Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 3 • 2014

Tema: Feber av ukjent årsak

s. 20

Helicobacter pylori og gastrin forklarer de fleste øvre GI-lidelser

s. 10

Feber og endokrinologi

s. 26

European Summar School 2014

s. 46

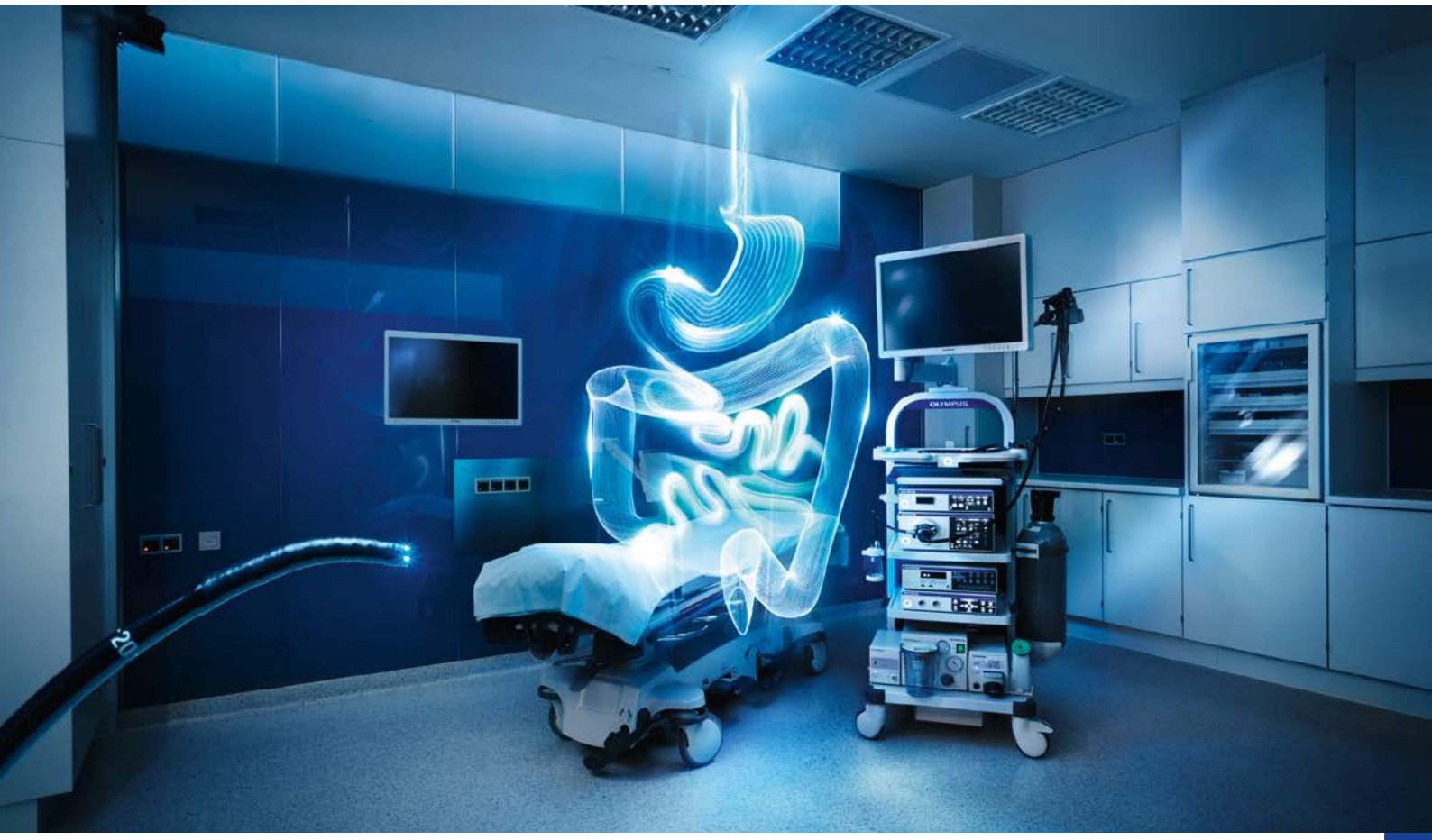
www.indremedisineren.no

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

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

Ole Kristian H. Furulund
Statens Helsetilsyn
Avdeling for
spesialisthelsetjenester

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. 4 2014	15.11	15.12

Forsidebilde:
www.shutterstock.com

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 6

Fagartikler

Omtale av artiklene ved Ole Kristian H. Furulund 9
Helicobacter pylori og gastrin forklarer de fleste øvre GI-lidelser 10
Tvilsom effekt av atenolol ved kardiovaskulære sykdommer 14
SGLT-2 hemmere: et nytt behandlingsprinsipp ved type 2 diabetes som gjør mer enn å senke blodsukkeret? 16

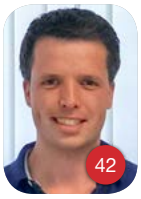
Tema - Feber av ukjent årsak

Feber av ukjent årsak – noen erfaringer fra Rikshospitalet 20
Feber og endokrinologi 26
Feber av ukjent årsak; sett fra gastromedisinsk ståsted 28
Feber av ukjent årsak; - fra revmatologens ståsted 32
Nøytropen feber fra et hematologisk perspektiv 34

Foreningsnytt

Høstmøteprogram 37
Norsk nyremedisinsk forening (NNF) – 40 år 40
Dat Atar - ny visepresident i ESC 41
Nasjonal kompetansetjeneste for barn og voksne med familiær hyperkolesterolemi og andre arvelige dyslipidemier - nytt tilbud for helsepersonell og pasienter 42
European Summar School 2014 46
Young Internist Assembly og EFIM kongress i Genève 47

Vi retter en stor takk til alle bidragsytere i Indremedisineren nr. 3!



Redaktørens spalte

Kjære kolleger

Stephen Hewitt
Redaktør

Vi er glade for å se at også denne utgaven av Indremedisineren føyer seg inn i en rekke vi kan være stolte av. Jeg regner her bidragsytere, redaksjon og Norsk indremedisinsk forening, samt det indremedisinske fagmiljøet i sin helhet. Særlig vil jeg i den sammenheng takke for at såpass mange av fjorårets foredragsholdere på høstmøtet innen temaet feber av ukjent årsak takket ja til å skrive i samme nummer.

Feber av ukjent årsak er et viktig tema for oss. Det utfordrer på mange måter den reflekterende indremedisineren, som her må tenke på tvers av organer. Temaet synliggjør behovet for samarbeid mellom disipliner, både med hensyn på diagnostikk og behandling. Se også egen omtale på side 9.

Samtlige av de øvrige 3 faglige artiklene tar for seg ulike legemidler. Legemidler er av våre viktigste verktøy. Helge Waldum og Knud Landmark har begge bakgrunn fra legemiddelforskningen, og formidler i dette nummeret interessant og viktig innsikt.

Vi har her også inkludert en representant fra legemiddelindustrien. Odd Erik Johansen har erfaring både innen indremedisin, forskning og industri, og presenterer for oss den relativt nye blodsukkersenkende medikamentklassen SGLT-2 hemmere. Med hans nøkterne fremstilling, har vi få betenkeligheter med å slippe til et slikt innlegg.

En problemstilling for en del av våre lesere kan være i hvilken grad firmaer skal presentere egne produkter. Redaksjonen har kommet til at enkelte medikamentpresentasjoner kan ha faglig interesse. Særlig i forbindelse med nye medikamenter har vi et informasjonsbehov. Legemiddelfirmaene med sine kontakter besitter særlig viktig kunnskap, og vil kunne få slippe til for å presentere nye behandlingsprinsipper. Til lesernes informasjon, så er slike sider ikke betalte, og stoffet vil gå gjennom samme redaksjonelle behandling som annet stoff. Vi håper derfor å kunne beholde habilitet og troverdighet.

På vegne av redaksjonen.

Med vennlig hilsen
Stephen Hewitt
Redaktør

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

T KAPSLER, harde 75 mg, 110 mg og 150 mg: Hver kapsel inneh.: Dabigatraneteksilat (som mesilat) 75 mg, resp. 110 mg og 150 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin (E 132), jernoksid (E 172), paraoransje (E 110), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** 110 mg og 150 mg: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, som tidligere slag eller TIA, alder ≥75 år, hjertesvikt NYHA klasse ≥II, diabetes, hypertensjon. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne. 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 CICR for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR <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. Behandling av DVT og LE, og forebygging av residiverende DVT og LE (DVT/LE): Voksne: Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig etter behandling med parenteralt antikoagulantium i minst 5 dager. Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødning. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE: 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). For følgende pasienter bør man velge dosering 300 mg eller 220 mg basert på individuell vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning: Pasienter 75-80 år, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CICR 30-50 ml/minutt), gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom, 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 ven-te 12 timer fra siste dose før bytte til parenteralt antikoagulantium. Overgang fra parenteralt antikoagulantium: Seponer parenteralt antikoagulantium og start dabigatraneteksilat 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)): CICR ≥50 ml/minutt, VKA startes 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat. CICR ≥30-<50 ml/minutt, VKA startes 2 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Siden Pradaxa kan øke INR, vil INR bedre reflektere VKAs effekt først etter at Pradaxa har vært 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. Primær 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. Behandlingsstart bør utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler 1 gang daglig. Primær 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. Behandlingsstart bør 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 (CICR 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: Seponer parenteralt antikoagulantium og start dabigatraneteksilat 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 (CICR <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.), unntatt i spesielle situasjoner som bytte av antikoagulasjonsbehandling 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 (CICR 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 fore-ligger 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, posa-konazol, 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 amiodaronseponering. 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 korttidsbehandlet for elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, 16,5% av pasienter med atrieflimmer behandlet for forebyggelse av slag og systemisk emboli og hos 14,4% av pasienter behandlet for DVT/LE. 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 reflukssykdom, 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 he-moroider, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, 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. DVT/LE behandling og DVT/LE profylakse: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, dyspepsi, rektal blødning. Hud: Hudblødning. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, diaré, kvalme, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast. Hjerte/kar: Hematom, blødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, utslett, pruritus. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester, forhøyet ALAT/ASAT, økte leverenzymer. Luftveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Øvrige: Blødning ved sår. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Dysfagi. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blødning ved innsnittstedet. Ukjent: Blod/lymfe: Redusert hemoglobin, redusert hematokrit. Immunsystemet: Bronkospasme. Lever/galle: Hyperbilirubinemi. 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. plasmakon-sentrasjon med 2 timer. Den orale biotilgjengeligheten kan øke med 75% hvis kapselinnholdet inntas alene uten kapselskallet. Proteinbinding: 34-35%. Fordeling: Distribusjonsvolum: 60-70 liter. Halveringstid: Plasmakonsentrasjonen av dabigatran viser et bieksponentielt fall med gjennomsnittlig terminal halveringstid på 11 timer hos friske, eldre pasienter, og ca. 12-14 timer etter multiple doser. Halveringstiden er doseuavhengig og forlenget ved nedsatt nyrefunksjon. Metabolisme: Dabi-gatran konjugeres til farmakologisk aktive acylglukuronider. Spor av andre metabolitter er påvist. Utskillelse: Dabigatran elimineres hovedsakelig i uforandret form i urinen. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Pakninger og priser:** 75 mg: 10 stk. (endose) kr 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:** Juli 2014.

Referanser: *Hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer. Se preparatomtale eller pradaxa.no for utfyllende informasjon.
1. Pradaxa preparatomtale (SPC) 03.06.2014. **2.** Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361:1139–1151.

Boehringer Ingelheim Norway KS Postboks 405 1373 Asker tlf 66 76 13 00 pradaxa.no

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheim

PRA140620

- MIN STØRSTE FRYKT ER HJERNESLAG FOR JEG HAR SÅ MYE Å LEVE FOR (Ellen)

Det er kun PRADAXA 150 mg 2 x dgl som signifikant reduserer risikoen for **hjerneinfarkt** vs warfarin.[1,2,*]

NYHET

NÅ OGSÅ GODKJENT MED FØLGENDE INDIKASJON:

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne.[1]

TUR TIL ITALIA

SØNNENS BRYLLUP

77 ÅRS-DAG

pradaxa.no

Pradaxa®
dabigatran etexilate

Konkretisering av nasjonal sykehusplan, ny spesialitetstruktur og innhold i akuttmottak!

I september løp jeg halvmaraton i Oslo, en ny jogge/løpebølge er tydelig. 25 000 mennesker løp, jogget, gikk og slepte seg ulike distanser i Oslos gater. Andre heiet, både på "sine egne" og andre. Det var langt, men en god følelse å fullføre. Denne lederen bærer preg av at vi nærmer oss mål på flere lange løp. Legeforeningen og NIF har jobbet med disse sakene i årevis. Nå ser det ut som vi ser konkrete resultater fra direktoratets mange utredninger og prosesser. Jeg håper innspill og argumenter fra legeforeningen og NIF blir lyttet til og preger resultatet!

Nasjonal sykehusplan er lovet fra regjeringen i løpet av 2015. Hva må et sykehus inneholde for å kalles et sykehus? Sykdomspanorama og demografi tilsier at kapasitet og kompetanse innen indremedisinske sykdommer må økes. Samhandlingsreformen peker på spesialisthelsetjenestens veiledningsansvar for førstelinjetjenesten. Pasienter skal i større grad få diagnostikk, behandling og rehabilitering i kommunen. Fastlegene skal klare mer komplekse problemstillinger selv. Legevaktene etablerer øhj-senger og reduserer bruk av sykehus. Utfordringene er ofte indremedisinske. Desentraliserte og tilgjengelige indremedisinske spesialister og avdelinger blir viktige. Over halvparten av alle Øhj-innleggelser i Norge er i indremedisinske fag - hovedstrukturen for sykehus bør derfor være basert på gode indremedisinske tjenester!

Kompleksiteten i medisinsk behandling og behov for samordning mellom indremedisin og kirurgiske fag øker. I de kirurgiske fagene kreves større pasientvolum for å spisse ferdigheter i krevende tekniske prosedyrer. Opptaksområder på 400-500 000 oppfattes som nød-vendige. Med slike krav er det kanskje bare befolkning til 10-15 sykehus totalt i Norge. Norges geografi og bosettingsmønster gjør at dette ikke gir godt tilbud til den indre-medisinske, kronisk syke del av befolkningen. Dialyse, cytostatika, palliasjon, akutt dyspnoe/ brystsmerter, atrieflimmer, infeksjoner med behov for rask avklaring er så hyppige at det er volum nok til mange sykehus. Kan et sykehus være uten akutt døgnbasert kirurgi?? Kan man ha døgnsenger i indremedisin kombinert med døgnvakt i anestesi, klinisk/kjemi og radiologi, men bare ha dagkirurgi - og likevel være et sykehus?? Hvis man må ha døgnbasert akuttkirurgi for å være et sykehus, og kirurgisk kvalitet krever minimum 400 000 som befolkningsgrunnlag blir det vanskelig å lage en nasjonal sykehusplan som gir gode indremedisinske tjenester.

Direktoratet behandler i disse dager høringsuttalelser om spesialistutdanning og –struktur. Temaet har vært en gjenganger i "Indremedisineren". De regionale helseforetakene har nå engasjert seg. De har større makt enn legeforeningen i slike sammenhenger, og har uttrykt skepsis til kostnader ved de nye planene. Mye tyder likevel på en ny spesialiststruktur. Dagens grenspesialiteter gjøres om til hovedspesialiteter. Spesialisering skal følge en tredelt "mal" hvor første del er turnustjenesten. Det nye momentet nå er at turnustjenesten kanskje må kortes ned for å gi mer tid i den "spisse delen" av spesialistutdanningen. Turnuslegene skal få bedre supervisjon og jobbe mindre selvstendig. Det gjør turnuslegen til en "mindre nyttig" arbeidstaker, og mangel på selvstendige oppgaver kan gi mindre nyttig tjeneste. Del 2 skal være en felles kompetanseplattform på tre år som skal sikre at indremedisinere blir vaktkompetente i generell indremedisin og kan ha vakt på sykehus uten bakvakt. Tjenesten skal inneholde minst ett år kardiologi, i tillegg må alle opparbeide vaktkompetanse innen lungesykdommer, endokrinologi, hematologi, fordøyelsessykdommer, infeksjon m.m. Dette vil bli krevende, og avdelinger som skal utdanne disse LIS må settes i stand til det. Del 3 – skal føre fram til hovedspesialitet, her starter "spissing" av kompetanse. I tillegg til de nye "grenhovedspesialitetene" blir også generell indremedisin/mottaksmedisin en ny hovedspesialitet. Det er bare 2 år igjen til dette hvis turnus skal være 18 mnd, det synes NIF er for kort tid til å bli kompetent hovedspesialist. Mye av tiden vil/kan gå med til vaktarbeid i generell indremedisin og gi lite tid til innlæring av prosedyrer og ferdigheter. Norsk indremedisinsk forening er veldig tydelige på at en norsk indremedisiner med 3 års tjeneste som LIS ikke bør stå alene som bakvakt på et lite/mellomstort sykehus, til det er faget for komplekst. Det er ikke lettere å ha vakt på et lite sykehus. Telefon til andre sykehus erstatter ikke tilkalling av kompetent bakvakt. Mange prosedyrer og vurderinger krever fortsatt "hands on" og ikke bare telefonkonsultasjon.

NIF mener ”hele faget” indremedisin med alle sine grener vil ha behov for en avklaring av kompetansekrav i vaktsituasjoner. Grensegang mot de nye hovedspesialitetene kardiologi, fordøyelse, infeksjon etc må gås opp. NIF er enige i at indremedisin/mottaksmedisin kan bli en ny og spennende hovedspesialitet med god rekruttering hvis dette arbeidet gjøres grundig og godt før spesialiteten etableres. Den amerikanske spesialiteten ”hospitalist” kan være en modell å strekke seg etter??

Utredninger har vist at dagens akuttmottak organiseres ulikt. Spesialiserte mottak for traumer, fødende, barn, hjerteinfarkt og hjerneslag fungerer som regel godt. Mottak av multisyke, kronisk syke, rus/intoks m.fl. oppleves som dysfunksjonelle mange steder. 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”? Håndtering av doble platehemmere og nye antikoagulantia krever for eksempel mye av våre kirurgiske venner. Diabetesregulering i akuttsituasjoner er en annen utfordring. Indremedisineren kan kanskje bli pasientens ”fastlege på sykehus”, en lege som forbereder, koordinerer og følger opp et sykehusopphold?? Kanskje mange kirurgiske pasienter er best tjent med å tas i mot av en indremedisiner og ligge på en medisinsk avdeling?? Selvsagt gjøres operasjon/preoperativ vurdering av en kompetent kirurg. Spesialistkompetansen fra de mange kirurgiske fag er også helt avgjørende både i mottak, og postoperativt – så hvordan finner vi en balanse til pasientens beste?

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 fortsatt at både regionsykehusene og de store ”sentralsykehusene” reetablerer sine generelle indremedisinske avdelinger!. Professor I indremedisin bør være en prestisjestilling på alle universitetene! Hva synes dere som engasjerte indremedisinere – delta i debatt og faglige diskusjoner der du er! Den generelle indremedisiner kan ha en lys framtid hvis vi griper mulighetene!

Hilsen Hanne Thürmer, leder NIF

MULTAQ®
dronedaron

Klinisk erfaring hos 1,2 millioner pasienter [3]

– Godt dokumentert antiarytmikum [1,2]

MULTAQ® - eneste AAD* som har dokumentert både antiarytmisk effekt og effekt på harde endepunkt [2,4]

MULTAQ® refunderes etter §2

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

NO.DRO.14.01.02

1. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S et al: Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide and propafenone, for the management of atrial fibrillation. Europace, 2011;13(3):329-45.
2. Hohnloser SH, Crijns H, Eickels M et al. Effect of Dronedarone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009;360:668-78. 3. IMS desember 2013. 4. Singh BN, Stuart, Connolly J, Crijns H et al. Dronedarone for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter. N Engl J Med 2007;357:987-99.* AAD = Antiarytmikum.

SANOFI

Omtale av fag- og temaartiklene

I fagartikkelen om betydningen av Helicobacter pylori og gastrin for lidelser i gastrointestinal tractus, setter professor Helge L. Waldum også spørsmålstegn ved bruk av protonpumpehemmere (PPI) for yngre mennesker over tid.

De to andre fagartiklene tar for seg atenolol til forebygging av kardiovaskulær sykdom og bruk av natrium-glukose-cotransporter-2 ved diabetes.

Temaartiklene tar utgangspunkt i foredragene fra Høstmøtet 2013 der temaet var feber av ukjent årsak (FUO).

Infeksjonsmedisiner Børre Fevang ved OUS, Rikshospitalet, gjør rede for Rikshospitalets erfaringer med diagnostikk og behandling av pasienter med FUO, og peker på betydningen av samarbeid med andre fagspesialiteter, og at omfattende billeddiagnostikk og biopsitaking ofte kan være nødvendig for å stille korrekt diagnose.

Hematolog Peter Meyer ved Stavanger Universitetssykehus (SUS) tar for seg en viktig mulig årsak til feber hos hematologiske pasienter – nøytropen feber. Viktige definisjoner og sentrale prinsipper for diagnostikk og behandling gjennomgås. Artikkelen er obligatorisk lesestoff for alle leger som går vakt på medisinske avdelinger.

Hormonsykdommer er ikke så vanlig kilde til feber av ukjent årsak, men endokrinolog Anders Jørgensen ved OUS, Rikshospitalet, belyser to viktige endokrinologiske temaer som alle indremedisinere bør kjenne til – hyperthyreose og hyponatremi.

Gastroenterolog Mathis A. Heibert ved Sykehuset Namsos tar også for seg feber av ukjent årsak. Denne gangen sett fra et gastromedisinsk ståsted, og hvordan en standardisert fremgangsmåte er viktig for å spare tid, unødvendige undersøkelser og sikre riktig behandling.

Ole Kristian H. Furulund

Avslutningsvis gjennomgår revmatolog Øyvind Molberg ved OUS temaet feber av ukjent årsak sett fra et revmatologisk perspektiv. I artikkelen påpekes det bl.a. at det er viktig for oss indremedisinere å kjenne til at vedvarende feber kan være det eneste eller helt dominerende symptomet på underliggende inflammatorisk, revmatisk sykdom.

Med vennlig hilsen redaksjonen
ved 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

Helicobacter pylori og gastrin forklarer de fleste øvre GI-lidelser

Magesekkens funksjon, spesielt produksjonen av magesyre, har gjennom tidene vært tillagt stor betydning. Den sure magesaftens evne til å drepe nedsvelgede mikroorganismer, gjør at det er lite mikrobielt mangfold i dette organet. Helicobacter pylori er en av de få mikroorganismer som kan leve i dette miljø, og samspillet mellom denne bakterien og magesekkens eget hormon, gastrin, kan forklare patogenesen for de fleste lidelser i øvre gastrointestinal traktus.

Helge L. Waldum, overlege, professor dr.med, Det medisinske Fakultet, NTNU og Gastromedisinsk avdeling, St. Olavs Hospital, Trondheim

Helge L. Waldum

Ventrikkelfysiologi

Forut for magen, møter det vi spiser og drikker, et flerlaget plateepitel, som er relativt ugjennomtrengelig for passasje av mikroorganismer.

Magesaften er normalt meget sur med pH ned mot 1.0. I tillegg til magesyre, inneholder magesaften pepsin, et proteolytisk enzym med aktivitet i det sterkt sure området, samt en lipase. Denne unike væsken er utviklet for å kunne drepe nedsvelgede mikroorganismer og fungerer med andre ord som en barriere mot videre passasje av mikroorganismer nedover i tarmkanalen.

Indirekte demonstreres betydningen av magesaften og dens surhet av den omfattende regulering av syresekresjon slik at pH i ventrikkelen, selv etter måltid ikke overskrider 4.0. Når pH heves over denne verdi faller magesaftens baktericide effekt bratt, hvilket kan ha sammenheng med at pepsins enzymatiske effekt avtar raskt når pH heves over pH 4.0.

Hos menneske er gastrin fra magesekkens utløpsdel den viktigste regulator av syresekresjonen. Vagusnerven er også viktig i syresekresjonsreguleringen, hvilket en benyttet seg av i behandlingen av duodenal sår før en hadde effektive hemmere av syresekresjonen. Den relative betydning av n. vagus versus gastrin varierer mellom forskjellige arter. Generelt er det slik at vagusnerven er viktigst hos de arter som spiser mest bedervet føde, hvilket er rasjonelt siden magesaften da alt er til stede ved starten av måltidet via den nervøse reguleringen.

Mens den normale reguleringen av magesaftens surhet er et sterkt argument for at dette er en biologisk viktig funksjon, kan en omvendt hevde at siden pasienter med redusert eller opphevet syresekresjon på grunn av atrofisk gastritt tilsynelatende ikke har noen plager, tyder på det motsatte. Imidlertid må en her huske på at atrofisk gastritt er en sykdom som vesentlig affiserer middelaldrende og eldre individer og at langtidskonsekvensene ikke nødvendigvis trenger å komme for dagen. Jeg vil her minne om de lange latenstider for sykdommer som forårsakes av prioner (for eksempel kuru-kuru), visse virus sykdommer som HIV og hepatocellulær cancer ved hepatitt B infeksjon. Det er ellers et faktum at personer som mangler magesyre er mer tilbøyelig til bakterielle gastrointestinale infeksjoner. En bør derfor regne med at dette er en viktig biologisk funksjon (1). Imidlertid kan magesyre medføre sykelighet i form av ulcus pepticum og refluksøsofagitt. I

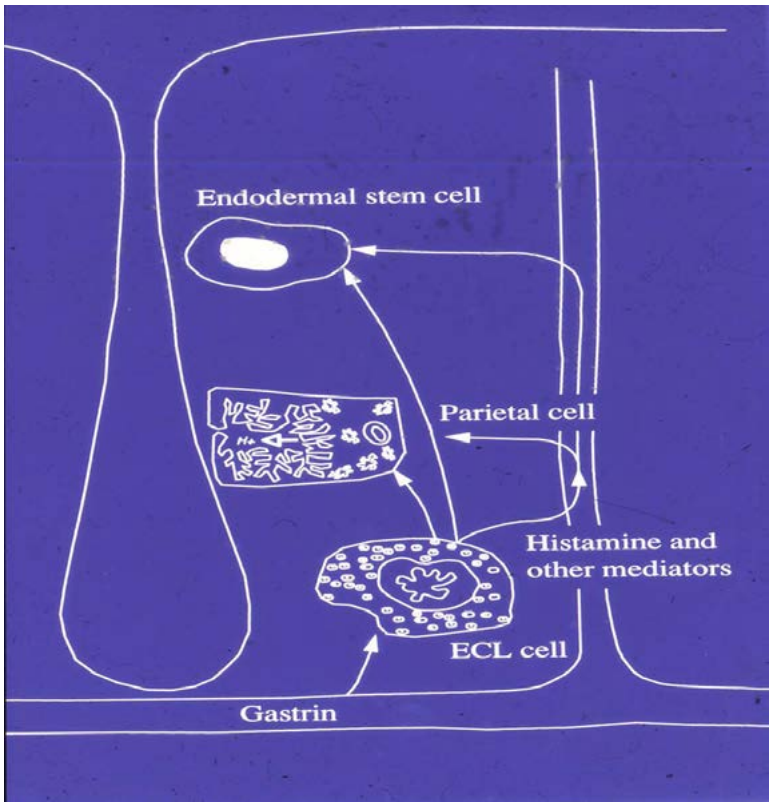


Fig.1. Regulering av ventrikkelens syresekresjon. Tidligere publisert i Yale J Biol Med 1998, 71: 325-335 og retrykkes med tillatelse.

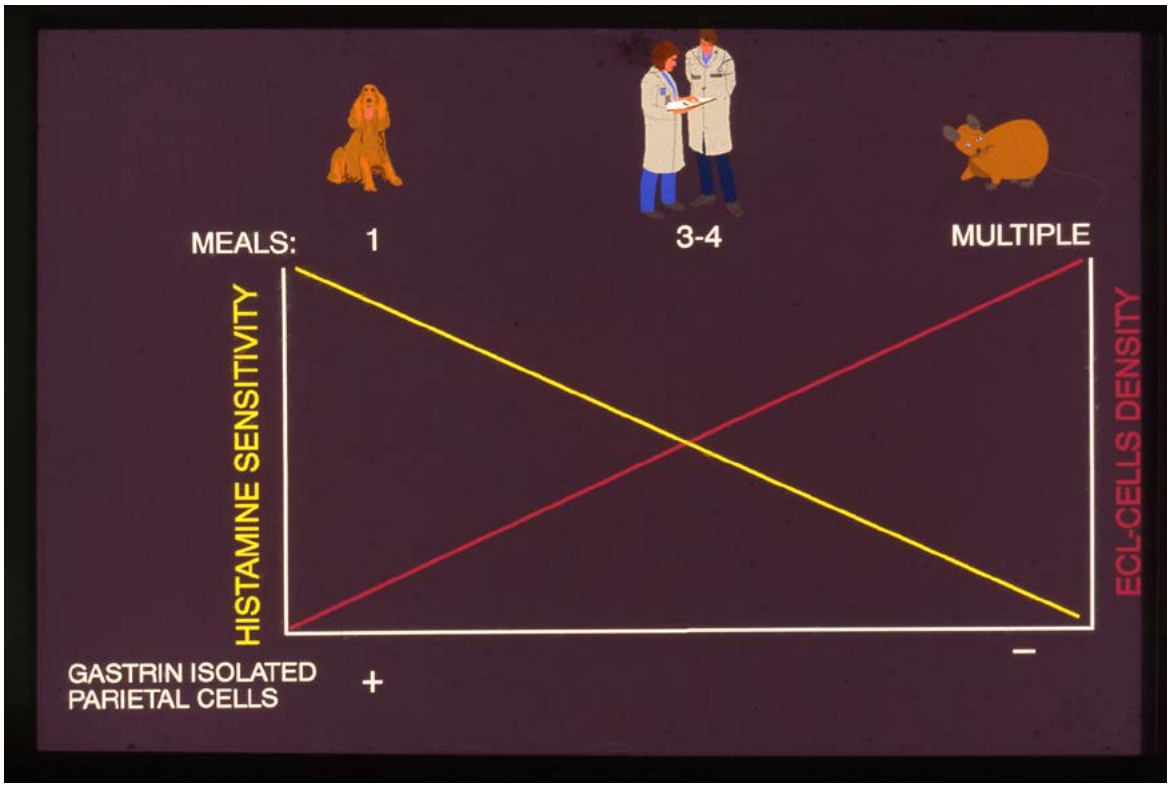


Fig. 2. Hyppigheten av fødeinntak bestemmer magesekkens sensitivitet overfor de forskjellige mediatorer.

behandlingen av disse tilstandene, bør en derfor redusere syresekresjon-en minst mulig, dog slik at en får tilfredsstillende klinisk effekt.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori (Hp) er en av få mikroorganismer som kan leve i den sure magesaften. Denne bakterien graver seg ned i slimlaget, og der påvirker den sitt nærmiljø ved produksjon av ammoniakk (NH3) fra urea via urease-produksjon. Det var et svært fremskritt da Marshall og Warren viste at Hp var årsak til gastritt, og at Hp via denne mekanismen, var hovedårsak til ulcus pepticum (2). Hp-infeksjon i canalis-slimhinnen disponerer for ulcus duodeni via sin lokalt alkaliserende effekt. Dette gir økt gastrin frigjøring, lett økt gastrin konsentrasjon i blod og derigjennom økt syresekresjon.

Når infeksjonen også affiserer den syreproduserende slimhinnen, vil dennes motstandsmekanismer mot angrep fra magesaften (bikarbonat og slim produksjon) avta og disponere for ulcus ventriculi. På grunn av atrofi av de oksyntiske (slimproduserende) kjertler, faller syreproduksjonen, og det blir etter hvert en betydelig sekundær hypergastrinemi, som uttrykk for organismens forsøk på å holde mageinnholdet surt.

Gastrins trofiske effekt forårsaker ECL-cellehyperplasi og neoplasi ved langvarig hypergastrinemi

Gastrins målcelle er den histaminproduserende enterokromafin-liknende (ECL) cellen. Gastrin stimulerer syresekresjonen ved å stimulere histamin-frigjøringen fra denne cellen. Histamin virker så på den syreproduserende parietalcellen (Fig. 1). Det er kun kvantitative, og ikke kvalitative forskjeller i syresekresjonsregulering mellom dyreartene. Hyppighet av fødeinntak bestemmer sensitiviteten for de forskjellige mediatorer (Fig.2). Langtids hypergastrinemi medfører ECL-cellehyperplasi og etter hvert ECL-celleneoplasi i form av ECL-cellecarcinoider. ECL-cellecarsinoider ved langvarig hypergastrinemi ,ser en så vel hos gnagere som menneske. Hypergastrinemi alene synes å være tilstrekkelig til å utvikle slike svulster, i det en ser slik forekomst ved langvarig hypergastrinemi, uansett årsak og uansett syresekresjon. Hos menneske ser en ECL-cellecarsinoider ved sporadiske gastrinomer med høy syresekresjon og hos pasienter med achlorhydri (1).

Klassifisering av ventrikkelcanser

Langt mer omdiskutert har ECL-cellens rolle i utviklingen av magekreft hos menneske, vært. Vi fattet interesse for dette på åttitallet med de første beskrivelsene av maligne svulster i den oksyntiske mukosa hos gnagere etter langvarig uttalt syrehemning. langvarig behandling med kraftige hemmere av syreseksjonen. Både protonpumpehemmeren omeprazol og den irreversible histamin-2 blokkeren loxtidin, ga samme type svulst. Disse svulstene ble først klassifisert som adenokarsinomer, men Nilo Havu, Astra (elev av professor Sture Falkmer som virket her i Trondheim over en 10 år periode) reklassifiserte disse til nevroendokrine karsinomer (3), utgående fra ECL-cellen med hypergastrinemi som felles

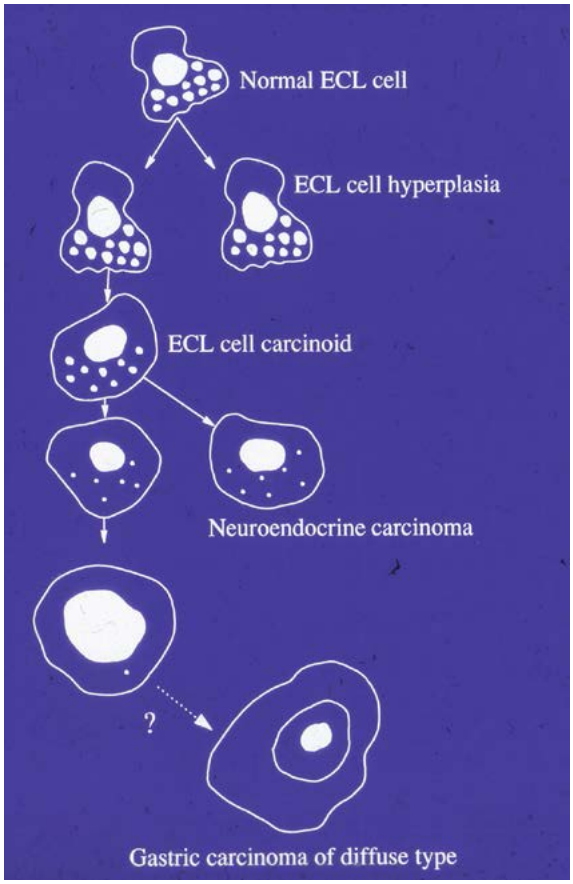


Fig.3. Under malignisering skjer det en dedifferensiering som kan gjøre det vanskelig å erkjenne utgangscellen. Tidligere publisert i Yale J Biol Med 1998, 71: 325-335 og retrykkes med tillatelse.

patogenetisk mekanisme. Også andre svulster ble tilsvarende reklassifisert, eksempelvis svulstene som oppstår i den oksyntiske slimhinnen hos den afrikanske gnageren Mastomys (4). Det fantes også enkelte rapporter om tilsvarende reklassifisering av magekreftsvulster hos menneske.

Vi spurte oss selv om dette også kunne være en mer utbredt feilklassifisering av magekreft, hvilket ville ha stor betydning for medikamentell behandling av syrerelaterte sykdommer. I 25 år har vi nå undersøkt magekreftsvulster med de til enhver tid mest sensitive og spesifikke metoder, og har kunnet vise at en betydelig del av disse magesvulstene, og særlig de som klassifiseres som diffuse etter Lauréns klassifisering (5), i realiteten er nevroendokrine carsinomer hvorav de fleste i ventrikkelen er ECL-cellederiverte (6) (Fig.3). På bakgrunn av dette har vi lenge advart mot uttalt, langvarig syrehemning, spesielt hos barn og unge (7). Vi kunne også som de første, vise at syrehemning med protonpumpehemmer i vanlig dosering over noen få måneder, etter seponering førte til høyere syresekresjon enn før oppstart, altså såkalt «rebound hypersekresjon» (8). Den kliniske konsekvens av dette ble vist i en dansk studie der friske forsøkspersoner utviklet dyspepsi etter 3 måneders bruk av protonpumpehemmer.

Terapeutiske konsekvenser av gastrins trofiske effekt på ECL-cellen

Pasienter med syrerelaterte sykdommer, trenger behandling som reduserer syresekresjonen. Ulcus pepticum skyldes som regel Hp infeksjon, og sykdommen kan helbredes med Hp eradikasjon. Syrehemmende behandling er derfor nødvendig kun i akuttstadiet og ved komplikasjoner. Langtidsbehandling med syrehemmer blir derfor sjeldent nødvendig. Pasienter som må bruke antiflogistika, en medikamentgruppe som brukes i altfor stor grad, kan trenge langtids syrehemning for å redusere risikoen for ulcus og ulcus blødning. Dette bør imidlertid være en liten gruppe, siden antiflogistika ikke har noen helbredende effekt, kun symptomatisk effekt. Hovedindikasjonen for langtidsbehandling med syrehemmende medisiner er gastroøsofageal reflukssykdom. Ved valg av terapi av denne tilstanden bør en ha følgende fakta in mente: På grunn av «rebound» hypersekresjon av syre bør en starte med histamin-2-blokker hos alle med mild til moderat øsofagitt. Histamin-2-blokkere har redusert effekt etter bruk av protonpumpe hemmer. Siden reflukssykdom er en kronisk tilstand, vil det som regel bli nødvendig med langtidsbehandling med syrehemmer.

Carsinogenesen kan ta mange dekader. Begrensninger i «evidence based medicine»

Carsinogenese er en langvarig prosess, hvilket forklarer at kreftsykdom som regel forekommer hos eldre individer. Jeg har derfor ingen betenkeligheter med bruk av protonpumpe hemmere hos pasienter over 60 år. Dess yngre pasientene er, og spesielt hos barn, er betenkeligheten stor på grunn av muligheten for induksjon av premaligne endringer, som kan manifestere seg senere i livet. En bør som et generelt prinsipp satse på lavest mulig hemming av syresekresjonen, det vil si prøve histamin-2-blokker for å se om dette bedrer pasientens symptomer tilstrekkelig, samt at øsofagitten tilheler. I all behandling bør vi tilstrebe å endre normal biologi minst mulig. Biologien har dessverre som regel større «innsikt» enn legestanden. I den forbindelse vil jeg også påpeke at «evidence based medicine» bare gir opplysninger om observasjonsperioden, og ikke om langsiktige bivirkninger. Kun langtids dyretoksikologiske studier kan si noe om dette, men en bør også her huske på begrensingene som ligger i at forsøksdyrene lever i et beskyttet miljø.

Konklusjon

I all behandling må vi ta sikte på å gjøre minst mulige inngrep i normal biologi. Så også i syredempende behandling. På grunn av neoplasi-risiko ved langvarig hypergastrinemi må en være forsiktig med slik behandling av barn og unge og tilstrebe bruk av histamin-2-blokkere framfor protonpumpehemmere når dette er mulig.

Referanser

1. Waldum HL, Hauso Ø, Fossmark R. The regulation of gastric acid secretion-clinical perspectives. Acta Physiol 2014; 210: 239-256.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulcer. Lancet 1984; 1: 1311-1315.
3. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa after life-long inhibition of gastric secretion. Digestion 1986; 35(Suppl.1): 42-55.
4. Soga J, Tazawa K, Kanahara H, Hiraide K. Some characteristic features of spontaneous argyrophil cell carcinoids in glandular stomach of Praomys (mastomys) natalensis. GANN Monograph 1969; 8: 15-26.
5. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinomas: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Patol Microbiol Scand 1965; 64: 31-49.
6. Sørdal Ø, Qvigstad G, Nordrum IS, Sandvik AK, Waldum HL. The PAS positive material in gastric cancer cells of signet ring type is not mucin. Exp Mol Pathol 2014; 96: 274-278.
7. Waldum HL, Brenna E, Sandvik AK. Long-term safety of proton pump inhibitors: risk of gastric neoplasia and infections. Expert Opin Drug Saf 2002; 1: 29-38
8. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. Gut 1996; 39: 649-653.

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 start-dose, 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

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

NO.SEV.14.01.02

Tvilsom effekt av atenolol ved kardiovaskulære sykdommer

Resultater fra flere undersøkelser har vist at atenolol har kommet dårligere ut enn andre β-blokkere i kliniske studier. Årsaken til manglende effekter på harde, kliniske endepunkter kan blant annet være relatert til preparatets vannløselighet. Dette gjør at atenolol ikke går inn i sentralnervesystemet, hvilket kan føre til redusert efferent vagusaktivitet. Andre faktorer kan også være involvert. I motsetning til andre β-blokkere øker ikke atenolol perifer vasodilatasjon, og effekten på blodtrykket i aorta, som er bedre korrelert til kardiovaskulære risikofaktorer enn trykket i arteria brachialis, er mindre.

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

Knud Landmark

Innledning

I over fire dekader har ß-blokkere vært brukt i behandlingen av kardiovaskulære sykdommer, og preparatene er blitt anbefalt som førstelinje medikamenter ved hypertensjon, særlig hos yngre individer og hos pasienter med kompliserende koronarsykdom og hjertesvikt (1, 2).

Er de forskjellige ß-blokkerne likeverdige i behandlingen av kardiovaskulære sykdommer inklusive hypertensjon? Dette spørsmålet er blitt stilt flere ganger i løpet av de siste årene. I MRC-studien, som omfattet eldre hypertonikere, reduserte hydroklortiazid pluss amilorid i forhold til placebo etter 5,8 år signifikant risikoen for slag, koronare- og kardiovaskulære hendelser med henholdsvis 31 %, 44 % og 35 % (3). Atenolol, som ble dårligere tolerert, hadde ingen effekt på disse kliniske endepunktene. Blodtrykksreduksjonen var identisk i de to gruppene. MRC-studien er imidlertid blitt kritisert fordi 38 % i diuretikagruppen i tillegg fikk ß-blokkere mens 52 % i atenololgruppen fikk et diuretikum (4). I en meta-analyse av 31 randomiserte, placebokontrollerte studier hos pasienter med et gjennomgått hjerteinfarkt (n = 24 974), reduserte timolol, metoprolol og propranolol etter 6-48 måneder statistisk signifikant risikoen for død med henholdsvis 41 %, 20 % og 29 % (5). Effekten av atenolol, basert på to studier, var derimot ikke forskjellig fra placebo (odds ratio 1,02, 95 % konfidensintervall (KI) 0,52 – 1,99). I ISIS-1 studien, hvor 16 027 individer med et suspekt hjerteinfarkt ble inkludert, hadde atenolol ingen effekt på langtidsoverlevelse (6).

Disse funnene indikerer at atenolol ikke er like effektivt som andre ß-blokkere/antihypertensiver i behandlingen av kardiovaskulære sykdommer, og i den forbindelse vil noen nyere blodtrykksstudier, som synes å bekrefte dette, bli omtalt (7-12).

Atenolol versus andre ß-blokkere/antihypertensiver, nyere studier

I Losartan Intervension for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) studien (n = 9 193 individer) var blodtrykksreduksjonen etter 4 år identisk hos pasienter behandlet med AII-reseptorblokkeren losartan og atenolol (7). For å oppnå målblodtrykk fikk de fleste pasientene i de 2 gruppene tillegg av andre antihypertensiver. Effektene på de to separate endepunktene kardiovaskulær død og fatalt pluss ikke-fatalt hjerteinfarkt var lik i de 2 gruppene. Losartan reduserte i forhold til atenolol primært samlet endepunkt (kardiovaskulær død, slag og hjerteinfarkt) med 13 %, p = 0,021. Losartan var mer effektivt enn atenolol når det gjaldt å forebygge fatalt og ikke-fatalt slag (risikoreduksjon 24,9 %, p = 0,001).

I en meta-analyse (fire studier, 6 825 pasienter fulgt i gjennomsnitt i 4,6 år) fant Carlberg og medarbeidere at atenolol reduserte et forhøyet blodtrykk i forhold til placebo eller ingen behandling (8). Hyppigheten av de 3 separate endepunktene total død, kardiovaskulær død samt hjerteinfarkt ble imidlertid ikke redusert, mens slaghyppigheten ble redusert med 15 % (en ikke statistisk signifikant forskjell) (tabell 1). I forhold til andre antihypertensiver (fem studier, 17 671 pasienter fulgt i gjennomsnitt i 4,6 år) økte atenolol total død og kardiovaskulær død samt slaghyppigheten signifikant med henholdsvis 13 %, 16 % og 30 % (tabell 2) (8). Hyppigheten av hjerteinfarkt var imidlertid lik i de to gruppene. I en annen meta-analyse som omfattet 105 951 hypertensive pasienter i 13 studier, var det ingen forskjell mellom de ulike ß-blokkerne

Tabell 1. Effekt av atenolol versus placebo eller ingen behandling på kardiovaskulære endepunkter, totalt antall. Omarbeidet etter Carlberg og medarbeidere (8).

	RELATIV RISIKO (95% KONFIDENSINTERVALL)
Død, alle årsaker	1,01 (0,89 - 1,15)
Kardiovaskulær død	0,99 (0,83 - 1,18)
Hjerteinfarkt	0,99 (0,83 - 1,19)
Slag	0,85 (0,72 - 1,01)

når det gjaldt blodtrykksreduksjon og harde endepunkter (12). Atenolol og andre ß-blokkere ble sammenliknet med andre antihypertensiver. Forfatterne fant at risiko ratio for hjerteinfarkt hos ikke-atenololbehandlede hypertonikere var 0,86 (95 % KI 0,67 – 1,11) mens den for atenololbehandlede individer var 1,05 (95 % KI 0,91-1,21). I en fornyet analyse av disse funnene, hvor det ble benyttet en Bayesiansk statistisk metode, var det en 13 % statistisk signifikant lavere hyppighet av hjerteinfarkt hos pasienter som brukte ikke-atenolol ß-blokkere sammenliknet med dem som brukte atenolol (9). Dette indikerer at det er en forskjell mellom atenolol og andre ß-blokkere (10).

Diskusjon

Hvorfor er atenolol forskjellig fra de andre ß-blokkerne? I motsetning til andre ß-blokkere er atenolol vannløselig og går ikke inn i sentralnervesystemet. Hyppigheten av eksperimentelt utløst ventrikkelflimmer hos kaniner ble redusert av metoprolol men ikke av atenolol (13). Årsaken var sannsynligvis knyttet til en lavere efferent vagusaktivitet hos atenololbehandlede kaniner. Videre er det indikasjoner på at atenolol, i motsetning til andre antihypertensiver (ACE-hemmere, kalsiumantagonister, diuretika), har mindre effekt på blodtrykket i aorta, som er bedre korrelert til kardiovaskulære risikofaktorer enn trykket i arteria brachialis (14-16). I tillegg er det vist at langvarig behandling (> 6 måneder) med metoprolol og andre β-blokkare økte perifer vasodilatasjon (17). Dette var ikke tilfellet for atenolol. Den vasodilaterende ß-blokkeren nebivolol reduserte pulstrykket i aorta mer enn det atenolol gjorde (18). ß-blokkade er viktig i behandlingen av kardiovaskulære sykdommer, ikke minst hos hypertonikere med angina pectoris (2, 11). Til tross for manglende dokumentasjon av effekt er atenolol fortsatt forskrevet i utstrakt grad i behandlingen av kardiovaskulære sykdommer (19). Men i Norge har forskrivningen av atenolol sunket merkbart de siste årene, det motsatte er tilfellet for metoprolol (20). I en artikkel publisert i Lancet i 2006 konkluderte forfatterne med følgende: "Indeed, had the original trials involving atenolol used aortic rather than brachial pressure as a surrogate measure of outcome, atenolol might never have been licensed for hypertension" (15).

Konklusjon

Tilgjengelige data indikerer at ikke-atenolol ß-blokkere skal administreres når ß-blokkade er indisert. Atenolol bør ikke, på grunn av mindre/ manglende effekt, være et referansepreparat i fremtidige, randomiserte hypertensjonsstudier.

Tabell 2. Effekt av atenolol versus annen antihypertensiv behandling på kardiovaskulære endepunkter, totalt antall. Omarbeidet errer Carlberg og medarbeidere (8).

	RELATIV RISIKO (95% KONFIDENSINTERVALL)
Død, alle årsaker	1,13 (1,02 - 1,25)
Kardiovaskulær død	1,16 (1,00 - 1,34)
Hjerteinfarkt	1,04 (0,89 - 1,20)
Slag	1,30 (1,12 - 1,59)

Referanser

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hype rtension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
2. Williams B, Poulter NR, Brown MJ et al; the BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British hypertension society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. BMJ 2004; 328: 634-40.
3. Medical Research Council trial of treatment of hyprtension in older adults: principal results. MRC Working Party. BMJ 1992; 304: 405-12.
4. Staessen JA, Wang JG, Birkenhäger WH et al. Treatment with beta-blockers for primary prevention of the cardiovascular complications of hypertension. Europ Heart J 1999; 20: 11-25.
5. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. β blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999; 318: 1730-7.
6. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival)) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. Lancet 1986; ii: 57-66.
7. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
8. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364: 1684-9.
9. Aursnes I, Osnes J-B, Tvete IF et al. Does atenolol differ from other β-adrenergic blockers? BMC Clin Pharmacol 2007; 7: 4.
10. Aursnes I, Osnes J-B. Atenolol versus other beta-adrenergic blockers. JACC 2009; 53: 2101-2.
11. Cockcroft JR. Atenolol is dead: long live beta-blockade. JACC 2009; 53: 2102.
12. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545-53.
13. Åblad B, Bjurö T, Björkman J-A et al. Prevention of ventricular fibrillation requires central ß-adrenoceptor blockade in rabbits. Scand Cardiovasc J 2007: 41: 221-9.
14. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al , The CAFE investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) investigators. Diffetential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) Study. Circulation 2006; 113: 1213-25.
15. Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft JR. Atenolol and cardiovascular risk: an issue close to the heart. Lancet 2006; 367: 627-8.
16. Morgan T, Lauri J, Bertram D et al. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. Am J Hypertens 2004; 17: 118-23.
17. Christensen KL, Mulvany MJ. Vasodilatation, not hypotension, improves resistance vessel design during treatment of essential hypertension: a literature survey..J Hypertens 2001; 19: 1001-6.
18. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. J Hypertens 2008; 26: 351-6.
19. Berenson A. Big drug makers see their sales erode with their image. New York Times. November 14, 2005. http://www.nytimes.com/2005/11/14/business/14pharma.html?ex=1289624400&en=554605ed1929ea&ei=5088&partner=rssyt&emc=rss. Accessed August 8, 2006.
20. Legemiddelforbruket I Norge 2004 – 2010. Legemiddelstatistikk 2011:1. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2011.

SGLT-2 hemmere: et nytt behandlingsprinsipp ved type 2 diabetes som gjør mer enn å senke blodsukkeret?

Inhibisjon av SGLT-2 (sodium glucose cotransporter-2) i nyretubuli induserer sukker i urinen (glucosuri) og reduserer dermed nivået av sirkulerende glukose og HbA1c i størrelsesorden 1,0 prosentpoeng. Gjennom denne mekanismen, med kaloritap gjennom urinen, ses også en vektreduksjon (i størrelsesorden 2-3 kg); hvorav hoveddelen er fett (spesielt visceralt fett), samt en reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk (i størrelsesorden 4-5 mmHg/1-2 mmHg), trolig relatert til en svak diuretisk effekt, vektreduksjon og reduksjon i arteriestivhet.

Odd Erik Johansen, lege, PhD, Global klinisk program-leder, Boehringer Ingelheim, Assosiert post-doc forsker, Avdeling for medisinsk forskning, Bærum Sykehus

Odd Erik Johansen

Virkningsmekanismen for SGLT-2-hemmere er insulin-uavhengig

Proximale tubuli i nyren er sentrale for kroppens glukosehåndtering gjennom "sodium glucose cotransporter-1 og -2" (henholdsvis SGLT-1 og -2) [1]. SGLT-1 er en lav-kapasitets og høy-affinitets transportør, mens SGLT-2 er en høy-kapasitets og lav-affinitets transportør. SGLT-2 står for majoriteten av glukose reabsorbsjonen (~90%). Hemming av SGLT2 reduserer derfor hyperglykemi gjennom å redusere renalt glukose reopptak og økt glukose-utskillelse i urinen, og studier viser at HbA1c reduksjonen som oppnås er ca 1.0 prosentpoeng [2]. Samtidig ser man at forekomsten av hypoglykemi er relativt lav, noe som relateres til at virkningsmekanismen er insulin-uavhengig [2]. Europeiske og Amerikanske legemiddelmyndigheter har nå godkjent tre SGLT-2 hemmere («gliflozinер») for type 2 diabetes; canagliflozin [3], dapagliflozin [4] og empagliflozin [5] (tabell 1).

Kaloritap og vektreduksjon

Glukosurien som oppnås, leder vanligvis til et netto kaloritap på ca 200-300 kcal/dag (80-90 gram glukose), noe som fører til en vektreduksjon i størrelsesorden 2-3 kg [2]. I dedikerte studier som har evaluerte effekter på ulike kroppskomponenter ses at vektreduksjonen som oppnås, primært skyldes tap av fett, i hovedsak visceralt fett [6-8].

Reduksjon i blodtrykk og arterie stivhet

I de fleste fase 3 studier med SGLT-2 hemmere observeres en reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk i størrelsesorden ~3-5/ ~2 mmHg [2] og dedikerte 24-timers blodtrykksstudier har bekreftet dette [9]. En interessant observasjon er at blodtrykket reduseres uten en kompensatorisk økning i hjertefrekvens og at blodtrykksreduksjon ser ut til å være uavhengig av antall- eller type antihypertensiva [10]. Blodtrykksreduksjonen for medikamentklassen relateres til

Tabell 1. Oversikt over godkjente SGLT-2 hemmere

	CANAGLIFLOZIN	DAPAGLIFLOZIN	EMPAGLIFLOZIN
FDA godkjenning	29. Mars 2013	8. Jan 2014	1. Aug 2014
EMA godkjenning	15. Nov 2013	12. Nov 2012	22. Mai 2014
SGLT-2 selektivitet over SGLT-1	1:414	1:1200	>1:2500
Formulering	Tablett, 100 og 300 mg	Tablett, 5 og 10 mg	Tablett, 10 og 25 mg
Halveringstid	~12-15 timer	~17 timer	~10-19 timer
Absorbsjon	Max serum konsentrasjon 2.8-4.0 timer etter dosering	Max serum konsentrasjon 1.5 timer etter dosering	Max serum konsentrasjon 1.5 timer etter dosering

Forkortelser: FDA- Food and Drug Administration; EMA - European Medicines Agency

> SGLT (Sodium glucose co-transporter)-2 hemmere er nye blodsukkersenkende legemidler som kan ha pleiotrope kardiovaskulære effekter utover å senke blodsukkeret

en moderat diuretisk effekt samt vektreduksjon, men data fra en studie ved type 1 diabetes tyder også på at arterie-stivheten kan reduseres [11], og det spekuleres derfor i om SGLT-2 hemmere også har en direkte- eller indirekte effekt på karene (f.eks gjennom å påvirke kollagen, elastin eller advanced glycation end products).

Andre effekter av SGLT-2 hemmere på kardiovaskulær eller annen risiko?

I placebo-kontrollerte fase III studier har man observert en liten effekt på plasma lipider (liten økning i HDL- og LDL-kolesterol, liten reduksjon i triglyserider), samt økt forekomst av nedre urinveisinfeksjoner og soppinfeksjoner (blant kvinner) [2]. Felles for hele klassen er også muligheten for blodvolum-avhengige bivirkninger (f.eks svimmelhet, postural hypotensjon) [2-5]. Det er videre observert at SGLT-2 hemmere reduserer albuminuri og nivået av urinsyre; to faktorer som begge er assosiert med økt kardiovaskulær risiko. Albuminuri-reduksjonen antas være relatert til forbedring av blodsukkerkontroll og blodtrykk samt effekter på tubuloglomerulær feedback med reduksjon i renal hyperfiltrasjon [12] og dermed en partiell korreksjon av et abnormalt høyt glomerulært hydrostatisk trykk, mens reduksjonen av urinsyre er relatert til effekter av SGLT-2 hemming på SLC2A9b, en urat transporter [13].

Langtids-endepunktsstudier med SGLT-2-hemmere er viktige, og første rapporter forventes i 2015

Gitt ofte motstridende resultater mellom forventede (basert på surrogat markører) og aktuelle effekter av glukosesenkende legemidler på kardiovaskulære hendelser, er det viktig å vurdere resultater fra langtids endepunkts-studier. I SGLT-2 klassen forventes de første resultatene i 2015 fra endepunktsstudien «EMPA-REG Outcome™» som er en placebo-kontrollert studie som studerer empagliflozin 10 mg og 25 mg mot placebo og involverer over 7000 pasienter med etablert vaskulær sykdom [14]. Primært endepunkt er tid til første kardiovaskulære død, ikke-fatale hjerteinfarkt eller ikke-fatale slag. Resultater fra endpunktsstudier på de øvrige SGLT-2 hemmerene er forventet i 2018 (CANVAS, CANVAS-R for canagliflozin og DECLARE-TIMI58 for dapagliflozin). Samlet vil alle disse endepunktsstudiene gi ytterligere informasjon om medikamentklassen og enkelt-legemidlene, og vil bistå klinikerne ved valg av blodsukkersenkende behandling for sine pasienter med type 2 diabetes.

Referanser:

1. Kanai Y, Lee WS, You G, et al. The human kidney low affinity Na+/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. J Clin Invest 1994;93:397-404
2. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013;159;262-274
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002677/human_med_001764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002322/human_med_001546.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
5. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002649/human_med_001707.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
6. Cefalu WT, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;382:941-50
7. Bolinder J, Ljunggren Ø, Johansson L et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin.. Diab Obes Metab 2014;16:159-169
8. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Jun 16. pii: S2213-8587(14)70120-2. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2.
9. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. Diabetes Care 2014; in press.
10. Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I, et al. BP Reduction with the Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitor Empagliflozin in Type 2 Diabetes is Similar in Treatment Naïve as in those on One or ≥2 Antihypertensive Agents - Further Insights from a Dedicated 24h ABPM Study. American Heart Association 2014; poster 2343.
11. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol, 2014;13:28
12. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al., Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus, Circulation, 2014;129:587-97.
13. Cheesman C. Solute carrier family 2, member 9 and uric acid homeostasis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2009;18:428-32.
14. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin J, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). Cardiovasc Diabetol, 2014;13:28

KLEXANE®
enoxaparin

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 langtidsprofylakse, dvs. en behandlingstid på ytterligere 3 uker med dosering 40 mg 1 gang daglig. De ferdigfylte sprøytene er egnet til hjemmebehandling hos utskrevne pasienter. ***Profylakse hos pasienter med akutte medisinske tilstander:*** 40 mg s.c. 1 gang daglig i minimum 6 dager og inntil pasienten er oppegående, maks. 14 dager. ***Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert:*** Enoksaparin kan administreres s.c. enten som 1 injeksjon med 1,5 mg/kg daglig eller som 2 injeksjoner med 1 mg/kg daglig. Hos pasienter med kompliserte tromboemboliske tilstander er det anbefalt å gi 2 injeksjoner med 1 mg/kg daglig. Behandling med oralt antikoagulasjonspreparat (vitamin K-antagonist) startes vanligvis samtidig med Klexane. Behandling med enoksaparin skal fortsette inntil terapeutisk antikoagulasjonseffekt er oppnådd (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 CICR <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% glukoseoppløsning. 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% glukoseoppløsning 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 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/m^2) 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 injekssjonsstedet. *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.

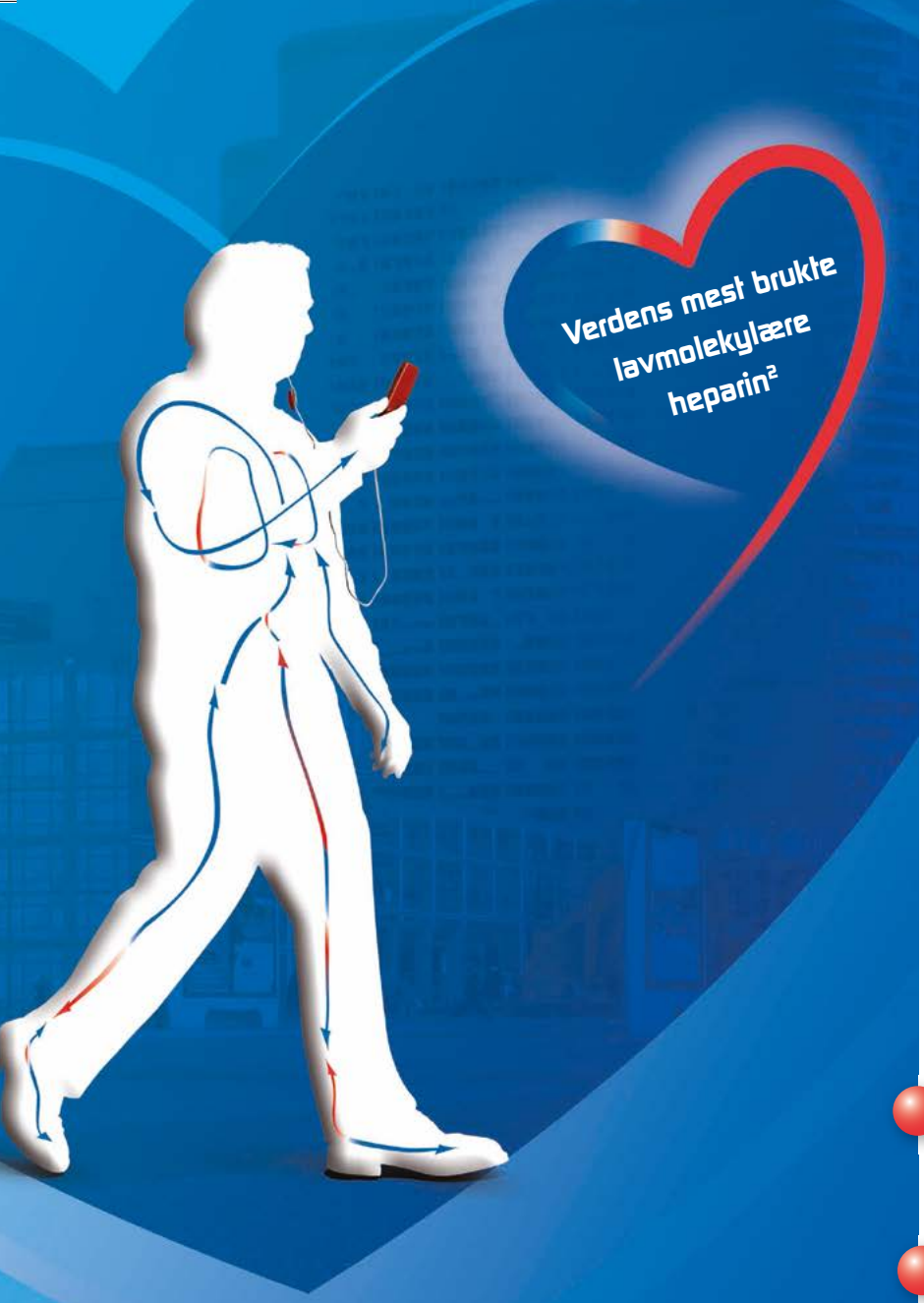
ICD-koder: -20 Tromboseprofylakse ved kirurgi(vilkår 136), -90 Palliativ behandling i livets sluttfase (vilkår 136), D68.8 Andre spesifiserte koagulasjonsforstyrrelser, D68.9 Uspesifisert koagulasjonsforstyrrelse (vilkår 136), I20.0 Ustabil angina, I21 akutt hjerteinfarkt, I22 Påfølgende hjerteinfarkt, 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



KLEXANE®
enoxaparin[1]

EFFEKTIV
TROMBOSEPROFYLAKSE
OG BEHANDLING VED

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

SANOFI

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

Ref: 1. Klexane SPC 20.12.2013. 2. IMS 2013.

NO-ENO-14-02-06

Feber av ukjent årsak – noen erfaringer fra Rikshospitalet

Pasienten med feber av ukjent årsak, er et godt argumentet for nytten av bred indremedisnsk kunnskap og tilnærming. Vår erfaring er at en slik utredning avhenger av tett og nær kontakt med samarbeidende avdelinger innenfor spesielt kirurgi, revmatologi og kreftsykdommer, og at omfattende billeddiagnostikk og biopsitagning ofte er nødvendig for å stille korrekt diagnose. Ved livstruende tilstander må man være beredt til å behandle uten at sikker diagnose er stilt.

Børre Fevang, overlege, førsteamanuensis, seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin, OUS Rikshospitalet

Børre Fevang

Feber av ukjent årsak er vanligvis definert som temperatur over 38,3 °C i mer enn tre uker uten åpenbar årsak. Tilstanden kan være ledsaget av forhøyede inflammasjonsparametre, men behøver ikke være det. Tilsvarende kan pasienten med vedvarende forhøyede inflammasjonsparametre ha feber, men også være uten. For alle praktiske formål vil imidlertid utredning av en pasient med feber og/eller forhøyde inflammasjonsparametre uten åpenbar årsak være sammenfallende.

Feber av ukjent årsak skyldes i hovedsak enten infeksjon, autoimmunitet eller kreftsykdom. Den relative fordelingen varierer med alder og geografi, og grovt sett øker andelen som skyldes autoimmunitet og kreftsykdom med leveår og breddegrad. Det finnes mange tabeller som gir en oversikt over mulige forklaringer på feber av ukjent årsak, men de er ofte like deler opplysende og overveldende. Vi har god erfaring med å innledningsvis å tenke langs de tre aksene som er nevnt over, og så vurdere mer konkrete diagnoser etter hvert.

Den klassiske pasienten med feber av ukjent årsak er tidligere antatt frisk og innlegges fra hjemmet. Et kanskje større klinisk problem er imidlertid uforklarlig feber hos pasienter som er inneliggende på sykehus eller under aggressiv medisinsk behandling, og denne problemstillingen gås igjennom separat. Dette er ingen oversiktsartikkel men en oppsummering av erfaringer gjort ved OUS Rikshospitalet i utredning og dels behandling av pasienter med feber av ukjent årsak. For en systematisk gjennomgang av feber av ukjent årsak vises til oversiktsartikler (1, 2).

Feber uten erkjent annen sykdom

I tabell 1 er det angitt noen diagnoser som en etter vår erfaring bør være spesielt oppmerksomme på, enten fordi de opptrer hyppig eller kan være vanskelig å stille. Det kan være greit å ha dette i mente samtidig som alle muligheter holdes åpne.

Anamnese

Familieanamnese og egen tidligere sykehistorie kan gi viktig informasjon, kanskje spesielt med tanke på en eventuell autoimmun disposisjon. Tilsvarende vil tidligere eller pågående behandling med spesielt immunosuppressiva, disponere for infeksjoner og tilsvarende vil også gjelde ved cellegiftbehandling av kreftsykdom. Samtidig kan reiseanamnese og/eller nærkontakt med familie fra land med annet infeksjonspanorama enn Norge, gi mistanke om tropesykdom eller annen mer uvanlig infeksjon.

Den aktuelle sykehistorien hos pasienter utenfor sykehus vil ofte være preget av diffus sykdomsfølelse og lite spesifikke symptomer, men det er viktig å avklare vekttap, nattesvette, ledd-/muskel smerter, lymfeknutesvulst, utslett og symptomer fra luftveier eller fordøyelsessystemet. Temperaturmål er viktig da pasienten ganske ofte rapporterer en feberfølelse heller enn et sikkert objektivt mål. Febermønster vil i varierende grad kunne gi hint om hva som ligger bak en tilstand, men er sjelden diagnostisk. Svingende feber er ofte knyttet til abscesser eller andre infeksiøse fokus, men sees også ved autoimmun og ondartet sykdom.

Undersøkelser

En god klinisk undersøkelse er viktig, selv om det ofte er sparsomme

Tabell 1. Feber uten erkjent annen sykdom

Infeksjoner
• Abcesser
• Endokarditt
• Mykobakterier
• EBV
• CMV
• HIV
• Systemiske bakterielle infeksjoner
• Tropesykdommer
Malignitet
• Lymfom
• Leukemi
• Myelomatose
• Cancer pancreas
• Gynekologisk cancer
• Tynn/tykktarm
Autoimmunitet
• Vaskulitter
• SLE
• Mb Still
• Bechterew
• Organspesifikke sykdommer

funn, og mange organer må uansett vurderes billed-/prøvemessig for å kunne frikjennes for sykdom. Et viktig punkt her, er hudstatus som må vurderes klinisk, og som kan vise seg å være avgjørende for å stille riktig diagnose.

Aktuelle blodprøver inkluderer, utover screening av organfunksjon, også tester på infeksiøse agens, autoantistoffer, immunstatus og inflammasjonsparametre (Tabell 2). Selv om inflammasjonsparametrene kan gi diagnostisk informasjon, er heller ikke disse spesielt entydige med tanke på etiologi. Forhøyet pro-calcitonin er angitt å være mer spesifikt for bakteriell infeksjon enn forhøyet SR eller CRP, men vår erfaring er at dette i praksis ikke kan legges vekt på. Ferritin er nyttig som inflammasjonsparameter, og høye verdier tyder på kraftig inflammasjon og alvorlig sykdom. Svært høye verdier indikerer at det kan foreligge et hyperinflammatorisk syndrom i form av hemofagocytisk lymfohistocytose (HLH) / makrofag-aktivering-syndrom (MAS), som er en sjelden, men dramatisk komplikasjon til både infeksjon, autoimmunitet og malignitet. Generelt vil inflammasjonsparametrene imidlertid først og fremst bidra til å bekrefte at det foreligger en inflammasjon av ukjent etiologi, og være nyttig for å følge sykdomsutviklingen, og ikke minst, en eventuell effekt av behandling.

Malignitetsmarkører er i varierende grad nyttig for screening på kreftsykdom, men i denne situasjonen vil vi allikevel anbefale å gå bredt ut og inkludere i hvert fall CEA, AFP, CA125 og PSA (menn). I de tilfellene der LD er kraftig forhøyet uten samtidig økning av transaminaser, må underliggende lymfom mistenkes.

Blodkulturer, inkludert mykobakteriedyrkning, er viktige, selv om disse ofte kommer ut negative. Ved etablert eller mistenkt immunsvikt vil også dyrkning på sopp være viktig, men dette er sjelden hos pasienter utenfor sykehus. Gjentatte funn av miljøbakterier eller funn oppfattet som forurensing i blodkultur, må reise spørsmål om iatrogen eller selvpåført smitte (Münchausen-syndrom).

Billedundersøkelser med god kvalitet er helt avgjørende for utredningen av disse pasientene, ikke minst for å lokalisere område egnet for biopsi.

Tabell 2. Aktuelle blodprøver

Serologi HBV, HCV, HIV, Lues, Borrelia, Parvovirus, Brucella, Rickettsia, Coxiella, Toxoplasmose
Virus PCR EBV, CMV, HBV, HCV, parvovirus B19, adenovirus
Malignitetsmarkører PSA, CEA, AFP, chromogranin-A, CA-125
Auto-antistoffer ANA, anti-dsDNA, anti-ENA, ANCA
DIverse TB-IGRA test, tryptase, ACE

Vi tar rutinemessig CT collum/thorax/abdomen/bekken med kontrast med tanke på blant annet lymfeknutesvulst, solide svulster og tegn til vaskulitt. Bukspyttkjertel og bekken representerer spesielle utfordringer, og man bør i hvert fall diskutere med radiolog om man skal gå videre med MR. PET-CT har revolusjonert den billedmessige utredningen av disse pasientene, og dersom man ikke gjør positive funn ved konvensjonelle røntgenundersøkelser, er dette et naturlig neste skritt. PET-CT vil kunne avdekke både infeksiøse, autoimmune og maligne fokus og kan være diagnostisk for storkarsvaskulitter. Dersom pasienten er oppegående, kan undersøkelsen rekvireres lokalt, og gjøres poliklinisk ved sykehus som tilbyr PET-CT.

Svulster i fordøyelseskanalen kan være vanskelig å visualisere billedmessig, og vi gjør rutinemessig øvre og nedre endoskopi i utredningen av disse pasientene. Lymfom eller benmargssykdom vil alltid være en aktuell differensialdiagnose, og benmargsbiopsi med flowcytometri hører da med. Ekkokardiografi er tilsvarende viktig, og ved klinisk mistanke eller selv minimale funn transthorakalt, bør denne suppleres med en transøsofagal undersøkelse. Ved luftveissymptomer har vi lav terskel for å gjennomføre bronkoskopi med bronkoalveolær lavage (BAL) til mikrobiologiske analyser.

Billedundersøkelser eller blodprøver vil kunne gi mer eller mindre begrunnet mistanke om sykdom i et organ, og dersom funnet ikke er diagnostisk, vil det ofte være vesentlig å få tatt en biopsi. Nær kontakt og diskusjon av bilder med radiolog og utførende kirurg er viktig for godt resultat, ikke minst er det viktig å formidle at det må tas godt med representativt materiale. Generelt har vi i denne situasjonen bedre erfaring med skjærebiopsier enn finnålsbiopsier, i hvert fall når det gjelder lymfeknuter som bør tas ut hele. En konkret avtale med patologisk og evt mikrobiologisk laboratorium om hvordan materialet behandles og forsendes, er svært nyttig, og så får man vurdere om man tør å overlate materialet til portøren eller heller gå med det selv (!).

Samarbeid og organisering av arbeidet

Innspill fra andre relevante spesialister er viktig, og vi har spesielt hatt god nytte av vurdering hos revmatolog. I tillegg vil det være en fordel å dra både mikrobiolog, radiolog og patolog inn i den kliniske diskusjonen. Det kan gi verdifulle innspill og bedre og raskere svar på undersøkelser. Uansett nytten av samarbeid med andre avdelinger og spesialiteter, er det viktig at en avdeling tar ansvaret for å koordinere hele utredningen; en henvisning må ikke bli en fraskriving.

Tabell 3. Feber i sykehus - årsaker

Infeksjoner
Bakterier
Resistente Gram negative
Hvite stafylokokker
Enterokokker
Virus
Reaktivering av CMV
Sopp
Candida spp
Aspergillus
Mucormycosis
Resistente fokus
Kateter/graft
Abcesser
Ikke-infeksiøse årsaker
Hyperinflammatoriske syndrom
Inflammatorisk fokus ("Non-resolving inflammation")
Autoimmun sykdom
Medikamentfeber

Feber på sykehus eller under behandling

Feber av ukjent årsak på sykehus opptrer enten som uforklarlig feber i forløpet av annen sykdom eller som vedvarende feber tross adekvat behandling av erkjent sykdom. Etiologien er naturlig nok ganske annerledes enn for pasienter utenfor sykehus, og tabell 3 viser noen aktuelle tilstander. Infeksjon er naturlig nok en hyppig årsak, men kanskje sjeldnere enn det vi tror.

De ikke-infeksiøse årsakene til feber omfatter både autoimmune og autoinflammatoriske prosesser, knyttet til autoreaktive prosesser i henholdsvis det ervervede og naturlige immunsystemet. Hyperinflammatorisk syndrom kan defineres som en kraftig generalisert immunaktivering og inkluderer både immunrekonsitusjonssyndrom (IRIS) og HLH/MAS. IRIS er mest kjent fra behandling av HIV-smittede, som ved stigende CD4-tall og bedret immunrespons får en kraftig og uønsket immunrespons mot en ulmende infeksiøs eller malign tilstand. Den type immunrespons kan imidlertid også oppstå ved seponering av immunosuppressiva. HLH/MAS opptrer som komplikasjon til annen infeksiøs, malign eller autoimmun sykdom og er godt beskrevet andre steder (3,4). Klinisk må tilstanden mistenkes ved svær inflammasjon og benmargssvikt. Tilstanden er definert gjennom visse diagnostiske kriterier, men det er klart at den kan opptre i større eller mindre grad.

Vedvarende ikke-infeksiøs inflammasjon knyttet til et spesielt fokus, eller organ, kan også være årsak til høy og langvarig feber oppstått hos pasienter på sykehus. Vi ser det ofte som en post-infeksiøs

tilstand, kanskje aller hyppigst hos pasienter med gjennomgått influensapneumoni, men her er det helt sikkert store mørketall knyttet til f. eks. bukinfeksjoner. Mistanken bør understøttes av positiv billeddiagnostikk med PET-scan som den mest entydige modaliteten. Tilstanden oppfattes heller som en autoinflammatorisk enn en autoimmun prosess, og pasienten vil typisk ofte ha svært god respons på antiinflammatorisk behandling.

Medikamentfeber er en eksklusjonsdiagnose som kanskje opptrer hyppigere enn det vi tror og lett blir glemt.

Utredningen vil i praksis dreie seg om å forsøke å utelukke infeksjon og seponere medikamenter som kan tenkes å gi medikamentfeber, før en vurderer autoimmune eller autoinflammatoriske årsaker. I tabell 4 er det angitt noen aktuelle tiltak, og både adekvat billeddiagnostikk (røntgen thorax er sjelden godt nok), og skifte av invasivt utstyr, er spesielt viktig.

Tabell 4. Feber i sykehus - utredning
Blodkulturer
Billeddiagnostikk CT thx/abd/collum/bekken med kontrast (iv) MR cerebri PET scan Ekkokardiografi
Kateter og annet inneliggende utstyr skiftes og dyrkes
Bronkoskopi med lavage (BAL)
Biopsier til patolog og mikrobiolog
Virus PCR
Benmargsundersøkelse

Behandling uten sikker diagnose

Ikke sjelden vil man tross grundig og omfattende utredning stå uten noen sikker forklaring på pasientens feber. Hvis pasientens tilstand tillater, kan det da være riktig å observere pasienten over tid, men det er viktig at denne tiden brukes aktivt; prøver og undersøkelser må vurderes gjentatt.

Dersom pasienten oppfattes som livstruende eller kritisk syk, må man imidlertid vurdere å behandle uten sikker diagnose. Et viktig poeng fra vår side vil være at det ikke er galt å forsøke behandling, men om den ikke virker, må den seponeres og man må revurdere situasjonen.

Rent praktisk vil en ikke-erkjent infeksjon, vanligvis være det som potensielt, er mest truende for pasienten, og et forsøk med bred antibakteriell behandling være et naturlig første skritt. Hvor bredt man skal dekke (aerob, anaerob, intracellulært) blir et vurderingsspørsmål, men det er i hvert fall et poeng at man med rimelig trygghet kan utelukke infeksjon som årsak etter et evt. behandlingsforsøk. For pasienter inneliggende på sykehus vil typisk resistente gram negative stavbakterier, hvite stafylokokker og sopp være aktuelle agens, og behandlingen bør dekke dette.

Dersom pasienten er kritisk syk, og infeksjon for alle praktiske formål er utelukket, må antiinflammatorisk behandling vurderes. Metylprednisolon (f eks 1-2 g gitt over 2-3 dager) er et aktuelt middel med bred immunosuppressiv effekt som omfatter både autoimmune og autoinflammatoriske prosesser. Hemming av IL-1 med anakinra (interleukin-1-reseptorblokker) rettes mer spesifikt mot autoinflammasjon, og vi har hatt god nytte av dette i behandlingen av sterile inflammatoriske fokus, men også ved HLH/MAS-lignende tilstander. Denne type behandling kan være livreddende for pasienten men det er svært viktig at effekten vurderes kritisk og at behandlingen seponeres om effekten uteblir.

Oppsummering

Feber av ukjent årsak har i utgangspunktet enten en infeksiøs, autoimmun eller malign etiologi. Tilstanden er en medisinsk og organisatorisk utfordring som krever bred indremedisinsk tilnærming og en vilje til helhetlig innsats og ansvar utover det vanlige. Involvering av samarbeidende spesialiteter er ofte en nøkkel til rask og god utredning. Ved livstruende tilstander må en være beredt til å behandle uten sikker diagnose. Behandling rettet mot et mulig infeksiøst agens er da et naturlig første skritt, men effekten må kritisk vurderes og behandlingen eventuelt seponeres ved manglende bedring.

Artikkelen er en omarbeidet versjon av foredrag holdt på Indremedisinsk høstmøte oktober 2013. Dette er ingen oversiktsartikkel men en oppsummering av de erfaringer vi har gjort i utredning og til dels behandling av denne problemstillingen. For mer systematisk gjennomgang vises det til oversiktsartikler (1,2).

Jeg takker Pål Aukrust og Ingvild Nordøy for verdifulle innspill og kommentarer.

Referanser

1: Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Intern Med. 2003 Mar 10;163(5):545-51.

2: Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. Am J Med Sci. 2012 Oct;344(4):307-16.

3: Janka GE, Lehmberg K. Hemophagocytic syndromes--an update. Blood Rev. 2014 Jul;28(4):135-42.

4: Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2011 Oct 13;118(15):4041-52.

▼ C T

Eliquis «Bristol-Myers Squibb, Pfizer» **Antitrombotisk middel.** **ATC-nr.: B01A F02**

TABLETTER, ***filmdrasjerte 2,5 mg og 5 mg***: Hver tablett inneh.: Apixaban 2,5 mg, resp. 5 mg, laktose 51,43 mg, resp. 102,86 mg. Fargestoff: 2,5 mg: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). 5 mg: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner**: Tabletter 2,5 mg og 5 mg: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder ≥75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse ≥II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt) hos voksne (se forsiktighetsregler for hemodynamisk ustable LE-pasienter). Tabletter 2,5 mg: Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. **Dosering**: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF): Normaldosering: 5 mg 2 ganger daglig. Behandlingen bør fortsettes over en lang periode. ***Behandling av DVT og LE***: Normaldosering: 10 mg tatt oralt 2 ganger daglig i de første 7 dagene, etterfulgt av 5 mg tatt oralt 2 ganger daglig. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør være basert på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig gjennomgått kirurgi, traumer, immobilisering). Forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt): Normaldosering: 2,5 mg 2 ganger daglig. Når forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert, bør dosen på 2,5 mg 2 ganger daglig initieres etter fullført 6 måneders behandling med Eliquis 5 mg 2 ganger daglig eller med en annen antikoagulant (se SPC for mer informasjon). Samlet behandlingsvarighet bør tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordel med behandling mot risiko for blødning. Forebygging av VTE hos voksne ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi: Normaldosering: 2,5 mg 2 ganger daglig. 1. dose 12-24 timer etter kirurgisk inngrep. Tidspunkt må bestemmes ut fra vurdering av potensiell fordel av tidlig antikoagulasjon som VTE-profylakse og risiko for post-kirurgisk blødning. Etter elektiv hofteprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 32-38 dager. Etter kneprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 10-14 dager. Overgang fra/til andre preparater: Endring fra parenterale antikoagulantia til Eliquis (og omvendt) kan gjøres ved neste planlagte dose; disse legemidlene bør ikke administreres samtidig. Ved endring av behandling fra vitamin K-antagonist (VKA) til Eliquis skal warfarin eller annen VKA-be-handling seponeres og Eliquis igangsettes når internasjonal normalisert ratio (INR) er <2,0. Ved endring fra Eliquis til VKA-behandling fortsettes administrering av Eliquis i minst 2 dager etter start av VKA-behandling. Etter 2 dagers samtidig administrering tas en INR-prøve før neste planlagte dose av Eliquis. Samtidig administrering fortsettes inntil INR er ≥2,0. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon («Child Pugh» A eller B). Ingen dosejustering nødvendig. Brukes med forsiktighet ved forhøyede leverenzymer eller forhøyet totalbilirubin. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering nødvendig ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ClCR15-29 ml/minutt) gjelder følgende anbefalinger: Ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF): Laveste dose, 2,5 mg 2 ganger daglig. For behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt) eller ved forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp): Apixaban brukes med forsiktighet. Pasienter med serumkreatinin ≥133 µmol/liter forbundet med alder ≥80 år eller kroppsvekt ≤60 kg bør også bruke laveste dose av apixaban, 2,5 mg 2 ganger daglig. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med ClCR <15 ml/minutt, eller hos pasienter på dialyse, og apixaban er derfor ikke anbefalt. Barn og ungdom <18 år: Ingen data tilgjengelig. Eldre: NVAF: Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier). VTEt og VTE: Ingen dosejustering nødvendig. Konvertering (NVAF): Pasienter kan fortsette behandling med apixaban i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. Dosereduksjon ved spesielle kriterier: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med NVAF: Til pasienter med minst to av følgende karakteristika; alder ≥80 år, kroppsvekt ≤60 kg, eller serumkreatinin ≥133 µmol/liter, anbefales 2,5 mg 2 ganger daglig. Administrering: Kan tas med eller uten mat. **Kontraindikasjoner**: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Aktiv, klinisk signifikant blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Lesjoner eller tilstand som vurderes som signifikant risikofaktor for alvorlige blødninger. Dette kan inkludere gjeldende eller nylig gastrointestinal blødning, tilstedeværelse av ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig hjerne-, spinal- eller øyekirurgi, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller store intracerebrale vaskulære misdannelser. Samtidig behandling med noen andre antikoagulantia f.eks. ufraksjonert heparin (UHF), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, dabigatran etc.) unntatt under spesifikke forhold rundt bytte av antikoagulantbehandling, eller når UHF er gitt ved doser som gjør det nødvendig å opprettholde et åpent sentralvenøst eller arterielt kateter. **Forsiktighetsregler**: Blødningsrisiko: Pasienter overvåkes nøye for tegn til blødning. Brukes med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødninger. Behandling må avbrytes ved alvorlige blødninger. Kombinasjon med acetylsalisylsyre må anvendes med forsiktighet pga. potensielt høyere blødningsrisiko. Selv om behandling med apixaban ikke krever rutinemessig monitorering av eksponering, kan en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-analyse være nyttig ved spesielle tilfeller hvor informasjon om apixabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. overdose og akuttkirurgi. Mekaniske hjerteklaffer: Bruk av Eliquis er ikke anbefalt. Kirurgi og invasive prosedyrer: Apixaban bør seponeres minst 48 timer før elektiv kirurgi eller elektive prosedyrer ved moderat eller høy risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor sannsynligheten for klinisk signifikant blødning ikke kan ekskluderes eller hvor risikoen for blødning er uakseptabel. Apixaban bør seponeres minst 24 timer før elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer ved lav risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor enhver blødning som oppstår er forventet å være minimal, på et ukritisk område og som kan enkelt håndteres. Dersom kirurgi eller invasive prosedyrer ikke kan utsettes, bør forsiktighet utvises mht. økt blødningsrisiko. Denne blødningsrisikoen bør veies opp mot behovet for operasjonen. Apixaban bør igangsettes på nytt så fort som mulig etter invasive prosedyrer eller kirurgisk operasjon forutsatt at den kliniske situasjonen tillater det og tilstrekkelig homeostase er etablert. Midlertidig seponering: Seponering av apixaban pga. aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer øker risikoen for trombose. Avbrytelse av behandling bør unngås, og dersom apixaban må seponeres midlertidig for noen grunn, bør behandlingen gjenopptas så raskt som mulig. Spinal/epiduralanestesi eller punksjon: Når nevroaksial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunksjon utføres, er pasienter som behandles med antitrombotiske midler for forebygging av tromboemboliske komplikasjoner i faresonen for å utvikle epiduralt- eller spinalt hematom, som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av innlagt epiduralkateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Innlagt epidural eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av apixaban. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienter må jevnlig overvåkes for tegn og symptomer på nevrologisk svekkelse (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, dysfunksjon i tarm eller blære). Dersom nevrologiske utfall blir registrert, er umiddelbar diagnose og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen vurdere mulig nytte mot risiko hos antikoagulerte pasienter eller hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av apixaban samtidig med innlagt epidural eller intratekalkateter. I tilfeller hvor det er et slikt behov, og basert på generelle PK-data, skal det være et tidsintervall på 20-30 timer (dvs. 2 × halveringstiden) mellom siste dose av apixaban og fjerning av kateter, og minst én dose bør utelates før fjerning av kateter. Neste dose med apixaban kan gis minst 5 timer etter at kateteret er fjernet. Erfaring med nevroaksial blokade er begrenset, og ekstra forsiktighet anbefales ved bruk ved nevroaksial blokade. Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi: Ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller pulmonal embolektomi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått under disse kliniske forholdene. Pasienter med aktiv kreft: Effekt og sikkerhet ved behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt) ved aktiv kreft er ikke fastslått. Nedsatt nyrefunksjon: Se Dosering. Eldre: Økende alder kan øke blødningsrisikoen. Forsiktighet utvises ved sam-tidig administrering av acetylsalisylsyre hos eldre, pga. potensielt høyere blødningsrisiko. Kroppsvekt: Lav kroppsvekt (<60 kg) kan øke blødningsrisikoen. Nedsatt leverfunksjon: Apixaban er ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Bør brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon («Child Pugh» A eller B). Pasienter med forhøyede leverenzymer ALAT/ASAT >2 × ULN eller total bilirubin ≥1,5 × ULN var ekskludert i kliniske studier. Brukes med forsiktighet i denne populasjonen. Før behandlingsstart bør det utføres en leverfunksjonstest. Hoftebruddskirurgi: Ingen data foreligger, og bruk er ikke anbefalt. Laboratorieparametre: Små og varierende forandringer i koagulasjonstester ved forventet terapeutisk dose. Hjelpestoffer: Inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for lapp-

Eliquis® (apixaban) NY INDIKASJON

– godkjent til **behandling** og **forebygging** av residiverende VTE

FOREBYGGING
av residiverende
DYP VENE-TROMBOSE (DVT) og LUNGE-EMBOLI (LE)

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av residiverende DVT og LE hos voksne.[1]

For fullstendig informasjon og preparatomtale, se **www.legemiddelverket.no**.

Referanse:
1. Eliquis Preparatomtale, August 2014.

laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner**: Hemmere av CYP 3A4 og P-gp: Samtidig behandling med preparater som er sterke hemmere av både CYP 3A4 og P-gp, som azolantimykotika (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) og hiv-proteasehemmer (f.eks. ritonavir) anbefales ikke, da det kan føre til en fordobling i AUC og 1,6 ganger økning i Cmax for apixaban. Aktive substanser som ikke anses som sterke hemmere (f.eks diltiazem, naproksen, amiodaron, verapamil, kinidin) av CYP 3A4 og P-gp forventes å øke plasmakonsentrasjonen av apixaban i mindre grad. Ingen dosejustering er nødvendig ved administrering samtidig med mindre potente hemmere av CYP 3A4 og/eller P-gp. Induktorer av CYP 3A4 og P-gp: Samtidig administrering med sterke CYP 3A4- og P-gp-induktorer (rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av apixaban. Hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP 3A4 og P-gp, bør apixaban brukes med forsiktighet for forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, for forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF, og for forebygging av tilbakevendende DVT og LE. Apixaban er ikke anbefalt for behandling av DVT og LE hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP 3A4 og P-gp, da effekten kan bli påvirket. Antikoagulantia, plateaggregasjonshemmere og NSAIDs: Pga. økt blødningsrisiko er samtidig bruk med an-dre antikoagulantia kontraindisert. Samtidig bruk av platehemmere øker risikoen for blødning. Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling med ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkl. acetylsalisylsyre. Etter operasjoner er andre midler som hemmer blodplateaggregering eller andre antitrombotiske midler ikke anbefalt ved samtidig bruk av apixaban. Hos pasienter med atrieflimmer og tilstander som krever mono- eller dobbelterapi med platehemmer, bør en nøye vurdering av potensiell fordel mot potensiell risiko utføres før denne behandlingen kombineres med apixaban. Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apixaban. Legemidler forbundet med alvorlige blødninger som ikke er anbefalt samtidig med apixaban, er f.eks. trombolytiske agens, GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tienopyridin, dipyridamol, dekstran, sulfinpyrazon, vitamin K-antagonister og andre orale antikoagulantia. Aktivt kull: Administrering av aktivt kull reduserer apixabaneksponering. **Graviditet, amming og fertilitet**: Graviditet: Ingen data på bruk hos gravide. Anbefales ikke under graviditet. Amming: Utskilles i melk hos dyr. Det er ukjent om apixaban eller metabolitter utskilles i human morsmelk. Risiko for nyfødte og spedbarn kan ikke utelukkes. En beslutning må tas om ammingen skal opphøre eller behandlingen med apixaban skal avsluttes. Fertilitet: Studier på dyr viste ingen effekt på fertilitet. **Bivirkninger**: Forebygging av VTE hos voksne som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp): Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Kvalme. Hjerte/kar: Blødning, hematom. Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Gastrointestinale blødning, hematochezi. Hjerte/kar: Hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Lever/galle: Økte transaminaser, økt ASAT, økt γ-GT, unormal leverfunksjonstest, økt alkalin fosfatase i blod, økt bilirubin i blod. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Blødninger etter operasjon (inkl. hematom etter operasjon, sårblødning, hematom på punksjonssted og blødning på inn-stikksted for kateter), sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkl. hematom på snittstedet), operasjonsblødninger. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Rektalblødning, tannkjøttblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, allergisk ødem og anafylaksi. Luftveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Øye: Blødning i øyet. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med NVAF: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, rektalblødning, tannkjøttblødning. Hjerte/kar: Blødninger, hematom. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øye: Blødning i øyet (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Hemoroideblødninger, blødning i munn, hematochezi. Hjerte/kar: Intraabdominal blødning. Hud: Hudutslett. Immunsystemet: Hypersensitivitet, allergisk ødem, anafylaksi. Kjønnsorganer/bryst: Unormal vagi-nalblødning, urogenitalblødning. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Hjerneblødning. Undersøkelser: Okkult blod. Øvrige: Blødning på administreringsstedet, traumatisk blødning, postoperativ blødning, blødning på snittstedet. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Retroperitoneal blødning. Luftveier: Blødning i luftveiene. Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt): Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, rektalblødning, tannkjøttblødning. Hjerte/kar: Blødninger, hematom. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Hematochezi. Kjønnsorganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning. Luftveier: Hemoptyse. Undersøkelser: Okkult blod. Øye: Blødning i øyet (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Traumatisk blødning, postoperativ blødning, blødning på snittstedet. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Luftveier: Blødning i luftveiene. Nevrologiske: Hjerneblødning. **Overdosering/Forgiftning**: Intet antidot. Overdose kan føre til økt blødningsrisiko. Ved blødningskomplikasjoner må behandling avsluttes og årsaken utredes. Passende behandling, f.eks. kirurgisk hemostase eller transfusjon av friskt, frossent plasma bør vurderes. Hvis livstruende blødning ikke kan kontrolleres ved disse metodene, kan administrering av rekombinant faktor VIIa vurderes. Ved alvorlige blødninger bør det vurderes å konsultere en koagulasjonsspesialist, avhengig av lokal tilgjengelighet. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A F02 side d. **Pakninger og priser**: 2,5 mg: 10 stk.[1] (blister) kr 147,90. 20 stk.[1] (blister) kr 264,60. 60 stk.[1] (endose) kr 697,70. 168 stk.[1] (blister) kr 1879,20. 5 mg: 14 stk.[2] (blister) kr 207,50. 56 stk.[2] (blister) kr 653,90. 100 stk.[2] (endose) kr 1135,30. 168 stk.[2] (blister) kr 1879,20. Det er kun 168 stk. blisterpakning som har sol/måne-symbol på brettene, 100 stk. blisterpakning er en institusjonspakning. **Refusjon**: [1] B01A F02_1 Apiksaban - 2,5 mg. *Refusjonsberettiget bruk*: Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått hofte- eller kneprotesekirurgi. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder f.o.m. 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (f.o.m. NYHA klasse II).

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr	ICD		Vilkår nr
-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136	-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136
K78	Atrieflimmer/flutter	-	I48	Atrieflimmer og atrieflutter	-

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

[2] B01A F02_2 Apiksaban - 5 mg. *Refusjonsberettiget bruk*: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder f.o.m. 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (f.o.m. NYHA klasse II).

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr	ICD		Vilkår nr
K78	Atrieflimmer/flutter	-	I48	Atrieflimmer og atrieflutter	-

Vilkår: Ingen spesifisert.

Sist endret: 21.08.2014

Bristol-Myers Squibb Pfizer

Eliquis® apixaban

Feber og endokrinologi

Deler av Indremedisinsk høstmøte 2013 var lagt opp som et symposium rundt temaet «feber av ukjent årsak», som defineres som feber i tre uker uten påvist årsak tross adekvat utredning. I denne artikkelen presenteres to kasustikker fra Høstmøtet 2013, som ikke passer med definisjonen av feber av ukjent årsak, men som peker på viktige endokrinologiske problemstillinger som alle indremedisinere bør kjenne til.

Anders P Jørgensen, overlege PhD, seksjon for spesiell endokrinologi, avdeling for endokrinologi, forebyggende medisin og sykelig overvekt, OUS Rikshospitalet.

Anders Jørgensen

Kasus 1

En 44 år gammel kvinne ble henvist til medisinsk mottagelse etter 2 uker med feber og halssmerter. Det var forsøkt behandling med antibiotika uten effekt. Hun var sliten og hadde vondt ved svelging. Ved klinisk undersøkelse hadde hun temperatur 38.1, puls 94 og moderat stort struma. Orienterende blodprøver viste SR 78, fT4 32 pmol/l, TSH <0.01 mU/l.

Kvinnen hadde feber, hyperthyreose og høy SR. Vanligste årsak til hyperthyreose er Graves sykdom. Graves sykdom er forårsaket av en autoimmun betennelse i skjoldbruskkjertelen og karakterisert blant annet ved TSH-reseptor stimulerende antistoff (TRAS). TRAS bestemmes i en blodprøve, og dersom negativ TRAS verdi, går en videre i utredningen og gjør scintigrafi av thyreoidea. Scintigrafien vil ved Graves sykdom gi et bilde av diffust forøket opptak i kjertelen, ved knutestruma et flekkvis økt opptak i kjertelen og ved toksisk adenom er opptaket fokalt økt. Ved destruktiv thyreoiditt eller overdosering med thyroxin vil det være manglende opptak. Dersom pasientene har fått iod-holdig røntgenkontrastmiddel inntil et par måneder før scintigrafien, vil dette vanligvis også føre til manglende opptak ved scintigrafi og undersøkelsen er derfor relativt verdiløs.

Kvinnen hadde negativ verdi for TRAS. På grunn av det kliniske bildet var det allerede bestilt en scintigrafi av thyreoidea. Undersøkelsen ble utført påfølgende dag og viste manglende opptak i kjertelen. Kvinnen ble diagnostisert med subakutt thyreoiditt og behandlet med et NSAID preparat mot smertene. Seks måneder senere var hun euthyreot, men fortsatt noe plaget med ubehag på halsen.

Subakutt thyreoiditt er en destruktiv betennelse i skjoldbruskkjertelen, som sannsynligvis er forutgått av en virusinfeksjon. Det utløsende virus blir sjelden eller aldri påvist. Det kliniske bildet gir mistanke om diagnosen, men det er typisk at diagnosen først stilles etter et par uker. Figuren gir et bilde hvordan TSH, thyreoideahormonene og det scintigrafiske bildet endrer seg gjennom forløpet. Etter en initial fase med hyperthyreose blir pasientene brått hypothyreote før de fleste etter ca. 6 måneder vil være euthyreote. Faktaboks 1 sier noe om forekomst og behandling. Bakteriell thyreoiditt kan være en differensialdiagnose med alvorlig prognose. Det er en svært sjelden tilstand i dag.

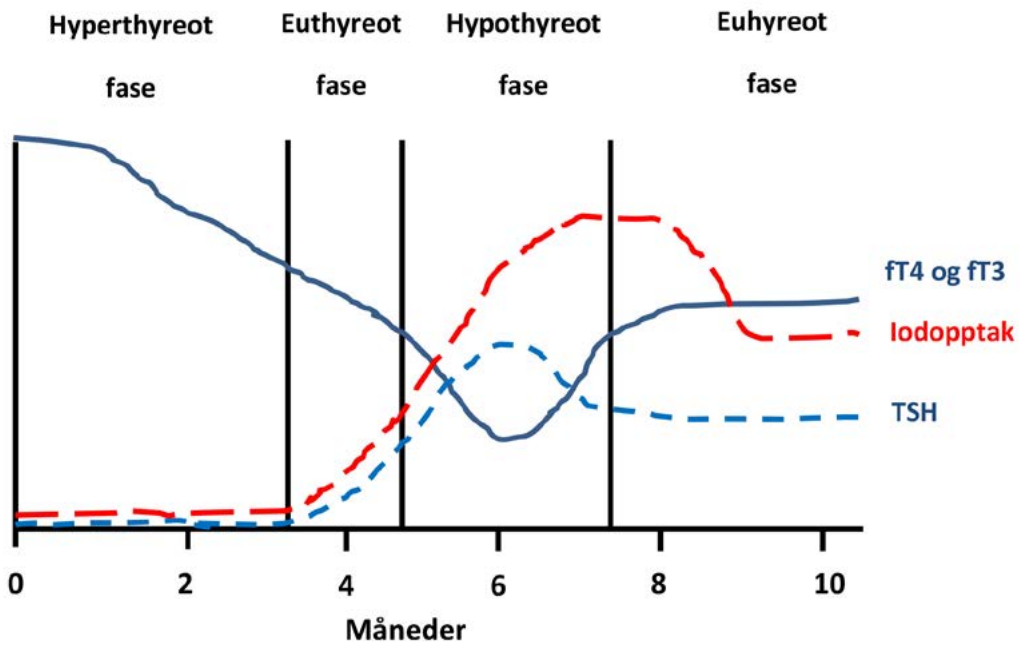
Subakutt thyreoiditt (1)

- Insidens: 4.9/100 000 pr år
- 3-5 kvinner pr mann
- 96 % har halssmerter
- NSAID preparater som symptomatisk behandling
- Behandling med thyroxin i hypothyreot fase kan forsøkes
- 15 % blir varig hypotyreote
- Kortikosteroider gir litt mindre hypotyreose på sikt, men har bivirkninger

Kasus 2

En 55 år gammel mann ble innlagt med brystsmerter, hypotensjon, moderat hyponatremi, feber og stigende CRP. Symptomet brystsmerter styrte utredningen mot diagnoser som hjerteinfarkt, lungeemboli, aortadisseksjon og pneumoni. Ressurskrevende undersøkelser ble utført, mens enkle anamnestiske opplysninger, kliniske funn og elementær laboratoriediagnostikk (påvist hyponatremi) ble oversett. Diagnosen hypofysesvikt med redusert stresshåndtering (Addison-krise) ble først stilt etter 5 dager i sykehus. Kasuistikken er tidligere publisert og kommentert i Tidsskriftet for den Norske legeforening (2,3).

Hyponatremi er den vanligste elektrolyttforstyrrelsen i klinisk praksis. Hyponatremi kan representere alt fra banale til svært alvorlige tilstander, og uttalt hyponatremi er et dårlig prognostisk tegn. Det er ikke klart om hyponatremien i seg selv, eller de underliggende tilstandene, er årsak til økt morbiditet og mortalitet, Klinisk er det viktig å skille mellom akutt symptomgivende hyponatremi, hvor behandling må gis raskt og de mer kroniske tilstandene. Den prognostiske «nytten» av å normalisere natrium ved kronisk moderat hyponatremi er usikker. Alvorlig hyponatremi er karakterisert av symptomer på hjerneødem og økt intrakranielt trykk. Hjernecellene kan redusere ødemet i løpet av 24 til 48 timer ved å minske den intracellulære osmotiske gradienten, og dette er bakgrunn for skillet mellom akutt (< 48 t) og kronisk (> 48t) hyponatremi (4). I år ble nye kliniske retningslinjer for hyponatremi publisert som resultat av et samarbeidsprosjekt mellom The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), The European Society of Endocrinology (ESE) og The European Renal



Forløpet av subakutt thyreoiditt (fritt etter illustrasjon fra Uptodate).

Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA–EDTA) (4). Retningslinjen er fremkommet ved bruk av GRADE metodikk og det ligger mye arbeid bak dette. Selv om enkelte av anbefalingene er angitt som sterke, er de likevel gradert med svært lav eller lav evidens.

Syndrom med upassende høy sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH, i retningslinjen kalt syndrom med upassende antidiurese - SIAD) er en utelukkelsesdiagnose, se Faktaboks 2 for kriteriene. Noen av arbeidsgruppens (4) anbefalinger er:

- Måling av ADH i blodprøve som ledd i utredningen anbefales ikke.
- Kronisk hyponatremi skal ikke heves med det ene mål for øye å normalisere natrium.
- Basert på foreliggende studier ansees nytten av vaptan-behandling ikke større enn den potensielle risikoen for osmotisk demyeliniseringssyndrom og leverskade.

Arbeidsgruppen anbefaler imidlertid sterkt å ta funnet av hyponatremi på alvor. Retningslinjen inneholder nyttige flytdiagram for utredning og behandling av hyponatremi.

Pasientene har gitt samtykke til at deres data kan publiseres.

Referanser

1. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(5):2100-2105.
2. Gibbs C, Ragnum HB, Svindland O. [A man in his 50's with hypotension and hyponatremia]. Tidsskr Nor Laegeforen 2011; 131(20):2009-2011.
3. Jorgensen AP. [The simplest can be the best]. Tidsskr Nor Laegeforen 2011; 131(20):2012.
4. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol 2014; 170(3):G1-47.

Diagnostiske kriterier for syndrom av upassende høy antidiurese (SIAD) (4)

Sentrale kriterier

- Effektiv serumosmolalitet < 275 mOsmol/kg
- Urinosmolalitet >100mOsmol/kg
- Klinisk euvolemi
- U-Na konsentrasjon > 30 mmol/l ved normalt vann og salt inntak
- Fravær av funksjonssvikt i binyre, thyreoidea, hypofyse eller nyre
- Ikke nylig bruk av diuretika

Tilleggskriterier

- S-urinsyre < 0,24 mmol/l
- S-urea < 3,6 mmol/l
- Ikke korreksjon av hyponatremi etter infusjon av 0,9 % saltvann
- Fraksjonert ekskresjon av Na > 0,5 %, urea > 55 % og urinsyre > 12 %
- Korreksjon av Natrium ved væske restriksjon

Feber av ukjent årsak; sett fra gastromedisinsk ståsted

Pasienter med uavklarte febertilstander (lat. «febris causae ignotae») er en vanlig pasientgruppe («common problem») (1) på en indremedisinsk sykehusavdeling. En standardisert fremgangsmåte er viktig, er ofte tidsbesparende, forhindrer unødvendige undersøkelser og sikrer riktig behandling.

Dr. Mathis A. Heibert, overlege, Medisinsk avdeling, Sykehuset Namsos.

Mathis A. Heibert

Introduksjon

Uavklarte febertilstander ses ofte på lokalsykehus der pasientene kommer uselektert. En stor andel eldre pasienter har ofte få symptomer, og økt immunsuppressiv behandling gir nye sykdomsbilder. For god pasientoppfølging trengs hensiktsmessige rutiner for diagnostikk og behandling. Målet med artikkelen er å skape en oversikt over mulige årsaker til feber av ukjent årsak (FUO); sett fra gastromedisinsk synsvinkel og komme med praktiske tips til behandling.

Feber av ukjent årsak (Fever of unknown origin, heretter omtalt som FUO) ble definert i 1961 av Petersdorf og Beeson (2) med følgende kriterier:

Tabell 1: Definisjon av FUO
1. Temperatur >38,3 °C målt ved flere anledninger;
2. Over 3 uker symptomvarighet;
3. >1 uke sykehusinnleggelse uten sikker diagnose.

FUO - fremdeles en utfordring

Insidensen og prevalensen av FUO er ikke nøyaktig kjent og varierer trolig. Man skulle gå ut fra at antallet udiagnostiserte pasienter avtar med bedre diagnostiske muligheter; pasientandelen med FUO falt fra 1930-årene til 1950-årene, men har siden økt stadig. En studie utført på 153 innlagte pasienter fra 80-tallet angir at andelen med FUO utgjorde 3% (3) . Andelen pasienter der man ikke fant en årsak til diagnosen, var på 20 - 30% etter avsluttet diagnostikk.

Kjente årsaker er infeksjoner, neoplasier og bindevevssykdommer, med nærmest like prosentandeler, men med stor variasjon i forskjellige studier (3). Mulige årsaker kan være forskjeller i pasientpopulasjoner med tanke på alder, kroniske sykdommer og kvaliteten på medisinsk utredning.

Feber oppleves som ubehagelig og et alvorlig tegn av mange pasienter (personlig erfaring). En studie viste at kun 3 av 80 FUO-pasienter som ble utskrevet uten diagnose, døde under follow-up, og disse var ikke relatert til den febrile tilstanden (4).

Immunmodulerende behandling – nye utfordringer

En må være klar over at de hyppigste årsaker til FUO varierer betydelig mellom barn og voksne. Mens barn oftere har infeksjonstilstander som årsak, øker andelen av neoplasier og systemsykdommer i forhold til infeksjoner hos voksne, spesielt når febertilstanden varer lengre enn 30 dager.

Noen utfordringer vi har i diagnostikken i dag, er blant annet økt reisevirksomhet og innvandring, og dermed hyppigere opptreden av «eksotiske» sykdommer. I tillegg gir endret resistensmønster og mikrober nye diagnostiske utfordringer. Dessuten fører mer aggressiv («immunmodulerende») behandling til at infeksjoner ofte presenterer seg med få symptomer eller atypiske symptomer. Pasienter med IBD som mottar anti-TNF-behandling, ofte kombinert med Azathioprin og steroider, kan ha en sepsistilstand uten å oppfylle SIRS-kriterier og falle gjennom prosedyrer som skal sikre adekvat overvåkning.

Tabell 2: «Vanlige» årsaker til feber i gastroenterologi:
- Gastroenteritt (bakteriell eller viral)
- Divertikulitt (DD. Appendicitt)
- Cholangitt og beslektede sykdommer
- Abscesser (forskjellige lokalisasjoner)
- Ischemi
- IBD

Over 150 sykdommer kan føre til feber. Det er av stor betydning å ha en diagnostisk plan klar og utrede målrettet, fordi bred diagnostikk eller feil fremgangsmåte ofte produserer artifisielle funn/avvik fra normalen og kan skape forvirring/legge en falsk spor som igjen kan forlenge tiden til diagnose (5). FOU anses fremdeles som en diagnostisk utfordring.

Gastroenterologisk puslespill

I gastroenterologien forekommer FUO hyppig. Gastrointestinaltrakten har en stor overflate, eldre estimater antydet et areal på opp til 300 m2, nyere beregninger mener at arealet er betydelig mindre (6), men fremdeles på størrelse med en leilighet.

Den vanligvis selektive permeabiliteten kan ved forskjellige, ofte inflammatoriske tilstander bli erstattet med uselektiv lekkasje som kan føre til opptak av toksiner eller andre skadelige stoffer. En god anamnese, inkludert nøyaktig reiseanamnese er av avgjørende betydning for å lage en diagnostisk plan. Lidelser med feber som har årsak i gastrointestinaltrakten, er ofte av bakteriell genese (jf. tabell 2), men sopp- og

virusinfeksjoner forekommer, i tillegg til systemsykdommer og arvelige tilstander (jf. tabell 3). Allmensymptomer på disse tilstander kan være diffuse og lite spesifikke. Endoskopisk visualisering av gastrointestinaltraktus er derfor ofte nødvendig for å løse det diganostiske puslespillet.

Ikke «fast-track»

En god regel er å tenke «vanlig» hos friske pasienter (trinnvis utredning) og mer «vanskelig» hos multimorbide og spesielt immunsupprimerte pasienter. Tabell 4 viser en hensiktsmessig diagnostisk fremgangsmåte, fra anamnese og undersøkelse via non-invasive undersøkelsesmetoder til eventuell invasive undersøkelser med eventuell prøvetaking. Invasive prosedyrer kommer sjelden først i utredningen, på grunn av belastning for pasienten og komplikasjonsfare. Ved indikasjon, regnes imidlertid gastroskopi som ganske hurtig og skånsomt.

Ved mistanke om bakteriell infeksjon kan kun de første diagnostiske trinn utføres, og pasienten kan prøvebehandles med et etablert antibiotikaregime (Penicillin/Tobramycin; evt Piperacillin-Tazobactam). Supplerende diagnostikk kan da i flere tilfeller utføres poliklinisk. Klinisk stabile pasienter med kun feber og uten andre åpenbare alarmsymptomer, kan ofte vurderes over tid uten empirisk antibiotikabehandling. Nøye observasjon er da en viktig brikke i diagnostikken, noe som kan ta tid, og som i dagens «fast-track»-system med mye fokus på økonomi og liggetid, noen ganger blir glemt. Dette gjelder vel å merke pasienter som er klinisk stabile.

Kunsten å tenke seg om - ingen grunn til panikk

Flere sjeldne årsaker (se tabell 3) til FUO trenger først og fremst nøye observasjon, og ikke nødvendigvis behandling. Granulomatøs hepatitt er en sjelden idiopatisk årsak til leverbetennelse, og kan være et gastroenterologisk eksempel på dette. En studie viste at 41% av pasientene med en slik diagnose ble spontant bedre uten terapi, og alle var i remisjon etter nesten 20-måneders follow-up (6). Andre tilstander nødvendiggjør behandling med dyre «orphan drugs», som gjør en riktig diagnose essensiell.

Tilstander med FUO er ofte fluktuerende, slik at en ny runde med allerede gjennomførte undersøkelse kan være verdifull. Å innhente en «second opinion» og nærmere vurdering ved region-/universitetssykehus bør vurderes hvis man ikke kommer frem til en diagnose innen rimelig tid.

Som Vanderschueren et al. (8) viser, er FUO ofte en ikke-akutt-tilstand (med mindre pasienten oppfyller sepsis-kriterier), slik at man kan ta seg tid å tenke gjennom utredningen og gjennom klare regler ikke bare skape en trygghet for pasienter, helsepersonell og pårørende, men også frigjøre ressurser ved å bruke akkurat nok diagnostikk til riktig tid.

Kilder:

1. http://www.patient.co.uk/doctor/pyrexia-of-unknown-origin
2. Petersdorf RG et al. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine (Baltimore). 1961 Feb; 40:1-30.
3. Iikuni Y et al. Current fever of unknown origin 1982-1992. Intern Med1994; 33:67-73.
4. Efstathiou SP et al. FUO: discrimination between infectious and non-infectious causes. Eur J Intern Med2010; 21: 137-43.
5. Schneider T et al. [Fever of unknown origin in gastroenterology]. [Article in German] Internist(Berl). 2009 Jun; 50(6):668-75.
6. http://www.sahlgrenska.gu.se/english/news_and_events/news/News_Detail/the-surface-area-of-the-digestive-tract--only--as-large-as-a-studio-apartment.cid1216056
7. Zoutman DE et al. Granulomatous hepatitis and fever of unknown origin. An 11-year experience of 23 cases with three years' follow-up. J Clin Gastroenterol. 1991 Feb; 13(1): 69-75.
8. Vanderschueren et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. Arch Intern Med. 2003; 163(9):1033.

Tabell 3: «Uvanlige» årsaker til feber i gastroenterologi (ikke utdypende):

- Porfyri
- Familiær middelhavsfeber (autosomal resessiv sykdom)
- Paroxysmal nocturnal hematuri (ervervet sykdom med komplementaktivert hemolyse, hemoglobinuri)
- Soppinfeksjoner (Candidiasis)
- Virusinfeksjoner (CMV)
- Tbc
- Polyserositt etter a-TNF-behandling
- Cøliaki
- Panniculitt
- Mb. Whipple (Tropheryma whipplei)
- Parasitter
- Protozoer (Leishmania sp.)
- Granulomatøs hepatitt

Tabell 4: «3 trinn for diagnostikk»

Trinn 1:	- God anamnese, inkludert reiseanamnese, vaksiner, smitteutsettelse, klinisk undersøkelse. (Er kriteriene for FUO oppfylt?, Obs. døgnvariasjon)
Trinn 2:	- Blodprøver: Differensialtelling, CRP, lever- og galleprøver, amylase, SR, Na, K, Kreat, INR, Albumin, Dyrkning/Kultur - Fæcesprøver: Calprotecin, Dyrkning, parasittologiske undersøkelser, Hemofec. Urinmikroskopi/-dyrkning. - Non-invasive undersøkelser: UL/CT evtl. MR. Ekkokardiografi. Gjenta sykehistorie. Spesielle blodprøver mtp systemskdom/antistoffer (RF, a-CCP, ANA, ANCA, AMA, a-glatt-muskulatur, a-LKM) - Gastroskopi.
Trinn 3:	- Øvrige invasive undersøkelser: Colonoscopi, evt. kapselendoskopi/entroskopi. Biopsiinngrep.

Tabellen viser diagnostisk fremgangsmåte, fra anamnese og undersøkelse via ikke-invasive undersøkelsesmetoder til eventuell invasiv prøvetaking.

Indremedisinsk

Høstmøte

6.–7. november 2014

Radisson Blu, v/Holbergs plass, Oslo

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

Trajenta, Boehringer Ingelheim, Lilly

DPP-4-hemmer. **ATC-nr.: A10B H05** ▼C T

TABLETTER, filmdrasjerte 5 mg: *Hver tablett inneh.:* Linagliptin 5 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Til voksne med diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll. Som monoterapi når diett og fysisk aktivitet ikke gir adekvat kontroll, og hvor metformin er uhensiktsmessig pga. intoleranse eller kontraindisert pga. nedsatt nyrefunksjon. I kombinasjon med metformin når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. I kombinasjon med et sulfonylureapreparat og metformin, når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med disse 2 legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. I kombinasjon med insulin med eller uten metformin når denne behandlingen alene sammen med diett og fysisk aktivitet ikke gir adekvat glykemisk kontroll. **Dosering:** ***Voksne:*** 5 mg 1 gang daglig. Som tilleggsbehandling med metformin, bør metformindosen fastholdes. I kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, kan en lavere dose sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering er nødvendig, men klinisk erfaring mangler. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering er nødvendig. *Barn og ungdom:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått, ingen tilgjengelige data. *Eldre:* Dosejustering er ikke nødvendig. Begrenset erfaring hos pasienter >80 år, forsiktighet bør utvises. ***Administrering:*** Ved uteglemt dose, skal dosen tas så snart pasienten husker det. Det må ikke tas dobbel dose i løpet av én dag. Tas med eller uten mat, når som helst på dagen. Skal ikke knuses.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Det er vist økt forekomst av hypoglykemi når linagliptin legges til et sulfonylureapreparat, med metformin som basisbehandling. Sulfonylureapreparater og insulin er kjent for å forårsake hypoglykemi, se Dosering. Ingen eller minimal påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid bør pasienten gjøres oppmerksom på risikoen for hypoglykemi, særlig ved kombinasjon med sulfonylurea og/eller insulin. Pasienten må informeres om et karakteristisk symptom på akutt pankreatitt; vedvarende kraftige abdominale smerter. Ved mistanke om pankreatitt skal linagliptin seponeres.

Interaksjoner: Linagliptin er en svakt konkurrerende og svak til moderat hemmer av CYP 3A4. Kliniske data tyder på at risikoen for relevante interaksjoner ved samtidig bruk av andre legemidler er lav. Relevante interaksjoner med andre P-glykoprotein-/CYP 3A4-hemmere forventes ikke. I kombinasjon med sterke P-glykoprotein-induktorer som rifampicin, vil muligens full effekt av linagliptin ikke oppnås, særlig ikke ved langtidsbehandling. Farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, warfarin, digoksin og orale prevensjonsmidler påvirkes ikke av linagliptin, noe som viser lav tendens til interaksjoner med substrater for CYP 3A4, 2C9, 2C8, P-glykoprotein og OCT. Det forventes ikke interaksjon av klinisk betydning med sulfonylureapreparater, som f.eks. glipizid, tolbutamid, glimepirid.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Overgang i placenta er ukjent. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Utskilles i morsmelk. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Avgjørelse om å slutte og amme eller seponere behandling, må tas på grunnlag av fordelen ved amming for barnet, kontra fordelen av behandling for kvinnen.

Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved kombinasjon med metformin og sulfonylurea. Ingen tilfeller er klassifisert som alvorlige. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Obstipasjon og pankreatitt ved kombinasjon med insulin. Hud: Utslett. Infeksiøse: Nasofaryngitt ved monoterapi, ved kombinasjon med metformin og i kombinasjon med insulin. Luftveier: Hoste ved monoterapi, kombinasjon med metformin og kombinasjon med insulin. Undersøkelser: Økning av amylase ved monoterapi og i kombinasjon med metformin. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Hud: Angioødem, urticaria. Immunsystemet: Hypersensitivitet (f.eks. bronkial hyperreaktivitet). *Ukjent frekvens:* Gastrointestinale: Pankreatitt ved monoterapi, ved kombinasjon med metformin og kombinasjon med metformin og sulfonylurea. Immunsystemet: Hypersensitivitet ved monoterapi, kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon med insulin. Infeksiøse: Nasofaryngitt ved kombinasjon med metformin og sulfonylurea. Luftveier: Hoste ved kombinasjon med metformin og sulfonylurea. Undersøkelser: Økning av amylase ved kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og i kombinasjon med insulin.

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Enkeltdoser opptil 600 mg (120 ganger anbefalt dose) er generelt godt tolerert. *Behandling:* Vanlig støttebehandling som fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk overvåkning og ev. innledning av kliniske forholdsregler.

Egenskaper: *Klassifisering:* Selektiv, reversibel DPP-4-hemmer. *Virkningsmekanisme:* DPP-4 er et enzym som er involvert i inaktivering av inkretinhormonene GLP-1 og GIP. GLP-1 og GIP øker biosyntesen av insulin og sekresjon fra betaceller i pankreas ved normale og forhøyede nivåer av blodglukose. Videre reduserer GLP-1 glukagonsekresjon fra alfaceller i pankreas, noe som resulterer i redusert hepatisk glukosefrisetting. Avhengig av glukosenivået økes insulinsekresjonen og glukagonsekresjonen senkes, noe som resulterer i en samlet forbedring av glukosehomeostasen. *Absorpsjon:* Hurtig absorpsjon, maks. plasmakonsentrasjon (median T_{max}) nås 1,5 time etter 5 mg dose. Absolutt biotilgjengelighet ca. 30%. Samtidig administrering av linagliptin og et fettrikt måltid forlenger tiden til C_{max} med 2 timer og senker C_{max} med 15%, men det er ikke observert påvirkning av AUC_{0-72t}. Ingen klinisk relevant effekt forventes som følge av endringer i C_{max} og T_{max}. *Proteinbinding:* Plasmaproteinbinding er konsentrasjonsavhengig og avtar fra ca. 99% ved 1 nmol/liter til 75-89% ved ≥30 nmol/liter, noe som reflekterer metting av bindingen til DPP-4 ved økende linagliptinkonsentrasjon. *Fordeling:* Tilsynelatende distribusjonsvolum ca. 1110 liter. *Halveringstid:* 12 timer effektiv halveringstid etter gjentatt dosering. Terminal halveringstid <100 timer. Nyreclearance ca. 70 ml/minutt. *Metabolisme:* Metabolisme spiller en underordnet rolle i eliminasjonen av linagliptin. *Utskillelse:* Elimineres via feces (80%) og urin (5%) innen 4 dager etter dosering.

Sist endret: 06.08.2013 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag)
Basert på SPC godkjent av SLV: 30.08.2013

Trajenta, TABLETTER, filmdrasjerte (Priser per 05.09.2014)**:**

Styrke	Pakning	Varnr	Pris	Reseptgruppe	Refusjon
5 mg	30 stk. (blister)	091493	kr 411,60	C	A10BH05_1
	90 stk. (blister)	518897	kr 1242,40	C	A10BH05_1

DPP-4-HEMMER FOR DINE PASIENTER MED TYPE 2-DIABETES

Trajenta®

- Signifikant HbA_{1c} reduksjon[1-2]
- Én dose for alle - 5 mg daglig[3]
- Ingen dosejustering[3]
- Nå tilgjengelig i kombinasjon med metformin[4]

TRA140911/NOTRA00128

1. Del Prato S. et al. Diabetes Obes Metab 2011;13:258–67
2. Owens DR et al. Diabet. Med. 2011:28, 1352–1361
3. Trajenta SPC, www.legemiddelverket.no
4. Jentadueto SPC, www.legemiddelverket.no

Trajenta® (linagliptin) 5mg tablets

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheim Norway KS
Postboks 405, 1373 Asker Tlf: 66 76 13 00
Epost: webmaster@osl.boehringer-ingelheim.com

Lilly

Feber av ukjent årsak; - fra revmatologens ståsted

Feber er et vanlig symptom ved akutt, systemisk inflammasjon, og noen ganger kan persisterende feber være det eneste, eller det helt dominerende, symptomet på en underliggende inflammatorisk, revmatisk systemsykdom.

Øyvind Molberg, overlege og professor, Avdeling for revmatologi, hud og infeksjonssykdommer, Oslo Universitetssykehus.

Øyvind Molberg

Introduksjon

Tross alle fremskritt innen sykdomsdiagnostikk finnes det, til enhver tid, et relativt stort antall pasienter som definisjonsmessig har «feber av ukjent årsak» (eller Fever of Unknown Origin; FUO). Peetersdorf og Beeson definerte FUO entydig allerede i 1961 [1], og en lett modifisert utgave av deres definisjon inngår som kategorien «klassisk FUO» i en, mye brukt FUO undergruppering publisert av Durack og Street i 1991 [2] (Tabell 1)

I en nylig publisert oversiktsartikkel meta-analyse av publiserte studier på klassisk FUO fra 1990 og 2000-tallet [3]. Dataene fra meta-analysen, som inkluderte 2628 pasienter viste at feberutredningen ga en diagnostisk avklaring hos ca. 75 % av pasientene [3]. I studiene fra Europa (1476 pasienter) ble infeksjon funnet å være årsak til FUO i 32 % av tilfellene, malign sykdom var årsaken hos 11 %, mens 24 % viste seg å ha en underliggende systemisk inflammatorisk tilstand [3].

Inflammatorisk systemsykdom som årsak til klassisk FUO

Selv om svært mange ulike systemiske inflammatoriske sykdommer i atypiske tilfeller kan fremstå som FUO, så er publiserte studier entydige på at majoriteten av pasientene med «inflammatorisk sykdom primært oppfattet som FUO» har vært samlet om noen ganske få revmatologiske diagnoser.

Grovt sett kan de systemiske inflammatoriske, revmatiske lidelsene deles i tre hovedgrupper (tabell 2), med tilhørende sett av sykdoms-assosierte auto- antistoffer [4].

(A) De inflammatoriske leddsykdommene med revmatoid artritt (RA), psoriasis artritt og ankyloserende spondylitt som de tre største sykdomsgruppene. Det viktige antistoffet i denne gruppen er anti-CCP som er sterkt assosiert med RA.

(B) De fem systemiske bindevevssykdommene, med Systemisk Lupus Erythematous (SLE) som den vanligste. Alle fem er klart assosiert med hver sine undergrupper av anti-nukleære antistoffer (ANA).

(C) De primære systemiske vaskulittene. I denne gruppen har antistoffer bare betydning hos en undergruppe; de som har anti neutrofilt cytoplasmatisk antistoff (ANCA). De viktigste årsakene til klassisk FUO er fordelt på tvers av de tre hovedgruppene av revmatiske sykdommer (Tabell 2). Hver enkelt av de aktuelle sykdommene er beskrevet i noe mer detalj under.

Mer utfyllende om revmatiske diagnoser som er viktige å vurdere ved FUO

Stills sykdom; Dr. Still var barnelege og beskrev i utgangspunktet denne sykdomstilstanden hos barn. Paradoksalt nok er Stills sykdom nå forsvunnet fra pediatrien (erstattet med det mer deskriptive systemisk juvenil idiopartisk artritt), men betegnelsen lever videre hos voksne og kalles i internasjonal litteratur for Adult Onset Still's Disease (AOSD) [5]. Sykdommen er hyppigst hos unge voksne, men kan ses i alle aldre. I sin klassiske form er AOSD karakterisert ved en distinkt feberkurve hvor perioder uten feber avløses av høye febertopper (kirkespirfeber) en eller to ganger per døgn. Andre karakteristiske trekk er et flyktig, blekt rødt utslett og plager fra et eller flere ledd. Initialt kan det bare være leddsmerte, men

Tabell 1: Kategorier av FUO (adaptert fra ref. 2)

FUO KATEGORI	DEFINISJON	VANLIGE ÅRSKER
Klassisk FUO	(1) Feber >38.3 °C. (2) Varighet > 3 uker (3) ≥3 legevurderinger, eller innlagt ≥3 døgn	Infeksjon, malign lidelse og systemisk inflammatorisk sykdom
Nosokomial FUO	(1) >38.3 °C og utredet ≥3 døgn, (2) Innlagt > 24 t på sykehus	Behandlings-assosiert feber (Post-operativ, «drug fever»)
Neutropen FUO	(1) >38.3 °C og innlagt ≥3 døgn (2) Neutrofile <0.5	Infeksjoner (atypiske)
HIV-assosiert FUO	(1) >38.3 °C og innlagt ≥3 døgn (2) HIV	Infeksjoner (atypiske)

ofte tilkommer det også hevelser i ledd. I tillegg til høy SR og CRP har AOSD pasientene oftest uttalt leukocytose uttalt stigning i ferritin og lett økte levertransaminaser. Pasienter med AOSD har ikke anti-CCP eller andre auto-antistoffer.

Revmatoid artritt; I startfasen kan RA gi overveiende systemiske symptomer, særlig hos eldre pasienter. Diagnosen kan da være svært utfordrende, særlig hos de 30-35 % som er anti-CCP negative og ikke har ubehag og/eller hevelser i fingrenes grunn- og midtledd. Morgenstivhet kan være en ledetråd og systematisk ultralyd/Doppler av ledd kan bidra diagnostisk.

SLE; Ikke uten grunn omtales SLE som «vår tids store imitator» [4]. Sykdommen, som i 90 % av tilfellene rammer kvinner i fertil alder, involverer multiple organer og gir et vidt spekter av symptomer. Det er imidlertid relativt sjelden at pasienter med klassisk FUO ender opp med en SLE diagnose [3, 6]. Grunnen er enkel nok; SLE pasienter med høy feber har nesten alltid andre symptomer eller funn som, selv helt tidlig i forløpet, kan gi mistanke om diagnosen. Typisk kan dette være anti-DNA antistoff, urinfunn, cytopenier eller utslett.

De fire øvrige systemiske bindevevssykdommene: Myosittene (poly- og dermatomyositt) og mixed connective tissue disease (MCTD) kan begge debutere med et FUO bilde, men diagnostisk avklaring skjer som regel raskt. Sjøgrens syndrom og Systemisk Sklerose er lite aktuelle FUO diagnoser.

ANCA vaskulittene; Alle de tre ANCA-assosierte vaskulittene, granulomatøs polyangiitt (GPA; tidligere Wegeneres granulomatose), mikroskopisk polyangiitt (MPA) og eosinofil granulomatøs polyangiitt (EGPA; tidligere Churg-Strauss), kan initialt oppfattes som FUO. Viktige kliniske ledetråder i retning av ANCA vaskulitt kan være uklare luftveissymptomer (for eksempel dottfølelse i ører, smerter relatert til tenner eller debut av astma). ANCA kan også være et diagnostisk hjelpemiddel ved FUO, men bør i utgangspunktet bare rekvireres på klar indikasjon (se under).

Tabell 2: Oversikt over revmatiske sykdommer som kan være assosiert med FUO

HOVEDGRUPPE	SYKDOMSTILSTAND
A. Inflammatoriske leddsykdommer	Stills sykdom Revmatoid artritt
B. Systemiske bindevevssykdommer	SLE
C. Primære vaskulitter	ANCA vaskulittene Takayasus arteritt Temporalis arteritt Andre storkarsvaskulitter

Takayasus Arteritt; Dette er en sjelden vaskulitt som primært rammer aorta og avgående kar. Sykdommen rammer unge pasienter, primært kvinner i 20-30 års alderen, gir typisk feber og uttalte allmennsymptomer og diagnostiseres ofte sent [7]. Tilstanden er viktig i FUO sammenheng fordi den kan avsløres ved målrettet anamnese og klinisk undersøkelse. Viktige ledetråder til diagnose er ischemi-suspekte symptomer fra armer eller ben (for eksempel vondt i armene når en vasker håret), nedsatt puls i arteria radialis på en av sidene og stensoelyder over store kar.

Temporalis arteritt og andre storkarsvaskulitter; I en prospektiv, nasjonal FUO studie fra Nederland, hvor det ble gjort svært omfattende utredning, konkluderte en med temporalis arteritt hos 4/167 pasienter. Ingen av dem hadde hodepine eller synsforstyrrelser. Trolig var dette pasienter som primært hadde betennelse i aortaveggen og asymptomatisk inflammasjon opp i temporalis arteriene. Denne type storkarsvaskulitt kan i dag diagnostiseres med PET CT. Vi har brukt dette verktøyet noe på pasienter med FUO og diagnostisert aortitt hos et ti-talls pasienter, de aller fleste eldre kvinner. Vårt inntrykk er at disse pasientene svarer godt på behandling og har god prognose, men kost-nytte verdien av PET kan diskuteres.

Øvrige vaskulitter; Mange ulike former for vaskulitt kan fremstå som FUO, i hvert fall initialt i forløpet. I vår avdeling har vi blant annet sett dette ved kryoglobulin- og IgA vaskulitter.

Har auto-antistoff screening noen nytteverdi ved klassisk FUO?

FUO er en utfordring for alle klinikere, og en hyppig problemstilling vil ofte være hvor bredt en skal utrede for å få en diagnostisk avklaring. I den prospektive FUO studien fra Nederland forsøkte en å vurdere dette. Forskerne delte FUO pasientene i to grupper, de hvor en hadde potensielle ledetråder (symptomer eller funn) til diagnosen og de hvor en ikke hadde det. Konklusjonene de da trakk var klare; hos pasienter med potensielle ledetråder i retning av systemisk inflammatorisk lidelse var analyser av auto-antistoffer (ANA og ANCA) et godt diagnostisk hjelpemiddel. Hos pasienter uten slike ledetråder var forholdet stikk motsatt; mange av pasientene hadde riktignok positiv ANA eller ANCA, men analysene i etterkant viste at nesten alle var falskt positive og bare forvirret utredningen. Således gjelder nok trolig den generelle regelen om at auto-antistoffer bare kan bekrefte en klinisk mistenkt diagnose også for pasienter med FUO.

Referanser

1. Petersdorf RG, Beeson PB: Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine 1961, 40:1-30.
2. Durack DT, Street AC: Fever of unknown origin--reexamined and redefined. Current clinical topics in infectious diseases 1991, 11:35-51.
3. Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH: Fever of unknown origin: an evidence-based review. The American journal of the medical sciences 2012, 344(4):307-316.
4. Goldblatt F, O'Neill SG: Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. The Lancet 2013, 382(9894):797-808.
5. Fautrel B: Adult-onset Still disease. Best practice & research Clinical rheumatology 2008, 22(5):773-792.
6. de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW: Fever of unknown origin (FUO). I A. prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. Medicine 1997, 76(6):392-400.
7. Chatterjee S, Flamm SD, Tan CD, Rodriguez ER: Clinical diagnosis and management of large vessel vasculitis: Takayasu arteritis. Current cardiology reports 2014, 16(7):499.

Nøytropen feber fra et hematologisk perspektiv

Nøytropen feber er en hyppig komplikasjon i behandling av maligne sykdommer med myelosuppressiv kjemoterapi. Nøytropen feber krever rask utredning og empirisk behandling med antibiotika. Initialbehandling må vurderes og eventuell endres etter 3-5 dager i lys av forløpet som må følges tett.

Peter Meyer, seksjonsoverlege, seksjon blodsykdommer, Avd. blod- og kreftsykdommer, Stavanger Universitetssykehus

Peter Meyer

Definisjoner:
Nøytropeni: Nøytrofile granulocytter: ≤ 0,5 x 10^9/L.

Feber: én enkeltmåling av (rektal/"core") temperatur > 38,5 °C eller flere målinger >38,0 °C med mer enn 2 timers mellomrom eller tre ganger i løpet av ett døgn (1).

Diagnostikk:
Utredningen skal gjøres raskt og skal ikke forsinke oppstart av behandlingen. Sykehistorien må omfatte registrering av organspesifikke symptomer, eventuell antibiotikaprofylakse, tidligere infeksjoner og komorbiditeter.

En komplett klinisk undersøkelse er påkrevd med oppmerksomhet på bl.a. kateterinnstikksted, munnhule og perianal region.

Mikrobiologisk utredning:
To samtidige blodkulturer er obligate, inklusive fra innlagt sentral venøs kateter. Materiale til bakteriedyrkning fra hals, urin, innstikksteder for kateter og evt. andre relevante steder tas ved klinisk mistanke.

Virusprøver tas dersom klinisk indisert.

Annen utredning:
Differensialtelling av leukocytter, trombocytter, Hb, kreatinin, leverprøver og urinanalyse.

Bildediagnostikk:
Røntgen thorax og abdominal bildediagnostikk styres av klinisk mistanke (2).

Empirisk initial behandling av nøytropen feber:
Antibiotisk behandling bør startes innen én time (1, 3-5). I Norge anbefales en kombinasjon av benzylpenicillin og aminoglykosid som initial empirisk antibiotikabehandling av nøytropen feber (1), se tabell 1. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon, myelomatose, pågående eller planlagt behandling med cisplatin eller høydose metotreksat bør ikke behandles med aminoglykosider. Septisk sjokk trenger dobbelt gram negativ dekning (6) og omtales ikke videre her.

Aminoglykosider doseres som én daglig dose. Éngangsdose har samme antibiotisk virkning, men er mindre nefrotoksisk enn flerdoseregimer (7). Aminoglykosidet, som har postantibiotisk virkning (8) bør gis før penicillinet, da aminoglykosid og β-laktam antibiotika inaktiverer hverandre (9).

Bunnkonsentrasjon av aminoglykosid skal være < 0, 5 mg/L når det

Tabell 1: Empirisk initialregime (modifisert etter ref 1).

STANDARDREGIME OG ALTERNATIVER	MEDIKAMENT	DOSERING*	ANMERKNING
Standardregime	benzylpenicillin iv + gentamicin/tobramycin iv	3 g x 4 6 (5-7) mg/kg x 1	Infusjonstid for aminoglykosid er 30 min., og gis før betalaktam-antibiotikum
ved cave aminoglykosid	piperacillin/tazobactam	4 g x 4	ved normal nyrefunksjon
ved cave aminoglykosid	benzylpenicillin iv *eller* klindamycin iv + ciprofloksacin iv	3 g x 4 900 mg x 3 400 mg x 3	ved normal nyrefunksjon
ved penicillin allergi	klindamycin iv + gentamicin iv	900 mg x 4 6 (5-7) mg/kg x 1	ved normal nyrefunksjon

Dose reduseres ved nedsatt nyrefunksjon, se Felleskatalogen.

doseres én gang i døgnet, for å unngå aminoglykosid-akkumulering og nefrotoksisitet (10). Bunnkonsentrasjon må måles før andre dose og bør deretter følges 2-3 ganger ukentlig. Tilsvarende gjelder også nyrefunksjonen. Ved bunnkonsentrasjon > 0,5 mg/L bør doseringsintervallet økes. Toppkonsentrasjonen, assosiert med den antibakterielle effekten, skal være > 10-12 ganger bakteriens MIC (minste inhiberende konsentrasjon) (8), i praksis > 10-12 mg/L.

Aminoglykosidbehandling mer enn 10 dager øker risikoen for nefrotoksistet, og serumspeil > 2 mg/L er nefrotoksisk (11).

Initial behandling for febril nøytropeni skal fortsette til benmargen viser tegn på regenerasjon og pasienten har vært afebril og uten infeksjonstegn i 2-3 dager. Ved dokumentert bakteriemi/ sepsis behandles minst én uke. Initialbehandling må vurderes, og eventuelt endres, etter 3-5 dager i lys av forløpet, som må følges tett.

En Cochrane-metaanalyse av empirisk behandling av nøytropen feber (12) konkluderte med at monoterapi med et betalaktam har samme mortalitet som kombinasjon av et aminoglykosid med betalaktam, mens kombinasjonen har høyere nefrotoksisitet. Mange av studiene i denne metaanalysen brukte flerdoseregimer for aminoglykosidet, som har høyere nefrotoksisitet. I Norge har vi god erfaring med kombinasjonen benzylpenicillin og aminoglykosid som initial empirisk antibiotikabehandling av pasienter med hematologiske maligne sykdommer (13-17). Kombinasjon med aminoglykosid øker synergien og forebygger resistensutvikling mot antibiotika av beta-laktamgruppen (18). Bruk av kombinasjonen benzylpenicillin og aminoglykosid ved febril nøytropeni har likevel vært omdiskutert blant enkelte i fagmiljøet i Norge (19), men brukes også som empirisk behandling med god effekt hos ikke-nøytropene pasienter med sepsis ervervet utenfor sykehus i Norge (20) og i Australia (21). Kombinasjon av aminoglykosid og betalaktam var blant faktorene som var assosiert med bedre overlevelse i en studie av nøytropene pasienter med alvorlig sepsis eller septisk sjokk (6). Omtrent 40% av pasientene trenger ingen terapiskifte ved bruk av kombinasjonen benzylpenicillin og aminoglykosid ved febril nøytropeni, og mortaliteten i norske studier (22) er ikke annerledes enn i internasjonale studier (12).

Tabell 2: Klassifikasjon av infeksjoner ved nøytropen feber, og prevalens

KLASSIFIKASJON AV INFEKSJONER	%
uten annen infeksjonsdokumentasjon	50-60
bakteriemi	15-20
annen mikrobiologisk dokumentert infeksjon	10
bare klinisk infeksjonsdokumentasjon	10-15

Infeksjonsklassifikasjon:
Omtrent 50% av de febrile nøytropene episodene, finner man ikke mikrobiologisk eller annen dokumentert infeksjonsagens. Resten fordeler seg på bakteriemier, andre mikrobiologisk dokumenterte infeksjoner (feks. urinveisinfeksjon) og klinisk dokumenterte infeksjoner (feks. radiologisk dokumentert pneumoni) i både norske (22) og i internasjonale materialer (23), se tabell 2.

I internasjonale materialer er ca. halvparten av bakteriemiene forårsaket av gram negative bakterier (24, 25) som i norske materialer (15, 26).

Mikrobiologi:
100 bakteriemier i nøytropene pasienter (primær infeksjon) i et norsk materiale påviste 48% gram positive bakterier (19% streptokokker), og 13% koagulase negative stafylokokker som ikke var følsomme for benzylpenicillin (15). 49% var gram negative bakterier (25% E. coli), alle isolatene var følsom for gentamicin. Lignende lav gentamicinresistens rapporteres fra Sverige (25) med en behandlingstradisjon som er lik Norge. Resistenssituasjonen i andre land er annerledes (24). Her var mellom 60% og 99% av E. coli følsomme for amikacin eller gentamicin. Generelt har gram negative bakterier fra blodkulturer i Norge, lav gentamicinresistens (27), se tabell 3 (neste side).

Ciprofloxacinresistensen har steget fra 8% til 12% de siste 4 årene, gentamicinresistens endret seg i samme tidsrom fra 5% til 5,9%. Quinoloner ble brukt i økende grad

med 0,75 definerte døgndoser/1000 innbyggere og år, mens tallet for bruk av aminoglykosider er 0,08 og stabil. Assosiasjonen mellom bruk av quinoloner og resistens er et kjent fenomen. Behandling av nyfødte med amoxicillin og cefotaxim ga 18 ganger mer kolonisering med resistente bakterier enn regimebehandling med benzylpenicillin og tobramycin (18), noe som favoriserer bruk av benzylpenicillin og aminoglykosid med tanke på resistensutvikling.

Videre antibiotisk behandling ved vedvarende feber:
Den initiale antibiotikabehandlingen må tilpasses i lys av det kliniske forløpet og de mikrobiologiske resultatene, som vil foreligge innen 2-3 dager.

Ved vedvarende feber uten annen infeksjonsdokumentasjon, bør antibiotikaregime modifiseres innen 5 dager med mindre pasienten er komplett stabil og ikke påvirket. Piperacillin-tazobactam eller meropenem kan brukes. Alternativt kan behandlingen utvides med amphotericin, caspofungin eller voriconazol uten at en klart kan favorisere en av substansene (28-31). Dette forutsetter tett klinisk oppfølgning, og i all fall røntgen thorax før empirisk terapiskifte. Abdominal bildediagnostikk ved patologiske leverprøver bør brukes m.t.p. hepatolienal candidiasis.

Sekundære lungeinfiltrater:
Utvikling av et lungeinfiltrat i løpet av en febril nøytropeni, må utredes videre. Høy oppløslig CT-thorax og bronchoalveolær lavage (BAL) kan gi viktig informasjon med tanke på valg av behandling (Cytomegalovirus infeksjon, pneumocystis jirovecii, sopp) og bør vurderes (32).

Tabell 3: Antibiotikafølsomhet i norske blodkulturer

ANTIBIOTIKUM	FØLSOMHET %
gentamicin	94,1
piperacillin-tazobactam	96
ceftazidim	94,7
ciprofloxacin	88,3
meropenem	100

Referanser

1. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av antibiotika i sykehus 2013: http://helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus/terapikapitler/febril-noytropeni/Sider/default.aspx.
2. Phillips R, Hancock B, Graham J, Bromham N, Jin H, Berendse S. Prevention and management of neutropenic sepsis in patients with cancer: summary of NICE guidance. BMJ. 2012;345(sep19 1):e5368–e5368.
3. Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. Curr Hematol Malig Rep. 2013;8(4):370–378.
4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56–93.
5. Rolston KVI. Neutropenic fever and sepsis: evaluation and management. Cancer Treat Res. 2014;161:181–202.
6. Legrand M, Max A, Peigne V, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. Crit Care Med. 2012;40(1):43–49.
7. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. BMJ. 1996;312(7027):338–345.
8. Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. Clin Infect Dis. 1998;27(1):23–27.
9. Riff LJ, Thomason JL. Comparative aminoglycoside inactivation by beta-lactam antibiotics. Effects of a cephalosporin and six penicillins on five aminoglycosides. J Antibiot (Tokyo). 1982;35(7):850–857.
10. Poulikakos P, Falagas ME. Aminoglycoside therapy in infectious diseases. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(12):1585–1597.
11. Banerjee S, Narayanan M, Gould K. Monitoring aminoglycoside level. BMJ. 2012;345(sep27 1):e6354–e6354.
12. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;1:CD003344.
13. Tangen JM, Berentsen S, Dahl IM, Ly B, Myrvang B. [Empirical antibiotic treatment of patients with acute myelogenous leukemia]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1999;119(1):35–38.
14. Hammerstrom J, Jacobsen T. [Bacteremia with granulocytopenia--microbiology and empiric antibiotic treatment]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1998;118(28):4370–4375.
15. Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. Scand J Infect Dis. 2005;37(6-7):455–464.
16. Torfoss D, Høiby EA, Tangen JM, et al. Tobramycin once versus three times daily, given with penicillin G, to febrile neutropenic cancer patients in Norway: a prospective, randomized, multicentre trial. J Antimicrob Chemother. 2007;59(4):711–717.
17. Torfoss D, Høiby EA, Holte H, Kvaløy S. [Penicillin and aminoglycoside in febrile neutropenia]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2008;128(23):2738–2740.
18. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. Lancet. 2000;355(9208):973–978.
19. Nordøy I, Laake JH. [Unjustifiable guidelines for antibiotic use in hospitals]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2013;133(10):1056–1056.
20. Nygard ST, Langeland N, Flaatten HK, Fanebust R, Haugen O, Skrede S. Aetiology, antimicrobial therapy and outcome of patients with community acquired severe sepsis: a prospective study in a Norwegian university hospital. BMC Infect Dis. 2014;14:121.
21. Lingaratnam S, Slavin MA, Mileshkin L, et al. An Australian survey of clinical practices in management of neutropenic fever in adult cancer patients 2009. Intern Med J. 2011;41(1b):110–120.
22. Torfoss D, Høiby EA, Holte H, Kvaløy S. The Norwegian experience with penicillin G plus an aminoglycoside as initial empiric therapy in febrile neutropenia; a review. Acta Oncol. 2012;51(4):433–440.
23. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013(1):414–422.
24. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, La Cochetière de MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013;32(7):841–850.
25. Kjellander C, Björkholm M, Cherif H, Kalin M, Giske CG. Hematological: Low all-cause mortality and low occurrence of antimicrobial resistance in hematological patients with bacteremia receiving no antibacterial prophylaxis: a single-center study. Eur J Haematol. 2012;88(5):422–430.
26. Hammerstrøm J, Røym AL, Gran FW. [Bacteremia in hematological malignant disorders]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2008;128(15):1655–1659.
27. Normvet 2012: http://www.vetinst.no/Publikasjoner/NORM-NORM-VET/NORM-NORM-VET-2012.
28. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med. 2004;351(14):1391–1402.
29. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. N Engl J Med. 1999;340(10):764–771.
30. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med. 2002;346(4):225–234.
31. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. Pediatr Infect Dis J. 2010;29(5):415–420.
32. Maschmeyer G, Carratala J, Buchheidt D, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Oncol. 2014; May 15. pii: mdu192. [Epub ahead of print]

Indremedisinsk høstmøte 2014
Tema: Akutt indremedisin

Torsdag 6. og fredag 7. november, Radisson Blu Scandinavia hotell, Oslo

Hvordan skal akuttmedisin organiseres og praktiseres i Norge? Helsetilsynet gjennomførte i 2007 et landsomfattende tilsyn med 27 akuttmottak og konkluderte med at de var preget av mangelfull styring og ledelse, og at pasientbehandlingen til tider var uforsvarlig. Som en konsekvens av dette har Helsedirektoratet utarbeidet et forslag til en Nasjonal veileder for organisering og drift av somatiske akuttmottak, som i disse dager er ute til høring. Prosessen som er igangsatt henger sammen med forslag til endringer i spesialitetsstrukturen. Legeforeningen har vært representert i arbeidet med veilederen, og er høringsinstans. Norsk indremedisinsk forening har bidratt til høringsuttalelser. Mye kan forandre seg i akuttmottakene de neste årene. Hvilke forandringer ønsker vi som leger?

Høstmøtet bidrar på vår temadag 6. november til dette arbeidet på to måter: vi styrker kompetansen på akutt indremedisin gjennom et knippe foredrag, og vi debatterer akuttmottakenes organisering og bemanning. Av akuttmedisinske foredrag får vi blant annet høre om resultater av enhetlig behandlingskjede ved hjerteinfarkt, oppdaterte behandlingsprinsipper for akutte gastrointestinale blødninger, systemisk trombolyse ved akutt lungeemboli, og hyponatremi. Til slutt avholder vi debatt om akuttmottakene og akuttmedisin med deltagere fra medisinskfaglig, administrativt og politisk hold. Ta med dine beste argumenter og møt til debatt du også.

Fredag 7. november får vi Nytt fra grenspesialitetene. Her får vi blant annet høre om nye funn om det menneskelige mikrobiom, om behandling av primær skleroserende kolangitt, og hypertrofisk kardiomyopati. Samme dag avholdes årsmøte i Norsk indremedisinsk forening og Norske yngre indremedisinere, og spesialitetskomitéen i indremedisin rapporterer om sitt arbeid.

Hjertelig velkommen til Høstmøtet!

Rune Isene,
Leder,
Høstmøtekomitéen

Viktig informasjon:

- 15 tellende kurstimer som valgfritt kurs til spesialisering i indremedisin og Klinsk emnekurs i allmennmedisin
- Ingen forhåndspåmelding - registrer deg på møtet og betal kursavgift kr 500 for utdeling av kursbevis
- Lunsj og forfriskninger serveres begge dager
- Programendringer kan skje - oppdatert program finner du på nettsidene til Norsk indremedisinsk forening
- Følg Høstmøtet på Twitter: @hostmotet og Facebook: Indremedisinsk høstmøte

Program Høstmøtet 2014

Torsdag 6. november

08.30	Velkommen

Klinisk symposium: Akutt indremedisin

08.35	**Gastroenterologi** **Akutt GI-blødning: oppdaterte behandlingsprinsipper** Lars Aabakken, seksjonsoverlege dr.med., OUS Rikshospitalet
09.15	**Nefrologi** **Akutt dialysetrengende nyresvikt på St. Olavs Hospital 2005-2010** Tom Simensen og Erik Lindbach, St Olavs hospital
09.55	Pause
10.10	**Lungemedisin**
10.50	**Geriatri** **Akutte luftveisinfeksjoner hos eldre** Susanne Hernes, lege ph.d., Haraldsplass diakonale sykehus
11.30	**Kardiologi** **Dødelighet og senfølger etter hjerteinfarkt: effekter av en helhetlig behandlingskjede** Jan Mannsverk, overlege, Universitetssykehuset Nord-Norge
12.10	Lunsj
13.00	**Endokrinologi** **Hyponatremi i akuttmedisinen** Jacob Winther, lege, Akershus universitetssykehus
13.40	**Hematologi** **Systemisk trombolyse ved massiv og submassiv akutt lungeemboli** Jakob Dalgaard, seksjonsoverlege, Drammen sykehus
14.20	Pause
14.35	**Infeksjonsmedisin**
15.15	**Helsepolitisk debatt** **Ny organisering og bemanning av akuttmottakene i Norge: hvor går veien videre?** Implikasjoner for spesialitetsstrukturen
16.05	**Slutt**

Med forbehold om endringer

Fredag 7. november

08.30	Velkommen

Nytt fra grenspesialitetene

8.35	**Gastroenterologi** **Primær skleroserende kolangitt: nye behandlingsalternativer?** Johannes Roksund Hov, lege og post.doc.stipendiat, OUS RH
9.15	**Nefrologi** **Slank eller tykk - er det tarmbakteriene som styrer oss?** Ingjerd W. Manner, overlege ph.d., OUS Ullevål
9.55	Pause
10.10	**Hematologi** **Sekundære og relative polycytemier: indikasjon for venesectio?** Sigbjørn Berentsen, overlege dr.med., Haugesund sykehus
10.50	**Geriatri** **Akutt behandling av hjerneslag, Trombolyse vs. metalyse.** Hege Ihle-Hansen, overlege PhD, Bærum sykehus
11.30	**Endokrinologi** **Autoimmune polyglandulære endokrine syndromer** Eystein Husebye, professor, overlege Haukeland universitetssjukehus
12.10	Lunsj
13.00	**Årsmøte Norsk indremedisinsk forening** Rapport fra spesialitetskomitéen i indremedisin Norske yngre indremedisinere
13.50	**Lungemedisin**
14.30	Pause
14.45	**Kardiologi** **Hypertrofisk kardiomyopati** Vibeke Almaas, overlege OUS Rikshospitalet
15.25	**Infeksjonsmedisin**
16.05	**Slutt**

Med forbehold om endringer

Norsk nyremedisinsk forening – 40 år

Norsk nyremedisinsk forening (NNF) kan feire 40-års jubileum i år. Dette ble markert under foreningens vårmøte 11.-13. juni med faglige innlegg om foreningens og nyremedisinens historie og utvikling og, ikke minst, en gedigen jubileumsmiddag på Ekebergrestauranten. Foreningens leder i jubileumsåret, Egil Hagen, var vertskap. De faglige innleggene sto nestorene Lars Westlie, Per Fauchald og Erling Saltvedt for. Pionerene innen dialyse og transplantasjonsvirksomhet, i Norge og i utlandet, ble behørig omtalt og berømmet.

Ved Unni Ånstad og overlege Egil Hagen, Norsk nyremedisinsk forening (NNF) .

Unni Ånstad

Egil Hagen

Fremveksten av hemodialyse og nyretransplantasjon som rutinebehandling for pasienter med kronisk nyresvikt økte indremedisinernes interesse for faget. Det førte til diskusjon om opprettelse både av en egen nyremedisinsk forening og en egen subspesialitet for nyremedisin under hovedspesialiteten indremedisin. Etter initiativ fra Erling Brodwall og Knut-Joachim Berg ble det i 1973 opprettet et interimstyre og det konstituerende møte for en ny forening ble arrangert 30. april 1974. Foreningen fikk navnet Norsk nefrologisk forening og ble godkjent av legeforeningen som spesialforening høsten 1974. Erling Brodwall ble dens første formann. I 1976 hadde foreningen 24 betalende medlemmer, herav 2 kvinner. I 2014 er antallet medlemmer vokst til 204, herav 74 kvinner. Assosierte medlemmer er da ikke medregnet. Søknad om opprettelse av en egen subspesialitet i nyremedisin ble sendt i 1978 og vedtatt av landsstyret i Den norske lægeforening 21. august 1979.

Foreningens navn var omdiskutert. Norsk nevrologisk forening påpekte muligheten for forveksling med deres forening siden det bare var en bokstav som skilte. Dette førte til at årsmøtet i 1979 endret navnet til Norsk forening for nyresykdommer, etter forslag fra spesialitetskomiteen. Navnet fortonte seg tungvindt for de fleste og i 1996 vedtok årsmøtet det nåværende navnet Norsk nyremedisinsk forening.

Innenfor gjeldende organisasjonsstruktur i legeforeningen, er Norsk nyremedisinsk forening i dag en fagmedisinsk forening.

Foreningens overordnede formål er *"å samle norske leger og forskere med interesse for nyremedisin (nefrologi) til arbeidet med å fremme faget i Norge. Dette skal skje blant annet ved å holde møter med vitenskapelig program, ved å støtte nyremedisinsk forskning og ved undervisning for leger og annet helsepersonell. Foreningen skal også ivareta medlemmenes faglige interesser."*

Tidsskriftet *Nefrologisk forum* gis ut av NNF og kom ut første gang i 1995 med Anders Hartmann som redaktør. Formålet er å bedre kommunikasjonen mellom nyremedisinere. Tidsskriftet kommer ikke lenger ut i papirform, men publiseres på nettsidene til Norsk nyremedisinsk forening. Nåværende redaktør er Elisabeth Hagelsteen Kvien.

Bjørn Egil Vikse er ansvarlig for foreningens nettsider, www.nephro.no. Her publiseres i tillegg til foreningsnytt, andre nyheter, informasjon, utredninger m.v. av interesse for faget og foreningens medlemmer. Det er lenker til *Norsk nefrologiregister* og *Det norske nyrebiopsiregister*, to registre som ble etablert av NNF i h.h.v. 1994 og 1988, med Torbjørn Leivestad og Bjarne Iversen som de sentrale personer. Fra 2012 er registrene godkjent som nasjonale medisinske kvalitetsregistre. De er underlagt henholdsvis Oslo universitetssykehus HF, der kontaktperson er Anna Varberg Reisæter, og Helse Bergen HF, der kontaktperson er Rune Bjørneklett. Via lenkene fås tilgang til registreringsskjemaer, informasjon og data fra registrene.

I forbindelse med foreningens 40-årsjubileum er det samlet en del dokumenter knyttet til nyremedisinens og foreningens historie og utvikling. En lenke fra www.nephro.no gir tilgang til disse dokumentene. Hovedbidragsyter til dette stoffet er Lars Westlie.

Norsk nyremedisinsk forening har et nært samarbeid med de skandinaviske nyreforeningene om Nordiske Nyredager, som organiseres annethvert år. Det skandinaviske samarbeidet er formalisert gjennom etableringen av Scandinavian Society of Nephrology.

Årsmøtet i NNF velger en kurskomite med funksjonstid 2 år etter forslag fra valgkomiteen. Kurskomiteen har ansvar for det faglige program ved

1974 Norsk nyremedisinsk forening
DEN NORSKE LEGEFORENING

foreningens vårmøte som arrangeres annethvert år, vekslende med *Nordiske Nyredager*. En lokal komite står for det praktiske og sosiale program. Kurskomiteen har videre ansvar for det faglige innholdet i "*Kvalitetsdagen*" som arrangeres hver høst i tilslutning til årsmøtet. Arrangementet går på rundgang mellom de nyremedisinske foreninger i Østlandsområdet og koordineres med OUS' samarbeidsmøte om transplantasjonsvirksomhet. Gjennomgang og diskusjon av data fra kvalitetsregistrene er fast post på programmet. Kurskomiteen bidrar også med forslag til tema og foredragsholdere til høstmøtet i Norsk indremedisinsk forening, dersom dette er ønskelig.

Nefrologer som er medlem av legeforeningen blir automatisk tilmeldt NNF som en del av sitt medlemskap i legeforeningen. Medlemmer av andre fagmedisinske foreninger kan også søke om medlemskap i NNF i tillegg. Leger med interesse for nyremedisinske sykdommer og problemstillinger er derfor velkommen til å søke om medlemskap i vår forening.

Personer som ikke er medlem av legeforeningen, kan søke om assosiert medlemskap i NNF mot betaling av særskilt kontingent. Foreningen har 39 assosierte medlemmer i 2014. Da det nyremedisinske miljøet i sin tid diskuterte opprettelse av en nyremedisinsk forening, var det lenge et tema om man skulle lage en fag- og profesjonsspesifikk forening eller et nefrologisk selskap hvor personer fra ulike profesjoner og fag kunne ha et felles møtested. Assosierte medlemskap kan bidra til å skape det tverrfaglige forum initiativtagerne til foreningen i utgangspunktet ønsket.

Referanser

1. Vedtekter for Norsk nyremedisinsk forening, vedtatt av Sentralstyret 13.02.08
2. www.nephro.no
3. Westlie, Lars (red); Norsk nyremedisin. Et moderne eventyr.1999.
4. Taraldset,Anders, Legeforeningen; Statusrapport Norsk nyremedisinsk forening 1.9.2014.
5. www.kvalitetsregistre.no

Dan Atar - ny visepresident i ESC

Dan Atar

Norge får for første gang en valgt visepresident i styret for European Society of Cardiology (ESC)
Dan Atar tok over som visepresident på årets "European Heart" -kongress i begynnelsen av september.
Atar er professor i kardiologi og forskningsleder i Medisinsk klinikk, og leder blant annet et større europeisk forskningsprosjekt om behandling av infarktpasienter, finansiert gjennom EUs FP7-program (Framework Programmes for Research and Technological Development).

Hever den faglige standarden

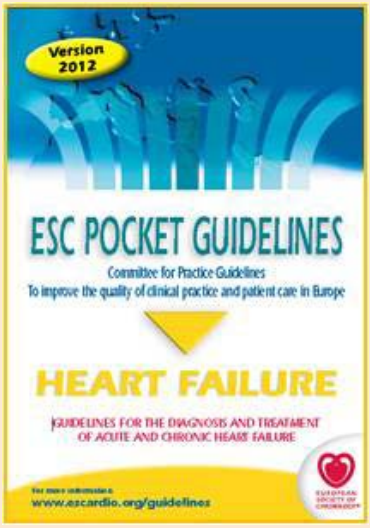
European Society of Cardiology (ESC) er Europas største medisinske fagselskap og arrangerer også Europas største medisinske kongress, der over 30.000 kardiologer samles en gang i året til tre intense dager med kunnskapsformidling og vitenskap. Dette er i tråd med selskapets hovedformål: å utvikle kardiologifaget og derigjennom redusere byrden av kardiovaskulære lidelser i Europa, forteller Dan Atar.

En av de viktigste oppgavene er fortløpende utvikling og oppdatering av retningslinjer (guidelines) for behandling av ulike kardiovaskulære sykdommer. Veilederne oppsummerer den seneste forskningen innen fagfeltet og gis bl.a. ut i hendige lommeformat eller som App for smarttelefoner. De blir også lasta ned på nettet i millionvis fra hele verden.
– Dette arbeidet bidrar til å heve den faglige standarden på pasientbehandlingen, ikke bare i Europa, forteller Dan Atar, som har vært med på å forfatte flere av disse retningslinjene. Også flere andre overleger på OUS, som f.eks Sverre E. Kjeldsen, Stefan Agewall, Sigrun Halvorsen og Eivind Platou, har vært medforfattere på ulike ESC-guidelines, så engasjementet i miljøet er stort. ESC driver også utstrakt kunnskapsformidling med kursprogrammer og web-basert formidling. Dessuten eier ESC noen av de mest prestisjefylte vitenskapelige tidsskrifter i kardiologifaget.

En ære for OUS og Norge

– Gjennom engasjementet i selskapet får vi være med på å sette preg på utviklingen av faget, sier Dan Atar som ser fram til å ta over vervet som visepresident i ESC. Han ser det som en ære for Oslo universitetssykehus og for Norge at fagmiljøet blir representert i toppledelsen av fagselskapet.

(Børge Einrem, OUS; forkortet versjon)



Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi og andre dyslipidemier

Etter godkjenning fra Helse- og omsorgsdepartementet ble denne nye kompetansetjenesten etablert 1. september i år som en egen enhet under medisinsk klinikk ved Oslo Universitetssykehus. Siden 1984 har imidlertid Lipidklinikken i praksis fungert som både nasjonal kompetansetjeneste og behandlingssenter for lipidforstyrrelser, særlig familiær hyperkolesterolemi. I denne artikkelen gir vi et tilbakeblikk på veien fram mot dagens etablering av nasjonal kompetansetjeneste, samt omtaler kort oppgaver for den nyetablerte tjenesten framover.

Martin P. Bogsrud [1], lege/leder Ph.D, Kirsten B. Holven [1,2], forskningsansvarlig cand. scient dr. philos, Dan Johansen [1], koordinator M.Sc., Leiv Ose [2,3], Professor emeritus.
[1] Nasjonal kompetansetjeneste for barn og voksne med familiær hyperkolesterolemi og andre arvelige dyslipidemier, Medisinsk klinikk, Oslo Universitetssykehus
[2]Avdeling for Ernæringsvitenskap, Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo
[3]Grunnlegger av Lipidklinikken

Martin P. Bogsrud

Oppdagelsen av FH og utviklingen av effektiv behandling

Familiær hyperkolesterolemi (FH) er den hyppigste genetiske lidelsen i Norge med en prevalens på 1 av 300, men nyere data tyder på at sykdommen kan være mer utbredt enn først antatt (1). FH ble først beskrevet i 1939 av professor Carl Müller på Ullevål sykehus (2). Han beskrev i sitt arbeid forhøyet kolesterol som årsak til angina pectoris. Müller påviste et stort antall familier i sin praksis i løpet av kort tid og antok at dette måtte være en hyppig lidelse. Han kunne også vise den familiære opphopning av sykdommen, i det han registrerte detaljerte familieopplysninger. I dag vet vi at FH skyldes en autosomal dominant genfeil i opptaksmekanismen for LDL-kolesterol i leveren. Gentesting for tilstanden ble først tilgjengelig i Norge fra 1998. Müller arbeidet ikke videre med FH, men anga at kostbehandling for å senke kolesterolet var nødvendig. Uten behandling er dette en tilstand som kan forårsake tidlig hjerte- og karsykdom og død hos både menn og kvinner. Ubehandlet vil 50 % av menn ha koronarsykdom før 50 års alder (3). I de neste tiårene ble kolesterolsenkende behandling forsøkt med blant annet thyroxin, atromidin og kirurgi med port-caval shunt. Senere kom nikotinsyre i 1955 og gallesyrebindende resiner i 1959. Det var imidlertid først i 1994, etter at resultatet fra den store norskledede 4S-studien ble publisert (4) at pasienter med FH kunne behandles effektivt både i Norge og internasjonalt (5).

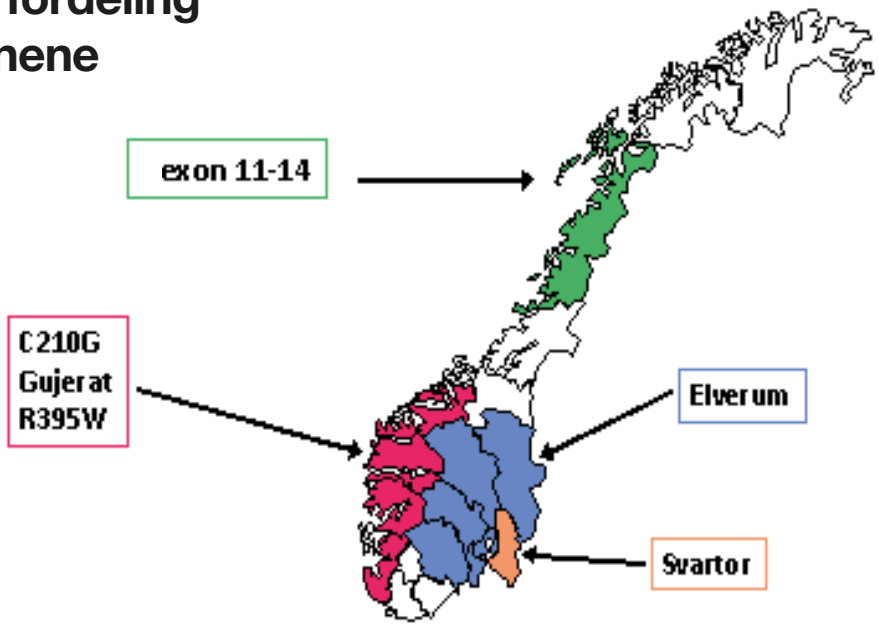
Behandling av FH i dag og i framtiden

I dag, over 20 år senere, er statiner fortsatt hovedmedikamentet i kolesterolsenkende handling og kan senke LDL-kolesterolet opp mot 55 % (6). Statiner kan kombineres med kolesterolabsorpsjonshemmeren ezetimibe og det moderne resinet colesevelam, som begge gir noe tilleggseffekt. Behandlingsmål for FH pasienter i dag styres stort sett etter LDL-kolesterolet som bør være under 2,5 mmol/L i primærprofylakse og under 1,8-2,0 mmol/L i sekundærprofylakse eller ved tillegg av diabetes (7). Det kan være vanskelig å komme så langt ned i LDL kolesterol med tilgengelige medikamenter i dag, spesielt hos de 5-10 % av pasientene som opplever bivirkninger og ikke kan bruke høydose statin. Nå er imidlertid nye lovende kolesterolsenkende medikamenter under utvikling og vil bli tilgjengelige i løpet av 1-2 år. Deriblant må nevnes monoklonale antistoff mot proteinet PCSK9 som kan redusere LDL kolesterol med omtrent 50 % ekstra på toppen av statinbehandling. Hos mer enn 80 % av FH pasientene, som har blitt behandlet med medikamentet i kombinasjon med et statin, ble LDL-kolesterol redusert til lavere enn 1,8 mmol/l (8). Medikamentet må injiseres subcutant, men har 2-4 ukers langtidsvirkning før ny injeksjon er nødvendig.

Utvikling av behandlingstilbud og spesialkompetanse for FH i Norge

Siden 1984 har Lipidklinikken ved Rikshospitalet arbeidet med å tilby utredning og behandling av barn og voksne med FH, men også til pasienter med forskjellige alvorlige former for primære dyslipidemier. Etter hvert som antallet diagnostiserte pasienter økte, kunne ikke Lipidklinikken fortsette å fungere som et kompetansenter med behandlingsansvar for det antatt store antall FH-pasienter nasjonalt. Lipidklinikken begynte derfor allerede i 2001 å argumentere for at det måtte etableres flere lipidklinikker og/eller styrke kompetansen vedrørende diagnostisering og behandling av både barn og voksne i alle helseregioner og ved de største sykehus. Behandlingen av

Geografisk fordeling av mutasjonene



Kartet viser en skjematisk fordeling av hvilke mutasjoner som er overrepresentert i hvilke regioner. Totalt er mutasjon bekreftet med gentest hos ca 6 250 av 15 000 (1:300). (Bildet er lånt fra Avdeling for medisinsk genetikk, OUS og trykkes med tillatelse.)

FH er per i dag spredd utover 5-6 medisinske spesialiteter inklusiv allmennmedisin. Derfor ser vi i Norge i dag at behandlingen er lite enhetlig, og dette øker behovet for en faglig forankring i en kompetansetjeneste uavhengig av klinisk spesialitet. Lipidklinikken fungerte i praksis både som et kompetansesenter (behandling) og kompetansetjeneste (informasjon). I tillegg til de skriftlige henvisningene, hadde Lipidklinikken daglig et betydelig antall telefonsamtaler fra leger, sykehus og praksiser over hele landet for å diskutere ulike problemkasus. Videre ble Lipidklinikken et populært sted å hospitere for leger, kliniske ernæringsfysiologer og sykepleiere fra alle regioner. Det var en takknemlig og stimulerende virksomhet, men ressurskrevende for en liten klinisk stab. Vi kan nevne noen av de viktigste informasjonsaktiviteter som Lipidklinikken har påtatt seg i disse årene: Lipidklinikkens «SmartDiet» er et standardisert spørreskjema om kostvaner utviklet for å gi umiddelbar tilbakemelding om kosten i en klinisk konsultasjon og som i økende grad blir brukt av leger og helsepersonell. Kostheftet «Kostbehandlingen ved høye blodlipider hos voksne» foreligger i flere reviderte utgaver. Kostheftet «Kolesterolboka for barn og ungdom» foreligger ligger nå på nett. Informasjonsheftet «Familiær hyperkolesterolemi – et orienteringshefte for helsepersonell og pasienter med familiær hyperkolesterolemi» ble gitt ut i 1986. Nylig kom en ny utgave som er oversatt til ca 20 språk. Lipidklinikken har også produsert to informasjonsvideoer for barn i alderen 8 til 12 år, «Lite fett à» og en for ungdom 11 til 20 år, «Jeg arvet min mors blå øyne og min fars høye kolesterol». Dette er produksjoner som det ville ha vært naturlig at en kompetansetjeneste kunne ha hatt ansvaret for.

Søknaden om kompetansetjeneste

Etter to søknadsrunder til Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) ble forslaget fra Lipidklinikken evaluert positivt, og i statsbudsjettet for 2014 ble det bevilget midler til å etablere «Nasjonal kompetansetjeneste for barn og voksne med familiær hyperkolesterolemi og andre arvelige dyslipidemier» ved Oslo Universitetssykehus (OUS). Formalisering og nyetablering av slike nasjonale funksjoner har pågått fra 2011 (etter forskriftsendring i 2010) og gir sammen med ekstra bevilgninger nye muligheter. Gjennom opprettingen vil det nå legges til rette for en kunnskapsforankret behandling av dette fagområdet innen hele helsetjenesten nasjonalt.

Behovet og oppgaver for den nye nasjonal kompetansetjenesten

FH utgjør hovedgruppen av pasienter kompetansetjenesten skal ha ansvaret for. Kun ca 6000 av en estimert forekomst på ca 15.000 personer med FH i Norge har på nåværende tidspunkt fått diagnosen verifisert med genteknologi. Det er vist regionale forskjeller i utredning og behandling av tilstanden (9). Andre pasientgrupper som faller inn under kompetansetjenestens ansvarsområde er typisk familiær kombinert hyperlipidemi og sjeldne former for hypertriglyseridemier. Typiske livsstilsbetingede og andre sekundære lipidforstyrrelser faller utenfor kompetansetjenestens ansvarsområde.

Målsettingen for den nyopprettede kompetansetjenesten er som beskrevet til HOD: «Kompetansetjenesten skal bidra til ny kunnskap, bidra til pasientnær kompetanse og utvikling av behandlingstilbud i spesialisthelsetjenesten. Tjenesten skal styrke pasientnær forskning og helsetjenesteforskning som kan gi grunnlag for å sikre høy kvalitet, trygg effektiv behandling og diagnose av FH hos barn og voksne. Tjenesten skal formidle kompetanse og behandlingsresultatet av FH. Tjenesten skal bidra til etablering av forskernettverk og kompetansespredning. Tjenesten skal bidra til etablering og implementering av nasjonale retningslinjer. Tjenesten skal ikke behandle pasienter med FH eller dyslipidemi.» Det er altså et viktig poeng at tjenesten ikke driver pasientbehandling selv, da dette skal være opp til hver helseregion å tilby. Tjenesten er derfor etablert som en egen enhet under medisinsk klinikk ved OUS, men samlokalisert med det regionale behandlingstilbudet i Helse Sør-Øst, som fortsatt er Lipidklinikken. Lipidklinikken tar også i mot henvisninger fra andre helseregioner.

Personale, økonomi og arbeidsoppgaver

Kompetansetjenesten består foreløpig av en overlege og leder i 40 % stilling, koordinator i 100 % stilling og forskningsansvarlig i 20 % stilling. Oppgavene nevnt over kan høres ambisiøse ut for en så liten stab, og man søker videreutvikling av tjenesten med økte ressurser etter hvert. I forhold til forskningsaktivitet må det også søkes eksterne midler. Kompetansetjenesten har ikke noe styre, men det skal etableres en referansegruppe. Referansegruppen skal som et minimum ha et medlem fra hver helseregion (inkludert den region der den nasjonale tjenesten er lokalisert). Medlemmene er oppnevnt for å representere spesialisthelsetjenesten i hele sin region og sikre informasjonsflyt og forankring. Brukerorganisasjoner skal også være representert i referansegruppene. Det vil også være naturlig at større behandlingssenter som for eksempel Lipidklinikken har en representant i referansegruppen.

Referanseliste

1. Nordestgaard BG et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and under-treated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013;34:3478-90.
2. Ose, L. Müller-Harbits`sykdom – familiær hyperkolesterolemi. Tidsskr Nor Lægeforen 2002;122:924-5.
3. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. Lancet. 1969;2:1380-2.
4. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Lancet. 1994;344:1383-9.
5. Ose, L. The real code of Leonardo da Vinci. Current Cardiology Reviews 2008;4:60-63
6. Jones PH et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). Am J Cardiol. 2003;92:152-60.
7. Bogsrud MP et al. Treatment with statins. Tidsskr Nor Laegeforen. 2013;133:1316-9.
8. Blom DJ et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med. 2014;370:1809-19.
9. Østli L et al. Store regionale ulikheter i tilbudet til pasienter med alvorlige lipidforstyrrelser. Hjerteforum. 2009;4:22:37-46

C Lyxumia® ▼ «sanofi-aventis»

Antidiabetikum ATC-nr.: A10B X10

T **Injeksjonsvæske, oppløsning 10 µg/dose, 20 µg/dose og 10 µg/dose + 20 µg/dose**: 1 dose inneh.: Lixisenatid 10 µg, resp. 20 µg, glyserol 85%, natriumacetattrihydrat, metionin, metakresol, saltsyre og natriumhydroksid (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner**: Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 for å oppnå glykemisk kontroll i kombinasjon med orale glukosesenkende legemidler og/eller basalinsulin, når disse, sammen med diett og mosjon, ikke gir adekvat glykemisk kontroll. **Dosering**: **Voksne**: Startdose: 10 µg 1 gang daglig i 14 dager. Vedlikeholdsdose: 20 µg daglig fra dag 15. Kombinasjon med andre antidiabetika: Dersom lixisenatid legges til eksisterende metforminbehandling kan metformindosen beholdes uendret. Dersom lixisenatid legges til eksisterende behandling med sulfonylureapreparat eller basalinsulin, kan dosereduksjon av sulfonylureapreparatet eller basalinsulinet vurderes, se Forsiktighetsregler. Spesifikk blodglukosemonitorering kreves ikke ved bruk av lixisenatid, men kan være nødvendig for å justere dosen av sulfonylureapreparater eller basalinsulin, når disse brukes samtidig med lixisenatid. **Spesielle pasientgrupper**: Nedsatt leverfunksjon: Dosejustering ikke nødvendig. Nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering ikke nødvendig ved svakt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/minutt). Begrenset erfaring ved moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) og lixisenatid bør brukes med forsiktighet. Ingen erfaring ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) eller terminal nyresykdom, og lixisenatid anbefales ikke til disse pasientene. Barn og ungdom <18 år: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Eldre f65 år: Dosejustering ikke nødvendig basert på alder. Klinisk erfaring hos pasienter f75 år er begrenset. **Administrering**: Injiseres s.c. i lår, abdomen eller overarm. Skal ikke injiseres i.v. eller i.m. Administreres i løpet av timen før et måltid. Den prandiale injeksjonen bør gis til det samme måltidet hver dag, når det mest passende måltidet er valgt. Dersom en dose ikke blir gitt skal den injiseres i løpet av timen før det neste måltidet. **Kontraindikasjoner**: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler**: Ingen terapeutisk erfaring hos pasienter med diabetes mellitus type 1, og bør derfor ikke brukes av disse. Bør ikke brukes til behandling av diabetisk ketoacidose. GLP-1-reseptoragonister er assosiert med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Akutt pankreatitt er rapportert i få tilfeller, men kausal sammenheng er ikke fastslått. Pasienten bør informeres om karakteristiske symptomer (vedvarende, sterke magesmerter). Mistenkes pankreatitt skal preparatet seponeres. Dersom akutt pankreatitt bekreftes skal behandling ikke gjenopptas. Forsiktighet bør utvises ved pankreatitt i anamnesen. Bruk av GLP-1-reseptoragonister kan være assosiert med gastrointestinale bivirkninger. Lixisenatid er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlige gastrointestinale sykdommer, inkl. alvorlig gastroparese, og bruk er derfor ikke anbefalt hos disse. Samtidig bruk av lixisenatid og et sulfonylureapreparat eller basalinsulin, kan gi økt risiko for hypoglykemi, og dosereduksjon av sulfonylureapreparatet eller basalinsulinet kan vurderes. Skal ikke gis i kombinasjon med både basalinsulin og sulfonylureapreparat pga. risikoen for hypoglykemi. Skal brukes med forsiktighet hos pasienter som får orale legemidler som krever rask gastrointestinal absorpsjon, nøye klinisk monitorering eller som har et smalt terapeutisk område, se Interaksjoner. Kombinasjon med DPP-4-hemmere er ikke undersøkt. Erfaring ved hjertesvikt er begrenset. Pasienten bør informeres om potensiell risiko for dehydrering pga. gastrointestinale bivirkninger, og bør rådes til å ta forholdsregler for å unngå væskemangel. Inneholder metakresol, som kan gi allergiske reaksjoner. Lixisenatid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Brukt i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller basalinsulin skal pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi ved bilkjøring eller bruk av maskiner. **Interaksjoner**: Lixisenatid er et peptid og metaboliseres ikke av cytokrom P-450. I in vitro-studier påvirker ikke lixisenatid aktiviteten til cytokrom P-450-isoenzymer eller humane transportører som ble testet. Forsinkelsen i magetømming som lixisenatid gir kan redusere absorpsjonshastigheten av oralt administrerte legemidler. Pasienter som får legemidler med enten et smalt terapeutisk område eller som krever nøye klinisk monitorering, må følges opp nøye, spesielt ved oppstart av lixisenatidbehandlingen. Disse legemidlene må tas på en standardisert måte i forhold til lixisenatid. Dersom slike legemidler skal tas til mat bør pasienten rådes til å ta dem til et måltid hvor lixisenatid ikke administreres, dersom mulig. Pasienter som får legemidler som må nå en minstekonsentrasjon for å oppnå effekt, f.eks. antibiotika, bør rådes til ta disse legemidlene minst 1 time før eller 4 timer etter lixisenatid. Enteroformuleringer med legemidler som nedbrytes i magesekken administreres 1 time før eller 4 timer etter lixisenatid. Dosejustering av paracetamol er ikke nødvendig, men forsinket Tmax som sees når paracetamol administreres 1-4 timer etter lixisenatid, bør tas hensyn til ved ønske om rask effekt. Dosejustering av warfarin når det gis samtidig med lixisenatid er ikke nødvendig, men hyppig INR-monitorering anbefales ved behandling med warfarin/kumarinderivater ved oppstart eller seponering av lixisenatidbehandling. **Graviditet, amming og fertilitet**: Anbefales ikke brukt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Graviditet: Tilstrekkelige data foreligger ikke. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Bør ikke brukes under graviditet. Insulin anbefales i stedet. Dersom en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, bør behandlingen avsluttes. Amming: Utskillelse i morsmelk er ukjent. Bør ikke brukes under amming. Fertilitet: Dyrestudier har ikke indikert direkte skadelige effekter på fertilitet. **Bivirkninger**: Vanligst er kvalme, oppkast og diaré, som vanligvis er milde og forbigående. Svært vanlige (f1/10): Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, diaré. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi (ved samtidig bruk med et sulfonylureapreparat og/eller basalinsulin). Vanlige (f1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Dyspepsi. Infeksiøse: Influensa, infeksjon i øvre luftveier, cystitt, virusinfeksjon. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerte. Nevrologiske: Svimmelhet, somnolens. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi (ved samtidig bruk med kun metformin). Øvrige: Kløe på injeksjonsstedet. Mindre vanlige (f1/1000 til <1/100): Hud: Urticaria. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. Utvalgte bivirkninger: Reaksjoner på injeksjonsstedet: 3,9%. De fleste var av mild intensitet og førte vanligvis ikke til seponering. Immunogenitet: Anti-lixisenatidantistoff kan utvikles. Ved slutten av den 24 uker lange hovedbehandlingsperioden i de placebokontrollerte studiene hadde 69,8% av pasientene positiv antistoffstatus. Endringen i HbA1c fra baseline var den samme, uansett antistoffstatus (positiv eller negativ). Ingen forskjell i samlet sikkerhetsprofil hos pasienter basert på antistoffstatus, med unntak av en økning i forekomsten av reaksjoner på injeksjonsstedet. De fleste av reaksjonene på injeksjonsstedet var milde, uansett antistoffstatus. Hjertefrekvens: Forbigående økning er sett. Seponering: Insidensen for seponering pga. bivirkninger var 7,4%. **Oppbevaring og holdbarhet**: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Plasseres ikke ved fryseboksen. Etter anbrudd: Holdbar 14 dager. Oppbevares <30°C. **Andre opplysninger**: Blandbarhet: Må ikke blandes med andre legemidler. **Pakninger og priser: 20 µg/dose**: 2 × 14 doser (ferdigfylt penn) 759,10 kr. **10 µg/dose + 20 µg/dose**: 1 × 14 doser 10 µg/dose + 1 × 14 doser 20 µg/dose (ferdigfylt penn) 759,10 kr.. **Refusjon**: Refusjonsberettiget bruk: Til behandling av type 2-diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene. Refusjonskode: ICPC T90 Diabetes type 2 (198) ICD E11 Diabetes mellitus type 2 (198) Vilkår: (198) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med: - kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller - metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea, eller - sulfonylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin.

Sist endret: 12.08.2014

Lyxumia®
lixisenatid

Nyhet for pasienter med type 2-diabetes[1]

ENESTE

GLP-1-AGONIST PÅ BLÅ RESEPT

i kombinasjon med OAD og BASALINSULIN[1]

Prandial GLP-1-agonist med dosering en gang daglig
– når basalinsulin ikke er nok[2]

SANOFI DIABETES

sanofi-aventis Norge AS, Strandveien 15, 1366 Lysaker. Postboks 133. Telefon (+47) 67 10 71 00. www.sanofi.no

Refusjonsberettiget bruk: Til behandling av type 2-diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene. Refusjonskode: ICPC T90 Diabetes type 2 (198) ICD E11 Diabetes mellitus type 2 (198) Vilkår: (198) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med:
- kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller - metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea, eller
- sulfonylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin.

Ref: 1. http://www.legemiddelverket.no. Ref: 2. Lyxumia SPC 26.06.2014. NOLIX-140801

European Summar School 2014

ESIM (European School of Internal Medicine) ble stiftet av EFIM (European Federation of Internal Medicine) i 1998 og har siden da arrangert årlige sommerskoler for unge europeiske indremedisinere. Årets konferanse ble arrangert på Hotel Beach Club, Costa Rei, Sardinia.

Av Olaug Marie Reiakvam

Olaug Marie Reiakvam

Målgruppen for European School of Internal Medicine (ESIM) er unge leger som har arbeidet i noen år innenfor indremedisin. Norske deltagere velges etter søknad til Norsk Indremedisinsk Forening. Sommerskolene har tidligere vært arrangert i Spania, Portugal, England og Tyrkia. Fra 2011 har det også vært holdt vinterskole i Sveits. Italia har altså nå ansvaret for sommerskolen, som i år ble holdt på et kombinert familie- og- konferansehotell på østkysten av Sardinia. Hotellet var stort, og fullt også av ferierende italienere, alle like begeistret over det klare, turkise vannet. Da de fleste hotellgjestene gikk nedover mot sjøen på morgenkvisten, så gikk vi, 40 unge leger, i motsatt retning mot konferanselokalet.

Sommerskolens format har vært noenlunde likt siden starten i 1998. Kasuistikker, workshops og vanlige forelesninger kombineres i et ukelangt program, med en halv dag satt av til en utflukt. Vi startet friskt på morgenen kl 08.30 og satt på skolebenken i noen timer. Pausen var akkurat lang nok for et raskt toalettbesøk, en liten søt kake og kanskje en ørliten kaffekopp. Det ble imidlertid satt av hele 1.5 t til lunsj før programmet fortsatte til rundt 17.30. Det ble slik en lang dag, og vi fikk noen få dyrebare timer før sola gikk ned og middagen ble servert på terrassen.

Temaene for sommerskolen har variert fra år til år. På årets sommerskole var temaene spredte, med spesiell vekt på overdiagnosering, kliniske presentasjoner og vanlige akutte sykdommer. Flere forelesere var dyktige spesialister og lærere, men den vi kanskje husker best er Richard Smith, som snakket mye om overbehandling og overdiagnosering. Dr. Smith er tidligere redaktør i BMJ og initiativtaker for United Health Group's Chronic Disease Initiative, hvor han nå arbeider. Han holdt entusiastisk fire forelesinger for oss under den felles overskriften "Less is More", alle disse er for øvrig tilgjengelige på ESIM sin nettside. På nettet finnes også utallige artikler som han har forfattet, skrevet på hans samme humoristiske måte.

Noen forelesere beholdt lett oppmerksomheten vår i en hel time, mens vi måtte streve hardt etter de første 20 minuttene hos andre. Noen tema kunne kanskje virke litt gjentakende for de med mest indremedisinsk erfaring. Siste dagen var mellom annet mye tid tilegnet atrieflimmer og ulikheter mellom antikoagulasjonsanbefalinger i USA, Canada og Europa. For oss var jo dette gjennomgått i lunsjundervisning, avdelingseminarer og i vaktsituasjoner flere ganger tidligere. Vi satte mer pris på undervisningen som omhandlet etiske utfordringer og diagnostiske vanskeligheter. I samtale med de andre deltagerne, fremhevet de fleste i tillegg det sosiale. Strendene på Sardinia kan bare beskrives som fantastiske, men både strender og mingling oss i mellom måtte ofte vike for forlenget undervisning eller forberedelser på kvelden. Det faglige bør selvsagt ta opp den største delen av en slik sommerskole. Samtidig var det viktig å kunne utveksle tanker og erfaringer med leger fra andre land, noe som arrangørene også trakk fram. Dagene ble imidlertid fort 9 timer lange, og med få innlagte pauser, var det knapt tid til sosialisering. Vi håper derfor at summepauser og noe kortere dager vil gjøre neste ESIM enda bedre enn årets. Deltagerne velges ut etter ansiennitet, men vi synes at opplegget passer vel så godt for de med relativt få år etter turnus. Skolene holdes på forskjellige steder, og neste begivenhet er vinterskolen i Riga, Latvia 26 - 30 januar 2015.

Det virker som mange prioriterer obligatoriske kurs. Det er imidlertid mulig å søke spesialistkomiteen om å få dette godkjent som valgfritt kurs. Reise og opphold i sin helhet blir sponset av Norsk Indremedisinsk Forening. Når vi anbefaler fremtidige sommerskoler, så er det altså bare til å søke. Du kan lese mer om ESIM og arrangøren EFIM (European Federation of Internal Medicine) på henholdsvis www.esim2014.org og www.efim.org. På førstnevnte side finnes blant annet årets foredrag og deltagernes kasuistikker. I tillegg kan man klikke seg videre til The European Journal of Internal Medicine, som EFIM utgir. Deltagere på årets ESIM og andre unge indremedisinere oppfordres til å sende inn interessante kasuistikker til dette tidsskriftet.

Deltakere på årets ESIM på Sardinia.

Young Internist Assembly og EFIM kongress

14.–16. mai 2014 møttes Young Internists i Genève, samtidig som det pågikk en større indremedisinsk kongress. Deltagerne kom hjem med stort utbytte både faglig og sosialt.

Ved Ieva Zosautiene og Vikas K. Sarna, Norske yngre indremedisinere.

Vikas Sarna, styreleder i Norske Yngre Indremedisinere (NYI), og Ieva Zostautiene (styremedlem i NYI) deltok som norske representanter i generalforsamlingen til Young Internist Assembly. Møtet ble samkjørt med den årlige europeiske indremedisinske kongressen som arrangeres av EFIM (*European Federation of Internal Medicine*). I år deltok omtrent 3000 personer fra 57 land, og 957 abstrakter ble presentert innen de vanlige indremedisinske grenene i tillegg til kreftmedisin, psykiatri/nevrologi og akuttmedisin.

Young Internists består av representanter fra 27 land. Gruppen ble stiftet i 2010, og er en arbeidsgruppe for EFIM for å styrke det internasjonale samarbeidet. YI er videre inndelt i mindre arbeidsgrupper. I år var det fokus på EFIMs pågående arbeid med å skape et felles kompetansekrav eller "pensum" for spesialiteten indremedisin. Arbeidsgruppen som leder arbeidet med dette inviterte delegatene til synspunkter på krav om opplæring, innhold av tjeneste og tolkning og mestring av modaliteter, som EKG, røntgen og ultralyd. Man kunne se at det var en klar forskjell i oppfatninger rundt hva tjenesten bør bestå i, noe som kanskje reflekterer de forskjellene i spesialitetsstrukturen for indremedisin som allerede eksisterer landene imellom. For eksempel er utdannnigsløpet lenger og mer omfattende i Storbritannia enn i Norge, med høyere krav om ferdigheter innen akuttmedisin og ekkokardiografi, mens flere av landene sør i Europa har lavere krav enn oss med tanke på varighet av tjeneste. På møtet ble vi også oppdatert om Young Internists undersøkelse av arbeidsforhold hos yngre leger i Europa. Undersøkelsen ble gjennomført i slutten av fjoråret og ble ikke utsendt til alle LIS i Norge fordi vi var i prosessen med å gjennomføre vår egen undersøkelse om LIS i akuttmottak. Det kom svar fra 333 LIS fra 10 land. Gjennomsnittlig arbeidstid var 9,7 timer per dag, og på standardiserte spørreskjemaer scorte Finnland, Nederland og Norges mest på tilfredshet og optimisme, mens leger i Italia, Albania og Tyrkia var minst fornøyde. Optimisme og tilfredshet var assosiert med kortere arbeidstid, bedre inntekter og støtte fra veiledere. Resultatene må nok tolkes forsiktig grunnet varierende deltagelse fra forskjellige land og totalt sett lav responsrate.

Det sosiale programmet fortsatte i et uformelt miljø på kveldene i multikulturelle Genève med mulighet for å dele erfaringer på tvers av landegrenser.

Den siste kongressdagen ble det avholdt Young Internists Day, noe som nå er blitt en tradisjon ved EFIMs kongress hvert år. Her tilbys inspirerende forelesninger til yngre leger fra foregangspersoner innen fag og forskning. Det er også interaktive diskusjoner omkring kliniske og etiske spørsmål. Denne gangen var det presentasjon av en kritisk syk pasient på respirator, og den etiske problemstillingen dreide seg om hvor man ville sette grensen for aktiv behandling. Det viste seg at man var avhengig av solid faglig kunnskap og samarbeid med flere involverte spesialiteter (gastromedisiner, infeksjonsmedisiner, nevrolog, radiolog og kirurg) og ikke minst pårørende, for å kunne ta en best mulig beslutning.

Young Internists er en aktiv organisasjon. I tillegg til tiltakene nevnt over, arrangerer Young Internists sommer- og vinterskoler for LIS i indremedisin. Norsk indremedisinsk forening sponser 2 deltagere hvert halvår. Dette er et opplegg på en uke og preges av god faglig stemning, innholdsrikt program med gode forelesere og muligheter for å knytte kontakter med likesinnede fra andre land. Man kommer hjem med en styrket indremedisinsk identitet, et internasjonalt perspektiv og mange gode minner. Sommerskolen i år tok plass i Sardinia. Vinterskolen blir neste år i Riga i Latvia med start den 25. januar. Informasjon om dette kan finnes på facebook-siden vår (Norske Yngre Indremedisinere), i Indremedisineren og på hjemmesida til Norsk Indremedisinsk Forening (NIF).

Ieva Zosautiene

Vikas Sarna

Andre tiltak i regi av Young Internists:

- Årlig klinisk forskningskurs, med mulighet for stipend til reise og opphold.I år ble dette avholdt i Paris.
- Stipend innenfor forskning på sjeldne sykdommer, for mer informasjon se hjemmesiden til Young Internists (nedenfor).
- Utvekslingsprogrammer for LIS til andre samarbeidende land.

Neste planlagte EFIM-kongress er i 2015 i Moskva, www.efim2015.org. Vi vil oppfordre LIS og spesialister i indremedisin til å delta og til å sende inn abstrakt hvis man sitter på noe forskningsmateriale. Kongressen går over tre dager. I tillegg til presentasjon av ny forskning og poster-sesjoner, er det både generelle foredrag innen ulike grener av indremedisin, og foredrag om mer spesialiserte temaer som atrieflimmer, vertigo og behandling av allergier, samt praktiske sesjoner i for eksempel rescusitering og spirometri..

Mye nyttig, inkludert informasjon om kommende arrangementer, faglige oppdateringer, stipend, sommerskoler osv.finner man på www.efim.org/young-internists. Indremedisinske LIS er velkomne til å ta kontakt med oss for mer informasjon.

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