlingskjeden. Fagfolk må bidra med sin kompetanse og være premissleverandører for riktige prioriteringer, slik at det legges til rette for at pasienten får alle deler av kunnskapsbasert behandling til riktig tid. Det ansvaret vil alltid være vårt.

Referanser

1. Frøyshov H, Indredavik B, Wyller TB. Indremedisineren, en aktiv bidragsyter i slagbehandlingen. Indremedisineren 2011; 4:11-13.
2. Indredavik B. Hjerneslag – en indremedisinsk utfordring? Indremedisineren 2009; 3:14-16.
3. Ellekjaer H, Holmen J, Indredavik B et.al. Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996. Incidence and 30-day case-fatality rate. Stroke. 1997; 28: 2180-4.
4. Waaler HT. Utredningsserie 6-99: Statens Helsetilsyn Scenario 2030. Sykdomsutvikling for eldre fram til 2030. 1999.
5. Statistisk sentralbyrå, www.ssb.no
6. Rosengren A, Giang KW, Lappas G. Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in Sweden from 1987 to 2010. Stroke 2013; 44: 2388-93.
7. Fisher RJ, Gaynor C, Kerr M et.al. A consensus on stroke: early supported discharge. Stroke 2011; 42:1392-7.
8. Helsedirektoratet; 2010. Behandling og rehabilitering ved hjerneslag. Nasjonal veileder. www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal_retningslinje_for_behandling_og_rehabilitering_ved_hjerneslag___anbefalinger_702334
9. Helgeland J, Kristoffersen DT, Hassani S et.al. Overlevelse og reinnleggelser ved norske sykehus for 2012 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.
10. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev 2013; 9: CD000197.
11. Indredavik B, Ellekjaer H, Selmer R et.al. Stroke in Norway. Int J Stroke 2008; 3: 205-6.
12. OECD. Health at a Glance 2013: OECD Indicators, OECD Publishing. doi: 10.1787/health_glance-2013-en; kap 5.4 figur 5.4.2.
13. Indredavik B, Rohweder G, Naalsund E. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. Stroke 2008; 39: 414-20.

Behandling av hjerneslag starter idet helsevesenet varsles; fokus på logistikk, diagnostikk og akutt behandling

Rask diagnostikk av hjerneslag og tidlig behandling i slagenhet bidrar til bedre prognose både med hensyn til funksjon og dødelighet. Tidsaspektet ble ytterligere aktualisert etter at trombolysebehandling ble innført. Kravet til rask håndtering av slagpasienter innebærer at alle sykehus som behandler hjerneslag skal ha en fastlagt behandlingssløyfe fra helsevesenet varsles til pasienten ankommer slagenheten.

Sigurd Vatn, seksjonsleder, Seksjon for hjerneslag, Geriatrisk avdeling, Oslo universitetssykehus
Hanne Ellekjær, overlege, dr. med, Avd. for hjerneslag, Med. klinikk, St Olavs hospital

Sigurd Vatn

Hanne Ellekjær

”Tid er hjerne”

Ved første henvendelse til helsevesenet fra pasient eller pårørende, skal potensiell trombolysekandidat identifiseres. Dette krever at AMK (akutt medisinsk kommunikasjonssentral) og akuttmottak har klare kriterier for utvelgelse og et fastlagt pasientforløp. En tidsstudie ved St Olavs hospital viste at pasienter med symptomer på hjerneslag ventet i 1 time før AMK ble varslet (1). Kjennetegn ved pasienter som ankom sykehuset innen 3 timer var alvorlige hjerneslagsymptomer, hjerneblødning, redusert bevissthet, facialisparese og arm- eller benparese.

Rask transport til slagenhet er viktig også for de som ikke er kandidater for trombolyse. For alle slagpasienter vil optimalisering av fysiologisk homeostase igangsettes så snart ambulansepersonell er kommet fram til pasienten og kontinueres under transport til sykehuset, i akuttmottak og slagenhet (tabell 1) (2-4).

Det er avgjørende å få reetablert sirkulasjon så fort som mulig. Intravenøs trombolytisk behandling kan ha effekt inntil 4½ time etter debut, men ved behandlingsstart innen 1 time kan 1 av 2 pasienter bli selvhjulpne (modified Rankin scale <2); etter dette avtar effekten gradvis (figur 1) (5). Alvorlige blødninger (symptomatiske hjerneblødninger) øker ikke med tiden fra iktus til behandling, men mortaliteten øker ved trombolysebehandling etter 4,5 timer (5). Symptomatiske hjerneblødninger rapporteres til 5,2% hos trombolysebehandlede og 1% i placebogruppen (5).

Samhandling for slagpasienter som er aktuelle for trombolyse

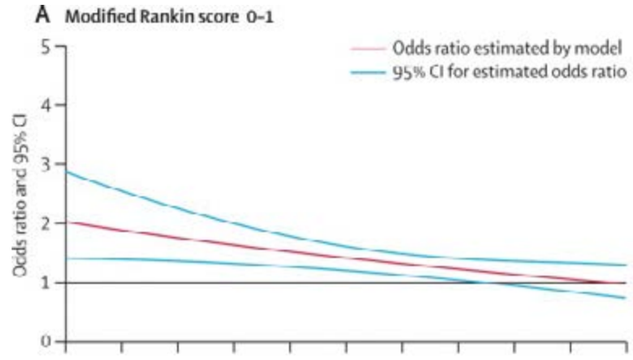
Sykehusene må etablere en egen trombolyseprosedyre som omfatter pasient, AMK, ambulanse og trombolyseteam bestående av vakthavende slaglege, medisinsk eller nevrologisk LIS, radiograf/radiolog, laboratoriepersonell og trombolysesykepleier.

AMK må kjenne til symptomer på hjerneslag, både typiske symptomer fra fremre kretsløp og mer diffuse symptomer fra bakre kretsløp. Data fra Norsk hjerneslagregister viser at 80% av akutte slagpasienter presenterer seg med minst ett av de såkalte FAST-symptomene (Facialisparese, Arm og eller benparese, Språk- og eller Taleproblemer) (6). Informasjon om debuttidspunkt er avgjørende for å vurdere om pasienten er innenfor behandlingsvinduet for trombolyse og om pasienten kan nå sykehuset innen 4 timer. Dersom det ikke framkommer åpenbare kontraindikasjoner, utløses ”rød respons”. Dersom ambulanse ikke kan frakte pasienten til sykehus innen 45-60 minutter, må helikoptertransport vurderes. Det anbefales å bruke helikopter eller ambulansefly når dette gir en vesentlig reduksjon av transporttiden. Konferering mellom ambulansepersonell som er kommet fram til pasienten og trombolyseteam på sykehuset, kan være svært nyttig og avklarende.

Ved St Olavs hospital kontaktes trombolyseteamet ved vakthavende slaglege allerede umiddelbart etter at AMK er varslet. Vakthavende slaglege avgjør på bakgrunn av foreliggende opplysninger om trombolysealarm skal utløses. Ved Oslo universitetssykehus utløses trombolysealarm etter at ambulansepersonell har vurdert pasienten.

Tabell 1. Nasjonale retningslinjer (2), blodtrykksgrenser modifisert etter INTERACT 2*(3) og SCAST studien* (4).

	Behandlingsmål		Tiltak
Systolisk blodtrykk Diastolisk blodtrykk	Hjerneinfarkt 140- 220 mmHg 90-120 mmHg	Hjerneblødning 140-160 mmHg*	Senke BT med trandate- eller nitrodrypp Heve blodtrykk med rask væskeinfusjon
Hjertefrekvens	50-100 per min		Rytmemonitorering, evt medikamentell frekvenskontroll
Oksygenmetning	>95%		Oksygentilførsel 5 l/min (obs KOLS og risiko for CO2 retensjon)
Glukose	6-8 mmol		Hurtigvirkende insulin sc
Temperatur	<37,5 °C		Paracetamol
Væskebalanse			Ringer acetat eller 0,9% NaCl iv



Figur 1. Effekt av trombolyse og tid. Antall pasienter som må behandles innen 0-90 min, 91-180 min og 181-270 min for at en pasient skal bli selvhjulpen er henholdsvis 5, 9 og 15 pasienter (5). Figuren trykkes med tillatelse.

Når pasienten ankommer akuttmottak, skal trombolyseteamet være på plass, og da gjelder det å ikke sløse med tiden. Ambulansepersonell rapporterer vitale parametre og symptomer under transport. Pasienten blir liggende på ambulansebåre under undersøkelse og blodprøvetaking (viktigst Hb, trombocytter, INR, glukose). Orienterende nevrologisk undersøkelse gjøres raskt og anamnesen har fokus på debuttidspunkt, komorbiditet og eventuelt bruk av antikoagulantia. Differensialdiagnoser vurderes og pasienten skåres med National Institute Health Stroke Scale (NIHSS) og eventuelt Glasgow Coma Scale (GCS) ved nedsatt bevissthet. Pasienten kjøres så til CT-undersøkelse. Undersøkelse med et standardisert skåringsskjema som NIHSS gir god veiledning i vurderingen av alvorlighetsgrad i de fleste tilfeller, men individuell vurdering av funksjonstapet og betydning for funksjon dersom de nevrologiske utfallene består, er viktig. Symptomer fra bakre kretsløp gir lav poengskår, likeledes isolert hemianopsi og isolert afasi – som alle er symptomer som kan kvalifisere for behandling med trombolyse. Indikasjoner og kontraindikasjoner for trombolyse, se tekstboks.

Dersom indikasjon for trombolyse er til stede, settes start-bolus rekombinant human vevsplasminogenaktivator (r-tPA) så snart vanlige CT-bilder utelukker blødning, helst mens pasienten ligger i CT-maskinen og venter på angiografi-serien når denne undersøkelsen er indisert. Ved enkelte sykehus startes infusjonen etter overflytting til overvåkingsenhet (intensiv, hjerteovervåking); noe som kan bidra til forsinkelse.

Administrasjonen av r-tPA infusjonen i mottak/CT lab utføres av trombolysesykepleier som møter sammen med trombolysetemaet i mottak. Trombolysesykepleier er en slagsykepleier i slagenheten som er trent i behandling med r-tPA infusjon og nevrologisk overvåking (GCS, NIHSS) (7).

«Door-to-needle»

«Door-to-needle-tid» er tiden det tar fra pasienten ankommer akuttmottak til startbolus r-tPA settes. I dette tidsintervallet skal pasienten være vurdert med kort anamnese og orienterende nevrologisk undersøkelse, blodprøver og bildediagnostikk skal også være utført (8).

Sykehus som behandler hjerneslagpasienter må organisere seg slik at median «door-to-needle-tid» er under 1 time, helst 30-40 minutter. For enkelte pasienter med klassiske symptomer på okklusjon av arteria cerebri media, kan «door-to-needle» gjøres unna på i underkant av 10 minutter. «Door-to-needle-tid» blir registrert i Norsk hjerneslagregister, og en fortløpende evaluering av tidsforbruket gir en god pekepinn på om logistikken er tilfredsstillende eller kan forbedres (6).

Differensialdiagnostikk

Den akutte symptomdebuten med fokale nevrologiske utfall (FAST) karakteriserer den klassiske slagpasienten. Annen underliggende årsak må alltid vurderes, spesielt dersom anamnese og klinikk avviker fra dette.

Differensialdiagnoser som innebærer store terapeutiske konsekvenser må utelukkes først, spesielt hypo-/hyperglykemi, infeksjoner, intoksikasjoner og akutt hjerte-/kar sykdom, figur 2 (9). Tilleggsundersøkelse med røntgen thorax, blodgass, blodkultur, spinalpunksjon eller medikamentanalyser er da aktuelt. I et materiale fra Skottland hadde 31% av mistenkte hjerneslag andre diagnoser; 22% hadde migrene, 14% somatoforme tilstander, 12% synkope og 6 % epileptiske anfall (10). Lignende funn ble også rapportert i en norsk undersøkelse fra Ahus, hvor hele 25% av pasientene henvist og innlagt slagenhet med mistanke om slag, hadde andre diagnoser (11). De vanligste symptomene til dem som ikke hadde slag var fall/ustøhet (23%), sensoriske symptomer (19%), svimmelhet (13%), motoriske utfall (12%), bevissthetstap (11%) og forvirring (9%). Trombolysebehandling av såkalte «mimics» gir liten risiko for hjerneblødning sammenlignet med trombolyse ved hjerneinfarkt, henholdsvis 1% og 7,9% (12)

Bildediagnostikk

Bildediagnostikken er sentral i akutt behandling, etiologisk bedømning topografisk klassifikasjon og prognosevurdering. CT-caput tas av alle umiddelbart etter ankomst, i tillegg er det aktuelt å utføre CT-angiografi

Indikasjoner
Iskemisk hjerneinfarkt, pasient 18-90 år
(pasient < 18 år og >90 kan vurderes)
Målbare nevrologiske utfall/ (FAST-symptomer)
NIHSS ≥5 (*)
Behandlingsstart < 4,5 timer etter ictus

Absolutte kontraindikasjoner
Debuttidspunkt ukjent
Koma som ikke tilsvarer okklusjon av a. basilaris
Vedvarende SBT >185 eller DBT > 110
(intravenøs BT-beh. kan gis for å nå BT-målet)
CT-caput: intrakranial blødning eller tumor
Kjent ubehandlet AVM, aneurisme
Kjent tumor cerebri
Tidligere hjerneblødning/SAB
Pågående/ gjennomgått blødning siste 21 dager
Blødningstendens, Marevan og INR>1,7
NOAK (**)
Fulldose Heparin/Klexane<48 timer
Glukose < 3 eller > 22 mmol/l
Større kirurgi eller traume < 21 dager
Traumatisk hjertemassasje < 10 døgn
Punksjon ikke komprimerbar kar < 10 dager
Bakteriell endokarditt/perikarditt
Akutt pankreatitt, aktiv hepatitt
Øsofagusvaricer, alvorlig leversykdom

Relative kontraindikasjoner (***)
Funksjonsnivå før slaget MRS 3-5
Epileptiske anfall ved debut
Hjerneslag < 3 måneder
CT caput:utbredte infarktforandringer
Tidligere CNS kirurgi
Kjent hemorrhagisk retinopati (DM)
Cancer med økt blødningsrisiko
Kjent trombocytopeni TPK<100 000
Lavdose Heparin/Klexane
Abdpominalt aortaaneurisme, AVM i GI traktus
Ulcererende GI-sykdom < 3 måneder
Fødsel <10 dager
Indikasjoner og kontraindikasjoner til intravenøs actilyse behandling ved hjerneinfarkt

(*) En pasient med NIHSS ≥ 5 bør få tilbud om trombolysebehandling hvis ikke kontraindikasjoner. Med NIHSS<5 bør pasienten behandles med trombolyse dersom symptomene vurderes som et vesentlig funksjonstap (for eksempel afasi, håndparese, synsfeltutfall, neglekt, gangvansker og dysfagi)

(**)Informasjon om de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og Apiksaban. Januar 2013, revidert mars 2014. www.helsedirektoratet.no

(***)Det kreves individuell vurdering ved relative kontraindikasjoner

Indikasjoner og kontraindikasjoner til intravenøs actilyse behandling ved hjerneinfarkt.

av intra- og ekstracerebrale kar på de fleste trombolysekandidater som kan være aktuelle for endovaskulær behandling. CT-angiografi er en rask og god undersøkelse når pasienten allerede ligger i CT-maskinen. Kontraindikasjoner er nyresvikt og kontrastmiddelallergi. MR-angiografi av intracerebrale kar krever ikke kontrastinjeksjon og kan benyttes hos pasienter med nyresvikt.

Kontraindikasjoner mot trombolyse er blødning eller synlige infarkt-forandringer svarende til mer enn 1/3 av aktuelle hemisfære. CT- eller MR-angiografi kan påvise stenoser eller tromber i større kar. Ved normal angiografi dreier det seg ofte om småkarokklusjon eller lysert trombe. Ved proksimal trombe, dvs. okklusjon ved avgangen av de store karene fra circulus Willisi, er sjansen for effekt av intravenøs. r-tPA liten, og trom-bektomi kan vurderes/ planlegges.

Et iskemisk område i hjernen vil gjerne ha en kjerne (”core”) hvor nevronene er døde. Omkring kjernen vil det være en sone, kalt penumbra, hvor nevronene ligger i dvale (hiber-nerer) og som kan reddes hvis man får reetablert sirkulasjon. Penumbra-diagnostikk for framstilling av hjernevev som ”kan reddes” med CT-perfusjon eller MR-perfusjon utføres i varierende grad, delvis avhengig av lokale tekniske muligheter og erfaringer. Avansert bildediagnostikk som perfusjonsundersøkelser tar tid, og det er viktig at dette ikke forsinker oppstart av trombolysebehandling og reetablering av fysiologisk homeo-stase. Metoden er omdiskutert, og tolkningen av bildefunnene er ikke entydige. Ved kombinasjon av diffusjons- og perfusjons-MR, får man fram penumbra-sone (diffusjon-perfusjon-mismatch). Hvis bilde-diagnostikk påviser en stor penumbra-sone kan man håpe på god effekt av r-tPA eller trombektomi, men studier har ikke vist at dette er en sikker metode for å plukke ut pasienter som har nytte av endovaskulær behandling (13).

Diffusjonsvektet MR er tilgjengelig som ø.hj.-undersøkelse ved få syke-hus. MR kan påvise infarsering allerede få minutter etter iktus og er spesielt nyttig ved infarsering i bakre kretsløp.

Trombektomi
”Fisking av trombe” med kateter via arterielt innstikk i lyske gjøres på universitetssykehusene. Trombek-tomi gjøres på proksimale tromber, d.v.s. i de første deler av a. cerebri anterior, a. cerebri media og a. cerebri posterior, og en sjelden gang også i a. vertebralis og a. basilaris. Indikasjoner vil være proksimal trombe med manglende effekt av intravenøs trombolys eller kontra-indikasjoner mot trombolyse. Trombektomi kan gjøres inntil 6-8 timer fra ictus i fremre kretsløp; i bakre kretsløp etter individuell vurdering. Posisjon og tilgjengelig-het av trombe samt komorbiditet og blødningsrisiko vil være avgjørende. En lav terskel for kontakt med vakt-havende intervensjonist er hensikts-messig. Her må man være proaktiv og tenke overflytning tidlig hvis tromben er stor eller intravenøs behandling ikke har hatt effekt når det det meste av dosen har gått inn. Det må foreligge gode prosedyrer for overflytning og mottak i interven-sjonsavdelingen, slik at tidstapet blir minst mulig. Trombektomi regnes inntil videre som en eksperimen-tell metode. Effekten er uavklart. Pågående randomiserte studier vil forhåpentligvis gi oss svar som gjør utvelgelse av egnede pasienter enklere og bedre.

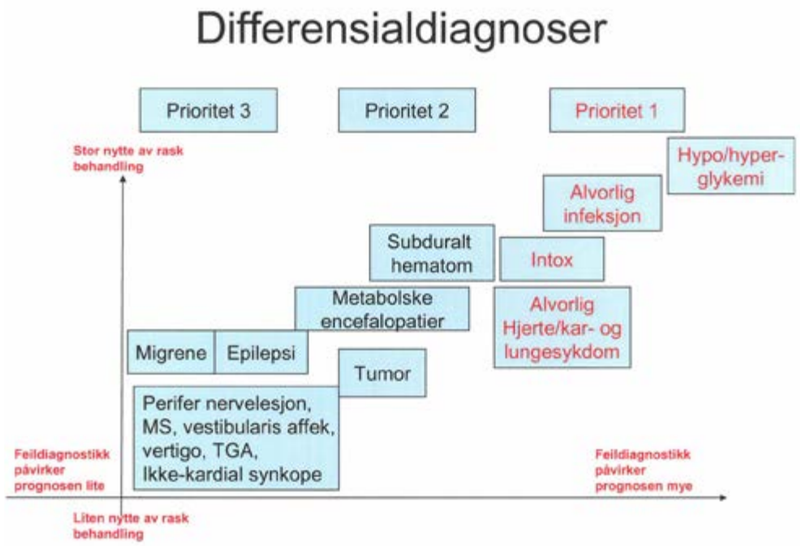
Wake-up stroke
I følge Norsk hjerneslagregister våkner 15-20 % av pasientene med hjerneslagsymptomer mer enn 4,5 timer etter at de gikk og la seg (6). Vanligvis må en da regne med at tiden for trombolytisk behandling er ute selv om eksakt tidspunkt for debut ikke er kjent. Tidspunkt for debut blir da angitt som ”sist sett frisk”, som vil være når pasienten gikk og la seg.
Hos yngre pasienter med alvorlige oppvåkningsslag kan endovaskulær behandling være aktuelt dersom man påviser proksimal trombe og bilde-diagnostikk taler for penumbra-sone, men vi mangler dokumentasjon for at slik behandling nytter uten å skade pasienten. En randomisert multisenter-studie er under planlegging (14).

Behandling slagenhet
Det store flertall av iskemiske hjerneslag kommer enten for sent til trombolytisk behandling, eller har kontraindikasjoner mot trombo-lyse. I siste kvartal 2013 var det på landsbasis 17,3 % av hjerne-infarktpasienter under 80 år som ble behandlet med trombolyse (15). Pasienter uten trombolyseindikasjon profiterer først og fremst på rask innleggelse i sykehus (gul respons) og tverrfaglig behandling i slag-enhet som startes umiddelbart etter undersøkelse i akuttmottaket. Pasientene skal undersøkes raskt og optimaliseres fysiologisk. Ladningsdose med acetylsalisyl-syre 300 mg gis straks etter at CT-caput har utelukket blødning. Behandling i slagenhet er vist å redusere dødelighet og gi et bedre nevrologisk sluttresultat (16). Alle typer slagpasienter profiterer på slagenhetsbehandling, særlig de eldste og de med store utfall. I et folkehelseperspektiv gir behandling i slagenhet et større bidrag til redusert mortalitet og økt funksjonsnivå enn trombolyse og trombektomi.

Mange sykehus i Norge har problemer med kapasiteten på slagenhetene. Bare ca. 75% av pasientene kommer direkte til slagenhet (6). Dette er alvorlig, og burde få like stor oppmerksomhet som trombolyseandelen.

Akuttmottaket må ha klare kriterier for innleggelse i slagenhet. Slag-enheten bør til enhver tid ha reserve-kapasitet på 2-3 senger for nye slagpasienter. For å få til dette er det som regel nødvendig å definere noen pasienter som ”flyttbare” til andre avdelinger ved sykehuset når enheten er full og ny slagpasient blir meldt. Slagenheten bør ha en daglig ajourført ”flytteliste” som tilstreber rask overføring av TIA- og minor stroke-pasienter til dagtilbud/ poliklinikk eller overflytting av pasienter med andre indremedisinske tilstander til egnet avdeling.

Hjerneblødning
Intracerebrale blødninger utgjør ca.10% av alle hjerneslag. Også disse pasientene har stor gevinst av behandling i slagenhet, men for øvrig



Figur 2. Differensialdiagnoser til akutt hjerneslag og betydningen av rask og riktig diagnostikk (9).

har vi til nå hatt lite å tilby utover konservativ behandling. Eventuell antitrombotisk medikasjon seponeres og pasienter som har fått warfarin eller heparinер (herunder lav-molekylære), gis antidot med henholdsvis koagulasjonsfaktor-konsentrat eller protaminsulfat. Så langt finnes det ikke antidot mot de nye orale antikoagulasjonsmidlene (NOAK), men også her kan koagula-sjonsfaktorkonsentrat vurderes gitt (17). Nye behandlingsmetoder ved hjerneblødning er under ut-prøving, blant annet cyklokapron (18). Nyere forskning har vist at en mer aggressiv blodtrykkssenkning enn tidligere kan være gunstig ved å senke systolisk trykk ned mot 140 - 160 mmHg (3). Dette vil nok i en del tilfeller kreve trandate- eller nitroglycerin/nitroprussid-infusjon.

De fleste intracerebrale blødninger skal behandles konservativt. Noen hjerneblødninger kan likevel være aktuelle for nevrokirurgi f. eks. mellomstore hematomer med gradvis klinisk forverrelse, særlig ved over-flatisk beliggende lobære hematomer. Ved cerebellære blødninger skal nevro-kirurgi overveies umiddelbart. Akutt CT-angiografi ved blødning benyttes hovedsakelig ved mistanke om aneurismeblødning eller AV-mal-formasjon som underliggende årsak.

Konklusjon
Det ligger et stort potensiale i rask logistikk og diagnostikk samt korrekt utvelgelse av pasienter til behandling med trombolyse og øvrig god slagbehandling. Dersom alle disse elementene i behandlingsforløpet optimaliseres, anslås at ytterligere ca. 1500 slagpasienter blir selvhjulpne per år (19).

Referanser
1. Emilsen T, Løvlihaugen I, Ellekjær H et al. Acute stroke patients referred to hospital within 3 hours, the Fast Forward Study. Abstract Nordic Stroke 2011, 16 th Nordic Congress on Cerebrovascular Diseases.
2. Indredavik B, Salvesen R, Naess H et al. Nasjonal retningslinje for behandling og rehabilitering av hjerneslag. Oslo: Helsedirektoratet 2010.
3. Anderson CS, Heeley E, Huang Y et al. Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage, N Engl J Med 2013; 368: 2355-65.
4. Berge E, Jusufovic M , Sandset EC et al. Blood pressure lowering treatment with candesartan in patients with acute hemorrhagic stroke. Abstract. European stroke conference. Nice 2014.
5. Lees K, Bluhmki E, von Kummer R et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis af ECASS, ATLANTIS; NINDS; and EPITHET trials. Lancet 2010;375:1695-703.
6. www.norskhjerneslagregister.no.
7. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institute of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. Stroke 1997; 28: 307-10.
8. Mehdiratta M, Woolfenden AR, Chapman KM et al. Reduction in iv t-PA door to need-le times using an Acute Stroke Triage Pathway. Can J Neurol Sci 2006; 33: 214-6.
9. Indredavik B, Slagmanualen 2011, St.Olavs hospital..
10. Reid JM. Currie Y, Baird T. Non-stroke admissions to a hyperacute stroke unit. Scott Med J 2012; 57: 209-11.
11. Rønning OM, Thommessen B. Når hjerneslagdiagnosen er feil. Tidsskr Nor Læge-foren 2005; 125:1655-7.
12. Zinkstok SM. Engelter ST, Gensicke H et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. Stroke 2013; 44:1080-4.
13. Chimowitz M.I. Endovascular treatment for acute ischemic stroke - still unproven. N Engl J Med 2013; 368: 952-5.
14. Alteplase in Wake-up Stroke Trial (AWAKEST). Protocol summery.
15. https://helsenorge.no
16. Stroke Unit Trialists C. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. The Cochrane database of systematic reviews 2002: CD000197.
17. Informasjon om de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og Apiksaban. Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon. www. helsedirektoratet.no.
18. The Norwegian Intracerebral Hemorrhage Trial (NOR-ICH). Randomised trial of Transexamic acid for hemostatic treatment in acute intracerebral hemorrhage. Trial protocol. Eudra CT.N0 2012-005594-30.
19. Cochrane Library. Organized inpatient (stroke unit) care for stroke. In: Cochrane database Systc Rev. 2007;4.

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

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-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, som tidligere slag eller TIA, alder ≥75 år, hjertesvikt NYHA klasse ≥ II, diabetes, hypertensjon. 75 mg og 110 mg: Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. Dosering: Før dabigatraneteksilatbehandling startes, må nyrefunksjonen undersøkes for alle pasienter ved å beregne Cl_{CR} for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} <30 ml/minutt). Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer: Voksne: Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig. Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales: 1 kapsel à 110 mg 2 ganger daglig er anbefalt til eldre (≥80 år) og pasienter som samtidig bruker verapamil (verapamil og Pradaxa tas til samme tid). Behandling med 300 mg eller 220 mg daglig må avgjøres for følgende pasienter basert på individuell risiko for tromboembolisme og risiko for blødning: Pasienter 75-80 år, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (30-50 ml/minutt), gastritt, 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. Overgang til parenteralt antikoagulantium: Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte til parenteralt antikoagulantium. Overgang fra parenteralt antikoagulantium: Dabigatraneteksilat bør gis 0-2 timer før tidspunktet som parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). Overgang til vitamin K-antagonist (VKA, f.eks. warfarin): Cl_{CR} ≥50 ml/minutt, VKA startes 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Cl_{CR} ≥30–<50 ml/minutt, VKA startes 2 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Dabigatran kan medvirke til økt INR, og INR bør derfor ikke måles før dabigatran er seponert i minst 2 dager. Overgang fra VKA (f.eks. warfarin): VKA bør seponeres og dabigatraneteksilat kan tas når INR er <2. Konvertering av atrieflimmer: Pasienten kan behandles med dabigatraneteksilat i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. Forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi: Voksne: Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 28-35 dager. Forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi: Voksne: Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 10 dager. For begge typer kirurgi bør behandlingsstart utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler 1 gang daglig. Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales: 150 mg (2 kapsler à 75 mg) 1 gang daglig er anbefalt til eldre (>75 år), pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 30-50 ml/minutt) og ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil (Pradaxa tas samtidig med disse legemidlene). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av verapamil, bør det vurderes å redusere doseringen av dabigatraneteksilat til 75 mg daglig. Overgang til parenteralt antikoagulantium: Det anbefales å vente 24 timer fra siste dose før bytte fra dabigatraneteksilat til parenteralt antikoagulantium. Overgang fra parenteralt antikoagulantium: Dabigatraneteksilat bør gis 0-2 timer før tidspunktet som parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). Spesielle pasientgrupper: Nedsatt nyrefunksjon (alle indikasjoner): Begrenset klinisk erfaring ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises. Under behandling må nyrefunksjonen følges der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen); ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter >75 år, minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor). Barn og ungdom <18 år (alle indikasjoner): Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. Eldre >75 år (alle indikasjoner): Begrenset klinisk erfaring. Forsiktighet bør utvises. Nyrefunksjonen bør følges minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor). Administrering: Tas med eller uten mat. Svelges hele med et glass vann. Kapslene skal ikke åpnes da inntak av kapselinnholdet alene kan gi økt blødningsrisiko. Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} <30 ml/minutt). Aktiv klinisk signifikant blødning. Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig oppstått gastrointestinalsår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne- eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander. Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin, osv.), heparinderivater (fondaparinuks osv.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, apixaban osv.), untatt i situasjoner som bytte til eller fra Pradaxa eller når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent. Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen. Samtidig behandling med følgende sterke P-gp-hemmere: Systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og dronedaron. Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling. Forsiktighetsregler: Anbefales ikke ved forhøyede leverenzymer >2 × øvre normalverdi. Svært begrenset klinisk erfaring med anbefalt dosering hos pasienter <50 kg eller >110 kg. Dosejustering er ikke nødvendig, men nøye klinisk overvåkning anbefales. Blødningsrisiko: Hos eldre ≥75 år er dabigatran forbundet med høyere forekomst av større gastrointestinale blødninger ved dosering 150 mg 2 ganger daglig. Nøye klinisk observasjon (tegn på blødning eller anemi) anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved sykdommer som medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser, trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter, nylig biopsi eller større traumer, bakteriell endokarditt, 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 blødningsrisikoen bør ikke brukes samtidig med eller må brukes med forsiktighet sammen med dabigatran. Ved utvikling av akutt nyresvikt må dabigatran seponeres. Bruk av fibrinolytiske preparater til behandling av akutt iskemisk slag kan overveies hvis dTT, ECT eller aPTT ikke overstiger øvre referansenivå iht. lokale referanseverdier. Plasmakonsentrasjonene av dabigatraneteksilat kan øke ved samtidig bruk av svake til moderate P-gp-hemmere (f.eks. verapamil, amiodaron, posakonazol, kinidin og ticagrelor), nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 30-50 ml/minutt) eller alder ≥75 år. Kirurgi og intervensjoner: Pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep eller invasive prosedyrer er utsatt for økt blødningsrisiko, og det kan være behov for midlertidig seponering. Forsiktighet bør utvises når behandlingen blir midlertidig seponert da utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid ved nedsatt nyrefunksjon. Spinal-/epiduralanestesi, lumbalpunksjon: Økt risiko for spinale eller epidurale hematomer kan forekomme ved traumatiske eller gjentatte punksjoner og ved bruk av epiduralkatetre over lengre tid. 1. dose bør administreres minimum 2 timer etter at kateteret er fjernet. Det kreves hyppig observasjon for nevrologiske tegn og symptomer. Pasienter med høy risiko for død knyttet til kirurgisk inngrep og med risikofaktorer for tromboemboliske hendelser bør behandles med forsiktighet, da det foreligger begrensede sikkerhets- og effektdata. Kapselen inneholder fargestoffet paraoransje (E 110), som kan gi allergiske reaksjoner. Interaksjoner: Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere: Begrenset erfaring med følgende behandlinger som kan gi økt blødningsrisiko ved samtidig bruk med dabigatraneteksilat: Ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin og heparinderivater, (fondaparinuks, desirudin), trombolytiske legemidler og vitamin K-antagonister, rivaroksaban eller andre orale antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere som GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, ticagrelor, dekstran og sulfinpyrazon. Ufraksjonert heparin kan likevel administreres i doser nødvendig for å bevare et åpent sentralt vene- eller arteriekateter. ASA- eller klopidogrelbehandling samtidig med dabigatraneteksilat 110 mg eller 150 mg 2 ganger daglig, kan gi økt risiko for større blødninger. NSAIDs: Pga. blødningsrisiko, særlig for NSAIDs med halveringstid >12 timer, anbefales nøye observasjon for tegn på blødning. Blødningsrisikoen kan være økt ved samtidig bruk av dabigatraneteksilat og SSRIs eller SNRIs. Dabigatraneteksilat er substrat for efflukstransportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Samtidig administrering med P-gp-hemmere (amiodaron, posakonazol, verapamil, kinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin og ticagrelor) 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, ciklosporin og dronedaron er kontraindisert. Samtidig behandling med takrolimus anbefales ikke. Lang halveringstid for amiodaron gir mulighet for vedvarende interaksjon i uker etter amiodaronsepenering. Samtidig bruk av P-gp-induktorer som rifampicin, johannesurt (prikkperikum), 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 og fertilitet: Graviditet: Det er begrenset mengde data vedrørende bruk under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Mulig risiko for mennesker er ukjent. Kvinner i fertil alder bør unngå graviditet under behandling. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Amming: Det foreligger ikke kliniske data på effekten av dabigatran på barn som ammes. Amming bør avbrytes under behandling. Fertilitet: Ingen tilgjengelige humane data. 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: Redusert hemoglobin. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Anemi, redusert hematokrit. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, diaré, kvalme, rektal blødning, blødning fra hemoroider, oppkast. Hjerte/kar: Hematom, blødning fra sår. Hud: Hudblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Lever/galle: Forhøyet ALAT/ASAT, økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Luftveier: Epistakse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. Øvrige: Blødning ved sår, postoperativt hematom, postoperativ blødning, postoperativ væsking, sårsekresjon. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, dyspepsi, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal refluksykdom, dysfagi. Hjerte/kar: Blødning. Immunsystemet: Utslett, pruritus, anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blodig væsking, blødning ved innsnittstedet, anemi postoperativt, sårdrenering, postoperativ drenering. Ukjent: Immunsystemet: Bronkospasme. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, abdominalsmerte, diaré, dyspepsi, kvalme. Hud: Hudblødning. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Redusert hemoglobin, trombocytopeni. Gastrointestinale: Rektal blødning, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal refluksykdom, oppkast, dysfagi. Hjerte/kar: Hematom, blødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, utslett, pruritus. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester, forhøyet ALAT/ASAT. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Blod/lymfe: Redusert hematokrit. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Lever/galle: Økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blødning ved sår, blødning ved innsnittstedet. Ukjent: Immunsystemet: Bronkospasme. Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Høyere doser enn anbefalt gir økt blødningsrisiko. Behandling: Intet antidot. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Adekvat diurese må opprettholdes. Passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon bør vurderes. Aktivert protrombinkomplekskonsentrat (f.eks. FEIBA), rekombinant faktor VIIa eller konsentrat av koagulasjonsfaktorene II, IX og X kan også overveies, men data vedrørende klinisk nytte er svært begrenset. Koagulasjonstester kan være upålitelige ved administrering av de foreslåtte reverserende faktorene. Ved trombocytopeni eller ved bruk av langtidsvirkende platehemmere bør administrering av blodplatekonsentrat også overveies. Symptomatisk behandling bør gis utifra klinisk vurdering. Dabigatran kan fjernes ved dialyse. Begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A E07 side d. Egenskaper: Klassifisering: Kompetitiv, reversibel, direkte trombinhemmer. Virkningsmekanisme: Dabigatraneteksilat er et småmolekylært prodrug uten farmakologisk aktivitet, som omdannes raskt og fullstendig til dabigatran ved esterasekatalysert hydrolyse i plasma og lever. Hemming av trombin forebygger utvikling av tromber. Dabigatran hemmer fritt trombin, fibrinbundet trombin og trombinindusert plateaggregasjon. Klar korrelasjon mellom plasmakonsentrasjon av dabigatran og grad av antikoagulasjonseffekt. Dabigatran forlenger TT, ECT og aPTT. Absorpsjon: Absolutt biotilgjengelighet for dabigatran ca. 6,5%. Absorpsjonen postoperativt er relativt langsom sammenlignet med friske individer og viser en jevn plasmakonsentrasjonstidskurve uten høye topper. Maks. plasmakonsentrasjon oppnås 6 timer etter administrering i postoperativ periode. Langsom og forsinket absorpsjon forekom vanligvis bare på operasjonsdagen. De påfølgende dager er dabigatranabsorpsjonen rask og maks. plasmakonsentrasjon oppnås etter 2 timer. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av dabigatran, men forlenger tiden til maks. plasmakonsentrasjon med 2 timer. Den orale biotilgjengeligheten kan øke med 75% hvis kapselinnholdet inntas alene uten kapselskallet. Proteinbinding: 34-35%. Fordeling: Distribusjonsvolum: 60-70 liter. Halveringstid: Plasmakonsentrasjonen av dabigatran viser et 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: Dabigatran konjugeres til farmakologisk aktive acylglukuronider. Spor av andre metabolitter er påvist. Utskillelse: Dabigatran elimineres hovedsakelig i uforandret form i urinen. Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Pakninger og priser: 75 mg: 10 stk. (endose) kr 150,90. 60 stk. (endose) kr 705,20. 110 mg: 10 stk. (endose) kr 150,90. 60 stk. (endose) kr 705,20. 150 mg: 60 stk. (endose) kr 705,20. Refusjonsberettiget bruk: Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer slik som tidligere slag eller TIA (transient ischemic attack); alder f.o.m. 75 år, hjertesvikt (f.o.m. NYHA klasse II), diabetes, hypertensjon. Refusjonskoder: ICPC K78, ICD I48. Vilkår: Ingen. 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: 29.01.2014

Referanser

1. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke 1996; 27: 1760-64. 2. Marini C, De Santis F, Sacco S et al. Stroke 2005; 36: 1115-1119. 3. Lamassa M, Dicarlo A, Pracucci G et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). Stroke 2001; 32: 392-98. 4. Hannon N, Sheehan O, Kelly L et al. Stroke associated with atrial fibrillation - incidence and early outcomes in the North Dublin Population Stroke Study. Cerebrovasc Dis 2010;29:43-49. 5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361:1139–1151. 6. Pradaxa preparatomtale (SPC) 18.12.2013. 7. Ezekowitz M, Jefferson APK, Pogue J et al. RE-LY and RELY-ABLE: Long-term Follow-up of Patients With Non-valvular Atriel Fibrillation Receiving Dabigatran Etexilate for up to 6.7 Years. Abstract number 10684. American Heart Association`s November 2013, Dallas, USA.

* Hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer. Dosering 150 mg x 2 dgl. ° NOAK = Nye orale antikoagulanter.

HJERNEINFARKT VED ATRIEFLIMMER FØRER OFTE TIL INVALIDITET OG DØD[1,2,3] *

9 av 10 atrieflimmer-relaterte slag er hjerneinfarkt[4]

Ytterligere 74 % risikoreduksjon i hjerne-blødning vs warfarin[5,6] *

Eneste NOAK° som signifikant reduserer risiko for hjerneinfarkt vs warfarin[5,6] *

Eneste NOAK° med langtidsoppfølging på atrieflimmerpasienter i 6,7 år[7]

Pra140130

(14081) artell.no

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheim Norway KS | Postboks 405, 1373 Asker | Tlf. 66 76 13 00 | Faks 66 90 25 33

Pradaxa® dabigatran etexilate

Effektiv bekjempelse av hjerneinfarkt vs warfarin ved atrieflimmer[5,6] *

pradaxa.no

Behandling og rehabilitering i den akutte fasen av hjerneslag

Alle pasientar med hjerneslag bør behandlast i ei slageining (1, 2). Behandling i slageining reduserer risiko for død og funksjonssvikt (3), og er det einskilde tiltaket i behandlingskjeda som reddar flest menneskje frå å døy eller få alvorlege funksjonstap.

Torgeir Engstad, overlege dr. med, Geriatrisk avdeling, UNN Tromsø
Eivind Berge, overlege dr. med, Hjertemedisinsk avdeling, OUS Ullevål

Torgeir Engstad

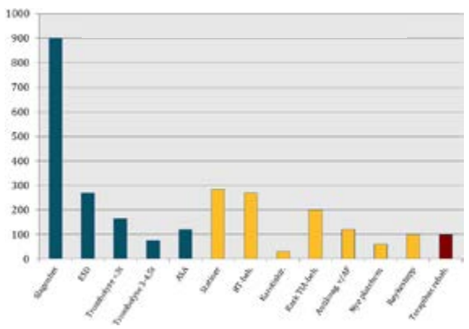
Eivind Berge

I Noreg vert kvart år 15.000 personar ramma av hjerneslag. Av desse overlever ca. 2700 personar utan alvorleg funksjonssvikt, og 900 av desse tilfella kan tilskrivast behandling i slageining, sjå figuren (4).

Omlag 2/3 av all behandling i slageining skjer i medisinske og/eller geriatriske avdelingar. Det er difor viktig at indremedisinarar og geriaterar veit kva som kjenneteiknar ei god slageining.

Krav til slageining.

Det er uråd å rangere einskildfaktorane som forklarer kvifor slageiningane verkar så godt som dei gjer. Det som er avgjerande er korleis ein samordnar dei mange einskilde tiltaka for vurdering, monitorering, behandling, tidleg mobilisering og rehabilitering (5). Denne organiseringa må finne stad på eit geografisk avgrensa område (3). Ein har definert følgjande minimumskrav til ei slageining: eit personale med spesialistkompetanse, eit koordinert tverrfagleg team som har regelmessige møter, god informasjon til pasientar, rutinemessig involvering av pårørande, og eit program for utdanning og kompetansebygging (6, 7). Dei gode resultata frå behandling i slageining skuldast truleg at slik behandling gjev færre komplikasjonar, til dømes infeksjonar, og færre residiv-slag eller utvikling av hjerneslaget (4). Innføringa av eit nasjonalt hjerneslagregister vil truleg medverke til å oppretthalde høg kvalitet og ein felles standard, samstundes som det kan fremje samarbeid om forsking mellom sjukehusa.



Figur 1. Antal personar som kvart år vert sjølvhjulpne, som følgje av ulike behandlingstilbod. ESD, early supported discharge.

Tidleg diagnostikk og generell behandling

Tidleg diagnostikk og rask intervensjon er naudsynte føresetnader for moderne slagbehandling. Omlag ein fjerdedel av alle hjerneslag blir feildiagnostisert i den akutte fasen (8), avdi dei ofte er eldre, har mange sjukdomar, og kan mangle dei klassiske hjerneslagsymptoma. Mange pasientar har generell karsjukdom, og har andre sjukdomar som krev behandling. Gjenoppretting av fysiologisk homeostase og stabilisering i den akutte fasen krev kunnskap i både akuttmedisin, indremedisin og nevrologi. Hjerneslaglækjaren må også ha kunnskap om sirkulatoriske tilhøve i hjarte og hjerne, i tillegg til respiratoriske, metabolske, nyremedisinske og urologiske utfordringar. Det same gjeld kunnskap om væske- og elektrolyttbalanse, ernæring, koagulopatiar og fibrinolyse. I tillegg kjem polyfarmasi, medikamentinteraksjonar og vanlege komplikasjonar som delirium, kognitiv svikt, sorgreaksjonar og depresjon.

Tidleg spesifikk behandling

Den medisinske akuttbehandlinga skal på same tid vere både standardisert og skreddarsydd slagpasienten sine individuelle behov. Dersom det er mogleg, må ein gje trombolytisk behandling. Samstundes må ein avgrense hjerneskaden, førebyggje eller hindre komplikasjonar og gjenvinne tapt funksjon.

Trombolytisk behandling

Trombolytisk behandling med intravenøs alteplase (Actilyse®) er rutinemessig behandling til pasientar med iskemisk hjerneslag, fram til 4,5 timar etter symptomdebut. Eit alternativ er intra-arteriell kateterbasert intervensjon (til dømes trombektomi og innsetting av stent) til utvalde pasientar med okklusjon av ein proksimal hjernearterie. Rekanaliserande behandling kan hindre eit stort hjerneinfarkt, og kan gjere at pasienten vinn att normal sirkulasjon og normalt funksjonsnivå. Tidsfaktoren er alltid kritisk, og resultatet vert betre dess tidlegare behandlinga startar. Betre kjennskap til alarmsymptoma og rutinar for varsling er truleg dei viktigaste faktorane som kan auke andelen pasientar som får trombolytisk behandling.

Sjølv om trombolytisk behandling er innført som rutinebehandling ved norske sjukehus, er det framleis mange spørsmål som krev svar. Skal pasientar med småkarsjukdom eller amyloid angiopati ha trombobolyse? Skal nokon gjevast intra-arteriell trombolytisk behandling? Kven eignar seg for intra-arteriell kateter-basert intervensjon? Vi må medgje at det vitskaplege grunnlaget for slik differensiert og skreddarsydd behandling avpassa etiologiske og patofysiologiske tilhøve, i all hovudsak manglar.

Eit anna vanskeleg spørsmål er om trombolytisk behandling skal gjevast til 20% av pasientane, slik Helsedirektoratet ynskjer. Det svenske hjerneslagregisteret, Riks-Stroke har vist at dei sjukehusa som rapporterer høgast trombolyse-prosent tøyer inklusjonskriteria frå dei randomiserte studiene, og gjev behandling til pasientar med lette slag (NIHSS skår < 5). Disse pasientane har ofte naturleg ein god prognose utan behandling, og de har nesten same risiko for prosedyrerelatert intrakraniell bløding (4.9 til 6.2%), som dei med meir alvorlege hjerneslag (9). Vi meiner at ein må ha god ein grunn dersom ein vil gje trombolytisk behandling til fleire enn dei som fyller inklusjonskriteria frå dei randomiserte studiene.

Behandling for å avgrensa hjerneskaden og hindre ny hjerneskade

Annan behandling har som mål å avgrense hjerneskaden ved å optimalisere cerebral perfusjon, eller redusere dei metabolske krava i det truga eller skadde hjernevevet. Ved hjerneblødning ser det ut til å vera gunstig å gje tidleg og intensiv blodtrykkssenkande behandling (10) medan dette ikkje er tilfelle ved hjerneinfarkt (11).

Det er òg viktig å kome tidleg i gong med antitrombotisk behandling. Pasientar med hjerneinfarkt skal ha acetylsalisylsyre så snart som mogleg etter symptomdebut. Før utskriving bør dei i tillegg få dipyridamol, og dei som ikkje tåler acetylsalisylsyre eller dipyridamol bør fortsetje med klopidogrel som langtidsprofylakse.

Pasientar med atrieflimmer bør òg ha acetylsalisylsyre så snart som mogleg etter symptomdebut, men desse pasientane skal ha antikogaulasjonsbehandling som langtidsprofylakse, anten med warfarin eller med ein av ei dei nye direkteverkande koagulasjonsfaktor hemmarane (dabigatran, rivaroxaban eller apixaban).

Behandling for å hindre komplikasjonar til hjerneslaget

Hos sengeliggjande, immobile pasientar er det vanleg å nytte ein låg dose med låg molekyl-vekt heparin for å hindre djup venetrombose og lungeemboli (12), sjølv om evidensgrunnlaget for rutinemessig bruk hos skrøpelege gamle pasientar er diskutabelt (13, 14). Bruk av kompresjonsstrømpar har lenge vore omstridd, men intermitterande pneumatisk kompresjon ser ut til å redusere risikoen for djup venetrombose, og brukast i mange land (15).

Andre viktige tiltak er åtgjerder for å hindre aspirasjon og urinretensjon, for eksempel innlegging av ventrikkelsonde og urinkateter. God hydrering, førebygging og effektiv behandling av feber og infeksjon, samt streng regulering av blodsukker er andre tiltak som betrar prognosen.
Akutt delirium ved hjerneslag er ein vanleg og alvorleg komplikasjon som krev rask diagnostikk og behandling, både miljøtiltak og medikamentell behandling. Risikoen for delirium er avhengig av alder, lokalisasjon og storleik på hjerneskaden, syn, grad av komorbiditet, og kognitiv svikt (16). Pasientar med høg risiko må raskt identifiserast slik at førebyggjande tiltak og behandling kan startast så tidleg som mogleg.

Tidleg rehabilitering og tidleg støtta utskriving

Tidleg mobilisering, det vil seie i løpet av dei første 24 timane etter symptomdebut, er eit effektivt tiltak som no får aukande merksemd. Dei aller fleste pasientane tolererer aktiv mobilisering 20% av tida (17), og det finnast haldepunkt for at slik mobilisering reduserer liggetida (18) og reduserer risiko for død og langvarig funksjonssvikt (19).

Tidleg utskriving til eigen heim av pasientar med milde til moderat alvorlege hjerneslag har blitt eit alternativ til konvensjonell behandling i slageining. Ein føresetnad er at den slagramma får strukturert oppfølging og rehabilitering i heimen. Ved sidan av kortare sjukehusopphald, gjev dette eit lågare behov for langvarig institusjonsopphald og betre livskvalitet (20).

Tilbod til pårørande

Pårørande er ein viktige ressurs i rehabiliteringa, og må få tildelt roller og oppgåver som kan motivere den slagramma til å nå dei definerte behandlingsmåla. Det er viktig at dei får god informasjon slik at dei òg kan vere med å diskutere ulike krise- og sorgreaksjonar hos pasienten, og medverke til at den slagramma finn nye roller og strategiar for meistring. Dette arbeidet bør starte så fort som mogleg og vil redusere risikoen for å utvikle depresjon. Etter den akutte fasen kan familiekurs vere viktige verktøy i dette arbeidet (21).

Kvalitetsindikatorane.

Etableringa av det nasjonale hjerneslagregisteret gjer det enklare å overvake hjerneslag-einingane og oppnå ein ønska nasjonal fagleg standard. Som kvalitetsmål på slagbehandling finnast standardiserte indirekte mål på rammer og ressursar (struktur), kva som blir gjort (prosess) og korleis det gjekk (resultat). Gode kvalitetsindikatorar bør involvere alle 3 indikatorane på ein balansert og god måte. Tidsbruken er viktig langs heile behandlings-omsorgskjeda. Andre viktige kvalitetsindikatorar er andelen pasientar som blir behandla i slageining, som får behandling etter skriftlege standardiserte prosedyrar, blir mobilisert tidleg, får infeksjon eller som dør i akuttfasen.

Oppsummering

Alle pasientar med akutt hjerneslag bør få tilbod om behandling i slageining avdi dette er den einskildfaktoren i behandlings- og omsorgskjeda som reddar flest liv og betrar funksjonen til flest pasientar. God og rask diagnostikk er viktig. Trombolytisk behandling kan normalisere cerebral perfusjon, og må gjevast til alle pasientar som oppfyller behandlingskriteriene. Samstundes må ein gjenopprette fysiologisk homeostase, og ein må overvaka og behandla trugande komplikasjonar. Tidleg rehabilitering og tidleg støtta utskriving er effektive tiltak i akuttfasen. All slagbehandling må følgje oppdaterte prosedyrar og vere gjenstand for kontinuerleg evaluering, kvalitetssikring og forsking.

Litteratur:

1. Indredavik B. Hva kjennetegner en effetiv slagenhet?. Tidsskr Nor Legeforen 2007; 127: 1214-8.
2. Indredavik B, Salvesen R, Naess H et al. Nasjonal retningslinje for behandling og rehabilitering av hjerneslag. Oslo: Helsedirektoratet, 2010.
3. Stroke Unit Trialists Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. The Cochrane database of syst rev 2002: CD000197.
4. Cochrane Library. Organized inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane database Systc Rev. 2007;4
5. Indredavik B. Intensive monitoring should not be the routine. Stroke 2004; 35: 1019-20.
6. Rudd AG, Hoffman A, Irwin P et al. Stroke units: research and reality. Results from the National Sentinel Audit of Stroke. Qual Saf Health Care 2005; 14: 7-12.
7. McPherson KM, McNaughton HK. When is a stroke unit not a stroke unit? Qual Saf Health Care 2005; 14: 6.
8. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI et al. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. Stroke 2006; 37: 769-75.
9. Stecksen A, Asplund K, Appelros P et al. Thrombolytic therapy rates and stroke severity: an analysis of data from the Swedish stroke register (Riks-Stroke) 2007-2010. Stroke 2012; 43: 536-8.
10. Anderson CS, Heeley E, Huang Y et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. New Engl J Med 2013; 368: 2355-65.
11. Sandset EC, Bath PM, Boysen G et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet 2011; 377: 741-50.
12. Lieberman JR. American College of Chest Physicians evidence-based guidelines for venous thromboembolic prophylaxis: the guideline wars are over. J Am Acad Orthop Surg 2012; 20: 333-5.
13. Greig MF, Rochow SB, Crilly MA et al. Routine pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in frail older hospitalised patients: where is the evidence? Age Ageing 2013; 42: 428-34.
14. Whiteley WN, Adams HP, Jr., Bath PM et al. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Neurol 2013; 12: 539-45.
15. Dennis M, Sandercock P. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2013; 382: 516-24.
16. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI et al. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. Ann Intern Med 1993; 119: 474-81.
17. Askim T, Bernhardt J, Loge AD et al. Stroke patients do not need to be inactive in the first two-weeks after stroke: results from a stroke unit focused on early rehabilitation. Int J Stroke 2012; 7: 25-31.
18. Sorbello D, Dewey HM, Churilov L et al. Very early mobilisation and complications in the first 3 months after stroke: further results from phase II of A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). Cerebrovasc Dis 2009; 28: 378-83.
19. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA et al. Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit: which aspects are most important? Stroke 1999; 30: 917-23.
20. Langhorne P, Taylor G, Murray G et al. Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2005; 365: 501-6.
21. Mackenzie A, Perry L, Lockhart E et al. Family carers of stroke survivors: needs, knowledge, satisfaction and competence in caring. Disabil Rehabil 2007; 29: 111-21.

Sekundærprofylakse etter hjerneslag – kunnskapsgrunnlaget for hvordan forebygge nye vaskulære hendelser

Sekundærprofylakse er behandling som gis for å forebygge nye hjerneslag og andre vaskulære hendelser. Valg av forebyggende behandling baseres på kunnskap om risikofaktorer, etiologisk mekanisme, effekt av forebyggende tiltak og forventet prognose. Behandlingen må skjønnsmessig individualiseres basert på balanse mellom indikasjoner, kontraindikasjoner og potensiell nytte for den enkelte.

Hege Ihle-Hansen, overlege Ph.d, Bærum Sykehus

Hege Ihle-Hansen

Forebyggende behandling ut fra evidens, god utredning og etiologisk diagnostikk

Pasienter med gjennomgått hjerneslag og TIA har økt risiko for ny cerebral hendelse. Nær 25 % av alle hjerneslag er residivslag. Utredning, fortrinnsvis med MR-caput, kartlegging av karrisiko og igangsetting av forebyggende behandling anbefales utført på samme måte ved TIA og hjerneslag. Målet med forebyggende behandling er å hindre både nye slag og andre vaskulære hendelser. Gjennom sykehistorie, klinisk presentasjon og hjerneavbildning, i tillegg til blodprøver og målrettede undersøkelser for eventuelle karotisstenoser og kardiale embolikilder, kan man ofte finne den sannsynlige årsaken til hjerneslaget. Dette gir grunnlaget for den forebyggende behandlingen. I Nasjonale retningslinjer for hjerneslag fra 2010 er kunnskapsgrunnlaget for anbefalt utredning og forebyggende tiltak grundig gjennomgått (Tabell 1) (1).

Tabell 1. Anbefalt risikofaktorkontroll

RISIKOFAKTOR	BEHANDLINGSMÅL
Høyt blodtrykk	Blodtrykksreduksjon > 10/5 mmHg
Lipider	Totalkolestrol < 5.0 LDL halvert/ under 1.8-2.5
Røyk	Røykestopp
Diabetes	God metabolsk kontroll
Fysisk inaktivitet	30 minutter daglig, moderat intensitet
Overvekt	BMI <25, midjemål under 88 cm (kvinner) og 102 cm (menn)
Alkohol	Unngå overdrevent forbruk
Kost	Kost rik på frukt, grønt og fisk, mindre salt og mettet fett

Ved funn av stumme hjerneinfarkter bør man også vurdere forebyggende tiltak, fordi dette sier noe om grad av karpatologi, men særlig fordi kognitiv svikt oftere utvikles ved gjentatte cerebrale hendelser og kronisk karsykdom (2,3).

Intervensjoner mot risikofaktorer krever oppfølging

Nær halvparten av hjerneslagene kan forbygges gjennom god kontroll av modifiserbare risikofaktorer og livsstilsintervensjon (4). Gode råd for egen helseinnsats er en viktig del av sekundærprofylaksen. Høyrisikofaktorer er atrieflimmer og symptomgivende karotisstenose. Modifiserbare risikofaktorer er høyt blodtrykk, røyking, fysisk inaktivitet, overvekt, abdominal fedme, diabetes, høyt kolesterol, høyt alkoholkonsum, ugunstig kosthold, depresjoner og stress. (1, 5, 6). Tilstedeværelse av flere risikofaktorer er assosiert med høyere mortalitet (7, 8).

For optimal forebyggende behandling må man vite den etiologiske mekanismen til hjerneslaget, vurdere den totale risikofaktorprofilen og vite noe om antatt prognose. Hos pasienter med lang forventet levetid er aggressiv kontroll av alle risikofaktorer anbefalt (7). Både medikamentelle intervensjoner og livsstilsendringer krever individualisert motivasjon og oppfølging over tid. Det bør tidlig avklares hvordan denne oppfølgingen skal ivaretas og justeres ut fra oppnådde behandlingsmål.

Den relative risikoreduksjonen ved forebyggende tiltak kjenner vi fra populasjonsstudier, så vurderingen av potensiell nytte for enkeltindivider vil være skjønnsbasert. Ved skrøpelighet, multisykelighet og kortere forventet levealder bør gevinst av forebyggende tiltak vurderes opp mot bivirkninger og komplikasjoner. Ved kort antatt forventet levetid er forebyggende behandling sjeldent indisert (9).

Platehemmere

Platehemmer skal gis etter hjerneinfarkt der det ikke er kardioembolisk kilde med indikasjon for antikoagulasjon (10). Acetylsalisylsyre (ASA) (Albyl-E®) 75 mg og klopidogrel (Plavix®) 75 mg ansees likeverdige (6). ASA dose høyere enn 75 mg gir ikke bedre beskyttelse, men høyere risiko. Kombinasjonen ASA og dipyridamol (Persantin Retard®) har i enkelte studier viste noe bedre forebyggende effekt, men gir ofte hodepine og er ikke anbefalt som førstevalg for alle slagpasienter (11). Ved behandlingsforsøk med denne kombinasjonen anbefales opptrapping av dipyridamol over to uker. Kombinasjonen ASA og klopidorgrel ga ingen økt beskyttelse men økt blødningsrisiko, og anbefales ikke brukt over lang tid (12). Bruk av ASA og klopidogrel i kortere perioder, kan redusere risiko for residiv (13), og brukes i dag i påvente av karotiskirurgi ved høygradig karotisstenose. Hos pasienter som får residiv på ASA, er det vanlig å bytte til klopidogrel. Genotyping for CYP2C19 anbefales i økende grad for å identifisere personer med redusert kapasitet til å danne aktiv klopidogrel-metabolitt (14).

Det er usikkert når oppstart av platehemmer etter hjerneblødning ansees trygt. Bakenforliggende årsak må både representere liten risiko for ny blødning (f.eks. klipset aneurisme, behandlet hypertensjon, medvirkende traume), i tillegg til at indikasjonen for platehemmer må være god (f.eks. akutt hjerteinfarkt, diabetes med komplikasjoner).

Kombinasjonen av platehemmer og antikoagulasjon har uviss effekt, og gir betydelig økt risiko for blødning. Skal kombinasjonen velges, bør det være god indikasjon for begge deler uavhengig av hverandre og dette må veies opp mot risiko. Kombinasjonen platehemmer og de nye direkte antikoagulajonshemmerene (DOAK) anbefales ikke. Det er heller ikke vist sikker tilleggsbeskyttelse ved å legge platehemmer til Marevan ved antatt kardiale embolier der INR har vært i terapeutisk område, men det er praksis i mange miljøer å gjøre dette over en tre måneders periode.

Antikoagulasjon

Antikoagulasjon er vanligvis indisert ved kardioembolisk årsak til hjerneinfarkt. Ved akutt hjerteinfarkt med større påvirkning av fremrevegg, redusert EF og risiko for mural trombedannelse, anbefales antikoagulasjon. Pasienter med mekaniske klaffer skal ha antikoagulasjon med Marevan. Ved atrieflimmer reduseres risikoen for iskemiske hjerneslag med rundt 70 % ved bruk av antikoagulasjon, mens ASA gir omtrent 20 % beskyttelse (15). CHA_2DS_2-VASc-skåre brukes ved atrieflimmer for å identifisere risiko (Tabell 2) (16), og ved skår ≥ 2 anbefales antiokoagulasjonsbehandling. Paroksystisk atrieflimmer antas å gi like stor risiko som permanent atrieflimmer. Det er verdt å merke seg at selv ved vellykket elektrokonvertering eller ablasjon, gjelder CHA_2DS_2-VASc-skåren for vurdering av risiko.

Da risikoen for både hjerneslag og atrieflimmer øker med alderen, og eldre oftere får mer alvorlige hjerneslag ved atrieflimmer, er forebyggende slagbehandling viktig også i høy alder. Det er i dag ingen øvre aldersgrense for å anbefale antikoagulasjon, men det utfordrer klinikeren i å identifisere eventuelle kontraindikasjoner (17).

Direkte perorale antikoagulasjons-midler (DOAK) er dabigatran, apixaban, rivaroksaban og edoxaban. Dabigatran, en oral reversibel trombinhemmer, som reduserer risiko for hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer (18). Ved dabigatran dosert 150 mg x 2 oppnås bedre beskyttelse mot cerebrale hendelser sammenlignet med warfarin med samme blødningsrisiko, mens 110 mg x 2 gir lik beskyttelse mot hjerneslag og lavere blødningsrisiko (18). Det har imidlertid betydning hvor godt warfarinbehandlingen er gjennomført.

En norsk Cochraneanalyse viser at bruk av faktor Xa-hemmere (rivaroksaban, apixaban og edoxaban) reduserer antall iskemiske slag signifikant sammenlignet med warfarin hos pasienter med atrieflimmer (19). I tillegg er det noe mindre blødningskomplikasjoner, men her er tallene mindre robuste. Vi har ikke godt nok grunnlag til å gi anbefalinger knyttet til hvilke av faktor Xa-hemmere som gir best forebyggende effekt. Nye nasjonale retningslinjer foreslår nå bruk av DOAK fremfor Marevan hos pasienter med atrieflimmer og tidligere hjerneslag og TIA (20).

Studier av DOAK som forebyggende behandling ved atrieflimmer ,har ikke inkludert pasienter med akutte hjerneslag. Vi mangler derfor data på når det er riktig å initiere DOAK etter et hjerneslag forårsaket av atrieflimmer. Skrøpelige pasienter med kardioembolisk hjerneslag har antatt både høy risiko for blødning i infarktområdet og større sannsynlighet for cerebral angiopati. I påvente av flere studier, antidot og retningslinjer, anbefales oftere Marevan som førstevalg der det er tilleggsindikasjon for ASA, hos skrøpelige pasienter, ved nyresvikt og etter større kardioemboliske slag. Yngre pasienter uten vesentlig andre kompliserende forhold vil kunne få anbefalt oppstart med DOAK rundt 1-2 uker etter slaget, avhengig av risiko for blødning i infarktområdet.

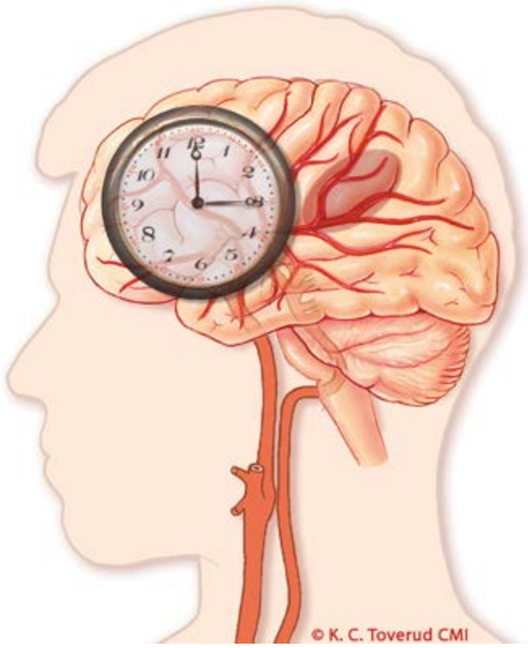
Tabell 2. CHA_2DS_2-VASc skåre

Hjertesvikt (Congestive heart failure)	1
Hypertensjon	1
Alder > 75	2
Diabetes	1
Slag	2
Vaskulær sykdom	1
Alder 65-74	1
Kvinnelig kjønn (Sex category)	1

Høyt blodtrykk er den viktigste risikofaktoren både ved hjerneinfarkt og hjerneblødning

Høyt blodtrykk er definert som et blodtrykk ≥140/90 mmHg, mens et normalt blodtrykk er definert som < 120/80 mmHg (21). Reduksjon i blodtrykk er assosiert med redusert risiko for hjerneslag og residiv slag (22, 23).

Retningslinjene anbefaler en individuell reduksjon på >10/5 mm Hg, snarere enn behandling til under en bestemt grense (6). Ved diabetes anbefales enda strengere kontroll av blodtrykket. Den spreke gamle tåler blodtrykksreduksjon godt og oppnår god forebyggende effekt med hensyn til cerebrale hendelser (24). Hos de med alvorlig grad av karsykdom og hos skrøpelige gamle med svekket kognisjon og funksjon, er imidlertid lavere blodtrykk assosiert med økt dødelighet og flere vaskulære hendelser (25, 26). Disse bør også testes for ortostatisme, og døgnkontinuerlig blodtrykksregistering bør brukes oftere siden døgnvariasjonen ofte er større (27).



Ved hjerneslag teller hvert minutt! Jo tidligere en behandling kan startes, desto mindre blir konsekvensene av hjerneslaget! Trykkes med tillatelse. © Kari C. Toverud CMI (sertifisert medisinsk illustratør).

Ideell tid for initiering av antihypertensiv medikasjon etter hjerneslag er ikke kjent. Behandling av blodtrykk i akuttfasen er assosiert med ugunstig resultat (28). I klinisk praksis anbefales oppstart tidligst fjerde dag etter hjerneslaget, avhengig av slagets alvorlighetsgrad, prognose og lengde av sykehusoppholdet. Ved påvist forhøyede blodtrykksverdier ved utreise bør det lages en konkret plan for når blodtrykket skal kontrolleres, hva som er grense for oppstart av antihypertensiv behandling og hva som er behandlingsmålet.

Hvilke medikamenter som bør velges og i hvilken dose, vurderes ut ifra tilleggsindikasjon, fare for komplikasjoner og toleranse. Nye norske retningslinjer anbefaler generelt ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og kalsiumblokkere som førstevalg, der flere medikamenter gjerne kan kombineres (ikke ACE-hemmere og AII-blokkere) (29). Livsstilsintervensjoner anbefalt som ledd i blodtrykkskontroll er vektnedgang, saltrestriksjon, kost rik på frukt og grønt og lite mettet fett, regelmessig fysisk aktivitet og restriksjoner knyttet til alkoholinntak (6).

Kirurgiske intervensjoner i forebyggende slagbehandling

Symptomgivende karotisstenose over 70 % anbefales operert for å forebygge nye embolier (30, 31), mens ved asymptomatiske stenoser anbefales medikamentell intervensjon (32). Trombenadartektormi anbefales fremfor stent (33). Ved intraarterielle stenoser ser det foreløpig ut til at intensiv medikamentell behandling gir bedre forebyggende effekt (34).

Hva som er optimal behandling ved kryptogene slag (der årsaken ikke identifiseres) og påvist åpenstående foramen ovale (PFO), er omdiskutert. Kirurgisk lukking har ikke vist sikker bedre forebyggende effekt enn platehemmer (35).

Kunnskapsgrunnlaget for andre forebyggende strategier

Framingham-studien viste at en risikofaktor sjelden foreligger alene, og at den enkeltes risiko er knyttet til den totale byrden av risiko (36). Gjennomsnittlig antall risikofaktorer er også vist å øke med pasientens vekt (36).

Kun to studier har vist effekt av statiner i sekundærprofylakse etter hjerneslag, men en gunstig lipidprofil anbefales for å forebygge aterosklerose og andre vaskulære hendelser (37 - 39). I dag anbefales totalkolesterol under 5,0 og en halvering av LDL til verdier ned mot 1,8 - 2,5 mmol/l (6). Behandlingen inkluderer livsstilsendring og kostveiledning. Seponering av statin i akuttfasen av et hjerneslag kan være ugunstig.(40). Eldre og særlig slanke kvinner er mer utsatt for å få statinindusert myopati, så også her kreves godt klinisk skjønn når forebyggende behandling både skal startes og evalueres (41).

Ikke-farmakologisk intervensjon ved modifiserbare risikofaktorer anbefales som ledd i sekundærprofylakse etter cerebrovaskulær sykdom, men styrken i kunnskapsgrunnlaget er lavere (42). Røykekutt anbefales for å forebygge nye cerebrale hendelser. Videre anbefales å tilstrebe en normal vekt med midjemål hos kvinner under 88 cm og hos menn under 102 cm. Hos eldre er imidlertid lav vekt assosiert med økt totalmortalitet, slik at BMI opp mot 28 kg/m^2 kan virke gunstig (43). I retningslinjer fra 2006 ble klinikere anbefalt å oppmuntre til vektkontroll gjennom balanse mellom kaloriinntak, fysisk aktivitet og kunnskap om sammenheng (44). Middelhavskost, rik på frukt, grønt, fisk, hele korn, belgfrukter, nøtter og olivenolje med mindre rødt kjøtt, sukker, salt og mettet fett er assosiert med mindre vaskulær sykdom (45, 46). Ekstra tilskudd av omega-3 er ikke vist å forebygge videre karsykdom ved etablert sykdom (47). Diabetes anbefales godt regulert, og hos diabetikere er god blodtrykkskontroll særlig viktig (6). Tilskudd av TrioBe® ved forhøyet homocystein etter hjerneslag er ikke vist å redusere vaskulære hendelser (48). Østrogentilskudd anbefales seponert (6). Enkeltstudier har vist gunstig effekt av kaffe og sjokolade ved hjerneslag (49). Det er konsensus om og ikke å anbefale høyt inntak av alkohol, mens et lavt inntak kan vurderes (44).

Fysisk aktivitet anbefales minst 30 minutter daglig i moderat intensitet (6). Et individualisert treningsprogram kreves ofte ved nevrologiske utfall. Fysisk aktivitet etter hjerneslag er en viktig del av sekundærprofylaksen, men bidrar også i motorisk rehabilitering, kognitiv rehabilitering, som forebygging av depresjon og for å bygge reserver til aldring.

Kronisk stress, både i relasjoner og i arbeid, er en risikofaktor for hjerneslag (5). Opplevelsen av stress hos den enkelte influeres av graden av affekt, egne mestringsstrategier og støtte fra det sosiale nettverket. Det å mestre stress kan påvirke både livet med følgetilstandene etter et hjerneslag og videre forebyggende behandling.

Konklusjon

For igangsetting og oppfølging av forebyggende behandling etter hjerneslag, er det viktig med god kartlegging og kunnskap om risikofaktorer, etiologisk mekanisme, preventive tiltak som har vist effekt og forventet prognose. Det krever en god kliniker for å vurdere dette basert på klinisk skjønn til best nytte for den enkelte. Hos yngre anbefales aggressiv kontroll av alle modifiserbare risikofaktorer for å hindre nye slag og død. Hos den skrøpelige er indikasjonene både mindre tydelige og kan oppveies av kontraindikasjoner.

Litteratur:

1. Nasjonale retningslinjer for behandling og rehabilitering ved hjerneslag. Helsedirektoratet; 2010.
2. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2009; 8: 1006-18.
3. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 2672-713.
4. Di LS, Koch G, Diomedi M et al. Stroke prevention: managing modifiable risk factors. Stroke Res Treat 2012; 391538.
5. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet 2010; 376: 112-23.
6. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 227-76.
7. Gjerde G, Naess H. Risk factor burden predicts long-term mortality after cerebral infarction. Acta Neurol Scand 2014; 129: 173-7.
8. Glader EL, Sjolander M, Eriksson M et al. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. Stroke 2010; 41: 397-401.
9. Kristjansson SR, Wyller TB. Avslutning av forebyggende behandling hos eldre. Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130: 1726-8.
10. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
11. Vanstreels L, Molenberghs G, Voigt JU. Secondary stroke prevention: misguided by guidelines? Acta Cardiol 2012; 67: 431-8.
12. Lee M, Saver JL, Hong KS et al. Risk-benefit profile of long-term dual- versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013; 159: 463-70.
13. Wang Y, Wang Y, Zhao X et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2013; 369: 11-9.
14. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. JAMA 2011; 306: 2221-8.
15. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857-67.
16. Odum LE, Cochran KA, Aistrope DS et al. The CHADS(2) versus the new CHA(2) DS(2) -VASc scoring systems for guiding antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: Review of the literature and recommendations for use. Pharmacotherapy 2012; 32: 285-96.
17. Weimar C, Weber R, Diener HC. Antithrombotic medication for stroke prevention. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009; 7: 1245-54.
18. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Lancet Neurol 2010; 9: 1157-63.
19. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD008980.
20. Informasjon om warfarin og de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban. Helsedirektoratet, 2013.
21. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
22. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000; 355: 253-9.
23. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358:1033-41.
24. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887-98.
25. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W et al. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. Hypertension 2012; 59: 14-21.
26. Sabayan B, Gussekloo J, de Craen AJ et al. High blood pressure, physical and cognitive function, and risk of stroke in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. Stroke 2013; 44: 15-20.
27. Lipsitz LA. A 91-year-old woman with difficult-to-control hypertension: a clinical review. JAMA 2013; 310: 1274-80.
28. Sandset EC, Bath PM, Boysen G et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet 2011; 377: 741-50.
29. Schultz M, Aksnes TA, Hoieggen A et al. Valg av legemidler ved hypertensjon. Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 1802-3.
30. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet 1991; 337: 1235-43.
31. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med 1991; 325: 445-53.
32. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. Stroke 2009; 40: e573-e583.
33. Rerkasem K, Rothwell PM. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis Cochrane Database Syst Rev 2011: 4.
34. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. Lancet 2014; 383: 333-41.
35. Chen L, Luo S, Yan L et al. A systematic review of closure versus medical therapy for preventing recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. J Neurol Sci 2014; 337: 3-7.
36. Kannel WB, D'Agostino RB, Sullivan L et al. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. Am Heart J 2004; 148: 16-26.
37. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. Stroke 2007; 38: 3198-204.
38. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet 2004; 363: 757-67.
39. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. Lancet Neurol 2009; 8: 453-63.
40. Colivicchi F, Bassi A, Santini M et al. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. Stroke 2007; 38: 2652-7.
41. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. BMJ 2008;337:a2286.
42. Mackay-Lyons M, Thornton M, Ruggles T et al. Non-pharmacological interventions for preventing secondary vascular events after stroke or transient ischemic attack. Cochrane Database Syst Rev 2013;3:CD008656.
43. Gulsvik AK, Thelle DS, Mowe M et al. Increased mortality in the slim elderly: a 42 years follow-up study in a general population. Eur J Epidemiol 2009; 24: 683-90.
44. Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. Stroke 2006; 37: 577-617.
45. Estruch R, Ros E, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. N Engl J Med 2013; 369: 676-7.
46. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M et al et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations revision 2006. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26: 2186-91.
47. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Arch Intern Med 2012; 172: 686-94.
48. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITAmins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2010; 9: 855-65.
49. Larsson SC. Coffee, tea, and cocoa and risk of stroke. Stroke 2014; 45: 309-14.

Forskning, kompetanse og kvalitetsregister - viktige for god slagbehandling

I denne artikkelen presenterer vi en del synspunkter på hvorfor slagmedisinsk forskning og kompetansekrav til slagleger er viktige forutsetninger for god hjerneslagbehandling. Vi redegjør også for hvordan Norsk hjerneslagregister er et viktig verktøy for kvalitetssikring og kvalitetsforbedring av slagbehandlingen i Norge. Vi vil særlig fokusere på de muligheter og utfordringer som indremedisinen står ovenfor i forhold til hjerneslag.

Bent Indredavik, professor, overlege dr.med, Avd. for hjerneslag, St. Olavs Hospital og NTNU.
Brynjar Fure, overlege dr. med, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og Seksjon for hjerneslag, Geriatrisk avdeling, Oslo universitetssykehus.

Bent Indredavik

Hjerneslagmedisinsk forskning

Forskning har endret klinisk praksis innen slagmedisin drastisk de siste årene. Det er bare et par tiår siden innleggelse ikke ble ansett som nødvendig, med mindre slagpasienten av praktiske grunner ikke kunne pleies hjemme. Denne praksisen endret seg for alvor først på 1990-tallet etter at resultater fra studier om slagenhetens effekter forelå (1). Et direkte resultat av store internasjonale forskningsstudier om trombolyse, som ble publisert tidlig på 2000-tallet (2), var at hyperakutt medikamentell slagbehandling ble introdusert i klinikken. Begge er eksempler på at klinisk forskning som tas tilbake til klinikken, kan revolusjonere tilbudet til pasientene.

Forskningens kvalitet

Hjerneslag har tradisjonelt vært en sykdom med lav prestisje, og ressurser til slagforskning har vært sparsomme (3). Sparsomme ressurser har trolig bidratt til at kvaliteten på en del av slagforskningen har vært relativt dårlig, vanskeliggjort større randomiserte studier, og i betydelig grad vært styrt av farmasøytisk industri. Mye av forskningen innen slagmedisin har vært observasjonelle studier. Disse studiene har bidratt til økt innsikt, men en utfordring er at pasientene ofte rekrutteres fra selekterte populasjoner.

For virkelig å kunne evaluere effekten av kliniske tiltak er det randomiserte kontrollerte studiedesignet best. Det norske indremedisinske slagmiljøet har vært viktige bidragsytere når det gjelder å gjennomføre randomiserte studier. Således var både den første slagenhetsstudien som viste signifikant effekt på overlevelse og den første «Early supported discharge-studien» med positiv effekt, utført i norske indremedisinske slagmiljøer (4,5). Med basis i det indremedisinske slagmiljøet ved Oslo universitetssykehus er det utført viktige randomiserte multisenterstudier som har avklart både at heparin ved akutt hjerneinfarkt hos pasienter med atrieflimmer og blodtrykkssenkende behandling ved akutt hjerneslag ikke har effekt (6,7). I tillegg har de indremedisinske slagmiljøene vært aktive deltagere i en rekke internasjonale multisenterstudier, sist nå i verdens største trombolysestudie ved hjerneinfarkt (8).

Vi tror det indremedisinske slagmiljøet kan og bør være en viktig bidragsyter også i framtida. Det fordrer at vi klarer å rekruttere gode klinikere og forskere fra de indremedisinske miljøene.

Bedre planlegging og mer samarbeid mellom sykehus for å sikre store studier med tilstrekkelig styrke er nødvendig for at studier skal kunne gi konklusive resultater. Sjekklister som benyttes for å vurdere kvaliteten i primærstudier bør brukes av styringsgruppene allerede i planleggingsfasen (9). På denne måten kan forskere unngå at unødvendige systematiske feil sniker seg inn i designet, og reduserer tilliten til resultatene når disse foreligger.

Figur 1: Antall sykehus tilsluttet Norsk hjerneslagregister i de ulike helseregioner.

Hvordan identifiseres forskningstemaer?

Forskning på pasienter med hjerneslag settes i mange tilfeller i gang basert på den enkelte forskers interesse og engasjement. Noen av disse studiene kan gi svar på viktige spørsmål, men det er ingen tvil om at en del studier raskt legges i skuffen etter publisering. Noen institusjoner har gjort forsøk på å identifisere såkalte «kunnskapshull» hvor det er behov for videre forskning. For eksempel har den svenske Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering (SBU) beskrevet at det foreligger «kunskapsluckor» med behov for videre forskning vedrørende effekten av trombektomi (10), rehabiliteringsmetoden «constraint induced therapy» (CI terapi) (11) som innebærer et par ukers intens trening av lammet side, mens pasienten hindres i å benytte "frisk" side. kateterbasert lukning av foramen ovale hos pasienter uten noen sannsynlig annen årsak til hjerneslag (12). Ytterligere forskning innen hyperakutt behandling av hjerneslag, f. eks. nevroproteksjon, dvs forskning for å finne fram til farmakologiske eller andre tiltak som kan bidra til at nerveceller tåler oksygenmangel og iskemi bedre, er også et aktuelt.. Her har slagmedisinen avgjort noe å lære av tidligere «feilgrep» da jakten på nevroprotektive medikamenter medførte en ukritisk overføring av dårlige data fra dyremodeller til pasienter med hjerneslag (13).

Noen pasientgrupper med hjerneslag mangler relevante rehabiliteringstilbud, og dette er områder som det er naturlig å prioritere for videre forskning. Aktuelle forskningsområder er kognitive problemer, herunder også de "milde" kognitive eller emosjonelle utfallene som i stor grad kan påvirke videre funksjonsnivå i en kognitivt krevende hverdag. Hvordan pasienter med hjerneslag skal opprettholde og vedlikeholde et høyt funksjonsnivå på lang sikt (år etter slaget), er et annet område med lite forskningsbasert kunnskap.

Implementering av resultater fra slagforskning

Implementering av resultater fra slagforskning i klinisk virksomhet har i mange tilfeller tatt svært lang tid, selv når den vitenskapelige dokumentasjonen har vært overbevisende. Fra de første studiene om slagenhetens effekter forelå til landets største sykehus, Oslo universitetssykehus, opprettet en kombinert akutt- og rehabiliteringsslagenhet, tok det nærmere 20 år. På samme måte har det nå i flere år vært kjent at behandlingsformen tidlig støttet utskrivning av pasienter med hjerneslag kan gi bedret ADL-funksjon, større sjanse for å bo hjemme og betydelige helseøkonomiske gevinster (14). Likevel er det fortsatt svært få slagenheter i Norge som tilbyr denne behandlingsmetoden. Effekten av intravenøs trombolyse med henblikk på bedring av funksjonsnivået etter et hjerneinfarkt hadde også vært kjent i mange år før dette behandlingstilbudet ble gjort tilgjengelig i hele Norge.

Det finnes imidlertid også eksempler på at implementering av ny slagbehandling i sykehus har gått for raskt og uten at tilstrekkelig forskning har foreligget. Høyteknologiske tiltak har ofte høy prestisje, og er lettere å innføre uten god dokumentasjon. Trombektomi er f. eks. blitt innført i klinisk rutine ved flere norske sykehus til tross for at det fortsatt er uklart om denne behandlingen har fordeler fremfor intravenøs trombolyse (15,16). Da dette er en meget ressurskrevende behandling med potensielt alvorlige bivirkninger, bør den dokumenteres godt før den innføres i rutinepraksis og her er nye randomiserte studier helt nødvendig.

Figur 2: Norsk hjerneslag-register gir informasjon om hvem som får hjerneslag hvordan de behandles og hva som oppnås.

Utdanning av slagmedisinere

Kompetanse

Hjerneslag er en kompleks tilstand som krever kompetanse fra ulike spesialiteter som indremedisin, geriatri, nevrologi, kardiologi, intensivmedisin, radiologi, fysikalsk medisin, allmennmedisin, sykehjemsmedisin og i en del tilfeller også andre spesialiteter som f. eks. karkirurgi og nevrokirurgi

Dette har ført til at norsk slagmedisin i mange år har levd med en spenning om hvilken spesialitet som skal ha hovedansvar for akutt slagbehandling og rehabilitering. For over 10 år siden ble det i Stroke presentert argumenter for å utvikle en egen spesialitet, strokology, og de mange indremedisinske aspekter ved slagbehandling ble også trukket fram (17,18). Det ble fokusert på at selv om symptomene ved hjerneslag, er nevrologiske og krever kunnskap om nevrologiske symptomer og tester, er årsakene ofte vaskulære og knyttet til indremedisinske risikofaktorer. Videre ble det pekt på at en stor andel av akutte pasienter med hjerneslag rammes av en eller flere komplikasjoner, og at mange av disse komplikasjonene fordrer indremedisinsk og geriatrisk kompetanse for god forebygging og behandling (17). Ut fra foreløpige data fra Norsk hjerneslagregister er over 40 % av pasientene som rammes av akutt hjerneslag over 80 år, og

dette tilsier at kunnskap om eldre er sentralt i god slagbehandling.

Selv med god akuttbehandling får mange pasienter redusert funksjonsnivå etter slaget og trenger rehabilitering. Kunnskap om bedringsprosessen etter hjerneslag og tiltak for å påvirke denne er derfor også nødvendig for gode slagleger. God slagbehandling fordrer medvirkning av en rekke andre profesjoner enn leger, og kompetanse når det gjelder tverrfaglig samarbeid er en forutsetning for å kunne være en god slaglege. Slagenheter fordrer tverrfaglighet, og er best dokumentert i geriatriske avdelinger (1,17).

Egen slagspesialitet eller kompetanseområde?

Det er mange oppgaver som må tas hånd om av de leger som skal ha ansvaret for pasienter med hjerneslag. I dag har vi intet utdanningsløp, verken formelt eller uformelt, for leger som ønsker å bli slagleger.

Andre land har valgt en noe ulik tilnærming. I tråd med anbefalingene i Stroke i 2003 har noen land utviklet en egen spesialitet i «stroke medicine», og dette er mest og best systematisert i Storbritannia. Fra moderspesialiteter som indremedisin, geriatri og nevrologi er det utviklet et utdanningsprogram som fører fram til spesialitet i slagmedisin (19). Dette har hatt stor betydning for utviklingen av slagomsorgen og rekruttering av slagleger, ikke minst fra geriatri og indremedisin.

I Midt-Norge finnes et pilotforsøk med et kurs for leger som arbeider i midtnorske slagenheter. Det er foreløpig to delkurs, ett i diagnostikk, utredning og akuttbehandling og ett om sekundær forebygging, slagenhetsbehandling og rehabilitering. Når legene i tillegg har tjenestegjort ett år i en slagenhet, er planen at de skal få kompetansebeviset «slaglege-Midt-Norge» som utstedes av Fagledernettverket for hjerneslag i Midt Norge. Dette representerer ingen formell kompetanse eller spesialistutdanning, men er et regionalt pionerforsøk for å sikre god og likeverdig kvalitet på slagbehandlingen og bedre rekrutteringen til slagmedisinen.

Ut fra registreringer i Norsk hjerneslagregister er indremedisin/geriatri ansvarlig for slagbehandlingen ved 35 av de 53 sykehus som behandler hjerneslag i Norge, og de fleste slagenheter har sin base i indremedisinske eller geriatriske avdelinger. Her trengs indremedisinske leger med god kompetanse i slag og slagenhetsbehandling. Det er en utfordring at det utdannes få eller ingen nye indremedisinske slagmedisinere, og det er sparsomt med undervisning om hjerneslag i de obligatoriske kursene både i indremedisin og geriatri. Den største utfordringen er uvisshet om slagmedisinens spesialitetstilhørighet og dermed om fremtidige jobbmuligheter for indremedisinske slagmedisinere. Dette er den viktigste årsaken til mangelfull rekruttering og konsekvensen av dette kan bli at de indremedisinske slagmiljøene på sikt ikke blir levedyktige.

Per i dag hersker det ikke enighet innen indremedisinske og nevrologiske slagmiljøer om å opprette en egen slagmedisinsk spesialitet. Slagleger fra begge spesialiteter bør jobbe sammen for å definere klarere hvilken minimumskompetanse alle norske slagmedisinere skal ha, både innenfor klassiske indremedisinske områder som vaskulær risikofaktorintervensjon og hjertemedisinske aspekter ved hjerneslag, og innenfor klassiske nevrologiske områder som topografisk diagnostikk i sentralnervesystemet og nevrologisk differensialdiagnostikk ved hjerneslag. Det hadde vært ønskelig om utdanningsutvalgene i indremedisin og nevrologi satte i gang et slikt arbeid med å definere slagmedisin og kompetansekrav, eventuelt utarbeide forslag til hjerneslag som et kompetanseområde eller på sikt en egen spesialitet.

Hvis det ikke lykkes å få til et slikt samarbeid, vil vi anbefale at det via Norsk indremedisinsk forening arbeides med å etablere et kompetanseområde innen slagmedisin for indremedisinere i første omgang. En slik løsning haster også mest for indremedisinen som i dag er preget av en så sterk grenspesialisering at karrieremuligheter i stor grad er forankret i en grenspesialitet. Skal indremedisinere rekrutteres til slagmedisin, er det nødvendig at fagområdet defineres klarere og får en eller annen form for formell status. Etter mønster fra Storbritannia kunne en starte med å innføre tre obligatoriske kurs, ett års tjeneste i en slagenhet og 3-6 mnd. tjeneste ved en nevrologisk avdeling. Et slikt program ville være en god start for et slikt kompetanseområde for hjerneslag innen indremedisin.

Tabell 1. Oppsummering av de viktigste data som registreres i Norsk hjerneslagregister

PREMORBIDE FORHOLD	INNLEGGELSE	UTSKRIVNING	ETTERKONTROLL
Baseline karakteristika	Pasientstatus	Utskrivnings-destinasjon	Bosituasjon
Risikofaktorer	Tid til innleggelse	Liggetid	Reinnleggelser
Debuttidspunkt	Diagnose		Rehabiliteringstiltak
	Behandling		Legemidler
	Legemidler		Funksjonsnivå
	Overlevelse		Egenvirdering
			Overlevelse

Vi mener slagpasienter vil ha nytte av den brede kompetanse indremedisinske slagleger representerer, og derfor er rekruttering av indremedisinere til slagomsorgen viktig. Vi mener også at indremedisinen som fagområde vil berikes ved at spesialiteten fortsatt ser det som en sentral oppgave å utdanne leger til slagmedisinen.

Kvalitetssikring og kvalitetsutvikling basert på Norsk hjerneslagregister

I dag har vi 47 nasjonale kvalitetsregistre i Norge, og ett av disse er Norsk hjerneslagregister. Registeret er lovhjemlet og meldepliktig og uten krav om samtykke fra den enkelte pasient. Det har vært en lang prosess før en lyktes med å få alle formalia på plass, da dette krevde både lovendringer og nye forskrifter. Alle pasienter med diagnosen akutt hjerneslag (Diagnosekodene I61, I63 og I64) som behandles i norske sykehus skal innmeldes til registeret. Fra høsten 2013 er alle 53 norske sykehus som behandler akutt hjerneslag tilknyttet hjerneslagregisteret (figur 1).

De data som registreres gir informasjon om hvem som får akutt hjerneslag i Norge, hvor og hvordan de utredes og behandles, og hva som oppnås. Faktorer av betydning for kvaliteten på behandlingen gjennom hele slagbehandlingskjeden registreres i registeret og figur 2 gir en oversikt og tabell 1 en oppsummering av de viktigste områder som registeret dekker.

Det er etablert en rapportfunksjon som gjør at hvert sykehus online og kontinuerlig vil kunne ta ut data om sin slagpopulasjon, hvordan de behandles og hvordan det går med dem. De kan samtidig sammenligne sin aktivitet og behandling med landsgjennomsnittet. Registeret har variabler som dekker alle de viktigste anbefalinger i de nasjonale retningslinjene for behandling og rehabilitering ved hjerneslag (20). Retningslinjene sier hva som bør gjøres ut fra den forskningsbaserte kunnskap vi har, mens registeret gir informasjon om hva som gjøres i den kliniske hverdagen (figur 3).

Figur 3: Nasjonale retningslinjer og Norsk hjerneslagregister er 2 viktige verktøy for å utvikle bedre slagbehandling.

På de områder hvor det eventuelt er stor diskrepans mellom hva som bør gjøres og hva som gjøres, finnes sannsynligvis et forbedringspotensial. Registeret kan derfor brukes både ved det enkelte sykehus og på nasjonalt nivå for å identifisere områder som kan eller bør forbedres.

Hvert år vil det gis ut en årsrapport der hvert sykehus vil identifiseres og måles på ulike kvalitetsindikatorer som registeret fastsetter. Registeret gir også unike muligheter for forskning, og alle som får godkjent forskningsprosjekter der data fra Norsk hjerneslagregister inngår, har rett til å få utlevert data til sin forskning.

Norsk hjerneslagregister har et potensial til å bli et viktig verktøy både i kvalitetsforbedring , pasientsikkerhet og forskning, men det forutsetter at sykehusene oppfyller meldeplikten og prioriterer innregistrering av alle pasienter med akutt hjerneslag.

Litteratur:

1. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev 2013; 9: CD000197.
2. Wardlaw JM, Murray V, Berge E et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD000213.
3. Pendlebury ST. Int J Stroke 2007; 2:80-84.
4. Indredavik , B, Bakke F, Solberg R et al. Benefit of a stroke unit. A randomized controlled trial Stroke 1991; 22: 1026-31.
5. Indredavik B, Fjærtoft H, Ekeberg G et al. Benefit of an extended stroke unit Service with early supported discharge, a randomized controlled trial Stroke 2001; 31: 2989-94.
6. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH et al. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomized study. Lancet 2000, 355: 1205-10
7. Sandset EC et al The angiotensin-receptor blocker candersartan for treatment of acute stroke (SCAST), a randomized placebo controlled trial. Lancet 2011; 377: 3741-50.
8. IST3 collaboration Group. The benefit and harm of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6h of acute ischemic stroke (IST 3): a randomised controlled trial. Lancet 2012; 379: 2352-63.
9. http://www.kunnskapssenteret.no/verkt%C3%B8y/slik-oppsummerer-vi-forskning
10. http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Sok-kunskapsluckor/Kunskapsluckor/Trombektomi-vid-akut-stroke/
11. http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Sok-kunskapsluckor/Kunskapsluckor/Modifierad-CIMT-constraint-induced-movement-therapy-vid-stroke/
12. http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Sok-kunskapsluckor/Kunskapsluckor/Kateterburen-slutning-av-persiterande-foramen-ovale-PFO-efter-kryptogen-stroke-/
13. Krams M, Lees KR, Berry DA. The past is the future, Stroke 2005; 36: 1341-47.
14. Fearon P, Langhorne P. Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. Cochrane Database Syst Rev 2012; 9: CD000443.
15. Broderick JP, Poluck YY, Demchuck AM, et al . Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med 2013; 368: 893-903.
16. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2013; 368: 904-13
17. Lees K . Stroke is best managed by a neurologist: a battle of Titans. Stroke 2003; 34: 2764-65.
18. Donnan GA Davis SM. Neurologist, internist or strokologist. Stroke 2003; 34: 2765.
19. http://www.rcplondon.ac.uk/specialty/stroke-medicine.
20. Nasjonale retningslinjer for behandling og rehabilitering ved hjerneslag. Helsedirektoratet.

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

T **TABLETTER, filmdrasjerte** ***2,5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Rivaroksaban 2,5 mg, resp. 10 mg, 15 mg og 20 mg, laktose (som monohydrat) 33,92 mg, resp. 26,51 mg, 24,13 mg og 21,76 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: 2,5 mg: Gult jernoksid (E172), titandioksid (E171). 10 mg, 15 mg og 20 mg: Rødt jernoksid (E172), titandioksid (E171). **Indikasjoner:** ***2,5 mg:*** Administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene, eller sammen med ASA og klopidogrel eller tiklopidin, indisert til forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet. ***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 aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom:*** 2,5 mg 2 ganger daglig. I tillegg bør det tas 1 daglig dose med 75–100 mg ASA, eller 1 daglig dose med 75–100 mg ASA i tillegg til enten 1 daglig klopidogreldose på 75 mg eller 1 standard daglig tiklopidindose. Behandling bør evalueres regelmessig, og risiko for iskemiske hendelser veies opp mot blødningsrisiko. Forlengelse av behandling > 12 måneder tilpasses individuelt, da erfaring < 24 måneder er begrenset. Behandlingsoppstart så snart som mulig etter stabilisering av hendelsen med akutt koronarsyndrom (inkl. revaskulariseringsprosedyrer), men tidligst 24 timer etter ankomst på sykehus og på tidspunktet parenteral antikoaguleringsterapi normalt seponeres. Ved glemt dose tas den vanlige dosen som anbefalt ved neste fastsatte tidspunkt. Dobbel dose skal ikke tas som erstatning for glemt dose. ***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. Ved glemt dose skal den tas umiddelbart, og neste dag fortsetter man med 1 daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas som erstatning for glemt dose. ***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. Ved glemt dose skal den 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. ***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 risiko-faktorer (f.eks. nylig utført kirurgi, traume, immobilisering), og lengre behandlingsvarighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE. Ved glemt dose 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 med 15 mg kan da tas samtidig. Neste dag bør det fortsettes som anbefalt med 15 mg 2 ganger daglig. Ved glemt dose (dag ≥ 22) 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. ***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 rivaroksaban initieres når INR ≤ 3,0. Ved behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall bør VKA-behandling avbrytes og rivaroksaban initieres når INR ≤ 2,5. Det er en falsk økning i INR-verdi etter rivaroksabaninntak. INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto. *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 ≥ 2,0. De første 2 dagene i overgangsperioden bør standard initiell VKA-dosering benyttes, deretter dosering iht. INR-testing. Ved bruk av både Xarelto og VKA bør INR ikke testes før det er gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med Xarelto. Så snart Xarelto er seponert, kan pålitelig INR-testing tidligst utføres 24 timer etter siste dose. *Overgang fra parenterale antikoagulanter til Xarelto:* Pasienter som samtidig får parenteral antikoagulant, bør få Xarelto 0–2 timer før neste planlagte administrering av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin). *Overgang fra Xarelto til parenterale antikoagulanter:* 1. dose med parenteral antikoagulant gis når neste dose med Xarelto skulle vært gitt. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt nyrefunksjon:* Moderat eller alvorlig (kreatininclearance på hhv. 30–49 ml/minutt eller 15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon:

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

Ingen dosejustering ved lett (kreatininclearance 50–80 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering ved moderat nedsatt nyrefunksjon ved forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom eller forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. *Barn og ungdom < 18 år:* Anbefales ikke da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. ***Administrering:*** Svelges hele. Kan ev. knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk. Knust tablett kan også gis via magesonde med litt vann, etter forsikring om at magesonde er riktig plassert. Magesonde bør etterpå skylles med vann. *Tabletter 2,5 mg:* Tas med eller uten mat. *Tabletter 10 mg:* Tas med eller uten mat. *Tabletter 15 mg:* Skal tas sammen med mat. Mat bør inntas eller enteral føde tilføres umiddelbart etter administrering av knust tablett. *Tabletter 20 mg:* Skal tas sammen med mat. Mat bør inntas eller enteral føde tilføres umiddelbart etter administrering av knust tablett. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Aktiv klinisk signifikant blødning. Lesjoner/tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Kan omfatte 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, kjente eller mistenkte 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, dabigatraneteksilat, apixaban etc.), unntatt ved bytte av behandling til eller fra rivaroksaban eller når ufraksjonert heparin administreres for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkl. cirrhosepasienter med «Child-Pugh» B og C. Graviditet og amming. *2,5 mg:* Samtidig behandling av akutt koronarsyndrom med antiblodplatebehandling ved tidligere slag eller TIA. **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. Blødningsrisiko kan øke med økende alder. Anbefales ikke ved økt blødningsrisiko som kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser, ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon, annen gastrointestinal sykdom utenom aktiv ulcerasjon som potensielt kan føre til blødningskomplikasjoner (f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, øsofagitt, gastritt, gastroøsofageal refluksykdom), vaskulær retinopati og bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene. Ved disse tilstandene skal rivaroksaban brukes med forsiktighet ved forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan hemoglobin-/hematokrittester være nyttig for å oppdage skjulte blødninger, der dette er hensiktsmessig. Brukes med forsiktighet ved samtidig behandling som påvirker hemostasen, f.eks. NSAIDs, acetylsalisylsyre eller blodplateaggregasjonshemmere (se også Kontraindikasjoner). Passende profylaktisk behandling kan vurderes ved risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom. Rutinemessig overvåking av eksponering kreves ikke, men rivaroksabannivå målt vha. kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester kan være nyttig ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi. Ved behov for invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep som ikke er elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi bør behandling avbrytes minst 24 timer (12 timer ved forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom) 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, noe som bestemmes av behandlende lege. Bør ikke brukes ved sjelden, 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. Effekt og sikkerhet ved bruk til pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi er ikke undersøkt og rivaroksaban anbefales ikke. Risiko for utvikling av epidural eller spinalt hematom, som kan føre til langvarig eller permanent lammelse, når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes. Risikoen kan øke ved postoperativ bruk av permanente epiduralkatetre, samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen eller ved traumatisk eller ved gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienten må overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i ben, tarm- eller blæredysfunksjon). Rask diagnostisering og behandling er nødvendig dersom nevrologisk utfall oppdages. For nevroaksial intervensjon må lege vurdere nytte/risiko hos antikoagulerte pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Det bør gå > 18 timer etter siste administrering før epiduralkateter fjernes. Etter fjerning bør det gå > 6 timer før neste dose. Ved traumatisk punksjon må rivaroksabanadministrering utsettes i 24 timer. *Felles for forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom, 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. *Spesielt for forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom:* Effekt og sikkerhet er undersøkt i kombinasjon med ASA og klopidogrel/tiklopidin. Kombinasjon med andre antiblodplatemidler, f.eks. prasugrel eller tikagrelor er ikke undersøkt og anbefales ikke. Blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger) og anemi er sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammenlignet med ASA alene eller sammen med ASA samt klopidogrel/tiklopidin. Kontraindisert til behandling ved tidligere slag eller TIA. Kun få pasienter med tidligere slag eller TIA er undersøkt, men begrenset tilgjengelig effektdata indikerer at disse ikke har nytte av behandling. Ved elektiv kirurgi, der antiblodplateeffekt ikke er ønsket, skal blodplateaggregasjonshemmere seponeres som anvist i SPC. *Spesielt for forebygging av slag og systemisk emboli, behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE:* Blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger) og anemi er sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammenlignet med VKA-behandling. Sikkerhet og effekt av rivaroksaban er ikke undersøkt ved kunstige hjerteklaffer, og 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. **Interaksjoner:** Rivaroksaban hverken hemmer eller induserer viktige CYP-isoformer, som CYP 3A4. Sterke CYP 3A4- og P-gp-hemmere, f.eks. azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol, eller hiv-proteasehem-mere (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. Legemidler som øker rivaroksabanplasmakonsentrasjon (f.eks. erytromycin, flukonazol, klaritromycin) skal brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon. 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 antikoagulanter, pga. økt blødningsrisiko (se også Kontraindikasjoner). Ved overgang fra warfarin (INR 2,0–3,0) til rivaroksaban (20 mg) ble 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 samtidig bruk bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på trombose. Koagulasjonsparametre (f.eks. PT, aPTT, HepTest) påvirkes som forventet iht. rivaroksabans virkningsmekanisme. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Kontraindisert. Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Reproduksjonstoksiske effekter vist hos dyr. Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling. *Amming:* Kontraindisert. Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Det må vurderes hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avstå fra behandling. **Bivirkninger:** Blødninger er hyppigst rapportert. Av disse er epistaksis og blødning i gastrointestinaltraktus hyppigst sett. Uønskede hendelser er sett hos totalt ca. 67 % av pasientene som ble eksponert for minst 1 rivaroksabandose. Ca. 22 % fikk bivirkninger vurdert til å være forbundet med behandling. 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, dyspnø 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. *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 s-kreatinin, forhøyet s-urea)[1]. Undersøkelser: Forhøyede transaminaser. Øye: Øyeblødninger (inkl. konjunktivalblødning). Øvrige: Feber[1], perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni), blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon[1]. *Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100):* Blod/lymfe: Trombocytose (inkl. økt blodplatetall)[1]. Gastrointestinale: Munntørrhet. Hjerte/kar: Takykardi. Hud: Urticaria. Immunsystemet: Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt. Lever/galle: Unormal leverfunksjon. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nevrologiske: Cerebral og intrakraniell blødning, synkope. Undersøkelser: Forhøyet bilirubin, forhøyet ALP i blodet[1], forhøyet LDH[1], forhøyet lipase[1], forhøyet amylase[1], forhøyet GGT[1]. Øvrige: Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse). *Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000):* Lever/galle: Gulsott. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Undersøkelser: Forhøyet konjugert bilirubin (med eller uten samtidig forhøyet ALAT). Øvrige: Lokalt ødem[1], vaskulær pseudoaneurisme (mindre vanlig ved forebygging av aterotrombotiske hendelser etter perkutan koronarintervensjon). Ukjent: Muskel-skjelettsystemet: Kompartmentsyndrom sekundært til blødning. Nyre/urinveier: Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon. ***Etter markedsføring:*** Angioødem, allergisk ødem. 1. Observert ved forebygging av VTE hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. 2. Svært vanlig ved behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall hos kvinner < 55 år. **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 suprateraputiske doser på ≥ 50 mg. *Behandling:* Intet spesifikt antidot. Medisinsk kull kan vurderes. Ved blødning kan doseutsettelse eller seponering vurderes. Behandling tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødning. 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. Avhengig av tilgjengelighet bør konsultasjon med koaguleringsekspert vurderes ved større blødninger. Rivaroksaban er antagelig ikke dialyserbart pga. høy grad av plasmaproteinbinding. Ingen erfaring med antifibrinolytiske midler eller hemostatika foreligger. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A F01 side d. **Pakninger og priser:** ***2,5 mg:*** 56 stk. (kalenderpakn.) kr. 634,40. 168 stk. (kalenderpakn.) kr. 1 826,60. 100 × 1 stk. (endose) kr. 1 104,00. ***10 mg:*** 10 stk. (blister), kr. 255,50. 30 stk. (blister) kr. 688,90. 100 × 1 stk. (endose), kr. 2 166,70. ***15 mg:*** 28 stk. (blister) kr. 645,70. 42 stk. (blister) kr. 933,90. 98 stk. (blister) kr. 2 124,20. 100 × 1 stk. (endose) kr. 2 166,70. ***20 mg:*** 28 stk. (blister)kr. 645,70. 98 stk. (blister) kr. 2 124,20. 100 × 1 stk. (endose) kr. 2 160,70. **Refusjonsbestemmelser:** *Refusjonsberettiget bruk:* Forebyggelse av venøs tromboembolisme hos voksne pasienter som får innsatt hofteledds- eller kneleddsprotese. Refusjonskoder: ICPC –20, ICD –20. Vilkår: 136. Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder. *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 f.o.m 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall. Refusjonskoder: ICPC K78, ICD I48. Vilkår: Ingen spesielle. *Refusjonsberettiget bruk:* Behandling av dyp venetrombose (DVT) og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (LE) etter akutt DVT hos voksne. Refusjonskoder: ICPC K94, ICD I80, I82. Vilkår: Ingen spesielle. *Refusjonsberettiget bruk:* Behandling av lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakevendende dyp venetrombose (DVT) og LE hos voksne pasienter. ICPC K93, ICD I26. Vilkår: Ingen spesielle. Xarelto administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene, eller sammen med ASA og klopidogrel eller tiklopidin, indisert til forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkorer for hjertet, har ikke generel refusjon. **Sist endret:** 21.01.2014 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag). **Basert på SPC godkjent av SLV:** 21.11.2013.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking.

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

First in ORAL, Direct Factor Xa Inhibition

Xarelto® rivaroksaban

L.NO.02.2014.0889 Februar 2014

▼ **Xarelto® (rivaroksaban)**

En NOAK* med 5 indikasjoner[1]

Bilbo & Co

ÉN TABLETT DAGLIG
SPAF Forebygging av slag og systemisk emboli ved atrieflimmer**

ÉN TABLETT DAGLIG
VTEp Forebygging av venøs tromboembolisme etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi†

ETT LEGEMIDDEL I STEDET FOR TO
LE Behandling av lungeemboli (LE) og forbygging av tilbakevendende DVT og LE¤

ETT LEGEMIDDEL I STEDET FOR TO
DVT Behandling av dyp venetrombose (DVT) og forebygging av tilbakevendende DVT og LE¤

NY INDIKASJON
AKS Forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom (AKS)#

* Nye orale antikoagulantia. ** 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. # Xarelto, administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene, eller sammen med ASA og klopidogrel eller tiklopidin, er indisert til forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet. ¤ Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. † Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi.

Referanse: 1. Preparatomtale Xarelto.

First in ORAL, Direct Factor Xa Inhibition

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

Xarelto® rivaroksaban

L.NO.02.2014.0889 Februar 2014

Hjerneslagbehandling i slagenheter i Norge

Hjerneslagbehandling er et av de mest utfordrende arbeidsfeltene innen medisinen. Fra symptomstart til pasienten er innenfor sykehusets dører til rehabiliterende behandling er avsluttet, er behandlingen så kompleks at ingen yrkesgruppe kan påberope seg lenger å beherske hele spekteret. Per i dag gjør alle så godt vi kan. Men er det nok?

Ulrike Waje-Andreassen, overlege, PhD, Senter for Nevrovaskulære sykdommer, Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, 5021 Bergen. Medlem av ESO (European Stroke Organisation) Stroke Unit Comittée.

Ulrike Waje-Andreassen

Rehabilitering – den tradisjonelle eldste behandlingen for alle typer hjerneslag

Rehabilitering var til og med 1990-tallet den eneste behandlingen som kunne bedre prognosen for alle typer hjerneslag. Etter positive resultater av en randomisert, kontrollert studie i Norge i 1991 med bedre prognose for pasienter som ble behandlet i slagenhet mot behandling i vanlig sengeavdeling (1), ble mange slagenheter innredet for observasjon, kartlegging av risikofaktorer, årsaker og tidlig tverrfaglig rehabiliterende behandling.

Trombolyse – den foreløpig yngste behandlingen for hjerneinfarkt, den hyppigste diagnosen innenfor slagmedisin

I 2003 ble trombolysebehandling innen 3 timer godkjent i Norge etter at studier viste bedre prognose etter akutt hjerneinfarkt, jo raskere arterien ble rekanalisert (2). Senere ble trombolysevinduet utvidet til 4½ time. Men akuttbehandlingen av hjerneslag og kvaliteten av akuttbehandlingen er vedvarende svært forskjellig fra sted til sted. Muligheten for akuttbehandling krever generelt mer av:

- Pasient og familie: å søke umiddelbar akutt hjelp
- AMK og ambulansepersonale: rask transport til nærmeste sykehus
- Akutt legeteam: rask vurdering av kliniske og radiologiske differensialdiagnoser og kort «door-to needle-time»
- Sykehusene: utforming av en slagenhet etter høy standard, bruk av teleslag som muliggjør direkte og kombinert CT-/ MR-bilde og videokonferanse kommunikasjon mellom pasient, behandler og rådgivende nevrolog ved nærmeste universitetssykehus

Cerebral angiografi med a) akutt okklusjon av venstre cerebri media og b) rekanalisering (Embolektomi ved J. Kråkenes, Nevroradiologisk seksjon, Radiologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus).

Organisering av akutt hjerneslagbehandling – stort bedringspotensiale

Trombolysebehandlingen har forandret slagbehandlingen radikalt fra elektiv medisin til blålysmedisin. Akutt hjerneinfarktbehandling bør i dag være like godt organisert som akutt hjerteinfarktbehandling. Men den dag i dag er forskjellen betydelig angående dialog og rask overføring av pasienter mellom perifere sykehus og universitetssykehus etter akutt hjerteinfarkt i forhold til akutt hjerneinfarkt. Og derfor bør enhver avdeling som behandler pasienter med hjerneslag gå gjennom rutinene sine med mål om forbedringer i eget hus og bedring av kommunikasjonen med nærmeste universitetssykehus.

Teleslag kan brukes i mye større grad enn det som er etablert i Norge i dag, og nevrologisk ekspertise kan derved gjøres tilgjengelig over store distanser for en mye større andel av befolkningen. For eksempel har teleslag i Finland blitt brukt siden 2007 med gode erfaringer i form av økt trombolysefrekvens i perifere sykehus, og samtidig ble målrettet trening av akutt slagbehandling beskrevet (3).

Videre kan retningslinjene fra European Stroke Organisation (ESO) brukes veiledende for akutt slagbehandling i slagenheter og universitetsklinikkene (4).

Omorganisering av sykehusenes ansvar for spesialisert behandling av hjerneslag i London er også et vellykket eksempel på kvalitetsforbedring (5). Her ble åtte sykehus definert som mottaksklinikkene for akutte slagpasienter med lokalisering slik at enhver person i London kan komme til neste slagsenter, utstyrt med akutt nevrologisk, nevroradiologisk og nevrointervensjonsmulighet innen 30 minutter. Som kvalitetsindikatorer ble økt bruk av trombolyse og kortere liggetid rapportert (5). Det er også rapportert reduksjon av dødelighet om 12% og en estimert innsparing av 5,2 millioner pund per år, først og fremst på grunn av redusert liggetid (6).

Oppsummering

Hovedoppgaven i slagbehandlingen er å bevare hjernefunksjonen best mulig. Dette gjelder alle ledd fra akuttbehandlingen de første 4½ timene etter symptomstart, den sub-akutte fasen i slagenheten og til rehabiliteringen der den blir aktuell. I akuttsituasjonen kan hjerneskaden reduseres gjennom målrettet behandling og overvåking i en slagenhet. Ved forebyggende behandling kan risiko for residivslag og vaskulær demens reduseres. Hovedoppgaven «redd og bevar hjernen» er forpliktende for alle ledd innenfor slagbehandlingskjeden.

Referanser

1. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. Stroke. 1991;22(8):1026-31. Epub 1991/08/01.
2. Russell D, Thomassen L, Indredavik B, Sandset PM, Joakimsen O, Berge E. [Patients with acute brain infarction should receive thrombolytic therapy]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(12):1666-7. Epub 2004/07/02. Pasienter med akutt hjerneinfarkt bor fa trombolytisk behandling.
3. Tatlisumak T, Soinila S, Kaste M. Telestroke networking offers multiple benefits beyond thrombolysis. Cerebrovasc Dis. 2009;27 Suppl 4:21-7. Epub 2009/06/27.
4. Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M, Langhorne P, Leys D, Lyrer P, et al. European Stroke Organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. Stroke. 2013;44(3):828-40. Epub 2013/01/31.
5. http://www.strokecare.co.uk/london-stroke-model
6. Hunter RM, Davie C, Rudd A, Thompson A, Walker N, Mountford J et al. Impact on clinical and cost outcomes of a centralized approach to acute stroke care in London: a comparative effectiveness before and after model. PlosOne 2013;8:e70420. doi: 10.1371/journal.pone.

American College of Physicians – Orlando 10.–12. april 2014

American College of Physicians (ACP) er en stor årlig kongress for indremedisinere, ”hospitalists”, akuttmedisinere og helsepersonell generelt. Årets kongress gikk i Florida – ”The sunshine state”. Kongresshallene i Orlando Orange County Congress Center var store! Selv om vi var mange tusen deltakere var det aldri fullt. Orlando byr ellers på sol og et hav av ulike fornøyelsesparker. Det ble tid til Kennedy space center etter kongresslutt, men ellers gikk dagene med til å finne fram til og følge faglige presentasjoner.

Hanne Thürmer, leder Nif

Hanne Thürmer

Programmet var variert og klinisk rettet. En ”app” på smarttelefonen sørget for oppdatert kalender, riktig møterom og all nødvendig informasjon. I år forsøkte jeg å følge sesjonene som var tilegnet ”hospitalists”, en spesialitet jeg blir mer og mer fascinert av. Hospitalists håndterer pasienters indremedisinske utfordringer, og jobber ofte på sykehus. De er ikke grenspesialiserte, men har breddekompetanse i indremedisin og samordner undersøkelser og behandlinger. De skal ha god kunnskap om utredning, medikamenter, interaksjoner, og sykdommers naturlige forløp. Når mer spesialisert innsats er nødvendig er det ofte pasientens hospitalist som rekvirerer dette og får resultatet. På mange måter er de en avansert fastlege – en ”fastmedisiner”. De håndterer også mange praktiske prosedyrer på tvers av ulike grener. Det var en stor hall for ferdighetstrening myntet spesielt på hospitalistene. Der kunne man øve på spinalpunksjon, EKG-tolkning, pleuradren, ascitestapping, tolking av spirometri, fjerning av inngrodde negler, måling av ankel/arm-indeks, hormonprøver m.m. Hallen var godt besøkt av både yngre og eldre leger – her var det bare å kaste seg ut i praktiske øvelser.

Utdanning av amerikanske hospitalists kan kanskje være en modell for den nye spesialiteten i generell indremedisin og mottaksmedisin? Sesjonene for hospitalists var blant de mest populære, det ser ut som om mange unge leger i USA satser på denne spesialiteten. Selv i USAs høyspesialiserte helsetjeneste er den generelle indremedisiner en aktet og aktiv del av indremedisinen. Kongressen legger vekt på å feire! Nye fellows deltar i en convocation ceremony med mye pomp og prakt. Grønne bånd med gullskrift henges på delegatskiltene for Fellows, lilla bånd for Masters etc. På convocation ceremony er også andre lands ledere invitert til å delta, og vi får utlånt rober og hatter. Priser deles ut til beste foreleser, beste forsker, beste unge forsker, beste organisasjonsmedarbeider m.m. Seansen er både høytidelig og stilig. Det å gjøre stas på nye Fellows, beære viktige besøk, sette pris på avtroppende tillitsvalgte og markere foreningens viktighet, bidrar til felleskapsfølelse og engasjement. ACP er en engasjert og stor forening i utvikling og vekst. Her er det ingen som snakker negativt om den generelle indremedisiner!

I tillegg til kontakten med amerikanerne, er Norsk indremedisinsk forening en del av det europeiske indremedisinske samarbeidet. I styret er det Monica Bivol som spesielt følger opp vårt internasjonale arbeid. Monica har mange oppgaver i forhold til den europeiske indremedisinske paraplyorganisasjonene ESIM/EFIM og European Journal of internal medicine. I Europa er det nå mange som viser økende interesse for den generelle indremedisin. Mange land diskuterer som oss hvordan helhet og kontinuitet skal sikres. Spesialisering kontra helhet, felles utdanning kontra rask spesialisering, dette er tema som ikke har enkle løsninger! Det er en styrke for foreningen at vi deltar i internasjonalt samarbeid. Det er også høyt prioritert å sende 2 unge norske indremedisinere til EFIMs vinter- og sommerkurs. Der legges grunnlag for interesse og faglig tyngde innen indremedisin. Jeg håper overleger og LIS som leser dette vurderer gode kandidater til kursene framover! Følg med i bladet, på NIFs hjemmesider eller via NYI (Norske yngre indremedisinere) for mer informasjon.

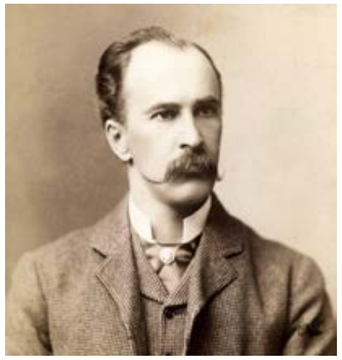
Jeg ble i denne omgang ikke bare honorary, men ”ekte” fellow, og kan heretter titulere meg med FACP der det måtte passe. Neste år går kongressen i Boston, kongressen anbefales for en faglig interessert norsk indremedisiner. Her er bredden i indremedisin vektlagt framfor det grenspesifikke, her blir man inspirert til å holde seg oppdatert også utenfor egen flytsone. Debatten her i Norge kan gi inntrykk av at det bare er noen få som tror på indremedisineren, men både USA, Canada og Europa har sterke indremedisinske organisasjoner!

Utenfor kongressbygningen i Orlando.

´Ekte´ Fellow of ACP, FACP.

Hva vil det si å være spesialist i indremedisin?

Vikas Sarna, Leder, Norske yngre indremedisinere



Sir William Osler (Kilde: Wikipedia)

Vikas Sarna

Det er for tiden debatt rundt spesialitetsstrukturen. Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) har foreslått å kutte ned på utdanningstiden for spesialisering og gjøre om indremedisinske grenspesialiteter til hovedspesialiteter. Det er også foreslått opprettet en ny hovedspesialitet som skal befatte seg med generell indremedisin, mottaksmedisin og kontinuitet i pasientforløpet. Det er på den ene siden positivt at man setter fokus på generell indremedisin, men samtidig er det lett å tenke seg at andre indremedisinske spesialiteter vil fjerne seg noe fra det generelle, både med tanke på interesse og kompetanse, og fraskrive seg den “generelle” pasienten.

Det kan også tenkes at det skjer en økende fragmentering i faget indremedisin. Når man som nyutdannet kardiolog ikke lenger er spesialist i generell indremedisin, vil kanskje tilhørigheten til faget indremedisin svekkes. Slår man opp i Store norske leksikon kan man lese at indremedisin omfatter “sykdommer i kroppens indre som kan behandles uten operative inngrep...”. Man kan jo da begynne å lure på hva som tilkjennegir vår identitet utover at vi ikke er kirurger.

Faktum er vel at jobben vi gjør for våre pasienter vanskelig kan begrenses til et organ. Det må ikke mangeårig medisinsk utdannelse til for å skjønne at organene i kroppen henger sammen, og at sykdommer som åreforkalkning og sukkersyke kan angripe flere organer i kroppen.

I denne sammenhengen blir arbeidet som utføres av Legeforeningen og Norsk indremedisinsk forening (NIF) svært viktig. De gjør en stor innsats for å ivareta de faglige aspekter i et stadig skiftende politisk klima. Det er viktig å underbygge vår indremedisinske identitet for å øke den faglige interessen og det faglige samarbeidet, og dermed bedre kvaliteten på pasientbehandlingen. Man må ikke glemme betydningen av at kunnskaper innen generell indremedisin fortsatt er avgjørende for arbeidet på kanskje de aller fleste sykehusene i vårt langstrakte land. Det er derfor viktig at fokus på generell indremedisin beholdes ikke bare under spesialistutdanningen, men også som ledd i etterutdanning innen alle indremedisinske spesialiteter.

> “The good physician treats the disease; the great physician treats the patient who has the disease.”
>
> Sir William Osler

Norsk indremedisinsk forening bidrar med et arbeid å styrke vår yrkestilhørighet til faget. Redaksjonen i hver utgave av “Indremedisineren” bidrar også til å styrke denne fagtilhørigheten. Indremedisinsk høstmøte er enda et godt tiltak som i det siste har fått økende popularitet også blant yngre kolleger. Det bør oppfordres til, og det bør gis støtte til å reise på indremedisinske kongresser. Det avholdes årlig indremedisinsk kongress i regi av European Federation of Internal Medicine (EFIM) som i skrivende stund foregår i Genève (14 - 16. mai). NIF har et tilbud til yngre indremedisinske LIS om deltagelse i European School of Internal medicine (ESIM). ESIM er et tiltak som gir øket forståelse og styrker relasjoner til andre kolleger på tvers av landegrensene.

Det å være spesialist i indremedisin dreier seg om helhetlig tenkning rundt pasientens helse. Det er generalister vi trenger først og fremst. Vi bør derfor utvise en sunn skepsis til forslaget fra HOD om å ta den generelle indremedisinen ut fra de indremedisinske spesialitetene. Den solide spesialistutdanningen vi har per i dag gjør det lettere for oss å ta kunnskaper innen generell indremedisin for gitt, og vi må unngå å havne i en situasjon der vi stadig må gjøre om på regelverket.

Symposium om familær hyperkolesterolemi

I anledning av at Leiv Ose fylte 70 år ble det 9. mai arrangert symposium på Rikshospitalet over temaet familiær hyperkolesterolemi (FH). Leiv Ose har ledet Lipidklinikken, som i år også jubilerer med sine 30 år. I løpet av disse årene har kolesterolforståelsen og -behandlingen vært gjennom en medisinsk revolusjon. På mange måter har FH dannet grunnlaget for ateroskleroseforståelsen.

Stephen Hewitt, redaksjonen

Stephen Hewitt

FH er den klassiske arvelige varianten av hyperkolesterolemi, som opptrer med autosomal dominant arvegang. Rundt 1/300 regnes å ha slik genfeil i Norge. Allerede i barne- og ungdomsårene er det påvist aterosklerotiske kar hos ubehandlede FH-pasienter, og tidlig forekomst av koronarsykdom og hjertedød forekommer hyppig i disse familiene. Mange er fortsatt udiagnostisert.

Det som startet i trange forhold på barneklinikken på Rikshospitalet i 1984, har utviklet seg til en ganske så omfattende aktivitet organisert under medisinsk klinikk. Lipidklinikkens virksomhet er primært rettet mot pasienter med arvelig høyt kolesterol. Fra 2014 fikk Lipidklinikken også status som Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi (FH).

Et stort antall tilhørere var samlet i Store Auditorium til symposiet med tidsaktuelle og spennende innlegg. En rekke av Leiv Ose sine samarbeidspartnere fra inn- og utland var tilstede, og mange bidro med innlegg. Flere av våre toneangivende fagpersoner fra kolesterolets storhetstid deltok. Norge spilte som kjent en ikke ubetydelig rolle i gjennombruddet med 4S-studien, der statinbehandling for første gang viste store gevinster. Nedenfor kommenteres noen av innleggene.

Avdelingsleder Kåre Birkeland innledet symposiet med å ønske velkommen. Han viste til Lipidklinikkens aktiviteter med en aktiv poliklinikk og mye forskningsaktivitet. I tillegg til FH-behandling, har Lipidklinikken spilt en viktig rolle i utprøvningen av de mange kolesterolsenkende midlene til det norske markedet.

Evan Stein fra Chicago holdt et innlegg om hemming av enzymet proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). PCSK9 frigjøres til serum og bindes til LDL-reseptoren, slik at opptaket av LDL hemmes. Enzymet skal også ha en hemmende effekt på statiner. At statin-doseøkninger gir ganske beskjedne tilleggseffekter på kolesterolnivået, knyttes til forekomsten av PCSK9. For tiden regnes PCSK9-hemming som kanskje det mest spennende behandlingsprinsippet innen kolesterolfeltet. Fortsatt viser studier at hele 60% av FH-pasientene ikke når behandlingsmålet med dagens høypotente kolesterolmedikasjon. Målet i dag er LDL-kolesterol < 1,8 - 2,0 mmol/l. PCSK9-hemmere gir her en god tilleggseffekt og har slik et potensial å redusere aterosklerosedannelsen ytterligere.

Albert Wiegmann fra Amsterdam foreleste over temaet "Remaining challenges in FH" og viste til screeningprogrammet for FH som de har i Nederland. Det ble blant annet poengtert at screening av barn gjøres primært med en kolesterolmåling. LDL-kolesterol hos barn > 3,5 mmol/l (uten andre kjente kliniske forklaringer til hyperkolesterolemi) hadde for eksempel vist 98% positiv prediktiv verdi for mutasjon. Genetiske undersøkelser av nyfødte i Nederland har ellers antydet en ca dobbelt så hyppig FH-forekomst (1/232) som tidligere antatt. Statinbehandling startes nå allerede fra 8-10-årsalder i Nederland.

Mats Eriksson fra Karolinska Institutet i Stockholm viste også til Rutherford-studien som viste god tilleggseffekt av PCSK9-hemming på toppen av behandling med statin ± ezetimibe. Han refererte også til studier som hadde vist 88% lavere infarktrisiko ved ´gunstige´ PCSK9-mutasjoner blant FH-pasienter. Introduksjonsforsøk med mRNA for LDL-reseptor ble også trukket frem som en potensielt lovende fremtidsterapi for å øke antallet LDL-reseptorer.

Terje Pedersen fra OUS tok i sitt innlegg for seg "the residual risk", altså forhold som kan forklare den gjenværende risikoen for hjerte-karsykdom når de etablerte risikofaktorene er under god kontroll. I henhold til Procam-studien er dyslipidemi den dominerende risikofaktoren, dvs en samlet ugunstig balanse i HDL-kolesterol, triglyserider og LDL-kolesterol. Han pekte også på alderskomponenten og det faktum at mange allerede har utviklet aterosklerose når de kommer under behandling. Videre spiller sammensetningen av de aterosklerotiske plakk en rolle, som jo blant annet intravaskulær ultralyd har vist. Avslutningsvis konkluderte han at det beste i en slik sammenheng måtte være å starte statinbehandlingen tidligere.

Trond P Leren fra OUS redegjorde for gentestingen ved OUS, som på 1990-tallet startet som et forskningsprosjekt og siden er blitt en del av et generelt helsetilbud. 97% av de autosomale dominante hyperkolesterolemiene tilskrives mutasjoner i genene for LDL-reseptoren, og kun 2% i ApoB-gen og 1% i PCSK9-gen. 230 mutasjoner er påvist til nå.

Alt i alt var dagen en anledning til å få en oppfriskning og kjennskap til viktige ting som skjer i kolesterolmiljøet. I den grad noen tenker at kolesterolproblemet er løst, kan det vises til at det fortsatt er uløste behandlingstilbud for dem som ikke tolererer statinbehandling. I denne sammenhengen er det en stor høyrisiko-FH-populasjon som i dag ofte ikke får tilstrekkelig god kolesterolsenkende behandling. Fremtidige behandlingsmuligheter kan forhåpentlig hjelpe på dette.

Leiv Ose i samtale med Albert Wiegmann og Evan Stein (fra høyre).

Kåre Birkeland.

Terje Pedersen.

Tilhørere i Store auditorium, Rikshospitalet.

Bokanmeldelse:
Medicinsk kompendium, 18. Utgave 2013

Ole Kristian H. Furulund, redaksjonen

Ove B. Schaffalitzky de Muckadell,
Stig Haunsø & Hendrik Vilstrup
Medicinsk kompendium, 2958 s,
Nyt Nordisk forlag A/S Arnold Busck
København 2013
18. utgave, 2013
ISBN 978-87-17-04239-1

Ole Kristian Furulund

I 2013 kom den 18. utgaven av Medicinsk kompendium. Forrige utgave kom for cirka 4 ½ år siden. Alle kapitler er omskrevet, revidert og oppdatert, og nye fagdisipliner som for eksempel akuttmedisin, er tatt med. Selv om det indremedisinske fagområdet er stort og krevende, samler kompendiet fagområdet i en bok og gir mulighet for å sette seg inn i ulike deler av faget. Det er skrevet på dansk og er ganske lett leselig.

Redaksjonen har som tidligere, bestått av professor S. Haunsø fra Rigshospitalets hjerteavdeling i København og de to gastroenterologene H. Vilstrup og O. B. Schaffalitzky. 173 ledende spesialister har bidratt, hovedsakelig fra Danmark. Det er imidlertid også noen norske medforfattere, slik som Stein Kaasa (Palliasjon) og Tale Norbye Wien/ Gunnar Husby (amyloidose).

Kompendiet består av 2 bind og er på 2958 sider. Bind 1 tar opp generelle sykdomsaspekter slik som legens kontakt med pasienten, grunnlaget for kliniske beslutninger, klinisk epidemiologi, forebyggende medisin, sosialmedisin og sykdomsspekteret i allmennpraksis. Under biologiske grunnbegreper tas opp inflammasjon, autoimmunitet og neoplasi, mens det under kliniske kardinalmanifestasjoner gjennomgås temaer som smerte, palliasjon, den akuttmedisinske pasient, forstyrrelser i vann- og elektrolyttbalansen og liknende.

Dernest følger en gjennomgang av 10 kliniske sykdomsenheter slik som medisinsk-allergiske sykdommer, revmatiske sykdommer, amyloidose, immundefekter, infeksjonssykdommer o.s.v. I Bind 2 fortsettes det med kliniske sykdomsenheter slik som sykdommer i fordøyelseskanalen, munnhulesykdommer, blodsykdommer og lignende før man går igjennom miljø- og arbeidsmedisin - toksikologi, rettsmedisin – rettspsykiatri, klinisk farmakologi og –biokjemi, alternativ behandling og til slutt leksikale opplysninger. Sammenlagt består kompendiet av 76 kapitler.

Kompendiet inneholder rikelig med fargefoto, røntgen- og skanningbilder, tegninger og diagrammer, som får frem viktige poenger og illustrerer viktige tilstander.

Det jeg liker spesielt med dette kompendiet er at det dekker alle deler av indremedisin på et høyt kvalifisert og detaljert nivå. Videre er den studievennlig fordi den deler inn sykdommer etter organer og spesialiteter, samtidig som den har en problemorientert diagnostisk utredning innenfor disse.

Hvis du lurer på hvorfor du bør ha en medisinsk lære- og oppslagsbok, synes jeg artikkelforfatterne forklarer dette godt: Å søke kunnskap i en bok gir innsikt i prinsipper; i en søkemaskin kun i fakta. Rasjonell diagnostikk og terapi er fortsatt basert på formulering av klinisk problemstilling, og det krever kunnskap om epidemiologi, klinisk resonnement samt verdier av symptomer og funn for diagnose og prognose. Forhold som indremedisinske prinsipper og rasjonale for beslutninger er derfor vektlagt.

Medicinsk kompendium kan brukes som lærebok både for medisinstudenter og som oppslagsbok for leger og spesialister. Den gir et solid grunnlag for å treffe daglige kliniske beslutninger og bygger på de nyeste og veldokumenterte undersøkelser og forskningsresultater. Den bør være fast inventar på biblioteket på de medisinske avdelingene.

Indremedisineren ønsker flere kolleger i redaksjonen!

Vil du delta i redaksjonen for å sikre Indremedisinerens posisjon som et medlemsblad med høyt faglig nivå? Indremedisineren er et viktig bindeledd for Norsk indremedisinsk forening og for kolleger imellom innen fagfeltet som betegnes indremedisin. Vi trenger deg!

Redaksjonen ønsker å rekruttere flere redaksjonsmedlemmer og oppfordrer interesserte kolleger til å melde seg til redaktør Stephen Hewitt eller andre i redaksjonen.

Redaksjonen

Indremedisineren utgis 4 ganger i året og er i sin sjette årgang. Vi møter positiv respons fra lesere og bidragsytere og har fått en posisjon som fellesorgan og bindeledd for kolleger innen det indremedisinske fagområdet. Tidlig definerte vi en målsetting om at "*terskel og takhøyde skal gi rom for en allment engasjert indremedisiner til å ytre seg*". Vår erfaring er at våre kolleger synes Indremedisineren er interessant å lese og å skrive i. Det viser også bladets mange aktuelle artikler på høyt faglig nivå. De fleste som blir spurt, er svært positive til å bidra, til tross for travle dager. Noen kommer også med forslag til innlegg på eget initiativ, noe redaksjonen fortsatt oppfordrer til.

Fagartiklene er *Indremedisinerens* bærebjelke, men bladet bringer også informasjon og synspunkter på andre temaer av interesse for indremedisinere. Alle fagartiklene legges ut på *Indremedisineren.no* etter fagområde. Det gir artikler og forfatterne enda større oppmerksomhet. Hver enkelt artikkel er søkbar på Google etc. Trafikken på nettsiden øker stadig.

I *Indremedisinerens* redaksjon sitter kolleger med indremedisinsk bakgrunn. Det redaksjonelle arbeidet består i planlegging, rekruttering og gjennomgang av stoffet til de enkelte utgaver. Innsendte bidrag gjennomgås alltid av minst to redaksjonsmedlemmer. I temanumre står temaredaktøren for rekruttering av bidragsytere og koordinerer arbeidet med disse bidragene.

Bladets layout ivaretas av designfirmaet DRD som også besørger layout, trykking og distribusjon. Kravene til redaksjonens arbeidsinnsats fluktuerer i takt med fasene i prosessen rundt hver enkelt utgivelse. Som i alle redaksjoner er det noe mer å gjøre rett før utgivelse, men vi kommer som regel tilfredsstillende i mål og kan glede oss over stadig nye, fine utgaver av *Indremedisineren*.

Arbeidet i *Indremedisinerens* redaksjon er spennende og gir faglig utbytte. En lærer en del om redaksjonsarbeid i sin alminnelighet, og arbeidet gir kontakt med det indremedisinske miljø i Norge. Dette burde være interessant for yngre som eldre leger.

Vi håper altså å rekruttere flere kolleger til redaksjonen for å øke spennvidden i redaksjonens faglige kompetanse og sikre kvaliteten på det redaksjonelle arbeidet ved fordeling av oppgaver på flere.

Vi håper du tar utfordringen og kontakter en av oss for en prat og informasjon:

Stephen Hewitt (redaktør)
Mobil: 913 72 199
E-post: stehewi@online.no

Unni Ånstad
Mobil: 906 54 649
E-post: u-aans@online.no

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

posten
DISTRIBUERT AV POSTEN NORGE
NORGE P.P. PORTO BETALT

Fabry sykdom

Tidlig diagnose er viktig

- **Tidlig symptom: Tynnfibernevropati med ukjent årsak[1]**
- **Kan ved tidlig alder gi skade på nyre, hjerte og hjerne[1]**
- **Kan behandles med Fabrazyme[2]**
- **Tidlig behandling kan bremse videre sykdomsprogresjon og organskade[1]**

FABRAZYME® (agalsidase beta) ATC-n.: A16A B04

PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, *oppløsning 5 mg og 35 mg:* Hvert hetteglass inneh.: Agalsidase beta 5 mg, resp. 35 mg, mannitol, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat og dinatrium fosfatheptahydrat. Styrke etter rekonstituering er 5 mg/ml. **Indikasjoner:** Langsiktig enzymsubstitusjonsterapi hos pasienter med diagnose Fabrys sykdom (α-galaktosidase A-mangel). Indisert til voksne, barn og ungdom ≥8 år. **Dosering:** Skal overvåkes av lege med erfaring i behandling av pasienter med Fabrys sykdom eller andre nedarvede metabolske sykdommer. ***Anbefalt dose:*** *Voksne, ungdom og barn ≥8 år:* 1 mg/kg kroppsvekt gitt 1 gang hver 2. uke. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ikke utført studier hos denne pasientgruppen. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ikke nødvendig med dosejustering. *Barn ≤7 år:* Ingen anbefalt dosering, da sikkerhet og effekt ikke er vist. *Eldre >65 år:* Ingen anbefalt dosering, da sikkerhet og effekt ikke er vist. ***Tilberedning:*** Rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker og fortynnes deretter umiddelbart med 9 mg/ml natriumkloridoppløsning før infusjon. Fortynnet oppløsning bør administreres gjennom et 0,2 µm in-line filter for å fjerne proteinpartikler. Les pakningsvedlegget grundig for rekonstituering, fortynning og administrering. ***Administrering:*** I.v. infusjon. Initial infusjonshastighet skal ikke overstige 0,25 mg/minutt (15 mg/time). Kan økes gradvis ved påfølgende infusjoner når pasientens toleranse er fastslått. *Hjemmeinfusjon:* Kan vurderes/anbefales dersom infusjonene tåles godt. Ved bivirkninger ved hjemmeinfusjon skal infusjonen stanses og tilsyn utføres av helsepersonell. Påfølgende infusjoner bør kanskje skje på sykehus. Dose og infusjonshastighet må være konstant ved hjemmeinfusjon, og kun endres ved overvåkning av helsepersonell. **Kontraindikasjoner:** Livstruende overfølsomhet (anafylaktisk reaksjon) for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** De fleste pasientene med liten eller gjenværende enzymaktivitet utvikler IgG antistoffer til agalsidase beta, vanligvis innen 3 måneder etter første infusjon. Pasienter med slike antistoffer har en større risiko for å få infusjonsrelaterte reaksjoner og må behandles med forsiktighet ved ny behandling. Antistoffstatus må monitoreres regelmessig. 67% får minst 1 infusjonsrelatert reaksjon og frekvens reduseres over tid. Ved milde/moderate infusjonsrelaterte reaksjoner kan behandling fortsette dersom infusjonshastigheten reduseres og antihistaminer, paracetamol, ibuprofen og/eller kortikosteroider administreres før behandling. IgE-antistoffer er påvist hos et begrenset antall pasienter. Ved alvorlige allergiske eller anafylaktoide reaksjoner må umiddelbar seponering vurderes og standard akuttbehandling må følges. Effekt på nyrer kan være begrenset ved fremskreden nyresykdom. Bivirkninger som svimmelhet, søvnighet, vertigo og synkope kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. **Interaksjoner:** Må ikke administreres sammen med klorokin, amiodaron, monobenzon eller gentamicin pga. teoretisk fare for hemmet intracellulær α-galaktosidaseaktivitet. **Graviditet/Amming:** *Overgang i placenta:* Ikke klarlagt. Skal kun brukes under graviditet hvis strengt nødvendig. *Overgang i morsmelk:* Går over. Amming anbefales ikke. **Bivirkninger:** Alvorlighetsgraden er for det meste mild til moderat. *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, oppkast. Nevrologiske: Hodepine, parestesi. Øvrige: Frysninger, pyreksi, kuldefølelse. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Abdominalsmerte, smerte øverst i abdomen, abdominalt ubehag, mageubehag, oral hypoestesi, diaré. Hjerte/kar: Rødming, hypertensjon, pallor, hypotensjon, hetetokter, takykardi, palpitasjoner, bradykardi. Hud: Pruritus, urticaria, utslett, erytem, generell pruritus, angionevrotisk ødem, hevelse i ansiktet, makulopapulært utslett. Infeksiøse: Nasofaryngitt. Luftveier: Dyspné, nasal kongestion, tett hals, hiving etter pusten, hoste, forverret dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i ekstremitetene, myalgi, ryggsmerter, muskelkramper, artralgi, muskelspenning, stivhet i muskler og skjelett. Nevrologiske: Svimmelhet, somnolens, hypoestesi, sviende følelse, letargi, synkope. Øre: Tinnitus, vertigo. Øye: Økt lakrimasjon. Øvrige: Tretthet, ubehag i brystet, varmefølelse, perifert ødem, smerte, asteni, brystsmerte, ansiktsødem, hypertermi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Dyspepsi, dysfagi. Hjerte/kar: Sinus bradykardi, perifer kuldefølelse. Hud: Livedo reticularis, erytematøst utslett, pruritisk utslett, misfarget hud, ubehag i huden. Infeksiøse: Rhinitt. Luftveier: Bronkospasme, faryngolaryngeal smerte, rhinoré, takypné, kongestion i øvre luftveier. Muskel-skjelettsystemet: Smerte i muskler og skjelett. Nevrologiske: Hyperestesi, tremor. Øre: Aurikulær hevelse, smerte i øret. Øye: Øyepruritus, okulær hyperemi. Øvrige: Varme og kuldefølelse, influensalignende sykdom, smerte, reaksjon og trombose på infusjonsstedet, malaise, ødem. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Hud: Leukocytoklastisk vaskulitt. Immunsystemet: Anafylaktoid reaksjon. Luftveier: Hypoksi. Undersøkelse: Nedsatt oksygenmetning. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Rekombinant α-galaktosidase A med aminosyresekvens identisk med det naturlige enzymet. *Virkningsmekanisme:* Gjenoppretter enzymaktivitetsnivået tilstrekkelig til å hydrolysere akkumulert substrat (GL-3). *Absorpsjon:* Fjernes raskt fra sirkulasjonen ved opptak i lysosomer i vaskulære endotel- og parenkymceller. *Halveringstid:* Ved doser på 0,3 mg/kg, 1 mg/kg og 3 mg/kg var eliminasjonshalveringstiden doseavhengig og varierte fra 45-100 minutter. *Metabolisme:* Degraderes via peptidhydrolyse. I.v. injeksjon av agalsidase beta 1 mg/kg 2 ganger pr. uke til voksne (infusjonstid ca. 300 minutter) ga gjennomsnittlig C_{max} 2000-3500 ng/ml, AUC_{inf} 370-780 µg/ml/minutt, V_{ss} 8,3-40,8 liter, plasmaclearance 119-345 ml/minutt og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid 80-120 minutter. **Oppbevaring og holdbarhet:** Rekonstituert oppløsning kan ikke lagres. Fortynnet oppløsning kan oppbevares i inntil 24 timer ved 2-8°C.
Sist endret: 16.01.2013 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag)
Basert på SPC godkjent av SLV: 22.11.2011
PRISER OG PAKNINGER: Fabrazyme® 5 mg: 5078,70kr; Fabrazyme® 35 mg: 33987,50kr.

Referanser:
1. Zarate Y, Hopkin R, Fabry's disease, Lancet 2008; 372: 1427-35
2. Fabrazyme SPC 22.11.2011

NO-AGA-14-06-01

genzyme
A SANOFI COMPANY

sanofi-aventis Norge AS · Strandveien 15 · Postboks 133 · 1325 Lysaker · Tlf.: 67 10 71 00 · Faks: 67 10 71 01 · www.genzyme.no