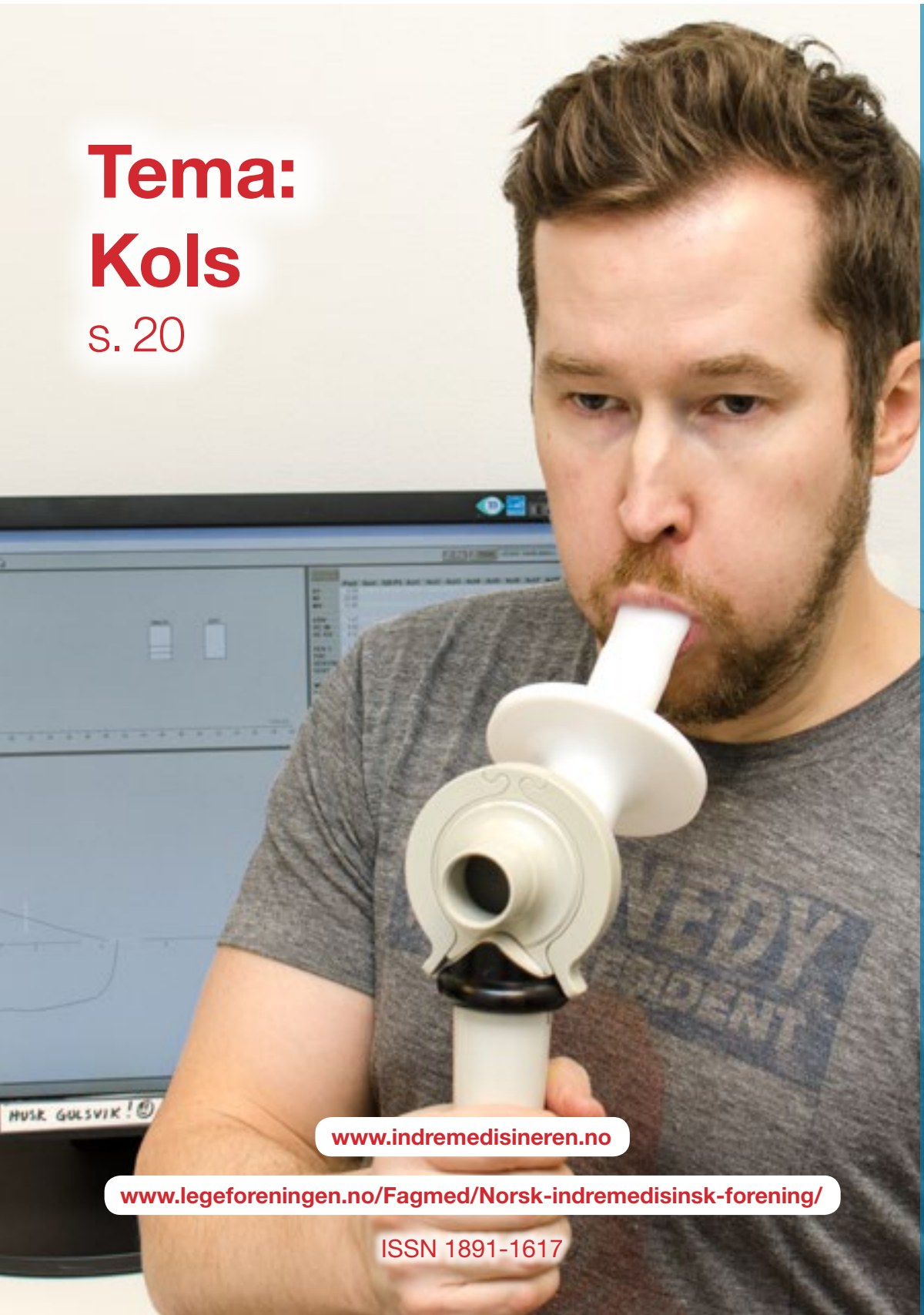
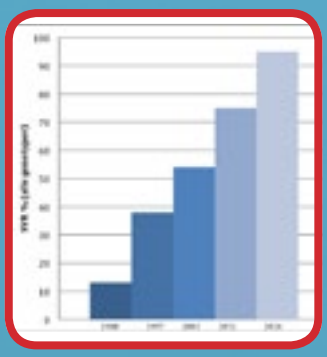
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 4 • 2014

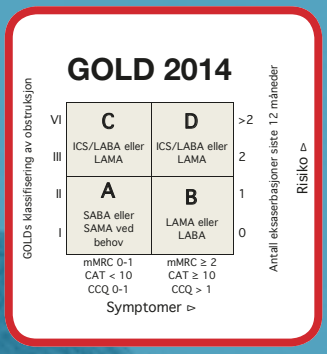


Tema: Kols

s. 20



Hepatitt C
– er problemet løst?
s. 8



KOLS: Forekomst, diagnostikk og behandling.
s. 22

Høstmøtet 2014
s. 38

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

OLYMPUS

Your Vision, Our Future

OLYMPUS – KVALITET I ALLE LEDD

Komplett leverandør for endoskopisk diagnostikk og behandling.

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

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

Ny EndoKapsel-EC-10

Nytt CF-HQ 190 kolonskop

X-SUIT NIR® dekket og udekket gallestent

EUS og EBUS

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

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

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

Steinar Madsen
Statens Legemiddelverk
Kasserer

Bjørn Jørgensen
Medisinsk avdeling - Drammen

Lilliana Monica Bivol
Nyremedisinsk avdeling - Ahus

Raziye Boyar Cetinkaya
Seksjon for gastromedisin - OUS, Rikshospitalet

Rune Andre Isene
Gastromedisinsk avdeling - OUS, Ullevål
Høsmøtekomiteen

Stephen Hewitt
Medisinsk avdeling - OUS, Aker
Indremedisineren

Redaksjon:

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

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 3 300 eks
Utfallende trykk 210 x 297 + 5 mm
Bladformat 210 x 297 mm = A4

Utgivelsesplan

	Bestillingsfrist/ Materiellfrist	Levering Posten
Nr. 1 2015	16/2	23/3
Nr. 2 2015	11/5	15/6
Nr. 3 2015	10/9	15/10
Nr. 4 2015	9/11	15/12

Forsidebilde:
Spirometri. Foto: Morten Jordal, DRD.

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 7
Hepatitt C – er problemet løst? 8
Terapeutisk hypotermi etter hjertestans – en oppdatering 12

Tema - KOLS

Temainnledning 20
Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS): Forekomst, diagnostikk og behandling. 22
Redusert høyre ventrikkelfunksjon og remodelering av høyre ventrikkel hos KOLS pasienter uten pulmonal hypertensjon 28
Kronisk lungesykdom og konsekvenser for bilkjøring og flyreiser 30
KOLS – rehabilitering 34

Foreningsnytt

Høstmøtet 2014 - akuttmedisin og spennende grenfaglige innlegg! 38
Alle gode ting er tre? 40
5. Nasjonale konferanse om hjerneslag 42
Det norske medicinske Selskab lyser ut Ragnhild og August Gillums legat og Dr. Alexander Malthes legat til beste for yngre leger for utdeling i 2015. 44
Lars Aabakken – ny president i European Society for Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). 45
Minneord Claus Ola Solberg 47

Vi retter en stor takk til alle bidragsytere i Indremedisineren nr. 4!

Kjære lesere

Stephen Hewitt
Redaktør

Vi avslutter med dette vår 6. årgang. Med 4 årlige utgivelser er 24 utgaver av Indremedisineren nå utgitt. Jeg tror vi kan si vi har passert mange av de kritiske fasene i å starte et blad. Vi har etter hvert også etablert en goodwill i miljøet, og mange forutsetninger er tilstede for å bringe dette arbeidet videre. Å drifte og opprettholde et slikt blad er likevel en vedvarende utfordring.

I løpet av disse 6 årene har Svein Ødegaard, Kolbjørn Forfang og Unni Ånstad bidratt aktivt i redaksjonen og formidlet avgjørende erfaring og faglig ballast. Foregående redaktør Svein Ødegaard har selvfølgelig ytet særskilt mange viktige bidrag. Tilsvarende har Knut Lundin og Hanne Thürmer, som ledere av Norsk indremedisinsk forening, vist initiativ og kontinuerlige støtte. Ragnar Madsen og Morten Jordal i DRD har i alle år vært delaktige i bladets gang og sørget for en flott utforming. Ole Kristian Furulund yter i dag en betydelig redaksjonell innsats og sikrer bladets fortsatte drift, og drifter våre nettsider i samarbeid med DRD. Det har vært en forutsetning om en viss grad av annonseinntekter. Vi takker våre annonsører. Annonsene er også viktige bidrag i å orientere om tilgjengelig diagnostikk og behandling. Og særlig grunn har vi til å takke alle bidragsytere og temaredaktører for sin store velvilje.

Indremedisin med et generelt perspektiv er viktig for Norsk indremedisinsk forening. I den grad jeg har fokusert på dette, henger det dels sammen med mine erfaringer underveis. Ikke minst satte årene på medisinsk avdeling på Stensby sykehus og Lovisenberg diakonale sykehus spor. På begge disse avdelingene ble jeg daglig konfrontert med bredden i indremedisinen.

Tidvis har jeg tenkt litt over at vi nå virker mer tilbøyelige enn før til å skjele til ulike sykehuskåringer basert på deres resultater, som dødelighet etter utskrivning. Jeg kommer da ikke unna minner om at Stensby faktisk figurerte på Norgestoppen rundt årtusenskiftet hva angikk lav dødelighet etter både hjerteinfarkt og hjerneslag. Jeg tror fortsatt at verdiene av mindre enheter og breddeorientert indremedisin har vært betydelig underkommunisert i mine aktive legeår.

Større sykehus med større avdelinger har nødvendigvis behov for å avgrense hensiktsmessig store enheter. Ulike grener av faget blir da fort naturlige grenser. Men jeg uroer meg i dette hva som vil skje med vår indremedisinske breddekompetanse. Da jeg i sin tid ønsket å bli indremedisiner, var fagets innholdsmessige spenn en del av vurderingen.

I disse tider er det også interessant å se at noen av våre indremedisinske kolleger finner hverandre på tvers av de tradisjonelle grenene. Selvfølgelig er ikke dette et nytt fenomen, men det blir kanskje viktigere fremover. Som det ble hevdet en rekke ganger på et forskningsseminar nylig, skjer mange av de viktige gjennombruddene i skjæringspunktet mellom fagområdene. Dette bare understreker hvor avgjørende kunnskaper på tvers av våre indremedisinske spesialiteter er. I pasienthåndteringen er det likeså vanskelig å komme utenom betydningen av flere av fagområdene. Indremedisinerens ambisjon er å være et praktisk bindeledd for både generelle og mer spesialiserte norske indremedisinere.

Året 2015 er jubileumsår for Norsk indremedisinsk forening. For oss i Indremedisineren er det sin egen utfordring å bevare bladet, slik vi har det i dag. I jubileumsåret håper vi å kunne realisere ønsket om noen historiske innslag. Et annet viktig mål vi har, er å utvide redaksjonen med representanter fra flere av fagområdene. Vi tror det vil være et større potensial for bladets utvikling, og for norsk indremedisin fremover.

Avslutningsvis håper jeg dere finner også dette nummeret interessant. Og dere ønskes alle riktig

God Jul og Godt nytt år!

Med vennlig hilsen
Stephen Hewitt
Redaktør

Faglige retningslinjer og prioriteringer

Høstens vakreste eventyr – Norsk Indremedisinsk Høstmøte er vel overstått! Som alltid har Høstmøte-komitéen samlet dyktige foredragsholdere innen de mange grener i norsk indremedisin. Som alltid er møtet gratis, og uten påmelding. Som alltid er det spennende om noen kommer, og om vi har bestilt mat, stoler og forfriskninger i riktig mengde. Som alltid kommer det flere enn vi håpet på! Når akuttmedisinske utfordringer er tema, ser det ut som flere yngre indremedisinere får permisjon fra andre oppgaver, det er veldig bra! Vi er heldige som har en livskraftig 99-åring som vår forening. Neste års høstmøte vil vi feire 100 år som forening. Det skal vi gjøre med et knakende godt jubileumsprogram! Sett av datoene allerede nå: 5. og 6. november 2015.

Vi har lagt bak oss et år preget av arbeid med ny spesialitetsstruktur. Det har tatt mye av styrets tid og oppmerksomhet. Når dette leses har direktoratet sannsynligvis lagt fram sitt endelige forslag. Vi håper høringsuttalelsen fra NIF har hatt effekt. Dette er en særdeles viktig sak for norske indremedisinere. Går det som vi tror, vil en ny hovedspesialitet innen "indremedisin og mottaksmedisin" skapes. Der bør vi være aktivt med, vi bør prege det faglige innholdet en slik ny spesialitet bør ha. Vi må sikre gode overgangordninger, og delta i diskusjonene om krav til basiskompetanse hos medisinske primær- og sekundærvakter. Sykehusenes stillinger for utdanningskandidater må fordeles på ni nye hovedspesialiteter. Vi må avklare hva slags spesialister som kan være veiledere for utdanningskandidatene osv. Det blir sikkert nok arbeid for foreningens styre og for spesialitetskomitéen også neste år! Hvis noen ønsker å delta i spesialitetskomitéarbeid er det bare å melde seg til styret, her vil det være mye spennende som skjer framover.

De fagmedisinske foreningene skal danne grunnlag for det medisinske, faglige arbeidet i Legeforeningen. I tillegg til egne faglige og vitenskapelige oppgaver skal de fagmedisinske foreningene samlet bidra til Legeforeningens arbeid med legeutdanningen er av høy kvalitet, og at det fag- og helsepolitiske arbeid baseres på oppdatert medisinsk kunnskap og på størst mulig konsensus om faglige prioriteringer. Dette er sitat fra Den norske legeforenings lover. Det er tydelig at de 44 fagmedisinske foreningene har store oppgaver innen faglige veiledere og faglige prioriteringer.

Norheim-utvalget, eller prioriteringsutvalget, leverte sin innstilling til helseminister Bernt Høie 12. november. Rapporten (NOU 2014/12) heter "åpent og rettferdig – prioriteringer i helsetjenesten". I sin pressemelding skriver utvalget bl.a. God prioritering krever forutsigbarhet. Vanskelige valg bør følge prinsipper, kriterier og prosedyrer vi på forhånd har kommet frem til i felleskap. Utvalget samler seg om fire prinsipper for prioritering. God prioritering bør gi *flest mulig gode leveår for alle, rettferdig fordelt. God prioritering bør følge av klare kriterier, bør gjøres systematisk, åpent og med brukermedvirkning og bør gjennomføres med et helhetlig sett virkemidler.* I tillegg foreslås overordnete kriterier som forventet helsegevinst, forventet ressursbruk og forventet helsetap.

Hverdagen til mange norske indremedisinere er i dag preget av valg og prioriteringer. Hvilken behandling er nyttig, hvem kan få plass på intensivavdelingen, når skal man avslutte livsforlengende behandling, hvordan prioritere henvisninger, hvordan fordele legearbeidstid på ulike poliklinikker og sengeposter m.m.

NOU 2014:12 bør leses og vurderes av fagmiljøene på sykehusene. Bruk av QALY er et av flere kontroversielle verktøy i utvalgets prioriteringsdiskusjon, dvs. bruk av kvalitetsjusterte leveår som mål på effekt av et tiltak. Utvalget er også opptatt av faglige retningslinjer og prioriteringsveiledere. Disse fremheves som det viktigste virkemiddelet for systematisk forbedring av hverdagsprioriteringen. Utvalget peker på behov for prioriteringsveiledere for brystkreft, prostatakreft, radiologisk utredning av rygg- og leddsmerter, sortering av pasienter i akuttmottak og prioritering av pasienter til intensiv overvåking. De to siste angår hverdagen til mange norske indremedisinere.

Ole Kristian Furulund har i dette bladet en grundig gjennomgang av prioriteringsutvalgets innstilling. Prioriteringsarbeid er noe som angår oss. Når et offentlig utvalg leverer en NOU, skjer det endringer som berører både leger og pasienter. Hva synes dere som engasjerte indremedisinere – delta i debatt og faglige diskusjoner der du er! Den generelle indremedisiner er kunnskapsrik og klok når det gjelder arbeid med prioritering i helsetjenestene.

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 fagartiklene

I dette nummeret av Indremedisineren, har vi to spennende fagartikler:

I den første fagartikkelen, går Håvard Midgard/Olav Dalgard igjennom det paradigmeskifte som har skjedd ved overgang til interferonfri behandling og ved bruk av elastografi for å vurdere stadium av leverfibrose. Med bedret diagnostikk, effektiv behandling og mindre bivirkninger, kunne man være fristet til å tro at hepatitt C-problemet er løst. Som artikkelforfatterne påpeker, er det imidlertid flere problemer som må løses først.

I den andre fagartikkelen gir Kjetil Sunde en oppdatert oversikt over terapeutisk hypotermi etter hjertestans. I artikkelen gjennomgås forskningen som har ligget til grunn for anbefalingen om terapeutisk hypotermi etter hjertestans. Samtidig påpekes det at det fortsatt er en rekke ubesvarte spørsmål i forhold til terapeutisk hypotermi bl.a. i forhold til optimal temperatur og prognostisering etter slik behandling. Inntil videre anbefaler artikkelforfatter oss å følge anbefalingene fra International Liasson Commitee on Rescusitation (ILCOR) i forhold til temperatur.

I dette nummeret har vi også en rekke temaartikler, som gjelder kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). Dette er et viktig tema for alle indremedisinere. For nærmere informasjon om dette, henvises det til temaredaktør Sjur Humerfeldt sin omtale av disse artiklene.

Med vennlig hilsen redaksjonen
ved Ole Kristian H. Furulund

Ole Kristian H. Furulund

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

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

SANOFI

Hepatitt C – er problemet løst?

Hepatitt C er en viktig årsak til kronisk leversykdom og en "stille" epidemi med stor sykdomsbyrde som i stor grad rammer en underpriviligert og marginalisert populasjon. Vi opplever nå et paradigmeskifte hvor de aller fleste pasientene kan få kurativ behandling med minimale bivirkninger, men det gjenstår fremdeles utfordringer.

Håvard Midgard, lege og stipendiat, Akershus Universitetssykehus (Ahus)/Universitet i Oslo (UiO) og gastromedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus (OUS).
Olav Dalgard, overlege dr. med., infeksjonsavdelingen, Akershus Universitetssykehus.

Håvard Midgard

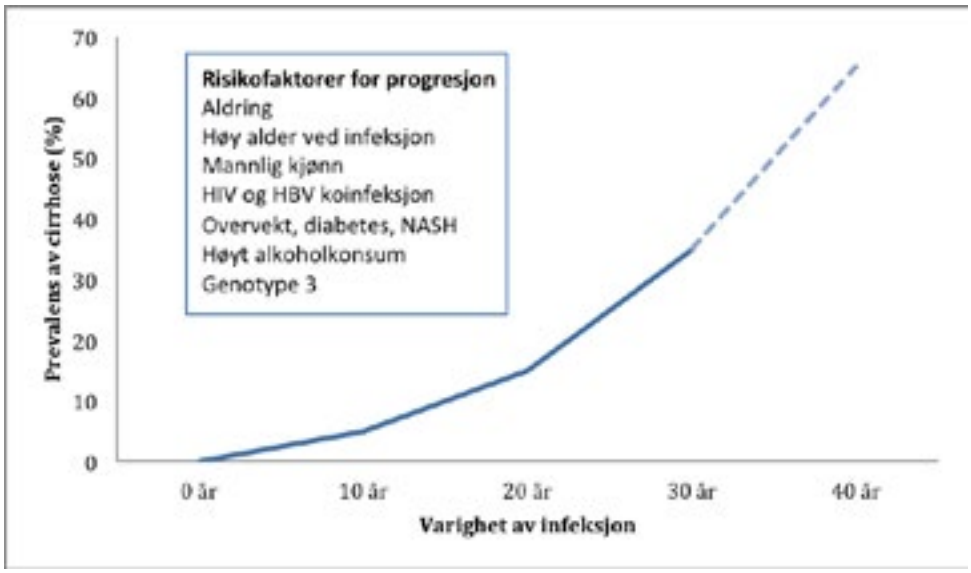
Olav Dalgard

Et folkehelseproblem

Infeksjon med hepatitt C-virus (HCV) er et globalt folkehelseproblem og en av de viktigste årsakene til kronisk leversykdom. WHO anslår at nærmere 200 millioner er smittet på verdensbasis. I Norge er prevalensen av HCV-antistoffer blant voksne 0.7 % (1) og vi antar av minst 20 000 personer er kronisk infiserte. HCV smitter gjennom perkutan eksponering for infisert blod, og i vestlige land har HCV vært endemisk blant sprøytemisbrukere siden 1960-tallet. I Norge har omlag 80 % av smitteoverføringen skjedd hos personer med ruserfaring, mens et mindretall ble smittet via blodprodukter før diagnostiske tester forelå i 1989. I ikke-vestlige land er imidlertid gjenbruk av ikke-sterilisert medisinsk utstyr fortsatt en av de viktigste smitteveiene, og økende migrasjon gjør at dette også reflekteres i den norske HCV-populasjonen.

En "stille" epidemi med stor sykdomsbyrde

Etter eksponering vil 20-30 % spontant bli virusfri, mens resten utvikler en lavgradig og oftest asymptomatisk kronisk infeksjon som over tid kan gi progressiv leverfibrose. Det naturlige forløpet av kronisk hepatitt C er imidlertid bare delvis kjent, og prevalensen av levercirrhose etter 20 år varierer fra 3-30 % i studier av ganske ulike populasjoner (2). Få studier har kunnet belyse det naturlige forløpet utover dette, men i en norsk kohortstudie av opiatavhengige med kronisk HCV hadde en tredjedel utviklet avansert fibrose eller cirrhose 25-35 år etter eksponering for viruset (3). Risikofaktorer for sykdomsprogresjon fremgår av figur 1, og det er en viktig erkjennelse at slike kofaktorer ofte er tilstede hos HCV-pasienter og kan være reversible. Pasienter med etablert levercirrhose har høy risiko for komplikasjoner og halvparten vil utvikle leverdekompensasjon (ascites, variceblødning, encefalopati, hepatorenalt syndrom eller leversvikt) eller hepatocellulært karsinom innen 10-15 år. Når dekompensasjon først har inntruffet er overlevelsen betydelig redusert, og i de fleste vestlige land har HCV-cirrhose lenge vært den viktigste årsak til levertransplantasjon. Som en konsekvens av lavt behandlingsopptak, spesielt hos pasienter med ruserfaring, ser man derfor nå at aldrende kohorter av pasienter med ubehandlet HCV bidrar til økende sykdomsbyrde for individ og samfunn.



Figur 1. Cirrhoseprevalens de første 30 år etter eksponering med projisert videre utvikling samt risikofaktorer for progresjon.

Diagnostikk og stadieinndeling

Alle som er eksponert for viruset vil ha HCV-antistoffer, men kronisk hepatitt C verifiseres ved påvisning av HCV RNA ved PCR-metodikk. Alle med perkutan eksponering for potensielt HCV-smittet blod bør undersøkes, og alle med positiv HCV RNA bør tilbys utredning hos spesialist i infeksjonssykdommer, gastroenterologi eller pediatri uavhengig av om det er utfall i leverprøver. En sentral del av utredningen består i å fastslå sykdommens stadium (tabell 1), noe som er av betydning for både prognose og behandlingsvalg. Stadium av leverfibrose vurderes tradisjonelt invasivt ved leverbiopsi (METAVIR-systemet), men kan i dag i de fleste tilfeller gjøres raskt og non-invasivt ved elastografi av leveren med FibroScan®. Leverelastisitet (benevnes i kPa) korrelerer med mengden av leverfibrose som igjen korrelerer med hastigheten av en vibrasjonsbølge utløst av apparatet. Elastografi er aller best egnet for diagnostikk av cirrhose, men en vesentlig styrke ved metoden er at verdier i cirrhosespekteret (12-75 kPa) korrelerer med graden av portal hypertensjon

Tabell 1. Stadieinndeling ved HCV.

METAVIR-STADIUM	F0	F1	F2	F3	F4
Histologi	Ingen fibrose	Periportal fibrose	Septal fibrose	Brodannende fibrose	Cirrhose
Elastografi	2.5 - 7 kPa		7 - 9.5 kPa	9.5 - 12.5 kPa	12.5 - 75 kPa
Tiltak	Observasjon		Behandling		

og derfor gir informasjon om risiko for komplikasjoner og død av leversykdom i mye større grad enn METAVIR-systemet ved leverbiopsi (4). Etter vår mening er bruken av elastografi fortsatt for lite utbredt i Norge.

Hva er målet med behandlingen?

Det overordnede målet for HCV-behandling er ved eradikasjon av viruset å hindre utvikling av levercirrhose samt å redusere sannsynligheten for at det oppstår komplikasjoner til allerede etablert cirrhose. Surrogatmarkøren for vellykket behandling benevnes sustained virological response (SVR) – varig virusfrihet – og er definert ved ikke-påvisbart HCV RNA 12 uker etter avsluttet behandling. Pasienter som oppnår SVR kan i utgangspunktet betraktes som friske og trenger ingen videre oppfølging med mindre det foreligger cirrhose. Selv om det er holdepunkter for at SVR kan føre til regresjon av leverfibrose, vil disse pasientene ha behov for regelmessig oppfølging, ikke minst fordi de fortsatt vil ha økt risiko for å utvikle hepatocellulært karsinom.

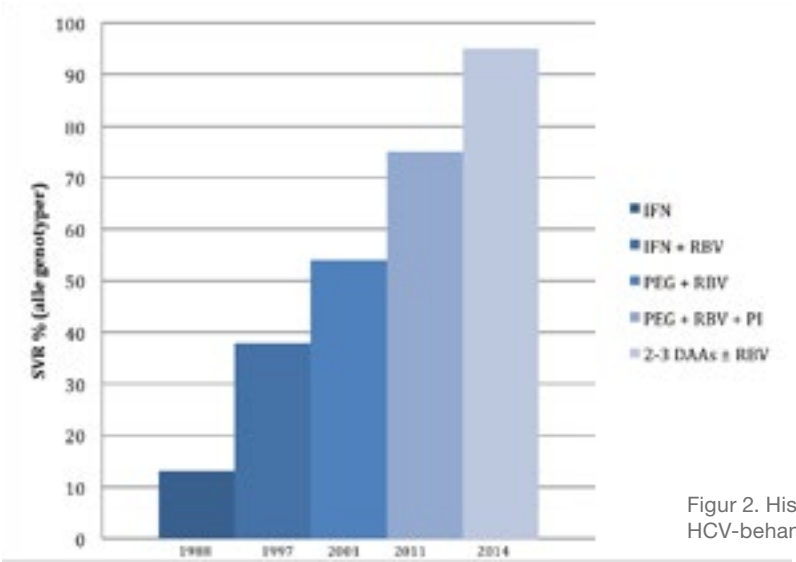
Siden mange pasienter med kronisk hepatitt C sannsynligvis aldri vil utvikle leversykdom av betydning, har det på grunn av medikamentkostnader og bivirkninger av behandlingen vært konsensus om at det er behandlingsindikasjon kun dersom det påvises signifikant leverfibrose (F≥2 eller elastografi >7 kPa). Fra et samfunnsperspektiv er imidlertid utsiktene til å kunne å kontrollere epidemien gjennom behandling ("treatment as prevention") en besnærende tanke, noe som dog ville kreve effektiv behandling tilgjengelig for alle uavhengig av fibrosestadium. Matematiske modellstudier har vist at ved å oppskalere HCV-behandling hos aktive rusmisbrukere kan man oppnå reduksjon i smittepresset med påfølgende fall i prevalensen over tid (5).

Et paradigmeskifte

Siden de første forsøkene med interferon monoterapi på slutten av 80-tallet har HCV-behandlingen vært i stadig utvikling (figur 2). Vi opplever nå et paradigmeskifte med overgang til interferonfri behandling med perorale direktevirkende antivirale midler (DAAs) som kan gi SVR hos over 90 % med minimale bivirkninger. Interferonbasert behandling er utfordrende da den ofte er langvarig og beheftet med plagsomme og til dels alvorlige bivirkninger med influensalinkende symptomer, benmargssuppresjon, autoimmune fenomener og psykiatriske manifestasjoner. Den interferonfrie æra innebærer derfor et betydelig medisinsk fremskritt som burde kunne gi økt behandlingsopptak i alle pasientgrupper og nytt håp til pasienter med interferon-intoleranse eller mislykkede behandlingsforsøk bak seg. En annen fordel med interferonfri behandling er at pasienter med dekompensert cirrhose kan behandles relativt risikofritt med gode resultater, noe som forhåpentligvis kan redusere behovet for levertransplantasjoner. Interferonfri behandling muliggjør også trygg behandling av reinfisert graft etter levertransplantasjon.

Aktuelle behandlingsregimer

Indikasjon og tidspunkt for oppstart av HCV-behandling må individualiseres på bakgrunn av aktuelt fibrosestadium, viral genotype, alder, tidligere



Figur 2. Historisk utvikling av HCV-behandlingen.

Tabell 2. Interferonintoleranse.

EKSEMPLER PÅ SITUASJONER MED INTERFERONINTOLERANSE
Uholdbare bivirkninger eller komplikasjoner ved tidligere behandlingsforsøk
Moderat-alvorlig psykisk lidelse (angst/depresjon, bipolar lidelse eller psykotisk lidelse)
Alvorlig autoimmun sykdom
Dekompensert levercirrhose
Kompensert cirrhose med uttalt portal hypertensjon
Etter lever- eller nyretransplantasjon
Alvorlig hjerte- eller lungesykdom
Aktivt injiserende rusmisbruk

Tabell 3. Aktuelle behandlingsregimer med priser pr 2014.

REGIME	VARIGHET	INDIKASJON	SVR	PRIS (NOK)
PEG + RBV	12 uker	Genotype 2/3 <40 år med RVR	95 %	35.000
SOF + PEG + RBV	12 uker	Genotype 1	89 %	465.000
SOF + PEG + RBV	12 uker	Genotype 3 >40 år	83 %	465.000
SOF + RBV	12 uker	Genotype 2 >40 år	95 %	445.000
SOF + RBV	24 uker	Levertransplanterte (alle genotyper)	74 %	890.000
SMV + PEG + RBV	12 uker	Genotype 1	80 %	344.000
SMV + SOF	12 uker	Genotype 1	93 %	740.000
DCV + SOF	12 uker	Genotype 1	98 %	750.000
DCV + SOF	12 uker	Genotype 3	89 %	750.000

behandlingseksponering (naiv vs. erfaren) og risikofaktorer for progresjon av leverfibrose. Det er fortsatt relevant å identifisere pasienter med kontraindikasjoner eller intoleranse for interferon (tabell 2). Per i dag består HCV-behandlingen av ulike kombinasjoner av følgende medikamenter: pegylert inferferon alfa (PEG), ribavirin (RBV), sofosbuvir (SOF), simeprevir (SMV) og daclatasvir (DCV). De nye direktevirkende antivirale midlene SOF, SMV og DCV har alle nådd det norske markedet i 2014 . Ulike aktuelle regimer er sammenfattet i tabell 3, men for nærmere behandlingsalgoritme vises det til den nasjonale veilederen for utredning og behandling av hepatitt C (6). Behandling av genotype 4,5 og 6, som er svært sjeldne i Norge, omtales ikke her da det foreligger lite data.

Sofosbuvir (SOF) er en nukleosidanalog polymerasehemmer med pangenotypisk effekt (7). Ved genotype 1 er effekten god med 89 % SVR hos behandlingsnaive etter 12 ukers behandling med SOF+PEG+RBV. Ved genotype 2 er resultatene svært gode med hele 95 % SVR hos behandlingsnaive etter 12 ukers behandling med SOF+RBV. Effekten er dårligere ved genotype 3 med 83 % SVR hos behandlingserfarne etter 12 uker med SOF+PEG+RBV. Etter 24 ukers behandling med SOF+RBV kan opptil 94 % oppnå SVR, men resultatene er dårligere hos behandlingserfarne, spesielt hos pasienter med cirrhose.

Simeprevir (SMV) er en førstegenerasjons proteasehemmer (”second wave”) med effekt mot genotype 1 (8). Resultatene av behandling med SMV+PEG+RBV er brukbare med rundt 80 % SVR hos behandlingsnaive. Det interferonfrie alternativet SMV+SOF er imidlertid bedre med 93 % SVR etter 12 ukers behandling uavhengig av både behandlingserfaring og fibrosestadium.

Daclatasvir (DCV) er en NS5A-hemmer med pangenotypisk effekt som har vist gode resultater (9). 12-24 ukers behandling med DCV+SOF har gitt 98 % SVR for genotype 1 og opptil 90 % SVR for genotype 3, men igjen er resultatene dårligere (SVR 60-70 %) for pasienter med genotype 3 og cirrhose.

PEG+RBV vil fremdeles kunne gi svært gode resultater til en brøkdel av prisen på de nye regimene, og den norske veilederen anbefaler derfor at vi fortsatt bruker dette alternativet hos utvalgte pasienter, selv i fravær av signifikant leverfibrose. Hos behandlingsnaive genotype 2/3-pasienter under 40 år med rask virusrespons (RVR = ikke påvistbart HCV RNA ved uke 4) vil faktisk 95 % oppnå SVR etter 12 ukers behandling (10).

Hva er i vente?

En kombinasjon av den ritonavir-boostede proteasehemmeren ABT-450, den non-nukleosidanaloge polymerasehemmeren dasabuvir og NS5A-hemmeren ombitasvir er utprøvd med og uten ribavirin for behandling av genotype 1 med 95-100 % SVR etter 12-24 ukers behandling (11). NS5A-hemmeren ledipasvir (LDV) kombinert med SOF har også gitt SVR hos 95-100 % (12). Pasienter med genotype 3 har oppnådd noe dårligere respons på de nye regimene, men både DCV og LDV har vist imponerende resultater i kombinasjon med SOF og vi venter at SOF+LDV formulert som én tablett daglig blir markedsført i Norge i første halvdel av 2015.

Hvilke utfordringer gjenstår?

Med utsikter til enkle behandlingsregimer med minimale bivirkninger som kan kurere opp mot 100 %, kunne man være fristet til å tro at hepatitt C-problemet er løst. Så enkelt er det nok ikke. Første bud er å nå fram til pasientene, og globalt står millioner av HCV-pasienter i dag uten tilbud om diagnostikk eller behandling. Her hjemme er det spesielt hos pasienter med aktivt rusmisbruk at behandlingsopptaket fortsatt er svært lavt, noe som skyldes multiple barrierer på flere nivåer. Hvis HCV-epidemien skal kunne kontrolleres må slike barrierer påvises og håndteres systematisk. En viktig barriere er åpenbart de høye prisene på de nye medikamentene, men en nullvisjon for hepatitt C i Norge er innen rekkevidde.

Referanser

1. Dalgard O, Jeansson S, Skaug K, et al., Hepatitis C in the general adult population of Oslo: prevalence and clinical spectrum. Scand J Gastroenterol, 2003. 38(8): p. 864-70.
2. Seeff LB, The history of the ”natural history” of hepatitis C (1968-2009). Liver Int, 2009. 29 Suppl 1: p. 89-99.
3. Kielland KB, Delaveris GJ, Rogde S, et al., Liver fibrosis progression at autopsy in injecting drug users infected by hepatitis C: a longitudinal long-term cohort study. J Hepatol, 2014. 60(2): p. 260-6.
4. Castera L, Forns X, and Alberti A, Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. J Hepatol, 2008. 48(5): p. 835-47.
5. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, et al., Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. J Hepatol, 2011. 54(6): p. 1137-44.
6. Dalgard O, Bjøro K, Mæland A, et al., Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt C September 2014. http://www.hepatittfag.no.
7. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al., Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med, 2013. 368(20): p. 1878-87.
8. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al., Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet, 2014.
9. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al., Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med, 2014. 370(3): p. 211-21.
10. Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, et al., Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. Hepatology, 2008. 47(1): p. 35-42.
11. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, et al., Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. N Engl J Med, 2014. 370(3): p. 222-32.
12. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al., Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med, 2014. 370(20): p. 1879-88.

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

NO.SEV.14.01.02

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

Terapeutisk hypotermi etter hjertestans – en oppdatering

Hjertestans rammer ca. 40-60 mennesker per 100000 per år. Av disse skjer ca 70 % utenfor sykehus og av disse igjen ca 70 % i hjemmene. Total sett er ca 70 % av dem som får hjertestans, menn, og ca 70-80 % har kardial årsak. Gjennomsnittsalderen i de fleste studiene er rundt 60-65 år (1-3). Overlevelsen er p.g.a. den svært alvorlige tilstanden generelt dårlig, men gjennom bedre behandling i alle ledd i den såkalte redningskjeden (chain of survival, kjeden som redder liv) (figur 1) (4), har den i en rekke steder i verden blitt betydelig bedre de siste 10-15 årene (5-10).

Kjetil Sunde, overlege, professor, avdeling for anestesiologi, Akuttklinikken, Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo.

Kjetil Sunde

Kjeden som redder liv, består av tidlig identifisering og varsling, tidlig basal hjerte-lunge-redning (HLR), tidlig defibrillering og tidlig og god behandling på sykehus etter gjenopprettet spontansirkulasjon (4). I Oslo ble overlevelsen mer enn doblet etter målrettet og systematisk bedring av de to svakeste leddene i behandlingskjeden (7).

Mens forskningen tidligere fokuserte på HLR og det å få pulsen tilbake, har forskningen de siste 10-15 årene dreiet veldig over på sykehusbehandlingen. Sentre som har målrettet og god sykehusbehandling, redder i dag opp mot 50-60 % av alle pasienter som legges inn etter primær vellykket resuscitering (11,12). Terapeutisk hypotermi, d.v.s. ett døgns nedkjøling av komatøse hjertestanspasienter, inngår i denne sykehusbehandlingen, og i lys av aktuell forskning skal dette diskuteres nærmere i denne artikkelen.

Patofysiologi ved hjertestans

Når hjertet stopper å slå, opphører all vital sirkulasjon. Hjernen er det mest utsatte organet for denne iskemien, og mer enn 5 minutter med cerebral anoksi (ved normal temperatur) fører raskt til irreversibel nevrologisk skade. Det oppstår såkalte reperfusjonsskader, og tilstanden etter hjertestans er beskrevet som "the post cardiac arrest syndrome" (13). Mekanismene for hjerneskaden er komplekse og multifaktorielle og er relatert til høye konsentrasjoner av toksiske metabolitter p.g.a. den globale iskemien og anaerobe metabolismen. Både under HLR og spesielt etter at hjertet slår igjen, sirkuleres disse slaggstoffene i kroppen og forårsaker sekundære iskemiske skader. Jo større omfang av iskemi, jo flere slaggstoffer, jo mer omfattende reperfusjonsskader og dårligere prognose. Spesielt dannelse av frie oksygenradikaler, eksitatoriske aminosyrer, laktatproduksjon, forstyrrelser i kalsium-balansen og Na-K-pumpen, apoptose-utvikling samt koagulasjonsforstyrrelser og dermed redusert mikrosirkulasjon, skader nevronene og er assosiert med økt mortalitet (13).

Terapeutisk hypotermi

Terapeutisk hypotermi hos komatøse hjertestanspasienter ble første gang anbefalt av International Liassion Committee on Resuscitation (ILCOR) i 2003 (14). Terapeutisk hypotermi har vært definert som 12-24 timers (24 timer har vært vanlig) nedkjøling av kroppstemperaturen til 32–34 °C, før langsom oppvarming til normotermi. Anbefalingen kom etter at to randomiserte, kontrollerte studier fra Europa og Australia i 2002 viste at terapeutisk hypotermi bedret overlevelse og nevrologisk funksjon seks måneder etter hjertestans (15,16).

Gjennomføringen av de to randomiserte studiene (15,16) var basert på langvarig forskning. En rekke dyre-eksperimentelle studier hadde vist den beskyttende effekt av nedkjøling på reperfusjonsskadene som oppstår etter global iskemi ved hjertestans (13). Det er hjernen som er særlig utsatt for denne type skade, og irreversible hjerneskader er også hovedårsaken til at pasienter dør etter hjertestans (17-19). I tillegg reduseres metabolismen med 6 -10 % per °C (20), og kroppens totalbehov for oksygen reduseres betydelig (21). Dette er gunstig i en kritisk fase hvor oksygenmangel til vitalt vev truer sirkulasjonen. Tidligere studier hadde vist at tidlig hypertermi (d.v.s. temperatur over ca 37,5 °C) etter hjertestansen var assosiert med økt mortalitet (22, 23). Tre ikke-randomiserte studier (24-26) hadde gitt en indikasjon på at funnene fra de dyre-eksperimentelle studiene virket relevante, med bedret overlevelse med god nevrologisk funksjon etter nedkjølingsbehandling sammenlignet med historiske kontroller med tradisjonell behandling. Så, med publikasjonene i 2002 hadde man for første gang kunnet dokumentere en effektiv post-resusciterings-behandling, med "Numbers Needed to Treat" (NNT) på 6, d.v.s. man måtte behandle seks pasienter for å få en gevinst med én vellykket overlever (1, 2).

I Norge ble terapeutisk hypotermi raskt anbefalt (27), og flere publikasjoner kom tidlig fra Norge vedrørende denne lovende behandlingsmetoden (11, 28, 29). Både American Heart Association (AHA) og European Resuscitation Council (ERC) forsterket også den terapeutisk hypotermi-anbefalingen i sine retningslinjer fra 2010 (1, 2,

30) basert på ytterligere positive data. Internasjonale publikasjoner fra store registre viste betydelig bedret overlevelse spesielt m.t.p. nevrologisk funksjon, og ingen negative studier har blitt publisert (31-37). Spesielt viktig er det at ingen alvorlige bivirkninger har vært rapportert i forbindelse med terapeutisk hypotermi, og behandlingen har derfor vært ansett som trygg og effektiv (1, 2, 11, 15, 16, 30-39). ILCOR bemerket dog i 2010 at det fortsatt var en rekke ubesvarte spørsmål i forhold til terapeutisk hypotermi:

- hvilke pasientgrupper som profiterte mest på behandlingen,
- den optimale kjølemetoden
- temperaturdybden
- kjølelengden samt
- oppvarmingstid

for å nevne noen (1).

Det er viktig å presisere at terapeutisk hypotermi er en del av en standardisert målrettet behandlingsprotokoll som må iverksettes så raskt som mulig etter at pasienten ankommer sykehus. I akuttfasen og under intensivoppholdet er det viktig å tidlig optimalisere de vitale funksjoner hos disse kritisk syke pasientene. Det er viktig å finne årsaken til hjertestansen og behandle denne. Akutt koronarsykdom og/eller kronisk iskemi er de vanligste direkte årsakene til hjertestans, og dette må tidlig detekteres og behandles etter dagens retningslinjer. Med en standardisert behandlingsprotokoll sørger man for å optimalisere hemodynamikk med positiv væskebalanse første døgn, bruk av vasopressorer og/eller inotropi samt evt. aortaballongpumpe hos dem med uttalt pumpesvikt, i tillegg til normooksygenering, normoventilering og kontroll av metabolisme, blodsukker og eventuelle komplikasjoner som måtte oppstå (1, 2, 11, 30). Med en slik tilnærming til post-resusciteringsbehandlingen på sykehuset, med terapeutisk hypotermi som en del av denne behandlingen, ble overlevelsen mer enn doblet (fra 26 % til 56 % med god nevrologisk funksjon) blant innlagte hjertestanspasienter i en norsk studie (11), og den samme gode overlevelsen har vedvart siden (12).

Figur 1. Kjeden som redder liv (fra Laerdal Medical, trykkes med tillatelse).

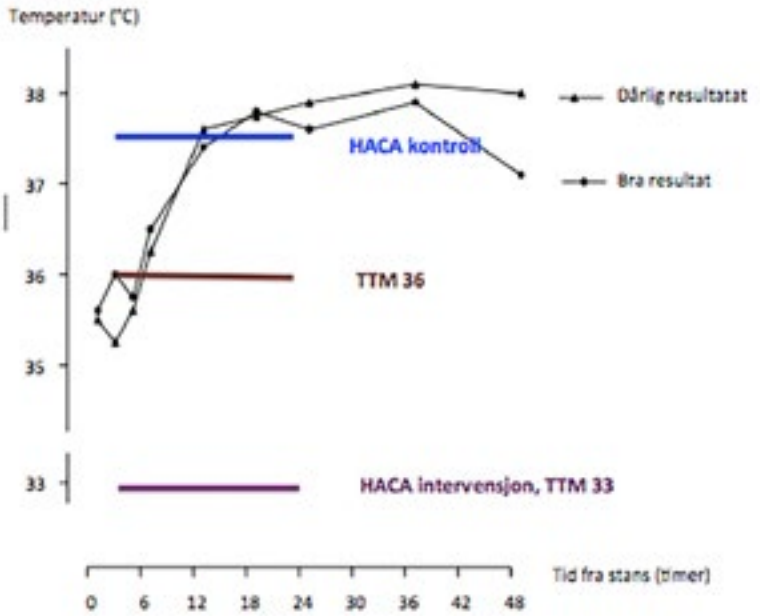
Kjølemetoder

Det er flere måter å kjøle ned pasienten på. Den enkleste og billigste metoden er å kombinere kalde infusjoner (30-40 ml/kg med 0,9 % NaCl eller Ringer-acetat) med ispakker (f.eks. sportsis) i lyske, armhule og på hals/nakke (11, 12, 14, 28, 32-34, 40-42). Ekstern kjøling kan også gjøres med diverse utstyr av forskjellige kjøleelementer som plasseres på kroppen, og som i dag stort sett har gjennomstrømning av vann med regulert temperatur (ekstern kjøling). Man kan også bruke mer invasive metoder med endovaskulær kjøling, hvor væskefylte spesialkatetre legges inn i store vener (med standard seldinger-teknikk), koplet til maskiner som kan regulerer temperaturen (intern varmeutveksling). Det finnes også andre mer eller mindre invasive metoder, og stadig flere metoder kommer på markedet. Det er i dag ingen spesiell metode som anbefales for å oppnå terapeutisk hypotermi (1, 2, 30). Avdelingen bør bruke den metoden den har erfaring med og som er tilpasset intern logistikk og finansielle situasjon. En norsk studie sammenlignet endovaskulær kjøling med ekstern kjøling, men fant ingen store forskjeller i temperaturrelaterte data, bivirkninger eller overlevelse (43).

Selv om det anbefales hurtig nedkjøling, vet vi imidlertid ikke sikkert den kliniske gevinsten ved hurtig kjøling, hva som er optimal temperatur og hva som er optimal varighet av kjøling og oppvarming (1, 2, 30). Noen dyreforsøk har vist at hypotermi rett etter gjenopprettet spontant sirkulasjon (ROSC) er assosiert med bedret overlevelse (44, 45), mens andre har viste at det synes å være et terapeutisk vindu (46, 47). Gevinsten av tidlig nedkjøling er ikke bekreftet i store kliniske studier (1, 2, 34), men dette påvirkes også av at de som er kaldest ved innkomst, og lettest å kjøle raskt, er de med dårligst prognose (48, 49). En nylig randomisert studie fra USA viste at prehospital infusjon av stort volum kalde væsker etter primært vellykket resuscitering riktignok førte til at pasientene var kaldere ved innleggelse, men det var ingen forskjell i overlevelse. Imidlertid var det flere episoder av gjenoppstått hjertestans i intervensjonsgruppen, slik at ukontrollert infusjon av store volum kalde væsker prehospitalt ikke er å anbefale (50).

Optimal temperaturdybde

De seneste årene har det pågått en diskusjon om evidens-grunnlaget for terapeutisk hypotermi og eventuelt behov for en ny studie (51, 52). Niklas Nielsen og medarbeidere gjennomførte derfor en multisenterstudie (Target Temperature Management (TTM) i 12 land (53). Norge har vært representert med Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, og Haukeland universitetssjukehus. I den meget vel planlagte og gjennomførte TTM-studien, ble pasientene randomisert til aktivt temperaturkontroll til enten 33 eller 36 °C i 24 timer. Utover terapeutisk hypotermi til to forskjellige nivåer, var behandlingen ellers lik mellom gruppene. Det forelå også standardiserte predefinerte mål for prognostisering og eventuell terminering av behandling. Med sine 950 inkluderte pasienter er dermed dette den største randomiserte studien gjennomført med terapeutisk hypotermi ved hjertestans. Studien fant en svært god overlevelse (rundt 50 %) i



Figur 2 : Temperaturutvikling etter hjertestans dersom man ikke manipulerer med temperaturen (svarte linjer, fra Zeiner et al, referanse 22). Bemerk den initiale lave temperaturen som raskt stiger de neste 48 timene og er signifikant forskjellig mellom de som har godt eller dårlig resultat.

De forskjellige fargede strekene indikerer de forskjellige temperatur-nivåene brukt i de to mest sentrale randomiserte studiene: HACA - den europeiske multisenterstudien fra N Engl J Med 2002 (referanse 15) og TTM - 33 vs 36 °C multisenterstudien fra N Engl J Med 2013 (referanse 53).

Viktig å bemerke at det er betydelig bedret overlevelse med god nevrologisk funksjon i TTM 33 og 36 °C samt HACA 33 °C versus HACA kontroll og ingen temperaturmanipulasjon. Man vil ha overlevere også uten temperaturmanipulasjon, men antallet med god nevrologisk funksjon vil være lavere. Hypertermien er skadelig (modifisert etter Zeiner et al, Arch Internal Med 2001).

begge gruppene, altså ingen forskjell om man ble kjølt til 33 eller 36 °C. I de pre-definerte sub-gruppeanalysene fant man heller ingen signifikante forskjeller. Det var heller ingen signifikante forskjeller i alvorlige bivirkninger mellom de to gruppene (53).

TTM-studien sammenlignet to forskjellige nivåer av terapeutisk hypotermi, eller målrettet temperatur-kontroll, som vi også kan kalle det. Således er det *ikke* en naturlig konklusjon av TTM-studien å stoppe med all form for nedkjøling. Uten temperaturkontroll vil temperaturen stige, og dette vet vi øker sjansen for død og hjerneskade (1, 13, 22, 23) (figur 2). Senere studier har også vist at hypertermi etter nedkjølingsperioden er assosiert med økt mortalitet (54, 55). Temperaturkontroll er derfor fortsatt nødvendig etter hjertestans, og dette krever aktive tiltak for å holde temperaturen nede med en sedert pasient koplet til respirator. Men dybdenivået av nedkjølingen, er på bakgrunn av TTM-studien, under internasjonal og nasjonal debatt. ILCOR har nylig anbefalt at man fortsatt bør gjøre det man er vant til å gjøre, d.v.s. har man de siste årene kjølt til 33 °C, så bør man fortsette med det inntil mer data foreligger; spesielt langtids kognitiv funksjon i de to gruppene. ILCOR presiserte imidlertid, basert på resultatene fra TTM-studien, at man nå synes å ha et større temperatur-vindu enn det til nå anbefalte 32-34 °C-nivået. Sentre som vil kjøle til 36 °C kan derfor gjøre det, dersom de mener det gagner deres pasienter bedre (56).

33 eller 36 grader?

Jeg støtter ILCORs anbefaling og mener at man basert på en nøytral studie uten forskjeller i alvorlige bivirkninger skal være forsiktig med å endre en praksis som har vist seg svært vellykket over mange år, og som har solid dyreeksperimentell og klinisk dokumentasjon (1, 2, 13, 30). Riktignok er TTM-studien den til nå største innen terapeutisk hypotermi, og uten tvil den best gjennomførte, men det er en rekke spørsmål som kan diskuteres og bør grundigere evalueres før man anbefaler en endring av dagens kliniske praksis. De to viktigste aspektene kan oppsummeres slik:

1. Kognitiv funksjon hos overlevere: Vellykket overlevelse var i TTM-studien definert som det anbefalt brukte Cerebral Performance Categori (CPC) 1 og 2, hvor 1 er normal og 2 er tilnærmet normal (1). Men det er stor forskjell for både pasient og pårørende om man er en god CPC 1 eller en dårlig CPC 2. I denne studien var 42 % av pasientene i 33 °C-gruppen CPC 1 vs. 39 % i 36 °C-gruppen (ikke signifikant), mens 5 % og 8 % var i CPC 2 i henholdsvis 33 °C- og 36 °C-gruppen (igjen ikke signifikant). CPC-scoringen er relativ overfladisk og sier ingen ting om kognitiv funksjon eller psykososialt funksjonsnivå. Terapeutisk hypotermi påvirker en rekke nevrologiske prosesser, og i henhold til dyre-eksperimentelle data kan nivået av terapeutisk hypotermi ha en påvirkning på dette (1, 13, 44-47). Mange pasienter har kognitive funksjonsforstyrrelser etter hjertestans (57), men vi vet av erfaring de siste 10-15 årene at funksjonen til mange bedrer seg over tid. I TTM-studien var det signifikant flere pasienter som gikk fra CPC 2 til CPC 1 i 33 °C- gruppen vs. 36 °C-gruppen fra utskrivelse av sykehus til et-halvtårs kontrollen (62 vs 40 pasienter, p= 0,01) (58). Etter min mening bør vi vite mer om langtids (d.v.s. 1-2 år) livskvalitet og kognitiv funksjon før man eventuelt skulle bytte terapeutisk hypotermi-dybde.

2. Prognostisering: TTM-studien hadde en grundig og velfundert prognostiseringsplan som alle deltagende sentre måtte forholde seg til. Dette er viktig fordi prognostisering påvirker overlevelsestallene. Avslutning av aktiv behandling av fortsatt komatøse pasienter, på bakgrunn av en estimert eller dokumentert alvorlig hjerneskade, er den vanligste dødsårsaken under intensivoppholdet; ca. 50 % av pasientbehandlingen ble avsluttet basert på prognostisering i to uavhengige studier (12,19). Det valgte tidspunktet (ca. 5 dager) i TTM-studien følger dagens anbefalinger (59,60), men man kan likevel

diskutere tidspunkt for prognostisering i TTM-studien siden det ble gjort til samme tidspunkt i begge grupper (53). Jo dypere nedkjøling, jo mer redusert metabolisme og forlenget effekt av sedativa og dermed lenger tid til oppvåkning, spesielt for 33 °C-gruppen (1, 13). Dette kommer da også frem i TTM-studien: På tidspunkt for prognostisering (etter 117 timer i 33 °C-gruppen vs. 119 timer i 36 °C-gruppen) var signifikant flere pasienter våkne i 36 °C-gruppen vs. 33 °C-gruppen (52 % vs. 44 %, p=0,03) (58). Egen erfaring tilsier at mange komatøse pasienter som er kjølt til 33 °C i 24 timer og som er dypt sedert, bruker mange dager før de våkner til en adekvat funksjon. I en fersk studie fra Minnesota var det blant 89 overlevere etter terapeutisk hypotermi til 33 °C 10 pasienter som våknet til vellykket nevrologisk funksjon betydelig senere enn døgn 5 etter hjertestansen (61). Med 472 pasienter inkludert i 33 °C-gruppen *kan* for tidlig prognostisering og avslutning av behandling ført til at man har mistet potensielle vellykkete overlevere. Både den pågående NORCAST-studien på Oslo universitetssykehus, Ullevål (Clinical Trials Gov ID 01239420 – inkludert 250 pasienter) og planlagte sub-studier fra TTM vil belyse viktige aspekter spesielt rundt tidspunkt for prognostisering, slik at mer data etterhvert vil foreligge.

Viktige momenter under terapeutisk hypotermibehandling

Hjertestanspasienter er kritisk syke intensivpasienter, de er sepsis-like (62), og en rekke komplikasjoner kan oppstå som følge av reperfusjonsskadene forårsaket av den globale kritisk iskemiske perioden (13). Det er viktig å presisere at det ikke har vært påvist flere bivirkninger eller noen skadelige effekter av terapeutisk hypotermi i kliniske studier (1, 2, 11, 15, 16, 30-39) og ingen direkte effekter som er assosiert med økt mortalitet (39), selv om behandlingen selvfølgelig i denne fasen ofte kan være komplisert. Heller ikke i TTM-studien var det noen signifikante forskjeller i alvorlige bivirkninger (53, 57).

Skjelvinger forekommer hos rundt 20 % av hjertestanspasientene under terapeutisk hypotermi (13, 43). Interessant nok er skjelvinger faktisk assosiert med bedre overlevelse da dette viser respons og intakte forsvarsmekanismer hos pasienten (43, 63). Det ser imidlertid ubehagelig ut, kan føre til stress og økt oksygenforbruk og kan dermed bli et problem som greit kan unngås ved dypere sedering og eventuelt muskelrelaksantia. Bruken av rutinemessig kontinuerlig muskelrelaksantia diskuteres, men på Oslo universitetssykehus, Ullevål gjør vi det ikke. Det viktigste er å ha en klar sedasjonsplan; pasientene må være dypt sedert under terapeutisk hypotermi-perioden.

Under selve nedkjølingsfasen er hjertestanspasienten kanskje i sin mest ustabile fase. Hemodynamikken er påvirket, en post-resusciterings myokardial dysfunksjon foreligger (13, 64, 65), og pasienten trenger oftest både væske, vasoaktiv medikasjon og i noen tilfeller også mekanisk støtte for å opprettholde adekvate vital sirkulasjon (11-13, 65). Denne fasen krever derfor spesiell oppmerksomhet m.h.t. kontroll av hemodynamikk, ventilasjon, sedasjon, elektrolytter, væskebalanse, vasoaktiv medikasjon og insulin/blodsukkerkontroll (1, 2, 11, 30). P.g.a. lavere metabolisme ved redusert temperatur er det særlig viktig å hyppig kontrollere pCO_2, da hyperventilasjon lett kan oppstå hvis man ikke reduserer tidalvolumene på respiratoren. Hyperventilasjon reduserer cerebral vital sirkulasjon og må unngås (1, 2, 13).

Ofte blir pasientene litt bradykarde (ofte ned mot 40/min og noen ganger enda lavere) når temperaturen er under 35 °C; det oppstår en beta-blokker-lignende effekt (66-68). I tillegg kan den diastoliske dysfunksjonen bli ytterligere redusert av terapeutisk hypotermi (68,69), selv om kontraktiliteten faktisk ser ut til å øke noe (66-68). Bradykardien beskytter mot denne diastoliske dysfunksjonen og ser dermed ut til å være gunstig for hemodynamikken under terapeutisk hypotermi. Øker man hjertefrekvensen, vil man forverre denne diastoliske dysfunksjonen (66-69). En studie på pasienter med kardiogent sjokk etter hjertestansen viste at terapeutisk hypotermi virket gunstig på hemodynamikken (70). En nylig akseptert studie fra Oslo universitetssykehus, Ullevål viser at bradykardi under terapeutisk hypotermi-perioden er assosiert med bedret overlevelse. Pasienter som er bradykarde, kan ansees som respondere til behandlingen, og bradykardien kan ansees som en markør for mulig godt utkomme, mens takykardi er et dårlig tegn (71). Det er også tidligere vist at takykardi er assosiert med økt mortalitet (72). Dette viser at hjernen klarer seg fint med noe lavere hjerteminuttvolum under terapeutisk hypotermi, men det er ikke gjort studier som har sammenlignet for eksempel hvilket blodtrykksnivå som er akseptabelt i denne fasen. De fleste sentre anbefaler i dag MAP på over 65 mm Hg, men ut fra patofysiologien og forståelse av terapeutisk hypotermi er kanskje dette for høyt. Basert på studien fra Stær-Jensen et al. kan vi i alle fall konkludere med at dersom blodtrykk, laktat, SvO2 er akseptabelt, lar man bradykardien være (71). Dersom man ønsker økt frekvens p.g.a. dårlig hemodynamikk, bør man heve temperaturen litt; det er mest effektivt. Men prospektive studier rundt hemodynamikk ved terapeutisk hypotermi er ytterst nødvendige.

Konklusjon

Terapeutisk hypotermi eller målrettet temperaturkontroll er en viktig del av sykehusbehandlingen etter hjertestans. Selv om TTM-studien åpner for et større temperatur-vindu, fra 33 til 36 °C, er det basert på all evidens som foreligger per i dag (dyre-eksperimentelle og randomiserte studier samt observasjonsstudier og register-data) ikke noe som tilsier at man må endre temperaturnivå ennå. Derfor bør man følge ILCOR sin anbefaling om å fortsette med det man har gjort med suksess de siste 10-12 årene før nye internasjonale retningslinjer kommer i 2015. Kognitiv og daglig funksjon i årene etter hjertestansen vil være det sentrale spørsmål m.t.p. det temperaturnivået som er å foretrekke.

Artikkelen er tidligere publisert i Hjerteforum nr 3 2014 og trykkes med tillatelse.

Referanser

1. Deakin CD, Morrison LJ, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, Lavonas EJ, Link MS, Neumar RW, Otto CW, Parr M, Shuster M, Sunde K, Peberdy MA, Tang W, Hoek TL, Böttiger BW, Drajer S, Lim SH, Nolan JP; Advanced Life Support Chapter Collaborators.Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation 2010; 81 Suppl 1:e93-e174.
2. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, Perkins GD. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. Resuscitation 2010; 81: 1305-52 Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. Resuscitation 2005; 67: 75-80.
3. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. Resuscitation 2010;81:1479-87.
4. Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the "chain of survival" concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. Circulation 1991; 83: 1832-47.
5. Becker L, Gold LS, Eisenberg M, White L, Hearne T, Rea T. Ventricular fibrillation in King County, Washington: A 30-year perspective. Resuscitation 2008; 79: 22-7.
6. Iwami T, Nichol G, Hiraide A et al. Continuous improvements in "chain of survival" increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. Circulation 2009; 119: 728-34.
7. Lund-Kordahl I, Olasveengen TM, Lorem T, Samdal M, Wik L, Sunde K. Improving outcome after out-of-hospital cardiac arrest by strengthening weak links of the local Chain of Survival; quality of advanced life support and post-resuscitation care. Resuscitation 2010; 81: 422-6.
8. Lick CJ, Aufderheide TP, Niskanen RA, Steinkamp JE, Davis SP, Nygaard SD, Bemenderfer KK, Gonzales L, Kalla JA, Wald SK, Gillquist DL, Sayre MR, Osaki Holm SY, Oakes DA, Provo TA, Racht EM, Olsen JD, Yannopoulos D, Lurie KG. Take Heart America: A comprehensive, community-wide, systems-based approach to the treatment of cardiac arrest. Crit Care Med 2011; 39: 26-33.
9. Lindner TW, Søreide E, Nilsen OB, Torunn MW, Lossius HM. Good outcome in every fourth resuscitation attempt is achievable--an Utstein template report from the Stavanger region. Resuscitation 2011; 82: 1508-13.
10. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, Weeke P, Hansen CM, Christensen EF, Jans H, Hansen PA, Lang-Jensen T, Olesen JB, Lindhardsen J, Fosbol EL, Nielsen SL, Gislason GH, Kober L, Torp-Pedersen C.Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. JAMA 2013: 310: 1377-84.
11. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, Draegni T, Steen PA. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2007; 73: 29-39.
12. Tømte O, Andersen GØ, Jacobsen D, Drægni T, Auestad B, Sunde K. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol - A five-year observational study. Resuscitation 2011; 82: 1186-93.
13. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Hoek TV. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. Resuscitation 2008; 79: 350-79.
14. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation 2003; 108: 118-21.
15. The Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) study group: Mild TH to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 2002; 346: 549-56.
16. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 2002; 346: 557-63.
17. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. Intensive Care Med 2004; 30: 2126-8.
18. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. JAMA 2009; 302: 2222-9.
19. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. Resuscitation 2013; 84: 337-42.
20. Rosomoff HL, Holaday DA. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. Am J Physiol 1954; 179: 85-8.
21. Sinard JM, Vyas D, Hultquist K, Harb J, Bartlett RH. Effects of moderate hypothermia on O2 consumption at various O2 deliveries in a sheep model. J Appl Physiol 1992;72: 2428-34.
22. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schorkhuber W, Eisenburger P, Havel C et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. Arch Intern Med 2001; 161 :2007-12.
23. Langhelle A, Tyvold SS., Lexow K, Hapnes S, Sunde K, Steen PA. In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. Resuscitation 2003; 56 :247-63.
24. Bernard SA, Jones BM, Horne MK: Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. Ann Emerg Med 1997; 30 :146-53.
25. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, Takino M, Kawakami M, Takasu A, Okamoto K, Kaneko N, Terai C, Okada Y : Preliminary outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. Resuscitation 1998; 39 :61-6.
26. Zeiner A, Holtzer M Sterz F, Behringer W, Schorkhuber W, Mullner M, Frass M, Siostrzonek P, Ratheiser K, Kaff A, Laggner AN: Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. Stroke 2000; 31 :86-94.
27. Sunde K, Soreide E, Jacobsen D, Steen PA. [Therapeutic hypothermia after cardiac arrest saves more lives!]. Tidsskr Nor Laegeforen 2004; 124: 925-6.
28. Busch M, Soreide E, Lossius HM, Lexow K, Dickstein K. Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors. Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50: 1277-83.
29. Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF.Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. Acta Anaesthesiol Scand 2007; 51 :137-42.
30. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, Gabrielli A, Silvers SM, Zaritsky AL, Merchant R, Vanden Hoek TL, Kronick SL. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010; 122 (18 Suppl 3): S768-86.
31. Oddo M, Schaller M-D, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: Effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. Crit Care Med 2006; 34:1865-73.

Resten av refansene kan fås ved henvenvendelse til forfatter.

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. I**nteraksjoner**: 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

NO-LIX-14-11-02

Lyxumia®
lixisenatid

Noen pasienter med type 2-diabetes oppnår ikke tilstrekkelig sykdomskontroll ved bruk av basalinsulin. Da kan en GLP-1- agonist være et alternativ til hurtig-virkende insulin[1]

Kombinere GLP-1-agonist med insulin? Velg Lyxumia▼[1]

- Prandial GLP-1-agonist med dosering en gang daglig[2]
- Eneste GLP-1-agonist på blå resept i kombinasjon med basalinsulin[1]

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. NO-LIX-14-11-02

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 tromboembolske 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.

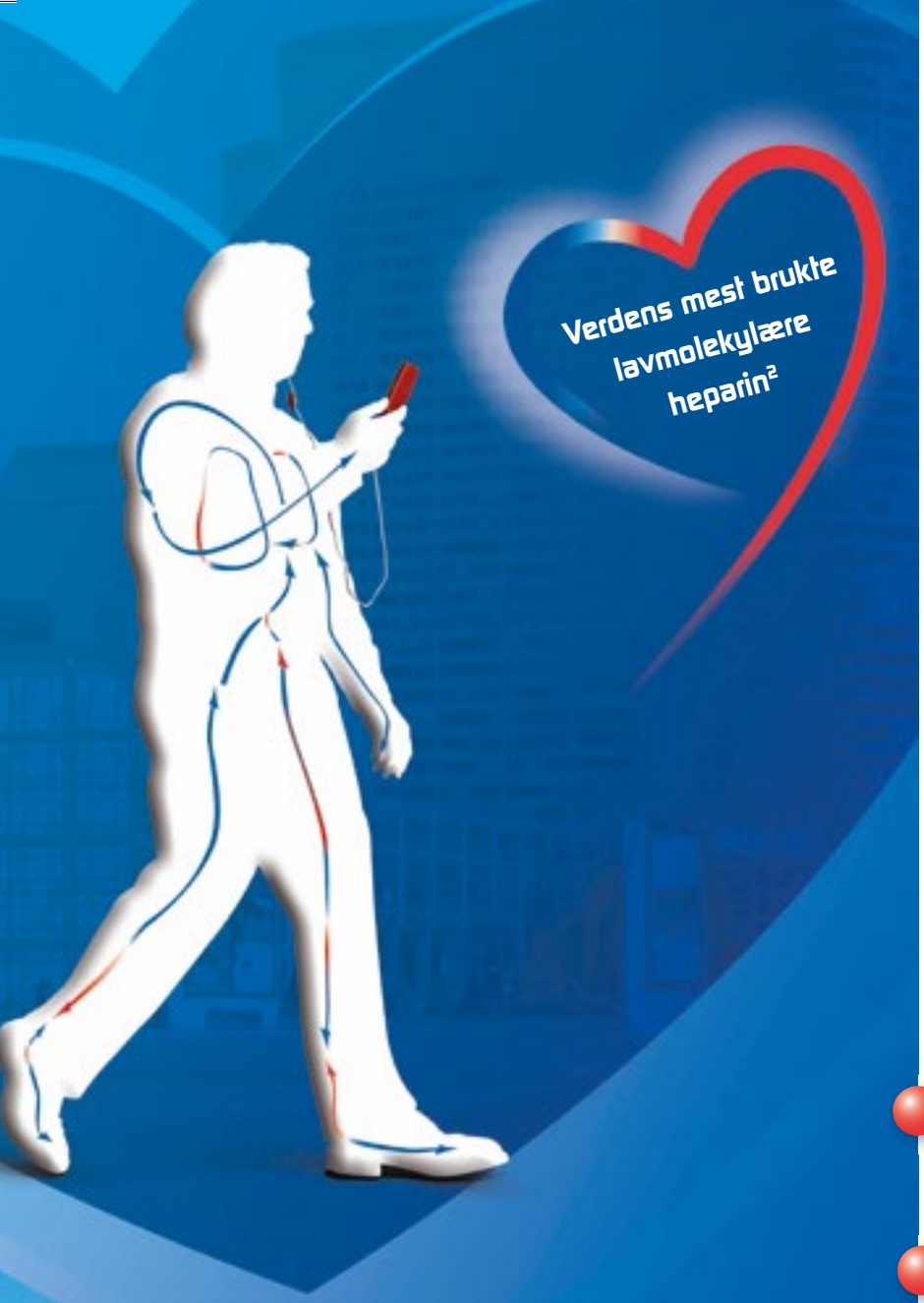
ICD-koder: -20 Tromboseprofylakse ved kirurgi(vilkår 136), -90 Palliativ behandling i livets sluttfase (vilkår 136), D68.8 Andre spesifiserte koagulasjonsforstyrrelser, D68.9 Uspesifisert koagulasjonsforstyrrelse (vilkår 136), I20.0 Ustabil angina, I21 akutt hjerteinfarkt, I22 Påfølgende hjerteinfarkt,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

Omtale av temaartiklene

Temaartiklene i dette nummer av Indremedisineren omhandler kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Dette er den sykdommen som øker raskest i verden og per i dag representerer verdens fjerde ledende dødsårsak bak hjerte- og kar-sykdommene. Beregninger viser at innen 2020 vil KOLS bli den tredje vanligste dødsårsaken i verden. I og med at KOLS er økende også i den norske befolkningen og fører til mange øyeblikkelig hjelp innleggelser i medisinske avdelinger, er det viktig at generelle indremedisinere har oppdatert kunnskap om sykdommen.

Sjur Humerfelt, dr. med. og spesialist i indremedisin og lungesykdommer, KAL klinikken AS, Oslo. sjur@kal.nhn.no

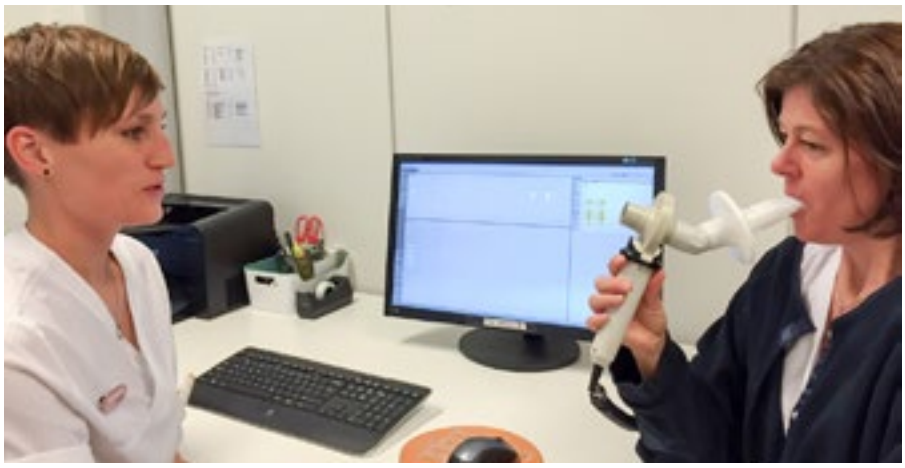
Sjur Humerfelt

De fleste av bidragsyterne har hatt sin bakgrunn fra hjertemedisinsk- og lungemedisinsk-avdeling i Medisinsk klinikk på Aker Universitetssykehus inntil nedleggelsen av sykehuset i 2011. Siden den gang har fagmiljøet dessverre blitt splittet opp og fordelt seg til Akershus Universitetssykehus (Kjetil Steine og Janne Mykland Hilde), Glittreklinikken (Morten Nissen Melsom og Ingunn Skjørten) og privat praksis (undertegnede). I tillegg har Anne Edvardsen, Odd-Magne Fjelstad og Ulla Pedersen bidratt fra Glittreklinikken.

Artiklene gir en oversikt over KOLS-sykdommen generelt samt viktige komplikasjoner av sykdommen med utvikling av pulmonal hypertensjon og hjertesykdom samt praktiske konsekvenser av respirasjonssvikt. Tilsist gies en oversikt over betydningen av røykestopp, fysisk aktivitet og rehabilitering.

I første artikkel av undertegnede, Ingunn Skjørten og Morten Nissen Melsom blir det gitt en oversikt over definisjon, forekomst, diagnostikk og behandling av KOLS. Røykestopp er fortsatt det viktigste tiltaket for å bedre prognosen.

I den andre artikkelen presenterer Kjetil Steine og Janne Mykland Hilde resultater fra et forskningsprosjekt om KOLS og pulmonal hypertensjon som ble gjennomført på Aker Universitetssykehus i perioden 2006-2010 i regi av Hjertemedisinsk- og Lungemedisinsk-avdeling. Høyresidig hjertekateterisering ble gjort hos alle KOLS-pasientene i hvile og ved belastning og sammenlignet med bl. a. ekkokardiografi. Artikkelen viser at KOLS-sykdommen



medfører redusert funksjon av høyre ventrikkel også hos stabile KOLS-pasienter med kun moderat sykdom uten pulmonal hypertensjon. Det er viktig å poengtere at i de nyeste internasjonale retningslinjene anbefales høyresidig hjertekateterisering ved KOLS hvor det er vist pulmonal hypertensjon ved ekkokardiografi. Dette for å unngå feildiagnostikk av pulmonal hypertensjon i denne pasient gruppen.

Den tredje artikkelen er forfattet av Anne Edvardsen og Odd-Magne Fjeldstad og gir en oversikt over helsekravene som stilles til bilførere og problemene med lange flyreiser for KOLS pasienter med respirasjonssvikt. Bilkjøring og flyreiser er med på å opprettholde et aktivt liv med tilhørende livskvalitet hos slike pasienter. I og med at grensen for langvarig surstoffbehandling (LTOT) ved respirasjonssvikt er lavere ($PaO_2 < 7{,}3$ kPa med normal $PaCO_2$) enn minimumskravet for bilførere ($PaO_2 > 8{,}0$ kPa med normal $PaCO_2$) kan det bli nødvendig å tilføre surstoff under kjøring til bilførere med PaO_2 mellom disse grensene. Videre gis en oversikt over konsekvensene av respirasjonssvikt ved flyreiser og råd om hvordan dette kan løses på en sikker og praktisk måte.

Den siste artikkelen er forfattet av Morten Nissen Melsom, Ingunn Skjørten og Ulla Pedersen og poengterer viktigheten av fysisk aktivitet og strukturert rehabilitering hos KOLS pasientene. Både kondisjons- og styrke-trening er viktig og må tilpasses slik at dette kan kontinueres videre hjemme for hver enkelt pasient. Lungerehabilitering må foregå over flere uker og gjennomføres tverrfaglig med hjelp fra ulike helsearbeidere inkludert sykepleiere og leger med spesialkunnskap for å oppnå varige livsstilsendringer.

I Heledirektoratets KOLS veileder fra 2012 anbefales årlige kontroller ved stabil mild og moderat KOLS, ved stabil alvorlig og svært alvorlig KOLS anbefales minst to ganger årlig og ved ustabil KOLS med sykehusinnleggelser anbefales første oppfølging hos lege innen fire uker etter utskrivelsen. For pasienter med respirasjonssvikt og LTOT anbefales kontroller hver tredje måned med muligheter for regelmessige arterielle blodgass målinger.

Med vennlig hilsen

Sjur Humerfelt
Temaredaktør

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS): Forekomst, diagnostikk og behandling.

I denne artikkelen gis en oppdatert oversikt over definisjon, forekomst, diagnostikk og behandling av KOLS. Da KOLS er en vanlig sykdom i befolkningen, er det viktig at indremedisinere generelt kjenner til diagnostikk og behandling. KOLS må mistenkes hos alle røykere med langvarige luftveissymptomer. Spirometri er nødvendig for å stille riktig diagnose. Røykestopp er av største betydning for å bedre prognosen, mens individrettet symtomlindring vil kunne bedre livskvaliteten. Pasienter med hyppige forverrelser har spesielt dårlig prognose og må følges opp nøye for å unngå ytterligere forverrelser.

Sjur Humerfelt, dr. med. og spesialist i indremedisin og lungesykdommer, KAL klinikken AS, Oslo. sjur@kal.nhn.no
Ingunn Skjørten, overlege, Glittreklinikken, LHL-klinikkene.
Morten Nissen Melsom, dr. med. klinikksjef, Hjerte- og lungepoliklinikken, LHL-klinikkene.

Sjur Humerfelt

Definisjon og forekomst:
Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) defineres som vedvarende og progressiv luftstrømsobstruksjon, som ikke er fullt reversibel og som vanligvis skyldes toksiske effekter av gasser eller partikler (1). I vår del av verden skyldes dette som oftest langvarig tobakksrøyking og yrkesmessig eksponering for støv eller gass (2). Andre årsaker inkluderer andre miljøpåvirkninger og medfødt α-1-antitrypsinmangel (3, 4). Spirometri er obligatorisk for å påvise KOLS og defineres ved FEV1/FVC < 70% etter bronkodilatasjon (1). Ledsagende symptomer kan utvikle seg gradvis over mange år og inkluderer tung pust, hoste og eller slim fra nedre luftveier.

Norske studier har vist at ca 5% av den voksne befolkning har kliniske symptomer med spirometrisk KOLS (5). I Norge utgjør dette ca. 200.000 mennesker, og sykdommen medfører årlig ca. 150.000 legekonsultasjoner, ca. 15.000 sykehusinnleggelser og ca. 2000 dødsfall (6). Forekomsten av KOLS stiger med økende alder.

Årsaken til den høye sykelighet og dødelighet av KOLS de senere årene, skyldes den store andelen røykere og ex-røykere i befolkningen de siste 40-50 årene, som hos menn var 84 % og hos kvinner 37% på 1960-70 tallet (7). I tillegg skyldes dette den økende andel av eldre i befolkningen og reduksjonen i forekomsten av andre alvorlige sykdommer som f. eks. hjerte- og karsykdommene (1). Deretter har andelen røykere sunket gradvis til dagens nivå på ca. 20%, og nå er det nærmest ingen forskjell mellom kvinner og menn (8). Med lang latenstid mellom eksponering og sykdom, vil det fortsatt gå mange år før forekomsten av KOLS vil synke i befolkningen. I tillegg er det en stor andel av KOLS-pasientene som fortsatt ikke er diagnostisert. Det er derfor viktig å spørre om lungesymptomer og utføre spirometri hos alle røykere og ex-røykere samt å oppnå røykestopp.

Røykeanamnese:
Ved mistanke om KOLS er det viktig med en grundig røykeanamnese. Dette inkluderer alder ved røykestart (og evt. stopp), mengde og tobakkstype, det være seg rulletobakk, ferdige sigaretter, pipe eller sigarer. I tillegg kan røyking av cannabis og andre vanedannende stoffer være brukt. En kartlegging av røykestatus hos ektefelle, samboer eller venn kan også være viktig, spesielt i forhold til å oppnå røykestopp.

Yrkesanamnese:
Det er også viktig å kartlegge yrkeseksponeringer som pasienten har vært utsatt for gjennom livet. Dette gjøres best og raskest gjennom en yrkesanamnese, det vil si gjennom en systematisk kartlegging av alle yrker og jobbprosesser som pasienten har drevet med gjennom livet siden avsluttet skolegang. På den måten får man en enkel og kronologisk oversikt over yrkene med tilhørende potentielle eksponeringer som pasienten har vært utsatt for. Yrker med øket risiko for KOLS inkluderer eksponering for toksisk gasser eller partikler som f. eks. sveising, sandblåsing, smelteverksarbeid, steinstøvarbeid og tunnelarbeid (9). I tillegg kan både innendørs og utendørs luftforurensing (f. eks. passiv røyking og støvfylt omgivende luft) bidra til øket risiko.

Symptomer:
Symptomer som tung pust, hoste, slim og pip i brystet er også viktig for å danne seg et bilde av hvilke hovedsymptomer som pasienten har. Graden av tung pust ved anstrengelse (motbakker (NYHA I), horisontal gange (NYHA II) eller ved av og påkledning (NYHA III) eller i hvile (NYHA IV) er viktig, likeså graden av kronisk hoste med slimproduksjon over tid. Pipelyder er ofte mest fremtredende i hvile eller når pasienten ligger stille og skyldes turbulent luftstrøm på inn- eller utpust.

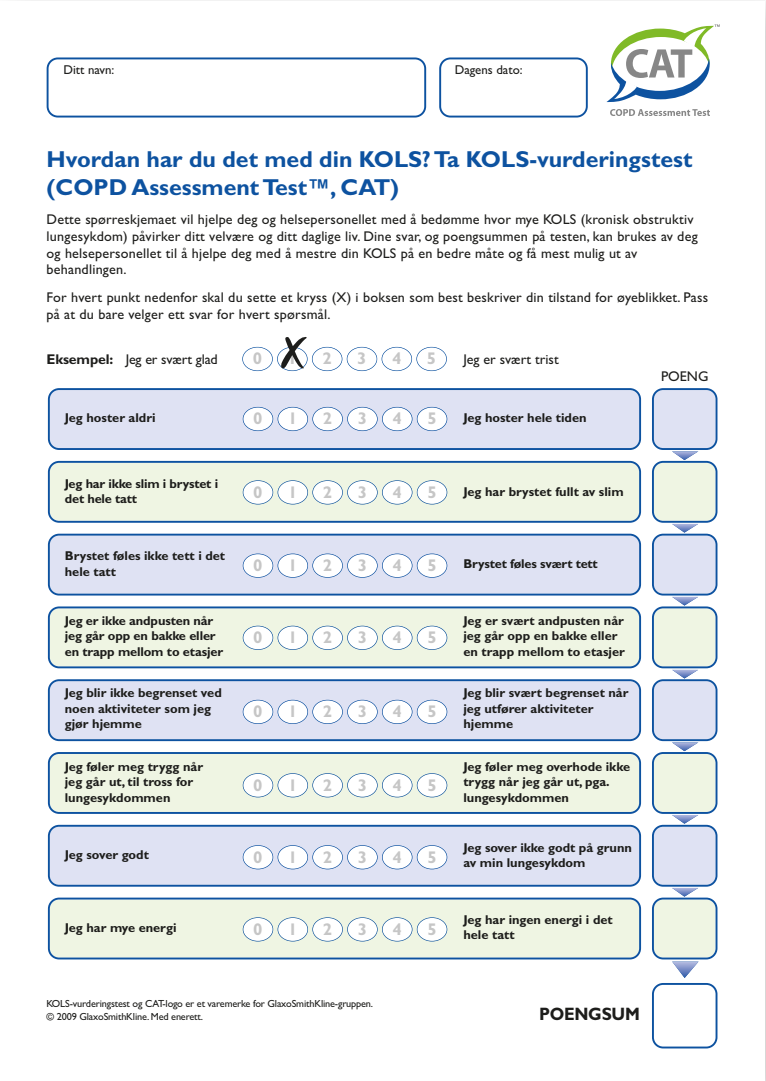
Antall luftveisinfeksjoner (LVI), bronkittepisoder, forverrelser av KOLS eller sykehusinnleggelser for dette de siste to årene er også viktig i kartleggingen.

Tidligere forekomst hos pasienten og nærmeste familie av astma, atopiske sykdommer, allergier, og andre lungesykdommer er også viktig. Tilsvarende er å kartlegge samtidig forekomst av andre røykerelaterte

sykdommer som hjerte-karsykdom, kreft og osteoporose (1,10). Generell livskvalitet er også av betydning for å forstå graden av sykdom. Det er utviklet nye og kvalitetssikrede vurderingskjema som er nyttige for pasienter med obstruktiv lungesykdom, hvor COPD Assessment Test (CAT test) skjemaet er mye brukt (11), se figur 1. (COPD (eng.) = KOLS).

Diagnostikk av KOLS:
KOLS defineres i stabil fase etter bronkodilatasjon med FEV1/FVC-ratio < 70% og inndeles på bakgrunn av FEV1-verdien i % av forventet verdi i hhv. mild (>80 %), moderat (80-50 %), alvorlig (50-30 %) og svært alvorlig (< 30 %) luftstrømsobstruksjon (1). Verdier etter bronkodilatasjon blir anbefalt for å oppnå optimalt nivå av lungefunksjon og for å unngå feilklassifikasjon av pasienter med andre sykdommer, som f. eks. astma. Det anbefales nasjonale referanseverdier, dvs. norske referanseverdier i landet vårt, fordi disse varierer med kjønn, alder, høyde og etnisitet. Dessverre er fortsatt de europeiske referanseverdiene fra den Europeiske Kull og Stål Unionen (ECCS) mest brukt i Norge (12). Disse fører til en systematisk underdiagnostikk av spirometrisk KOLS sammenlignet med de anbefalte norske referanseverdiene, som er ca. 10% høyere enn ECCS referanse verdiene (13, 14). I tillegg foreligger det norske referanseverdier gjort etter bronkodilatasjon som gir ytterligere 2-3% høyere verdier (15). I og med at FEV1/FVC ratioen synker med økende alder, vil GOLD definisjonen også kunne føre til en overdiagnostikk hos eldre (> 65 år) (16). I denne aldersgruppen er det foreslått at verdien < 65% brukes som patologisk grense. Signifikant reversibilitet defineres som en økning av FEV1 på ≥ 12% og minst 200 ml fra utgangsverdien (1).

I tillegg til en patologisk spirometri (se over) kan målinger av statiske lungevolum og lungenes diffusjonskapasitet være nyttig, likeså en kartlegging av gangdistanse (6 minutters gang test) og surstoffnivå i blodet. Øket residualvolum (RV)


Ditt navn:

Dagens dato:

CAT COPD Assessment Test

Hvordan har du det med din KOLS? Ta KOLS-vurderingstest (COPD Assessment Test™, CAT)

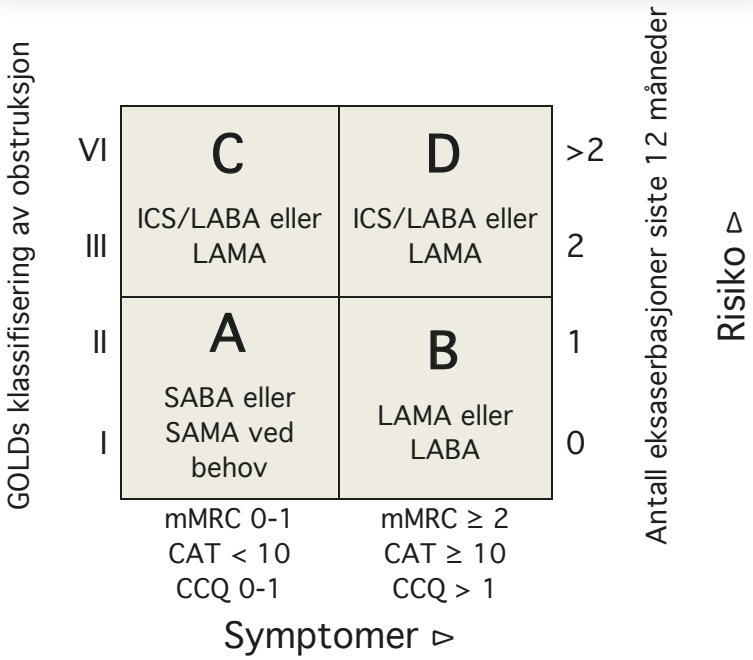
Dette spørreskjemaet vil hjelpe deg og helsepersonellet med å bedømme hvor mye KOLS (kronisk obstruktiv lungesykdom) påvirker ditt velvære og ditt daglige liv. Dine svar, og poengsummen på testen, kan brukes av deg og helsepersonellet til å hjelpe deg med å mestre din KOLS på en bedre måte og få mest mulig ut av behandlingen.

For hvert punkt nedenfor skal du sette et kryss (X) i boksen som best beskriver din tilstand for øyeblikket. Pass på at du bare velger ett svar for hvert spørsmål.

			POENG
Eksempel: Jeg er svært glad	0 X 2 3 4 5	Jeg er svært trist	
Jeg hoster aldri	0 1 2 3 4 5	**Jeg hoster hele tiden**	
Jeg har ikke slim i brystet i det hele tatt	0 1 2 3 4 5	**Jeg har brystet fullt av slim**	
Brystet føles ikke tett i det hele tatt	0 1 2 3 4 5	**Brystet føles svært tett**	
Jeg er ikke andpusten når jeg går opp en bakke eller en trapp mellom to etasjer	0 1 2 3 4 5	**Jeg er svært andpusten når jeg går opp en bakke eller en trapp mellom to etasjer**	
Jeg blir ikke begrenset ved noen aktiviteter som jeg gjør hjemme	0 1 2 3 4 5	**Jeg blir svært begrenset når jeg utfører aktiviteter hjemme**	
Jeg føler meg trygg når jeg går ut, til tross for lungesykdommen	0 1 2 3 4 5	**Jeg føler meg overhode ikke trygg når jeg går ut, pga. lungesykdommen**	
Jeg sover godt	0 1 2 3 4 5	**Jeg sover ikke godt på grunn av min lungesykdom**	
Jeg har mye energi	0 1 2 3 4 5	**Jeg har ingen energi i det hele tatt**	
		POENGSUM	

KOLS-vurderingstest og CAT-logo er et varemerke for GlaxoSmithKline-gruppen.
© 2009 GlaxoSmithKline. Med enerett.

Figur 1: Pasientens vurdering av viktige KOLS symptomer.



Figur 2: Risikokategoriene A, B, C og D i forhold til antall symptomer og forverrelser siste året samt sykdomsgrad av KOLS med anbefalte behandlinger (forkortelsene: se tekst; ICS: inhalasjons-steroider; SAMA: kortidsvirkende anticholinergica).

KAL

KAL KLINIKKENS TI ENKLE RÅD OM RØYKESTOPP!

Fø Dato

1 Noter antall sigaretter samt når og hvor du røyker

2 Skift fra rulletobakk til færre sigaretter og til et mildere merke

3 Utsett første røyk med 15-30 minutter og røyk kun halve sigaretter

4 Avtale dato for røykestopp 1 eks. til søndag kl 24

5 Ta i bruk Nikotin-plaster eller røykestopp mg/24 timer pluss evt. andre Nikotin-holdige produkter

6 Unngå typiske risikosituasjoner for røyking som du har notert i pkt 1

7 Gir deg selv en belønning etter røykestopp en måned

8 Det beste resultat oppnår du når din nærmeste/samboer/venn også slutter å røyke

9 Diskuter med lege om nytten av Champix røykestopp tabletter

10 Avtal en oppfølgning hos din lege, evt. meld deg på et røykeavvenningskurs

Det er aldri for sent å slutte enn du tror og du vil spare mange kroner!

Vennlig hilsen

KAL Klinikken

Figur 3: Skriftlige råd om røykestopp.

og eller total lungekapasitet (TLC) kan sees ved hyperinflasjon, og forhøyet RV/TLC kan tyde på ekspiratorisk kollaps av de perifere luftveiene eller emfysemforandringer. Redusert diffusjonskapasitet kan sees ved emfysemutvikling.

I de oppdaterte retningslinjene fra GOLD i 2011 (1) anbefales en videre inndeling av KOLS i risikokategoriene A, B, C eller D i forhold til antall forverrelser observert i løpet av siste året, se figur 2. En forverrelse av KOLS defineres som akutt økende luftveissymptomer utover dag til dag variasjon og som fører til en forandring i medisineringen. Symptomer på dette inkluderer økende tung pust, forverret hoste og slim med evt. purulens, pipelyder, hovne ankler og symptomer på forkjølelse, feber eller frostanfall (17). Risikoen for forverrelser av KOLS øker med antall symptomer og alvorlighetsgrad av sykdommen.

Forverrelse av KOLS kan deles inn i mild, moderat eller alvorlig forverring avhengig av den kliniske tilstand. Alvorlige KOLS-forverrelser som nødvendiggjør sykehusinnleggelser er forbundet med meget dårlig prognose med en 5 års mortalitet på hele 47% (18). Dette gjelder spesielt hos KOLS-pasienter med hjertesykdom.

Behandling av KOLS:

Røykestopp er fortsatt det viktigste tiltaket som bedrer både symptomene og den naturlige utviklingen av sykdommen (19). For å lykkes med dette, er det viktig å ta hensyn til både pasientens og ektefelles/samboers/venns motivasjon til dette. Ved manglende motivasjon vil det være legens oppgave å prøve å stimulere til dette, og hos motiverte røykere gi strukturerte råd om røykestopp (figur 3). Tidlig debut, røyking av mer enn 20 sigaretter daglig eller bruk av rulletobakk gjør det vanskeligere å oppnå røykestopp, likeså røyking hos ektefelle/samboer eller venn. Det er også vist at det er viktig å følge opp slike råd med en avtale om oppfølgning av temaet ved 6 eller 12 måneder. Bruk av nikotinsubstitusjon og Vareniklin røykestopp-tabletter har også vist å gi signifikante tilleggseffekter (17). Fysisk aktivitet er også viktig for å bedre prognosen ved KOLS. Dette øker muskelstyrken, bedrer arbeidsevnen, samt bedrer livskvaliteten. Ulike rehabiliteringsprogram har vist effekt med øket gangdistanse, bedret livskvalitet og færre reinnleggelser i sykehus (17). Pasienter med alvorlig eller svært alvorlig KOLS har øket risiko for osteoporose, brudd og underernæring.

Årlige influensavaksiner anbefales ved KOLS, selv om

kunnskapsgrunnlaget for dette er noe usikkert (17). Rutinemessig pneumokokkvaksine blir derimot ikke anbefalt.

Ved behandling av KOLS er det av betydning å ta utgangspunkt i pasientens spesifikke symptomer og lungefunksjonsverdier samt graden av reversibilitet (etter Salbutamol og Atrovent) ved spirometri. Dersom pasienten ikke har hoste, slim, pip eller luftveisinfeksjoner siste to årene, er det sansynligvis ikke behov for bronkolytisk regime. Derimot hos pasienter med betydelig antall luftveissymptomer de siste 2 år og/eller signifikant reversibilitet, vil bruken av ulike inhalasjonsmedikamenter gi bedre symptomkontroll og bedre livskvalitet. Det er viktig å forsikre seg om at hver pasient bruker sine inhalasjonsmedisiner på riktig måte og at dette repeteres over tid. Bruken av perorale medikamenter ved KOLS er blitt mindre aktuelle de senere årene grunnet mye bivirkninger og mer effektive alternative inhalasjonsmedikamenter. Unntaket til dette er roflumikast som hemmer inflammasjonen i luftveiene og som har vist gunstig effekt hos KOLS pasienter med mye slimproduksjon og gjentatte forverringer (17).

Kort om de ulike inhalasjonsmedikamentene til bruk ved KOLS (se figur 2):
Korttidsvirkende β-2-stimulatorer (SABA, f. eks. salbutamol, terbutalin) og eller kortidsvirkende anticholinergika (f. eks. ipratropiumbromid) er mest brukt som ved-behovs-inhalasjoner hos pasienter med symptomer på variabel luftstrømsobstruksjon 20).

Langtidsvirkende β-2-stimulatorer (LABA, f. eks. salmeterol, formoterol) er nyttige hos pasienter med hyppig behov for kortidsvirkende β-2-stimulatorer. Tilsvarende vil langtidsvirkende muskarin antagonister (LAMA, f. eks. tiotropiumbromid) være nyttig hos pasienter med hyppig behov for kortidsvirkende anticholinergika (17).

Inhalasjonssteroider anbefales i kombinasjon med LABA hos pasienter med alvorlig eller svært alvorlig KOLS med akutte forverrelser > 2 ganger årlig som krever behandling med antibiotika eller perorale steroider (17, 21).

KOLS-forverrelser:
Pasienter med hyppige forverrelser bør identifiseres slik at fremtidige forverringer kan unngås eller opptre sjeldnere. Røykestopp er her av største betydning da man ser en markant nedgang i antall forverrelser etter røykestopp hos denne pasientgruppen. Ved milde og moderate forverrelser vil kortidsvirkende bronkodilaterende medikamenter være tilstrekkelig, evt. tillegg av perorale steroider med 30-40 mg daglig uten nedtrapping i 6-10 dager. Likeså kan det være nyttig å bruke bredspektret antibiotika, f. eks. Amoxicillin eller Doxylin (ved penicillin allergi) ved purulens (17).

Sykehusinnleggelse kan være nødvendig ved alvorlige KOLS forverresler. I sykehus kan ventilasjonsstøtte med CPAP/BIPAP-behandling være nødvendig ved svært alvorlig KOLS og respirasjonssvikt.

Konklusjon:
KOLS må mistenkes hos alle røykere med langvarige luftveissymptomer, samt pasienter med kroniske hjertesykdommer og osteoporose. Spirometri er obligatorisk for å stille en riktig diagnose. Røykestopp og fysisk aktivitet er viktigste tiltak, likeså individrettet symptomlindring med ulike inhalasjonsmedikamenter. Pasienter med hyppige forverrelser av sykdommen må identifiseres, for å iverksette tiltak for å unngå dette.

Referanser

1. Global Initiative for Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Updated 2011. http://www.goldcopd.org/
2. Humerfelt S. Spirometric airflow limitation in norwegian men (Thesis). Universitetet i Bergen 1998: ISBN 82-7788-067-7.
3. Eagan TM et al. Occupational airborne exposure and the incidence of respiratory symptoms and asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 933-8.
4. Johannessen A et al. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for COPD: a community study. Thorax 2005; 60: 842-7.
5. Bakke P et al. Prevalence of COPD in a general population: relation to occupational title and expure to some airborne agenst. Thorax 1991; 46: 863-70.
6. Nielsen R et al. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the Bold study. Eur Respir J 2009; 34: 850-7.
7. Gulsvik AK et al. The association between lung function and fatal stroke in a community followed for 4 decades. J Epidemiol Community Health 2012; 66 (11): 1030-6.
8. Statistisk Sentralbyrå 2010: Daglirøyking blandt kvinner og menn i aldersgruppen 16-74 år.
9. Humerfelt S et al. Association of years of occupational quartz expoure with spirometric airflow limitation in Norwegian men aged 30-46 years. Thorax 1998; 53: 649-55.
10. Hilde JM et al. Right ventriculardysfunction and remodeling in COPD without pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62 (12): 1103-11.
11. Jones P et al. Development and first validation of the COPD Assessment test. Eur Respir J 2009; 3: 648-54.
12. Quanjer PH et al. Standardized lung function testing. Bull Eur Physiopathol Respir 1983; 19 (Suppl 5): 7-95.
13. Gulsvik A et al. Expiratory and inspiratory forced vital capacity and one-second forced volume in asymptomatic never-smokers in Norway. Clin Physiol 2001; 21 (6): 648-60.
14. Langhammer A et al. Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trøndelag Study. Eur Respir J 2001; 18 (5): 770-9.
15. Johannessen A et al. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173 (12): 1316-25.
16. Hardie JA et al. Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. Eur Respir J 2002; 20 (5): 1117-22.
17. Helsedirektoratet. KOLS. Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging. Helsedirektoratet 2012: ISBN 978-82-8081-271-1.
18. Fjellanger R et al. Mortalitet etter sykehusopphold for obstruktiv lungesykdom. Tidsskr Nor Legeforen 2003; 123: 775-8.
19. Humerfelt S et al. Effectiveness of postal smoking cessation advice: a randomized controlled trial in young men with reduced FEV1 and asbestos exposure. Eur Respir J 1998; 11: 284-290.
20. Sestine P et al. Short-acting beta 2 agonists for stable COPD. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; 4: CD001495.
21. Nannini LJ et al. Combined corticosteriod and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for COPD. Cochrane Database Syst. Rev. 2007, Issue 4. Art. No: 4: CD003794.

▼ **Anoro® Ellipta®**

C ***Adrenergikum + antikolinergikum.*** ATC-nr.: R03A L03

T **INHALASJONSPULVER *55 µg/22 µg i Ellipta:*** *Hver dose inneh.:* Umeklidiniumbromid tilsv. umeklidinium 62,5 µg, (tilsv. avgitt dose 55 µg), vilanterol (som trifenatat) 25 µg (tilsv. avgitt dose 22 µg), laktosemonohydrat ca. 25 mg. **Indikasjoner:** Regelmessig bronkodilaterende behandling for å kontrollere symptomer hos voksne med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). **Dosering:** Anbefalt dose er 1 inhalasjon 1 gang daglig, helst til samme tid hver dag. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, da dette ikke er undersøkt. *Nedsatt nyrefunksjon*: Ingen dosejustering nødvendig. *Eldre*: Ingen dosejustering nødvendig. ***Administrering:*** Til inhalasjon vha. inhalatoren Ellipta. Ellipta har en doseteller som angir hvor mange doser som er igjen. Når lokket åpnes, klargjøres dosen automatisk. Ved oppbevaring i kjøleskap, la inhalatoren ligge i romtemperatur i minst 1 time før bruk. For instruksjon, se pakningsvedlegg. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes ved astma pga. manglende dokumentasjon. Behandlingen seponeres umiddelbart ved paradoksal bronkospasme, og alternativ behandling påbegynnes om nødvendig. Ikke indisert til behandling av akutte anfall av bronkospasme. Økende bruk av korttidsvirkende bronkodilatatorer for å lindre symptomer indikerer redusert sykdomskontroll. Ved forverring av kols under behandlingen, bør pasienten vurderes på nytt. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig kardiovaskulær sykdom, da hjertearytmi, f.eks. atrieflimmer og takykardi, kan oppstå. Bør brukes med forsiktighet ved urinretensjon eller trangvinkelglaukom (pga. antimuskarinerg aktivitet). Beta$_2$-agonister kan gi betydelig hypokalemi, som potensielt kan gi kardiovaskulære bivirkninger. Reduksjon av serumkalium er vanligvis forbigående og krever ikke tilskudd. Det er ikke sett klinisk relevante effekter av hypokalemi ved anbefalt dose, men forsiktighet bør utvises ved bruk samtidig med andre legemidler som potensielt kan forårsake hypokalemi. Beta$_2$-agonister kan gi forbigående hyperglykemi. Ved behandlingsoppstart bør plasmaglukose monitoreres tettere ved diabetes, selv om det ikke er sett klinisk relevant effekt på plasmaglukose ved anbefalt dose. Bør brukes med forsiktighet ved krampelidelser, tyreotoksikose og hos pasienter som er uvanlig følsomme for beta$_2$-agonister. Bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** Samtidig bruk av både ikke-selektive og selektive betablokkere bør unngås, med mindre tungtveiende grunner foreligger. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol) grunnet mulig økt systemisk eksponering for vilanterol. Samtidig administrering av andre langtidsvirkende muskarinantagonister eller langtidsvirkende beta$_2$-agonister (alene eller som del av en kombinasjonsbehandling) er ikke studert, og er ikke anbefalt da det kan forsterke bivirkninger. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data fra bruk hos gravide. Bør kun brukes dersom forventet nytte for moren er større enn potensiell risiko for fosteret. Amming: Det er ukjent om umeklidinium eller vilanterol utskilles i morsmelk, men andre beta$_2$-agonister er påvist i morsmelk. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Det må besluttes enten å avslutte amming eller seponere behandling, tatt i betraktning fordelene av hhv. amming for barnet og behandling for kvinnen. *Fertilitet:* Data mangler. Dyrestudier indikerer ingen effekter på fertilitet. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Obstipasjon, munntørrhet. Infeksiøse: Urinveisinfeksjon, sinusitt, nasofaryngitt, faryngitt, øvre luftveisinfeksjon. Luftveier: Hoste, orofaryngeal smerte. Nevrologiske: Hodepine. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Atrieflimmer, supraventrikulær takykardi, idioventrikulær rytme, takykardi, supraventrikulære ekstrasystoler. Hud: Utslett. **Overdosering/ Forgiftning:** *Symptomer:* Sannsynligvis tilsvarende kjente bivirkninger av inhalerte muskarinantagonister (f.eks. munntørrhet, synsforstyrrelser og takykardi) eller kjente overdoseringssymptomer med andre beta$_2$-agonister (f.eks. arytmier, tremor, hodepine, palpitasjoner, kvalme, hyperglykemi og hypokalemi). *Behandling:* Støttende behandling med tilstrekkelig monitorering om nødvendig. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Kombinasjonspreparat av langtidsvirkende muskarinreseptor-antagonist (umeklidinium) og selektiv langtidsvirkende beta$_2$-agonist (vilanterol). *Virkningsmekanisme:* Umeklidinium er et kinuklidin-derivat med aktivitet på flere subtyper av muskarinreseptoren. Umeklidinium utøver dens bronkodilaterende aktivitet ved kompetitivt å hemme binding av acetylkolin til muskarinreseptorer på glatt muskulatur i luftveiene. Vilanterol stimulerer det intracellulære enzymet adenylsyklase som katalyserer omdannelsen av ATP til syklisk AMP (cAMP). Økt cAMP gir relaksering av glatt muskulatur i bronkiene, og hemmer frigjøring av mediatorer forbundet med øyeblikkelig hypersensitivitet fra cellene, spesielt fra mastcellene. *Absorpsjon:* C_{max} nås etter 5-15 minutter. Absolutt biotilgjengelighet av umeklidinium og vilanterol er hhv. gjennomsnittlig 13% og 27% av dosen, med minimalt bidrag fra oral absorpsjon. Steady state oppnås for umeklidinium innen 7-10 dager, og for vilanterol innen 6 dager. *Proteinbinding:* Umeklidinium: Gjennomsnittlig 89% in vitro. Vilanterol: Gjennomsnittlig 94% in vitro. *Fordeling:* Gjennomsnittlig distribusjonsvolum: Umeklidinium: 86 liter. Vilanterol: 165 liter. *Halveringstid:* Plasmahalveringstid av umeklidinium og vilanterol etter inhalert dose i 10 dager er gjennomsnittlig hhv. 19 timer og 11 timer. Plasmaclearance av hhv. umeklidinium og vilanterol etter i.v. administrering: 151 og 108 liter/time. *Metabolisme:* Umeklidinium: Hovedsakelig via CYP 2D6, og er et substrat for P-gp. Primær metabolismevei er oksidativ (hydroksylering, O dealkylering) etterfulgt av konjugering (glukuronidering etc.), til et spekter av metabolitter med redusert/ikke klarlagt farmakologisk aktivitet. Systemisk eksponering for metabolittene er lav. Vilanterol: Hovedsakelig via CYP 3A4, og er et substrat for P-gp. Primær metabolismevei for vilanterol er O dealkylering til et spekter av metabolitter med signifikant redusert beta$_1$- og beta$_2$-agonist-aktivitet. Metabolittprofiler i plasma etter oral administrering av vilanterol viser høy first pass-metabolisme. Systemisk eksponering for metabolittene er lav. *Utskillelse:* Umeklidinium utskilles hovedsakelig i feces (92%), <1% i urin. Vilanterol utskilles i urin (70%) og feces (30%). **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved høyst 30°C. Holdbarhet etter åpning av beholder er 6 uker. **Pakninger og priser:** 30 doser kr 598,70. 3 × 30 doser kr 1713,70. **Refusjon:** Refusjonsberettiget bruk: Refusjon ytes kun til pasienter med moderat og alvorlig kols (FEV$_1$ < 65 % av forventet verdi – post bronkodilatator). Refusjonskoder: ICD J44, ICPC R95. Vilkår: 90. Refusjon ytes kun til pasienter med etablert kols. Diagnosen må være verifisert ved spirometri. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres.

Sist endret: 15.11.2014

RELVAR og ANORO er utviklet i samarbeid med Theravance

©2014 GSK group of companies. All Rights Reserved.

GSK, Postboks 180 Vinderen. 0319 Oslo.
Telefon: 22 70 20 00. Telefaks: 22 70 20 04. www.gsk.no

▼ **Relvar Ellipta «GlaxoSmithKline»**

C ***Adrenergikum + kortikosteroid.*** ATC-nr.: R03A K1

T ***INHALASJONSPULVER 92 µg/22 µg i Ellipta og 184 µg/22 µg i Ellipta:*** *Hver dose inneh.:* Flutikasonfuroat 100 µg (tilsv. avgitt dose 92 µg), resp. 200 µg (tilsv. avgitt dose 184 µg), vilanterol (som trifenatat) 25 µg (tilsv. avgitt dose 22 µg), laktosemonohydrat ca. 25 mg. **Indikasjoner:** ***Astma:*** *92 µg/22 µg og 184 µg/22 µg:* Regelmessig behandling av voksne og unge >12 år, hvor bruk av et kombinasjonspreparat (langtidsvirkende beta$_2$-agonist og kortikosteroid til inhalasjon) er egnet; pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av kortikosteroider til inhalasjon og bruk av korttidsvirkende beta$_2$-agonister til inhalasjon ved behov. ***Kols:*** *92 µg/22 µg:* Symptomatisk behandling av voksne med kols med en FEV$_1$ <70% av forventet normalverdi (post-bronkodilatator) som tidligere har hatt eksaserbasjoner til tross for regelmessig bronkodilaterende behandling. **Dosering:** Tas 1 gang daglig til samme tid hver dag. Legen bør avgjøre om dosen skal tas morgen eller kveld. Dersom en dose blir glemt, bør neste dose tas til vanlig tid neste dag. Må brukes regelmessig, også i symptomfrie perioder, for optimal behandlingseffekt. Bedret lungefunksjon oppnås normalt innen 15 minutter etter inhalasjon ved astma, og 16-17 minutter etter inhalasjon ved kols. Dersom symptomer oppstår i perioden mellom dosene, bør en dose korttidsvirkende beta$_2$-agonist inhaleres for øyeblikkelig effekt. ***Astma:*** *Voksne og unge >12 år:* 1 inhalasjon 92 µg/22 µg 1 gang daglig. Dersom pasienten ikke oppnår tilstrekkelig kontroll med 92 µg/22 µg, kan dosen økes til 184 µg/22 µg. Pasienten bør gis den styrken som inneholder egnet dose flutikasonfuroat (FF), tilpasset sykdommens alvorlighetsgrad. FF 92 µg 1 gang daglig gir tilnærmet lik effekt som flutikasonpropionat (FP) 250 µg 2 ganger daglig, mens FF 184 µg 1 gang daglig gir tilnærmet lik effekt som FP 500 µg 2 ganger daglig. Dosen bør titreres til laveste dose som opprettholder symptomkontroll. ***Kols:*** 1 inhalasjon 92 µg/22 µg 1 gang daglig. 184 µg/22 µg er ikke indisert ved kols. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Forsiktighet bør utvises pga. økt risiko for systemiske bivirkninger assosiert med kortikosteroider. Ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er maks. dose 92 µg/22 µg. Nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering ikke nødvendig. *Barn <12 år:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. *Eldre:* Dosejustering ikke nødvendig. ***Administrering:*** Til inhalasjon vha. inhalatoren Ellipta. Ellipta har en doseteller som angir hvor mange doser som er igjen. Ved oppbevaring i kjøleskap, bør inhalatoren ligge i romtemperatur i minst 1 time før bruk. Når lokket åpnes, klargjøres dosen automatisk. For instruksjon, se pakningsvedlegg. Etter inhalasjon anbefales munnskylling med vann uten å svelge. ***Kontraindikasjoner:*** Overfølsomhet for innholdsstoffene. ***Forsiktighetsregler:*** Bør ikke brukes i behandling av akutte astmasymptomer eller ved akutt eksaserbasjon ved kols. I disse tilfellene er en korttidsvirkende bronkodilatator nødvendig. Økende bruk av korttidsvirkende bronkodilatatorer for å lindre symptomer indikerer redusert sykdomskontroll, og pasienten bør undersøkes av lege. Pasienten bør ikke avslutte behandlingen uten tilsyn av lege, da symptomer kan komme tilbake etter seponering. Astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan oppstå under behandling. Pasienten bør informeres om å fortsette behandlingen, men oppsøke lege dersom astmasymptomene forblir ukontrollerte eller forverres etter behandlingsoppstart. Paradoksal bronkospasme kan oppstå med umiddelbar økende tungpust etter inhalasjon. Dette bør behandles umiddelbart med en korttidsvirkende bronkodilatator til inhalasjon. Relvar Ellipta må seponeres umiddelbart, pasienten må vurderes, og alternativ behandling må påbegynnes om nødvendig. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig kardiovaskulær sykdom. Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon bør doseres med 92 µg/22 µg, og følges opp i forhold til systemiske kortikosteroidrelaterte bivirkninger. Systemiske effekter kan forekomme, spesielt ved høye doser brukt over lang tid. Faren for slike effekter er langt mindre ved inhalasjon enn ved oral kortikosteroidbehandling. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, eller karakteristiske kjennetegn på Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon, redusert bentetthet, hemmet vekst hos barn og ungdom, katarakt og glaukom, og mer sjeldent, ulike psykiatriske og atferdsrelaterte bivirkninger, inkl. psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (særlig hos barn). Forsiktighet bør utvises ved lungetuberkulose eller ved kroniske eller ubehandlede infeksjoner. Det er rapportert økning i blodsukkerverdier hos pasienter med diabetes. Dette bør vurderes ved forskrivning til pasienter som har/har hatt diabetes mellitus. Legen bør være oppmerksom på ev. utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, siden de kliniske symptomene på en slik infeksjon kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved kols. Risikofaktorer for å utvikle pneumoni hos pasienter med kols inkluderer nåværende røyking, tidligere pneumoni, kroppsmasseindeks <25 kg/m^2 og FEV$_1$ (forsert ekspirasjonsvolum) <50% av forventet verdi. Bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. ***Interaksjoner:*** Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner er lite sannsynlig pga. den lave plasmakonsentrasjonen som oppnås etter inhalerte doser. Samtidig bruk av både ikke-selektive og selektive betablokkere bør unngås, med mindre tungtveiende grunner foreligger. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, ritonavir), grunnet mulig økt systemisk eksponering for både flutikasonfuroat og vilanterol. Samtidig bruk bør unngås. Samtidig administrering av andre sympatomimetiske legemidler (alene eller som del av en kombinasjonsbehandling) kan potensere bivirkninger av Relvar Ellipta. Bør ikke brukes i kombinasjon med andre langtidsvirkende beta$_2$-adrenerge agonister. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet som ikke er klinisk relevant ved eksponering. Det er ingen eller begrensede data fra bruk hos gravide. Behandling av gravide bør kun vurderes dersom forventet nytte for moren er større enn potensiell risiko for fosteret. *Amming:* Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse i morsmelk, men andre kortikosteroider og beta$_2$-agonister er påvist i morsmelk. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. En beslutning må tas om enten å avslutte amming eller seponere behandling, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen. *Fertilitet:* Det foreligger ingen data på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har ikke vist effekter på fertilitet. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Luftveier: Nasofaryngitt. Nevrologiske: Hodepine. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Abdominal smerte. Infeksiøse: Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, influensa, candidainfeksjoner i munn og svelg. Luftveier: Orofaryngeal smerte, bihulebetennelse, faryngitt, rhinitt, hoste, heshet. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, ryggsmerter, frakturer. Øvrige: Feber. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Ekstrasystoler.**Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* En overdose kan gi tegn og symptomer på hvert av virkestoffenes effekter, inkl. de sett ved overdosering av andre beta$_2$-agonister, og i samsvar med kjente klasseeffekter av kortikosteroider til inhalasjon. *Behandling:* Ingen spesifikk behandling. Pasienten bør gis generell støttende behandling og monitoreres tilstrekkelig. Kardioselektiv betablokkering bør kun vurderes ved omfattende effekter av vilanteroloverdose, hvor symptomene er av klinisk betydning og ikke responderer på støttende tiltak. Kardioselektive betablokkerende legemidler bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har hatt bronkospasme. Ytterligere håndtering bør skje som klinisk indisert, eller som anbefalt av Giftinformasjonen. Se Giftinformasjonens anbefalinger for glukokortikoider, H02A B side d. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Kombinasjonspreparat av kortikosteroid (flutikasonfuroat) og selektiv langtidsvirkende beta$_2$-agonist (vilanterol). *Virkningsmekanisme:* Flutikasonfuroat er et syntetisk trifluorinert kortikosteroid med en potent antiinflammatorisk effekt ved at den har effekter på flere celletyper involvert i inflammasjon. Vilanterol stimulerer det intracellulære enzymet adenylsyklase som katalyserer omdannelsen av ATP til syklisk AMP. Økt syklisk AMP-nivå forårsaker relaksering av glatt muskulatur i bronkiene, og hemmer frigjøring av mediatorer forbundet med øyeblikkelig hypersensitivitet fra cellene, spesielt fra mastcellene. *Absorpsjon:* Absolutt biotilgjengelighet for flutikasonfuroat og vilanterol til inhalasjon er i gjennomsnitt hhv. 15,2% og 27,3%. Oral biotilgjengelighet for flutikasonfuroat og vilanterol er i gjennomsnitt hhv. 1,26% og <2%. Gitt den lave orale biotilgjengeligheten, skyldes systemisk eksponering etter inhalasjon primært absorpsjon av dosen som avgis til lungene. *Proteinbinding:* Flutikasonfuroat i plasma: >99,6% i gjennomsnitt. Vilanterol i plasma: 93,9% i gjennomsnitt. Det er ingen reduksjon i plasmaproteinbinding hos forsøkspersoner med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. *Fordeling:* Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state: Flutikasonfuroat: 661 liter. Vilanterol: 165 liter. *Halveringstid:* Plasmahalveringstid av vilanterol etter 1 enkelt inhalasjon av flutikasonfuroat/vilanterol er i gjennomsnitt 2,5 timer. Etter gjentatte doser med inhalasjon av vilanterol 25 µg er effektiv halveringstid 16 timer hos personer med astma, og 21,3 timer hos personer med kols. *Metabolisme:* Flutikasonfuroat: Hovedsakelig i lever via CYP 3A4 gjennom hydrolyse av S-fluormetylkarbotioat-gruppen til metabolitter med betydelig redusert kortikosteroid-aktivitet. Vilanterol: Primært O-dealkylering til en rekke metabolitter med betydelig redusert β_1- og β_2-agonistaktivitet. *Utskillelse:* Flutikasonfuroat: Hovedsakelig i feces, <1% i urin. Vilanterol: Urin (70%) og feces (30%). **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet. Holdbarhet etter åpning av beholder er 6 uker. **Pakninger og priser:** ***92 µg/22 µg i Ellipta:*** 30 doser 390,40 kr. 3 × 30 doser 1088,70 kr. ***184 µg/22 µg i Ellipta:*** 30 doser 443,60 kr. 3 × 30 doser 1248,20 kr. **Refusjon:** Refusjonsberettiget bruk: Vedlikeholdsbehandling av bronkialastma, der en kombinasjon av langtidsvirkende beta$_2$-agonist og inhalasjonssteroid er indisert. Refusjonskoder: ICD J45, ICPC R96. Vilkår: 92. Diagnosen astma må være verifisert ved hjelp av spirometri hos barn over 8 år og voksne. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres. Refusjonsberettiget bruk: Refusjon ytes kun til pasienter med moderat og alvorlig kols (FEV$_1$ < 65 % av forventet verdi – post bronkodilatator). Refusjonskoder: ICD J44, ICPC R95. Vilkår: 90. Refusjon ytes kun til pasienter med etablert KOLS. Diagnosen må være verifisert ved spirometri. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres.

Sist endret: 12.05.2014

Ved uønskede medisinske hendelser, kontakt GSK på tlf 22 70 20 00.

To nye behandlingsalternativer ved kols[1,2]

Nye virkestoff til inhalasjon i ny, forbedret inhalator[1,2,3,4]

www.anoro.no

Anoro x 1 til kols-pasienter med
symptomer (tungpust)[1]

www.relvar.no

Relvar x 1 til kols-pasienter med
økt risiko for forverrelser[2]

... fordi kols-pasienter er forskjellige[5,6]

Anoro (umeklidinium/vilanterol) og Relvar (flutikasonfuroat/vilanterol) har 24-timers vedvarende effekt,[7,8,9] og kan derfor doseres én gang daglig.[1,2] Begge produkter administreres gjennom Ellipta, GSKs nye inhalator.[3] Ellipta er en klar-til-bruk pulverinhalator og 98 % av kols-pasientene var i stand til å bruke Ellipta korrekt første gang.[4]

Anoro og Relvar er indisert til vedlikeholdsbehandling av kols og skal ikke brukes som anfallsmedisin,[1,2] se fullstendig indikasjonsordlyd i Felleskatalogtekst.

Referanser: 1. Anoro preparatomtale (SPC). **2.** Relvar preparatomtale (SPC). **3.** Svedsater H et al. BMC Pulm Med 2013; 13: 72. **4.** Riley JH et al. Abstract European Respiratory Society, 2013. P4145. **5.** GOLD 2014 www.goldcopd.org **6.** Hurst et al NEJM 2010; 363 (12): 1128-1138. **7.** Donohue J et al. Respir Med 2012;106(7):970-9. **8.** Hanania N et al. Chest 2012;142(1):119-27. **9.** Boscia JA et al. Clin Ther. 2012;34:1655–66.

ANORO® ELLIPTA®
(umeklidinium/vilanterol)

RELVAR® ELLIPTA®
(flutikasonfuroat/vilanterol)

Theravance

Redusert høyre ventrikkelfunksjon og remodellering av høyre ventrikkel hos KOLS pasienter uten pulmonal hypertensjon

Det er vel etablert at pasienter med røykeindusert kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) kan utvikle pulmonal hypertensjon (PH) med sekundært redusert høyre ventrikkelfunksjon, og at de har økt forekomst av hjertesykdom på venstre side som følge av iskemisk hjertesykdom.

Redusert systolisk og diastolisk funksjon på hjertets venstre side kan også påvirke hjertets høyre side via lungekretsløpet. Det er imidlertid lite kjent i hvilken grad selve KOLS-sykdommen, uavhengig av venstresidig hjertesykdom (postkapillær), påvirker hjertes høyre side. Hovedmålet med denne studien var å avklare dette (1).

Kjetil Steine, seksjonsoverlege, dr med, kardiologisk avdeling, Akershus universitetssykehus
Janne Mykland Hilde, overlege, PhD, kardiologisk avdeling, Akershus universitetssykehus

Kjetil Steine

Janne Mykland Hilde

Metode og materiale

Detaljert beskrivelse av hele studiepopulasjonen er publisert tidligere (1). For med størst mulig sikkerhet å kunne si at de inkluderte deltagerne ikke hadde hjertesykdom på venstre side, gjennomgikk alle arbeids-EKG og transtorakal ekkokardiografi. Alle med det minste tegn til iskemisk-, klaffe- eller annen sykdom som kan påvirke hjertet hemodynamisk, ble ekskludert (2).

Diagnosen KOLS var basert på røykehistorikk på minst ti "pakke-år" og spirometribasert irreversibel luftveisobstruksjon i følge gjeldende retningslinjer (3). Alle fikk utført karbonmonoksyd diffusjonskapasitet, arteriell blodgass og ble klassifisert i henhold til GOLD-kriteriene (3) av lungelege. Ingen av de inkluderte hadde hatt KOLS-forverring i løpet av siste to måneder.

98 pasienter med KOLS og 34 alders- og kjønns-matchede individer ble inkludert og inndelt i to grupper (jfr. tabell 1) basert på resultatene fra den høyresidige hjertekateteriseringen: I tillegg ble gruppen med mPAP (middel pulmonalt arterietrykk) < 25 mmHg oppdelt i to grupper: De med mPAP ≤ 20 mmHg, n = 51 ("normale") og de med mPAP 21-24 mmHg, n = 21 ("borderline").

Alle studiedeltakerne gjennomgikk en avansert ekkoundersøkelse to timer innen gjennomføringen av hjertekateteriseringen. Høyre ventrikkels (HV) systoliske funksjon ble vurdert med totalt ni forskjellige ekkoindekser. I tillegg ble det gjort pulset vevsdoppler MPI (myocardial performance index), som reflekterer både høyre ventrikkels systoliske og diastoliske funksjon. Økende tallverdi av MPI reflekterer større grad av funksjonsnedsettelse. Høyre ventrikkels størrelse ble vurdert ved hjelp av fem forskjellige mål for hovedkammer- og høyre ventrikkels utløpstraktdimensjoner. Veggtykkelsen ble vurdert ved å måle veggen i høyre ventrikkels utløpstrakt.

Resultater

Alle deltakerne hadde sinusrytme. Pasienter med diabetes type II og behandlet arteriell hypertensjon var likt fordelt i undergrupperingene av KOLS. Se tabell 1 for demografiske, lungefunksjons-, hemodynamiske og ekkodata, og mer utfyllende data kan leses i hovedartikkelen (2).

MPI og alle de ni ekkoindeksene for høyre ventrikkels systoliske funksjon var redusert hos kontrollene sammenlignet med både gruppen uten (no-PH) og med pulmonal hypertensjon (PH). MPI, strain og isovolumetrisk akselerasjon var de indeksene som viste de største forskjellene mellom kontrollene og no-PH gruppen. Disse tre ekkoindeksene var fortsatt høysignifikant redusert når kontrollgruppen ble sammenlignet med de 51 KOLS-pasientene med mPAP < 20 mmHg, som igjen ikke viste noen forskjell mot gruppen av KOLS-pasienter som hadde mPAP mellom 21 og 24 mmHg.

Høyre ventrikkels veggtykkelse var økt med henholdsvis 57 % og 89 % fra kontrollene til no-PH og PH-gruppene. Det var en lignende stor og høysignifikant økning i de tre høyre ventrikkel- og de to høyre ventrikkel-utløpstraktdimensjonene fra kontrollene til no-PH-gruppen, men tydelig mindre fra no-PH til PH-gruppen. Det som imidlertid var mest påfallende var at økningen i både veggtykkelse og størrelse allerede hadde funnet sted hos de KOLS-pasientene med mPAP <20 mmHg.

Diskusjon

Hovedfunnet ved denne studien var at reduksjon av høyre ventrikkels systoliske funksjon, høyre ventrikkel hypertrofi og -dilatasjon var til stede selv ved mindre økning av pulmonal-arterietrykket like over det som blir vurdert som normalt, 14,7±4,0 mmHg (4). Disse funnene

indikerer at komplikasjonene svarende til hjertets høyre side starter tidlig i sykdomsforløpet hos pasienter med KOLS.

Det er viktig å understreke at vi ved en økning av mPAP > 25 mmHg alt er sent i remodeleringsprosessen i lungekarsengen. Da er allerede mer enn 50 % av lungekarsengen ødelagt (5). Studien demonstrerte at høyre ventrikkels veggtykkelse var relatert til såvel PVR (lungekar motstand)) som pulmonalarteriens compliance. Dette understreker betydningen av disse to fysiologiske fenomenene når det gjelder høyre ventrikkels remodeleringsprosess. Denne studien er for øvrig den første til å vise dette på en KOLS-populasjon.

Vi, og andre forskere, har demonstrert en brattere stigning av mPAP/hjerteminuttvolum-forholdet hos KOLS-pasienter under belastning (1, 6). Dette kan reflektere den daglige fysiske belastningen, og sammen med nattlig desaturering (med sekundær økning i lungearterietrykket), være årsaker til forandringene i høyre ventrikkel som ble observert i denne studien. Det at det var liten sammenheng mellom pulmonal hypertensjon og høyre ventrikkel-remodelering og -funksjon i tidlig fase av trykkøkningen, indikerer også andre årsaker som for eksempel hyperinflasjon av lungene, systemisk inflammasjon og endotel dysfunksjon. Det kan også delvis være med på å forklare den dårlige sammenhengen mellom høyre ventrikkel-funnene og FEV1%, som igjen indikerer at denne alvorlighetsindeksen for KOLS er beskrivende for grad av luftveisobstruksjon, men ikke for remodeleringsprosessen i lungekarsengen.

Høyre ventrikkels isovolumetriske akselerasjon, vevsdoppler strain og høyre ventrikkels MPI var de tre ekkoindeksene som best kunne diskriminere mellom friske kontroller og KOLS-pasienter med og uten pulmonal hypertensjon. Ved å anvende to standardavvik, var det imidlertid kun høyre ventrikkel strain og MPI som kunne skille mellom kontrollene og de 51 KOLS-pasientene med mPAP < 20 mmHg. Vår anbefaling er derfor at hjerteleger bør vurdere redusert høyre ventrikkel funksjon hos KOLS-pasienter med en MPI-indeks over 0,43 og en strainverdi mindre enn – 23 %.

Konklusjon

Denne studien har vist redusert systolisk funksjon i høyre ventrikkel sammen med hypertrofi og dilatasjon av høyre ventrikkel hos en gruppe KOLS-pasienter hvor postkapillær årsak til trykkøkning i lungekretsløpet var grundig ekskludert. Majoriteten av disse pasientene hadde ikke pulmonal hypertensjon, noe som indikerer at selv mindre trykkøkninger har viktige konsekvenser for høyre ventrikkels funksjon og struktur. Dette indikerer imidlertid også at andre mekanismer enn selve trykkøkningen kan være medvirkende årsaker.

Innlegget publiseres parallelt i Best Practice lunge.

Referanser

1. Hilde JM, Skjørten I, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, Humerfelt S, Steine K. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD. Eur Respir J 2013;41(5):1031-1041.
2. Hilde JM, Skjørten I, Grøtta OJ, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, Humerfelt S, Steine K. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62(12):1103-1111.
3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 15;176(6):532-555.
4. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J 2009;34(4):888-894.
5. Peacock A. Prevention and early diagnosis of pulmonary hypertension. In: Demedts M, Delcroix M, Verhaege R, Verleden GM, editors. Pulmonary vascular pathology: a clinical update. Sheffield: European Respiratory Society Monograph 2003:227-242.
6. Hickam JB, Cargill WH. Effect of exercise on cardiac output and pulmonary arterial pressure in normal persons and in patients with cardiovascular disease and pulmonary emphysema. J Clin Invest 1948;27:10-23.

Tabell 1. Demografiske, venstre og høyre ventrikkels systolisk funksjons-, lungefunksjons- og hemodynamiske data hos KOLS-pasienter uten (No-PH) og med pulmonal hypertensjon (PH) og friske kontroller.

VARIABLER	KONTROLLER N = 34	NO-PH N = 72	PH N = 26	P
Alder (år)	63±7	64±6	62±8	NS
Kvinner (n)	19	34	15	NS
Systolisk BP (mmHg)	120±17	139±22*	140±18*	<0.01
Diastolisk BP (mmHg)	76±12	69±12*	68±13*	<0.01
Hjertefrekvens (slag/min)	66±11	87±14*	95±18*†	<0.01
Venstre ventrikkel EF (%)	61±5	57±4*	58±5*	<0.01
PaO_2 (kPa)	-	9.8±1.2	8.2±1.6*†	<0.01
FEV_1 % forventet	98±10	46±15*	32±12*†	<0.01
FEV_1/FVC (%)	76±4	49±11*	43±13*†	<0.01
Residualvolum % forventet	119±16	192±59	241±60*†	<0.01
mPAP (mmHg)	-	18±3	29±4†	<0.01
mPWP (mmHg)	-	8±4	11±3†	<0.01
PVR (Wu)	-	2.0±0.9	3.3±0.9†	<0.01
Cardiac Index ((L/min/m^2)	-	2.9±0.4	3.2±0.6†	<0.01
HV basal longitudinell strain (%)	-31±4	-22±4*	-18±3*†	<0.01
HV isovol. akselerasjon (m/s^2)	3.1±0.7	2.0±0.4*	1.6±0.5*†	<0.01
HV MPI	0.33±0.05	0.50±0.12*	0.67±0.15*†	<0.01

*Signifikant forskjellig fra kontrollene. †Signifikant forskjellig fra no-PH. HV: høyre ventrikkel, mPAP: mean pulmonary artery pressure (middel lungearterietrykk), mPWP: Pulmonary wedge pressure (innkilt lunge-arterietrykk), MPI: myocardial performance index. PVR: pulmonary vascular resistance (lungekarmotstand).

Kronisk lungesykdom og konsekvenser for bilkjøring og flyreiser

Hypoksemi, enten kronisk eller akutt som ved høydeeksponering, kan gi kognitiv svikt og forverre eksisterende sykdom. I et stadig mer mobilt samfunn vil også lungesyke pasienter ønske å fortsette sine reisevaner; hvilke regler er det som gjelder og hvordan skal vi teste og veilede disse pasientene?

Anne Edvardsen. Seksjonsleder, PhD Spesialbioingeniør, LHL-klinikkene Glittre.
Odd-Magne Fjeldstad. Lege, LHL-klinikkene Glittre.
Interessekonflikter: Ingen.

Anne Edvardsen

Odd-Magne Fjeldstad

Bilkjøring og respirasjonssvikt - bakgrunn

Det kan være flere grunner til at en person ikke oppfyller helsekravene for bilkjøring; en av grunnene er respirasjonssvikt med arterielt oksygentrykk (PaO_2) < 8.0 kPa eller karbondioksidtrykk ($PaCO_2$) > 6.7 kPa. Respirasjonssvikt kan være akutt, kronisk, eller akutt på kronisk. Ved kronisk respirasjonssvikt kan det være aktuelt med langtids oksygenbehandling (LTOT). Akutt respirasjonssvikt med behov for forbigående oksygenbehandling kan forekomme for eksempel ved en kols-eksaserbasjon.

Hva sier førerkortforskriften om helsekravene relatert til respirasjonssvikt?

I vedlegg 1 § 2 nr. 6 jf. §§ 3 og 4 til Førerkortforskriften, fremgår det som krav for alle førerkortklasser at "Det ikke må være andre sykdomstilstander som gjør eller kan gjøre føreren uskikket til å føre motorvogn". Blant slike tilstander er kronisk respirasjonssvikt.

Ifølge Helsedirektoratets Retningslinjer for fylkesmennene ved behandling av førerkortsaker (IS-2070) er respirasjonssvikt definert som arteriell PaO_2 < 8,0 kPa eller $PaCO_2$ > 6.7 kPa. Videre fremgår det at konsentrasjonsevne, kritisk sans, hukommelse og reaksjonsevne kan være nedsatt ved respirasjonssvikt. Dette kan være en sikkerhetsrisiko ved bilkjøring, og forskriftens krav kan da som regel ikke anses som oppfylt. Videre angis det følgende i IS-2070: *"Dersom oksygentilførsel holder oksygentrykket høyere enn 8 kPa og det ikke er klinisk påvirkning av evt. hyperkapni, kan det gis dispensasjon for førerkort klasse A, B, M, S og T på vilkår av at det benyttes oksygentilskudd under kjøring, etter behandlende spesialists anbefaling"*. På grunn av at personer med respirasjonssvikt kan få brått innsettende forverrelser av PaO_2, f.eks. under fysiske belastninger, gis det ikke dispensasjon for kl. C1, C, D1, D eller kjøreseddel.

Hva sier Helsepersonelloven §34 om legers opplysningsplikt i forbindelse med førerkort?

Helsepersonelloven § 34 angir at (sitat) *"lege, psykolog eller optiker som finner at en pasient med førerkort for motorvogn eller sertifikat for luftfartøy, ikke oppfyller de helsemessige kravene som stilles, skal oppfordre pasienten til å innlevere førerkortet eller sertifikatet. Dersom pasientens helsetilstand antas ikke å være kortvarig, skal helsepersonell som nevnt gi melding til offentlige myndigheter etter nærmere regler fastsatt av departementet i forskrift"*.

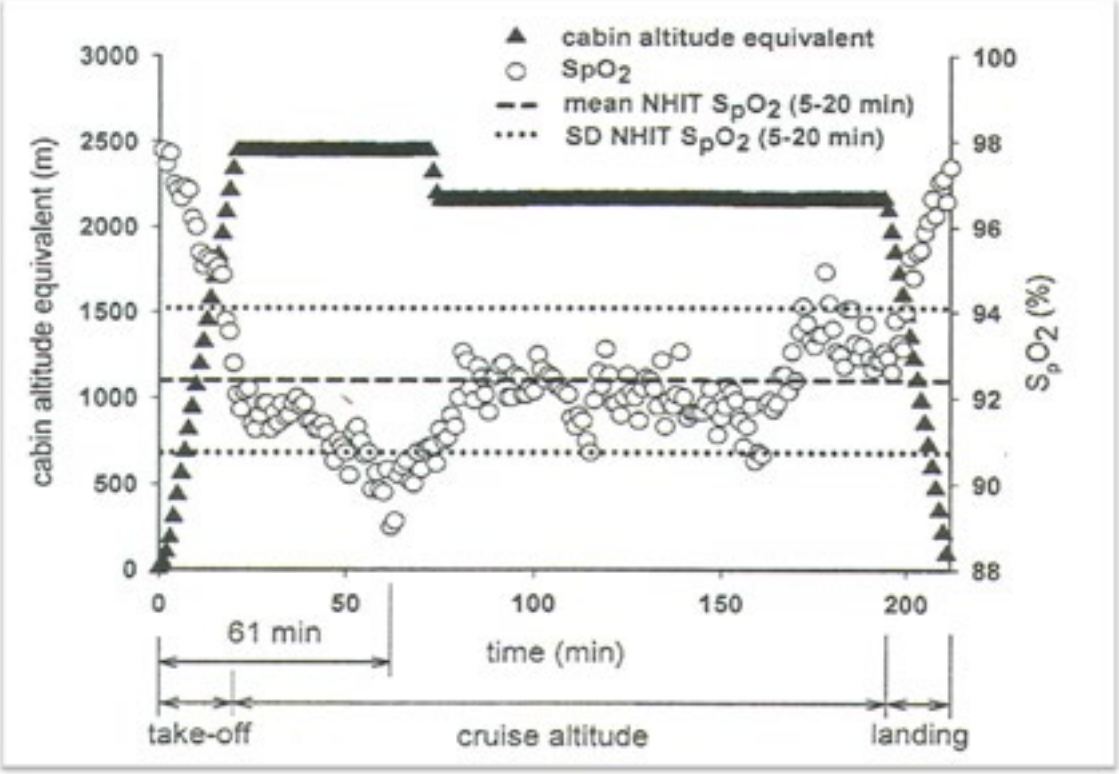
Forskrift om leges melding om at innehaveren av flysertifikat eller førerkort ikke fyller de helsemessige krav, angir følgende (sitat): *"Dersom legen antar at innehaver av førerkort har en midlertidig helsesvekkelse som ikke vil vare ut over 6 måneder, skal han gjøre vedkommende oppmerksom på at han ifølge førerkortforskriften § 11 ikke har lov til å føre motorvogn"*. Dette skal også journalføres. Det kan gis midlertidig kjøreforbud dersom respirasjonssvikten skyldes akutt sykdom, og pasienten er da juridisk forpliktet til ikke å kjøre bil.

Dersom tilstanden ventes å vare lengre enn 6 måneder, må legen sende skriftlig melding om dette til Fylkesmannen og gi skriftlig advarsel til innehaveren om at vedkommende ansees å ha en varig helsesvekkelse som gjør det uforsvarlig at vedkommende fortsetter å kjøre bil. Supplerende medisinske opplysninger bør følge meldingen, slik at Fylkesmannen har grunnlag for å vurdere om helsekravene er oppfylt eller ikke, og om saken skal meldes til Politiet. Det er Politiet som evt. tilbakekaller førerretten. Det er mulig å søke dispensasjon for kjøring hvis pasienten gis O_2-tilskudd og dette brukes under bilkjøring – for nærmere informasjon henvises det til kapitelet om respirasjonssvikt i IS-2070 fra Helsedirektoratet.

Dersom det på bakgrunn av kronisk lungesykdom er usikkert hvorvidt en pasient oppfyller helsekravene, bør pasienten henvises til lungepoliklinikk, for videre vurdering med bl.a. blodgass.

Å reise med fly som lungesyk - bakgrunn

Vi reiser mer og mer med fly, også pasienter med kronisk lungesykdom, inkludert pasienter som behandles med langtids oksygentilskudd (LTOT). Under flyreise er man eksponert for et trykk i kabinen tilsvarende opp mot 8000 fot (2438 m), og partialtrykket av oksygen faller til tilsvarende å



Figur 1: Kabinhøyde og oksygenmetning under en flyreise, data fra en frisk person (1). Fra Kelly et al. Aviation, Space, and Environmental Medicine 2006. 77;1143-1147. Gjengis med tillatelse.

puste 15.1% oksygen ved havnivå (normalt tilsvarende 21% oksygen). Arterielt oksygentrykk (PaO_2) faller hos alle passasjerer (jf. figur 1) (1), og hos pasienter med lungesykdom vil en etablert hypoksemi forverres (2-6). I tillegg vil det reduserte trykket i flykabinen påvirke innstengte volumer i kroppen (Boyle's lov; trykk x volum = konstant); for eksempel kan en lukket bullae ekspandere.

For å vurdere utvikling av hypoksemi, mulige respirasjonsrelaterte symptomer og forhindre flyrelaterte medisinske hendelser, har enkelte pasienter med kronisk lungesykdom behov for medisinsk vurdering og råd i forbindelse med at de planlegger flyreise. De aller fleste lungepasientene kan reise med fly, men noen trenger oksygentilskudd. Det er kun ved noen få lungerelaterte tilstander at flyreiser er kontraindusert: Pasienter med smittsom tuberkulose, vesentlig hemoptyse, pneumothorax og LTOT-pasienter som har behov for 4 L/min eller mer på bakkenivå (finnes ikke egnet utstyr) skal ikke reise med rutefly (2, 4).

Anbefalt behov for medisinsk vurdering før flyreise for pasienter med:

- Tidligere opplevd signifikante respirasjonsrelaterte problem under flyreise (dyspné, brystsmerte, besvimelse)
- Alvorlig kols (FEV_1<30%pred) eller astma
- Lungesykdom m bullae
- Alvorlig restriktiv lungesykdom (VC<1 L), spesielt med hypoksemi og/eller hyperkapni
- CF
- Komorbiditet som kan forverres av hypoksemi
- Tuberkulose
- NB! Inntil 6 uker etter eksaserbasjon
- Nylig pnuemothorax
- Pasienter på LTOT, CPAP eller ventilator support

Figur 2: Oversikt over hvilke pasienter som har behov for medisinsk vurdering før flyreise (2).

Få hendelser, men hyppig dyspné

Å reise med fly er medisinsk trygt. Det er få medisinske hendelser tatt i betrakting det store antallet reisende. Men, respirasjonsrelaterte hendelser er den nest hyppigst rapporterte tilstandene hos flyselskapene (7), og opp mot hver fjerde kols-pasient har opplevd dyspné under flyreisen (8). Det finnes dessverre begrenset med data om hvorvidt flyreise med akutt forverrelse gir behov for medisinske tjenester i dagene etter reisen (9).

Det er en kortvarig, men akutt hypoksemi pasienten utsettes for ved flyreiser. I tillegg kan man tenke seg at det gir en akutt ventilasjonsøkning med medfølgende dyspné, som også kan forverre komorbiditet som for eksempel kardiovaskulær sykdom. Derfor vil det for enkelte lungepasienter være behov for

Figur 3: Bilde fra HAST. Privat bilde, trykkes med tillatelse.

en "pre-flight" evaluering for å vurdere flyrelatert problematikk og eventuelt behov for supplerende oksygen. Det er anbefalt at PaO_2 under flyreise ikke skal være < 6.6 kPa or SpO_2 < 85% (2).

Medisinsk vurdering før flyreise

Hvilke lungesyke er det som har behov for "pre-flight" vurdering? Hvordan kan vi estimere at PaO_2 i flyet vil være over eller under 6.6 kPa? I figur 2 er det listet ulike lungetilstander hvor det vil være aktuelt med medisinsk vurdering. I tillegg til selve sykdommen og eventuell komorbiditet, må man også vurdere om flyturens lengde, destinasjon og tidligere erfaringer fra flyreiser kan påvirke hvordan reisen skal foretas. Ingen av de enkelte mulige variablene som er med på å beskrive alvorlighetsgraden av lungesykdommen slik som lungefunksjon (FEV_1), diffusjonskapasitet (DLCO) eller PaO_2 på bakkenivå kan predikere hvilken PaO_2 pasienten vil få under flyreise.

Screening med pulsoksymetri

Det enkle verktøyet som anbefales for kols-pasienter i dag, er å ta utgangspunkt i oksygenmetning målt med pulsoksymetri (SpO_2) i hvile og ved gange (6-minutters gangtest, 6MWT) (10). Utgangspunktet er SpO_2 i hvile.

- Er SpO_2 < 92% i hvile anbefales oksygentilskudd under flyreise.
- Er SpO_2 92-95% utføres i tillegg en 6MWT
  - Er SpO_2 < 84% ved 6MWT anbefales oksygentilskudd under flyreise
  - Er SpO_2 ≥ 84% ved 6MWT henvises pasienten til flytest (se under)
- Er SpO_2 > 95% utføres også en 6MWT
  - Er SpO_2 < 84% ved 6MWT henvises pasienten til flytest
  - Er SpO_2 ≥ 84% ved 6MWT kan pasienten fly uten oksygentilskudd

Majoriteten av pasientene vil være i den siste kategorien og kan reise med fly uten bekymring om alvorlig flyrelatert hypoksemi. Et mindretall bør henvises til spesialist for flytest; Hypoxia Altitude Simulation Test (HAST).

"Flytest" - HAST

Den kliniske gullstandarden for å estimere in-flight PaO_2 er å utføre en HAST. HAST utføres på flere sykehus og spesialistkontor i Norge. Under HAST puster pasienten, via en ansiktsmaske eller munnstykke, inn en hypoksisk (15.1% O_2) luftblanding i 15-20 minutter (figur 3). Pasienten overvåkes med EKG og kontinuerlig måling av SpO_2, og eventuelle symptomer registreres. Før testen og ved slutten av testen tas en arteriell blodgass, eventuelt kan testen også utføres kun med pulsoksymetri (9). Ved et fall i PaO_2 <6.6 kPa (eller SpO_2 < 85%) anbefales oksygentilskudd under hele flyreisen. En HAST-test forutsier imidlertid kun utvikling av hypoksemi og predikerer ikke dyspné (11).

Hvor stor oksygenmengde anbefales?

Alle pasienter som er LTOT-brukere skal bruke oksygentilskudd under hele flyreisen. Det anbefales å øke mengden O_2 med 2 L/min fra den doseringen pasienten bruker i hvile på bakken (evt. doble dosering). For pasienter som kun har behov for oksygentilskudd under flyreise, er anbefalingen å gi 2 L/min. Ved flyreiser under 1 times varighet har denne pasientkategorien ikke behov for oksygentilskudd (da flyet ikke når full marsjhøyde). For pasienter med hyperkapni hvor en økning i oksygenmengde kan være kontraindisert, må O_2-mengde vurderes individuelt ved å i forkant gi den planlagte oksygenmengden og kontrollere PCO_2 med blodgass.

Andre diagnoser

For tilstander som nevromuskulære sykdommer, eller kyfoskoliose hvor lungefunksjonen er indirekte påvirket må den enkelte pasient vurderes individuelt (eventuelt med HAST) før flyreise (2). Det vil ofte være behov for både tilrettelegging av non-invasiv ventilasjon og oksygentilskudd.

Praktisk planlegging av oksygentilskudd

Hvis pasienten må bruke oksygentilskudd under hele flyreisen; hvordan løser man det? Alle flyselskap har med seg en begrenset mengde oksygen beregnet kun for akutte hendelser. Derfor må det tas med ekstra oksygen hvis en passasjer har kontinuerlig behov. Det er to alternativer for pasienten som må ha oksygentilskudd under hele flyreisen; enten å skaffe oksygenet fra flyselskapet eller å ha med seg eget oksygenutstyr. Det er et begrenset antall flyselskap som leier ut oksygen og de fakturerer denne tjenesten (ca. 150-350 Euro per tur). Alle flyselskaper tillater bruk av mobil oksygenkonsentrator (portable oxygen consentrator; POC), og noen få selskap tillater også oksygenflasker under trykk (kompositt eller stålflasker). Pasienter som behandles med LTOT har ofte et av disse utstyrene, mens pasienter som kun har behov for oksygentilskudd under flyreise må leie det av en utstyrsleverandør. Alle de aktuelle oksygenutstyrene har besparerfunksjon, dvs. at de kun gir oksygen ved innpust. Brukstiden varierer fra ca. to til åtte timer, og kan forlenges ved for eksempel å supplere med flere batterier. Pasientens eventuelle kostnader for oksygen dekkes i henhold til §5-24 i Folketrygdloven og søknad sendes HELFO.

Dokumentasjon

Hva er det for dokumentasjon som kreves? Pasienten må først informere og avtale med flyselskapet om oksygenbruk om bord. I tillegg må pasienten ha med en kortfattet bekreftelse fra lege om medisinsk behov for supplerende oksygen under flyreise. Noen flyselskap krever også et medisinsk informasjonsskriv (MEDIF). I tillegg må pasienten ha med teknisk dokumentasjon på utstyret.

Gode råd til pasienten!

Uansett om din lungepasient skal reise med fly, uten eller med oksygentilskudd, så er det et par praktiske råd som vil kunne gi pasienten en bedre reise:

- Påse optimal medisinsk lungebehandling.
- Bestill assistanse på flyplassen.
- Alle inhalasjonsmedisiner og annen nødvendig medisin tas med i håndbagasjen.
- Gå minst mulig i flykabinen. Gange vil forverre hypoksemien. Det anbefales ved lengre reiser å gjøre benøvelser sittende i flysetet.
- Unngå eller drikk minst mulig alkohol.

Til slutt; mulighet til å reise er medvirkende til å bevare en god livskvalitet til tross for alvorlig sykdom! Henvis gjerne aktuelle pasienter til lungespesialist.

Referanser:

1. Kelly PT, Swanney MP, Frampton C, et al. Normobaric hypoxia inhalation test vs. response to airline flight in healthy passengers. Aviat Space Environ Med. 2006;77(11):1143-7.
2. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. Thorax. 2011;66:i1-i30.
3. Silverman D, Gendreau M. Medical issues associated with commercial flights. Lancet. 2009;373(9680):2067-77.
4. Josephs LK, Coker RK, Thomas M, Group BTSATW, British Thoracic S. Managing patients with stable respiratory disease planning air travel: a primary care summary of the British Thoracic Society recommendations. Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group. 2013;22(2):234-8.
5. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, et al. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. Eur Respir J. 2000;15(4):635-9.
6. Akero A, Christensen CC, Edvardsen A, et al. Hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients during a commercial flight. Eur Respir J. 2005;25(4):725-30.
7. Peterson DC, Martin-Gill C, Guyette FX, et al. Outcomes of medical emergencies on commercial airline flights. N Engl J Med. 2013;368(22):2075-83.
8. Edvardsen A, Akero A, Hardie JA, et al. High prevalence of respiratory symptoms during air travel in patients with COPD. Respir Med. 2011;105(1):50-6.
9. Coker RK, Shiner RJ, Partridge MR. Is air travel safe for those with lung disease? Eur Respir J. 2007;30(6):1057-63.
10. Edvardsen A, Akero A, Christensen CC, et al. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. Thorax. 2012;67(11):964-9.
11. Edvardsen A, Ryg M, Akero A, et al. COPD and air travel: does hypoxia-altitude simulation testing predict in-flight respiratory symptoms? Eur Respir J. 2013;42(5):1216-23.

KOLS – rehabilitering

KOLS er en sykdom som rammer en stor del av befolkningen, og mange av pasientene er betydelig invalidisert. Sykdommen er kronisk og progredierende, og man har stort sett ikke annen behandling å tilby enn hjelp til å stoppe videre sykdomsutvikling. De viktigste tiltakene er betydelige livsstilsendringer, hvilket man best kan hjelpe til med ved lungerehabilitering.

Morten Nissen Melsom, Klinikksjef, dr.med, Hjerte- og lungepoliklinikken, LHL-klinikkene.
Ingunn Skjørten, overlege, Glittreklinikken, LHL-klinikkene.
Ulla Pedersen, spesialist i Hjerte- & Lungefysioterapi, MSc. (Helsefagvitenskap), Glittreklinikken, LHL-klinikkene.
Interessekonflikter: Ingen.

Morten Nissen Melsom

Nedenstående sitat fra Mark Twain peker på essensen i rehabilitering:

The only way to preserve
a good health,
Is to eat what you do not want,
To drink what you do not like,
And to do what you would avoid.

Man kunne tenke seg å legge til en siste linje:

Stop smoking.

Vi ender da opp med essensen i rehabiliteringen av pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Det viktige i KOLS-rehabilitering er altså enkelt og kan beskrives på fem korte linjer. Utfordringen for fagpersonene er ikke kunnskap om hva som må til, men å oppnå compliance hos pasientene. KOLS-pasienter er gjerne kommet ganske langt i livet når diagnosen blir stillet, det er lett å forstå hva som må til, men en omfattende omlegging av levesett kan være vanskelig – især når det skal vare for resten av livet.

Målet med lungerehabilitering for KOLS-pasienter er:

1. Unngå exacerbasjoner
2. Redusere dyspnoe
3. Økt livskvalitet
4. Bedret lungefunksjon
5. Bedre fysisk kapasitet

Generell rehabilitering forutsetter at pasienten er utredet og optimalt medisinert. I lungerehabiliteringen er grundig diagnostikk og medisinsk behandling inkludert.

Presis og riktig diagnose er første forutsetning for et vellykket resultat. Vi har tidligere i dette tidsskriftet omtalt at KOLS-diagnosen stilles vel lett i helsevesenet, og når diagnosen først er satt, har den lett for å henge ved pasienten uten at senere behandlere er kritiske til dens riktighet (1). I første del av et KOLS-rehabiliteringsopplegg, bør det derfor skje en kritisk gjennomgang av diagnostikken – jfr. vår artikkel fra 2009 (1). Når obstruktiv luftveissykdom er verifisert, må man avklare grad av reversibilitet med tanke på astma som differensialdiagnose, og man må også kartlegge grad av emfysem. I dette arbeidet sier det seg selv at det vil være utstrakt utprøving av kjente antiobstruktive medikamenter – i første omgang antikolinergika, beta-2-agonister og steroider. Man må tilstrebe en optimal medikamentell behandling, og ved kronisk respirasjonssvikt vurdere langtids O_2-tilskudd (LTOT).

Lungerehabilitering kan foregå med pasienten innlagt i institusjon, poliklinisk, og som kurs på hjemstedet. Felles er at opplegget strekker ut over tid (flere uker), og at flere faggrupper har kontakt med pasienten. Hvor alvorlig syk pasienten er, hvilke andre sykdommer vedkommende har, funksjons-/aktivitetsnivå, antall forverrelser/innleggelser, boforhold mv, vil være faktorer som må danne grunnlag for en individuell vurdering av på hvilket nivå rehabilitering bør legges.

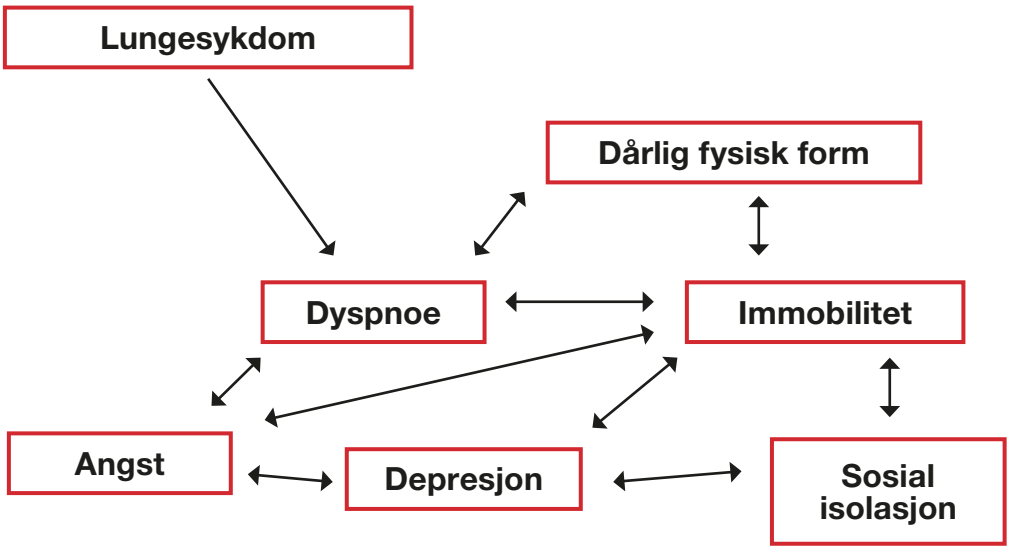
Det ligger i KOLS-sykdommens natur (og definisjon) at sykdommen ikke kan kureres – og at det viktigste behandlingsmålet er å stoppe progresjon. Dette budskapet er det viktig å få formidlet til pasientene.

Røkeslutt er det mest effektive tiltak for å oppnå stopp i sykdomsprogresjonen (jfr foregående artikkel av Humerfelt), og fysisk trening og røkeslutt er av de viktigste elementene i KOLS-rehabilitering.

Man pleier vanligvis ikke å forespeile at røkeslutt vil medføre bedring i lungefunksjon (FEV_1), men hos enkelte pasienter synes det opplagt at dette ene tiltaket alene har betydelig effekt. Dersom pasienten har respirasjonssvikt, er det vår erfaring at røkeslutt kan ha meget god effekt på P_aO_2. Dette skyldes sannsynligvis at inflammasjonen, som er ujevnt fordelt i bronkiolene, avtar, og det dermed oppnås mindre V/Q-mismatching.

Vår erfaring er at røkeslutt er enklest å oppnå hos pasienter som har slik grad av respirasjonssvikt at de ikke oppfyller veimyndighetenes helsekrav for bilkjøring (for disse helsekravene, se Edvardsens artikkel på side 30). Ved røkeslutt kan respirasjonssvikten bedres slik at de likevel kan kjøre bil – alternativt kan røkfrie pasienter få O_2-tilskudd under bilkjøring. For disse pasientene er det altså valget mellom røyken eller bilen, og mange velger bilen.

Nesten like viktig som røkeslutt, er det at pasientene lærer seg å være fysisk aktive – at de trener regelmessig og jevnlig på så høyt belastningsnivå som de kan klare. Pasienter som begrenses av dårlig oksygenering, har ofte



Figur 1: Lungesykdom kan føre til at man havner i en vond sirkel med dårlig livskvalitet. Se tekst for utdyping.

nytte av intervalltrening, slik at oksygenmetningen tar seg opp igjen mellom de kortvarige øktene. Både kondisjons- og styrketrening er viktig, og det er nok mange eksperter som har meninger om hvilken type trening som er den beste. Imidlertid skal man huske på at man også på dette området skal oppnå god compliance slik at pasientene etter eget initiativ fortsetter på egenhånd i hverdagen. Da er det kanskje aller viktigst å finne treningsformer som den enkelte pasient liker – d.v.s. at hvis pasienten liker å gå på ski, så oppmuntre til å gå på ski. Trening sammen med andre KOLS-pasienter kan også være med på å opprettholde motivasjon, og det finnes lokale treningsgrupper en rekke steder.

KOLS-pasienter plages ofte i stor grad av exacerbasjoner – periodevise forverrelser av sykdommen; med eller uten infeksjoner. Disse exacerbasjonene er meget invalidiserende da pasientene blir satt mye tilbake over tid – det kan ta opp mot 2-3 måneder å restituere seg helt etter en exacerbasjon. Det er derfor viktig at man gjør hva man kan for at frekvensen av exacerbasjoner reduseres til et minimum, og at man starter behandling tidlig ved tegn til exacerbasjon. Behandlingen består av systemiske steroider og eventuelt antibiotika. Alle KOLS-pasienter bør tilbys årlig influensavaksine og regelmessig pneumokokkvaksine.

Pasienter med kroniske lungesykdommer (hvor KOLS er den viktigste) som er kommet så langt at de hemmes av kronisk dyspnoe, virvles fort inn i en vond sirkel preget av dyspnoe som leder til depresjon, angst, isolasjon, passivitet osv, som alt igjen er med på å forverre opplevelsen av dyspnoe (se figur 1).

Figur 1 illustrerer ulike aspekter som påvirker KOLS-pasienten, og man skjønner viktigheten av at KOLS-pasienter kan trenge hjelp av flere faggrupper for komme ut av denne problematikken – og pasientene kan ha varierende behov for hjelp fra lege, sykepleier, fysioterapeut, psykolog, ergoterapeut, ernæringsfysiolog, sosionom m.fl.

Det blir stadig stilt spørsmål om hvor syke pasientene må være før de skal henvises til rehabilitering. Internasjonale anbefalinger er at pasienter skal tilbys rehabilitering så raskt som mulig etter at diagnosen er stillet. Det passer med tanken om at man må stoppe sykdomsprogresjon så raskt som mulig. Når pasienter har vært til rehabilitering, har dette god effekt en viss tid etterpå (1 - 2 år). Repetert rehabilitering kan da være fornuftig om pasienten er motivert. Pasienter henvises vanligvis til lungerehabilitering når de er i stabil fase av sykdommen, men det kan også være nyttig å henvise pasienter til “tidlig rehabilitering” – d.v.s . rehabilitering rett i etterkant av alvorlig exacerbasjon.

Det er vist at lungerehabilitering fører til mindre dyspnoe, bedret fysisk kapasitet, bedret livskvalitet og redusert forbruk av helsetjenester og sykemelding. Således er rehabilitering av KOLS-pasienter ikke bare nyttig for den enkelte pasient, men også samfunnsøkonomisk.

Dersom man ønsker mer detaljert informasjon om KOLS og lungerehabiltering, vises det til artikkel 2 - 4 i referanselisten.

Litteratur:

1) Melsom et al. 2009. Kjent KOLS? Eller? Indremedisineren 3; 22-26.
2) Spruit et al. 2013. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitetion. Am J Respir Crit Care Med 188/8; e13-e64.
3) Helsedirektoratet. 2012. KOLS. Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging. Nasjonale faglige retningslinjer IS-2029.
4) From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2014. Available from: http://www.goldcopd.org/.

Airflusal Forspiro Sandoz.
Adrenergikum + kortikosteroid. ATC-nr.: R03A K06.
INHALASJONSPULVER *50/250 µg og 50/500 µg i Forspiro:* *Hver dose inneh.:* Salmeterolxinafoat tilsv. salmeterol 50 µg, flutikasonpropionat 250 µg, resp. 500 µg, laktosemonohydrat.**Indikasjoner:** *Astma:* Regelmessig behandling av astma når bruk av et kombinasjonspreparat (langtidsvirkende $beta_2$-agonist og kortikosteroid til inhalasjon) er hensiktsmessig: Pasienter som ikke kan oppnå tilstrekkelig kontroll med inhalerte kortikosteroider og inhalert korttidsvirkende $beta_2$-agonist ved behov. Eller pasienter som allerede har oppnådd tilstrekkelig kontroll med både inhalert kortikosteroid og langtidsvirkende $beta_2$-agonist. *Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols):* Symptomatisk behandling av pasienter med kols, med en FEV_1 predikert normalverdi <60% (før bronkodilatator) og gjentatte eksaserbasjoner, og som har vesentlige symptomer til tross for regelmessig behandling med bronkodilatator. ***Dosering:*** Må brukes regelmessig, også i symptomfrie perioder, for optimal behandlingseffekt. Pasienten bør undersøkes regelmessig av lege for å sikre optimal behandling, og dosen må bare endres etter legens anmodning. Dosen bør titreres til laveste dose som gir effektiv symptomkontroll. Når symptomkontrollen opprettholdes med laveste styrke 2 ganger daglig, kan neste steg være et forsøk med kortikosteroid alene. Alternativt kan pasienter som har behov for langtidsvirkende $beta_2$-agonist titreres til dosering 1 gang daglig, dersom dette anses å kunne opprettholde symptomkontroll. Ved dosering 1 gang daglig gis dosen fortrinnsvis om kvelden ved nattlige symptomer, resp. om morgenen ved mest symptomer om dagen. Det er viktig å følge opp pasienten regelmessig ved nedtrapping av behandling. ***Astma:*** *Voksne og ungdom ≥12 år:* 1 inhalasjon med 50/250 µg 2 ganger daglig (morgen og kveld), eller 1 inhalasjon med 50/500 µg 2 ganger daglig (morgen og kveld). ***Kols:*** *Voksne:* 1 inhalasjon med 50/500 µg 2 ganger daglig. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen data finnes. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig. *Barn <12 år:* Bør ikke brukes. *Eldre:* Ingen dosejustering nødvendig. ***Administrering:*** Til inhalasjon. Pasienten bør skylle munnen og gurgle halsen med vann etter hver inhalasjon. Pasienten bør instrueres nøye i riktig bruk av inhalatoren. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Preparatet er ikke til behandling av akutte anfall, men for regelmessig behandling. Pasienten bør gis råd om alltid å ha sin anfallsmedisin tilgjengelig ved akutt astmaanfall. Pasienten bør ikke starte med preparatet ved en forverring. Alvorlige astmarelaterte bivirkninger og forverringer kan forekomme under behandling. Paradoksal bronkospasme kan inntreffe med umiddelbar økende tungpust etter dosering. Behandlingen bør da avbrytes umiddelbart, og pasienten bør vurderes klinisk. Alternativ behandling bør gis dersom nødvendig. Både heshet og candidainfeksjon kan forebygges ved gurgling av hals og skylling av munnhule med vann etter inhalasjon. Symptomgivende candidainfeksjoner kan behandles med fungicider til lokal bruk, samtidig som behandling med preparatet fortsetter. Alle pasienter bør informeres om å fortsette behandlingen, men rådføre seg med legen sin dersom astmasymptomene forblir ukontrollerte eller forverres etter oppstart av behandling. Dersom pasienten må øke forbruket av $beta_2$-agonister med kort virketid for å kontrollere symptomene, tyder dette på en forverring av sykdommen og pasienten bør kontakte lege. Plutselig og tiltagende forverring av astmasymptomene er potensielt livstruende, og man bør vurdere å øke dosen av inhalert kortikosteroid. For kols-pasienter som opplever eksaserbasjoner, bør systemisk kortikosteroidbehandling vurderes. Pasienten bør instrueres i å kontakte lege dersom symptomene forverres. Ved astmasymptomkontroll kan en gradvis dosereduksjon vurderes. Det er viktig å følge opp pasienten regelmessig ved nedtrapping. Laveste dose som gir effekt bør benyttes. Systemiske effekter kan forekomme, spesielt ved høye doser brukt over lengre tid. Faren for slike effekter er langt mindre ved inhalasjon enn ved oral kortikosteroidbehandling. Mulige systemiske effekter: Cushings syndrom eller karakteristiske kjennetegn på Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon, redusert bentetthet, katarakt og glaukom, og mer sjelden, ulike psykiatriske og atferdsrelaterte bivirkninger, inkl. psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn). Det er derfor viktig at pasienten vurderes regelmessig og at dosen av inhalert kortikosteroider er redusert til laveste dose som gir effektiv astmakontroll. Langtidsbehandling av pasienter med høye kortikosteroiddoser til inhalasjon kan gi binyrebarksuppresjon og akutt adrenerg krise. Svært sjeldne tilfeller av binyrebarksuppresjon og akutt adrenerg krise er også beskrevet med flutikasonpropionat doser >500 µg og <1000 µg. Tilstedeværende symptomer er typisk veldig uklare og kan inkludere anoreksi, abdominal smerte, vekttap, tretthet, hodepine, kvalme, oppkast, hypotensjon, nedsatt bevissthet, hypoglykemi og krampeanfall. Behandling med flutikasonpropionat til inhalasjon bør redusere behovet for orale steroider, men pasienter som overføres fra orale steroider kan ha risiko for svekket binyrebarkfunksjon i betydelig tid fremover. Pasienter som tidligere har hatt behov for store kortikosteroiddoser som akutthjelp, kan også være utsatt for risiko. Tillegg av systemisk kortikosteroidbehandling bør vurderes ved perioder med stress eller planlagte operasjoner. Data antyder at pasienter av afrikansk eller afrokaribisk avstamning kan ha økt risiko for alvorlige luftveisrelaterte hendelser eller død ved bruk av salmeterol. Økning i blodglukosenivå er rapportert sjeldent, og dette bør vurderes ved diabetes mellitus i anamnesen. Airflusal Forspiro kan i sjeldne tilfeller forårsake hjertearytmier, f.eks. supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler og atriell fibrillering og mild forbigående reduksjon i serumkalium ved høye terapeutiske doser. Bør derfor brukes med forsiktighet ved alvorlig kardiovaskulær sykdom, unormal hjerterytme, diabetes mellitus, tyreotoksikose, ubehandlet hypokalemi eller til pasienter predisponert for lave kaliumverdier i serum. Økt rapportering av nedre luftveisinfeksjoner (særlig pneumoni og bronkitt) er sett hos kols-pasienter, og de kliniske symptomene på slike infeksjoner og eksaserbasjon overlapper ofte hverandre. Behandlingen bør revurderes hos pasienter med alvorlig kols som får pneumoni. Brukes med forsiktighet ved lungetuberkulose. Barn og unge <16 år som inntar høye flutikasonpropionat doser (≥1000 µg/dag) kan være spesielt utsatt for systemiske bivirkninger. Jevnlig monitorering av høyden hos barn og unge anbefales. Airflusal Forspiro inneholder laktose opp til 12,2 mg/dose. Denne mengden forårsaker vanligvis ikke problemer ved laktoseintoleranse. **Interaksjoner:** Ritonavir (høypotent CYP 3A4-hemmer) kan gi sterk økning i plasmakonsentrasjonen av flutikasonpropionat og sterk reduksjon i serumkonsentrasjonen av kortisol. Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon er rapportert ved samtidig bruk av ritonavir, og kombinasjonen bør derfor unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger. Samtidig behandling med ketokonazol kan øke forekomsten av systemiske bivirkninger. Forsiktighet anbefales ved samtidig behandling med ketokonazol eller andre potente CYP 3A4-hemmere, og langtidsbehandling bør unngås hvis mulig. Samtidig bruk av erytromycin er ikke assosiert med noen alvorlige bivirkninger. Både selektive og ikke-selektive betablokkere bør unngås, med mindre det er svært tungtveiende grunner for bruk. **Graviditet, amning og fertilitet:** *Graviditet:* En moderat mengde data fra gravide indikerer ikke misdannelser eller annen toksisitet på foster/nyfødt barn. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter. Bruk bør kun vurderes dersom forventet nytte for moren er større enn potensiell risiko for fosteret. Laveste effektive dose, nødvendig for astmakontroll, bør brukes. *Amming:* Går over i melk hos rotte. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Behandling bør kun vurderes dersom forventet nytte for moren er større enn potensiell risiko for barnet. **Bivirkninger:** Som for salmeterol og flutikasonpropionat hver for seg. Tremor, hodepine og palpitasjoner er som regel forbigående og avtagende ved jevnlig dosering. *Svært vanlige (≥1/10):* Luftveier: Nasofaryngitt. Nevrologiske: Hodepine. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Kontusjoner. Infeksiøse: Candidainfeksjoner i munn og svelg, pneumoni, bronkitt. Luftveier: Heshet, irritasjon i svelg, sinusitt. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi, muskelkramper, traumatiske frakturer. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Takykardi, atrieflimmer, angina pectoris, palpitasjoner. Immunsystemet: Hypersensitivitetsreaksjon i form av respirasjonssymptomer (dyspné), kutane hypersensitivitetsreaksjoner. Nevrologiske: Tremor. Psykiske: Angst, søvnproblemer. Stoffskifte/ernæring: Hyperglykemi. Øye: Katarakt. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Endokrine: Cushings syndrom, karakteristisk kjennetegn på Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon, vekstretardasjon hos barn og unge, nedsatt bentetthet. Hjerte/kar: Arytmier (inkl. supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler). Immunsystemet: Angioødem (hovedsakelig ødem i ansikt og svelg), respirasjonssymptomer (bronkospasme), anafylaktiske reaksjoner inkl. anafylaktisk sjokk. Luftveier: Paradoksal bronkospasme. Psykiske: Atferdsendringer inkl. psykomotorisk hyperaktivitet og irritabilitet (primært hos barn), depresjon, aggresjon (primært hos barn). Øye: Glaukom. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Tremor, hodepine, takykardi. *Behandling:* Fortrukket antidot er kardioselektiv betablokker, som skal brukes med forsiktighet ved kjent bronkospasme i anamnesen. Dersom behandling med Airflusal Forspiro må avbrytes pga. overdosering av $beta_2$-agonistkomponenten, bør hensiktsmessig kortikosteroidterapi opprettholdes. Dersom hypokalemi oppstår, skal tilskudd av kalium vurderes. Akutt: Behandling av akutt overdosering er vanligvis ikke nødvendig, da binyrebarkfunksjonen normaliseres innen få dager, bekreftet med kortisolmålinger i plasma. Kronisk: Overvåkning av binyrebarkfunksjonen kan være nødvendig. Ved overdosering vil det likevel være mulig at behandlingen med Airflusal Forspiro kan fortsette ved en hensiktsmessig dose for symptomkontroll. Se Giftinformasjonens anbefalinger for salmeterol R03A C12 og for glukokortikoider H02A B. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Kombinasjonspreparat av kortikosteroid med høy lokal antiinflammatorisk aktivitet (flutikasonpropionat) og selektiv langtidsvirkende $beta_2$-agonist (salmeterol). *Virkningsmekanisme:* Flutikasonpropionat: Potent antiinflammatorisk effekt i lungene og forebygger eksaserbasjoner. Salmeterol: Relakserer bronkialmuskulatur og virker symptomforebyggende. Den bronkodilaterende effekten inntrer etter 10-20 minutter og varer i minst 12 timer. Det er vist at flere pasienter behandlet med salmeterol/flutikasonpropionat oppnådde astmakontroll, enn pasienter behandlet med inhalert kortikosteroid alene. Generelt ble disse effektene observert tidligere for salmeterol/flutikasonpropionat enn for inhalert kortikosteroid alene, og ved en lavere dose kortikosteroid. Det er også vist at kontroll av astmasymptomene kan opprettholdes med en lavere dose kortikosteroid i salmeterol/flutikasonpropionat kombinasjonen sammenlignet med inhalert kortikosteroid alene. *Absorpsjon:* Flutikasonpropionat: Absolutt biotilgjengelighet varierer mellom 5-11% av nominell dose, avhengig av inhalasjonsutstyret som brukes. Hos pasienter med astma eller kols er det observert en mindre grad av systemisk eksponering for inhalert flutikasonpropionat. Ubetydelig oral biotilgjengelighet (<1%). Salmeterol: Maks. plasmakonsentrasjon etter 1 dose (50 µg) er ca. 200 pg/ml. *Proteinbinding:* Flutikasonpropionat: I plasma ca. 90%. *Fordeling:* Flutikasonpropionat: Distribusjonsvolum ca. 300 liter. *Halveringstid:* Flutikasonpropionat-reseptorkomplekset i lungevev: Ca. 10 timer. Terminal halveringstid ca. 8 timer. *Metabolisme:* Flutikasonpropionat: Hovedsakelig i lever via CYP 3A til en inaktiv karboksylsyremetabolitt. Salmeterol: Utstrakt hydroksylering i lever. Hovedmetabolitten er aktiv, men effekten er av kortere varighet. *Utskillelse:* Flutikasonpropionat: Hovedsakelig via feces. Clearance 1,1 liter/minutt. Salmeterol: Hovedsakelig via feces. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved høyst 25°C. **Pakninger og priser:** ***50/250 µg:*** 60 doser (varenr. 521474): kr 351,70. 3 x 60 doser (varenr. 103064): kr 972,50. ***50/500 µg:*** 60 doser (varenr. 572724): kr 443,80. 3 x 60 doser (varenr. 581901): kr 1.248,90. **Sist endret:** 10.11.2014 (priser og refusjon oppdateres hver 14. dag). **Basert på SPC godkjent av SLV:** 10.02.2014. Refusjon: Se refusjonslisten, R03A K06 – 1 inhalasjonspulver i Forspiro. **Refusjonsberettiget bruk:** Vedlikeholdsbehandling av bronkialastma, der en kombinasjon av langtidsvirkende $beta_2$-agonist og inhalasjonssteroid er indisert. Cystisk fibrose. Refusjon ytes kun til pasienter med moderat og alvorlig kols (FEV_1< 60% av forventet verdi).

ICPC		Vilkår nr.	ICD		Vilkår nr.
R96	Astma	92	J45	Astma	92
R95	Kronisk obstruktiv lungesykdom	90	J44	Annen kronisk obstruktiv lungesykdom	90
T99	Cystisk fibrose	-	E84	Cystisk fibrose	-

Vilkår: (90) Refusjon ytes kun til pasienter med etablert kols. Diagnosen må være verifisert ved spirometri. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres. (92) Diagnosen astma må være verifisert ved hjelp av spirometri hos barn over 8 år og voksne. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres.

Sandoz, Novartis Norge AS, Nydalen Allé 37 A, Pb 4284, Nydalen, 0401 Oslo, tlf.: 23 05 20 00, fax: 23 05 20 01. Ved uønskede medisinske hendelser kontakt Sandoz på: dsu.nordic@sandoz.com

SANDOZ
a Novartis company

Kjent kombinasjon. Ny inhalator med feedback.

Lavere pris*

Airflusal® Forspiro®
salmeterol/flutikasonpropionat

Airflusal® Forspiro® (salmeterol/flutikasonpropionat) er godkjent til:

Regelmessig behandling av astma hos voksne og barn fra 12 år[1], når bruk av et kombinasjonsprodukt (langtidsvirkende beta$_2$-agonist og kortikosteroid til inhalasjon) er hensiktsmessig.[1]

Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)
Symptomatisk behandling av pasienter med kols, med en FEV$_1$ < 60% av forventet verdi (pre-bronkodilatator) og som har hatt gjentatte eksaserbasjoner, som har vesentlige symptomer på tross av jevnlig bruk av bronkodilaterende legemidler.[1]

German Design Award NOMINEE 2013

reddot design award winner 2011

Et nytt alternativ til dine astma og kols pasienter[1]. Har en **lavere pris og samme effekt** som den kjente kombinasjonen av salmeterol/flutikasonpropionat*, men i en **ny og innovativ**[2] **inhalator** som har flere feedback mekanismer og er designet med pasienten i fokus.

Forspiro® er en liten og enkel inhalator å bruke

* Airflusal® Forspiro® (salmeterol/flutikasonpropionat) har en lavere pris enn salmeterol/flutikasonpropionat i Diskus®.

Referanser: 1. Airflusal Forspiro felleskatalogtekst, www.felleskatalogen.no
2. Red Dot Awards 2011 – Life Science and Medicine. Available from: http://en.red-dot.org/design.html
NR1409244210

Sandoz, Novartis Norge AS, Nydalen Allé 37 A, Pb 4284, Nydalen, 0401 Oslo
tlf : 23 05 20 00, fax : 23 05 20 01.

Høstmøtet 2014 - akuttmedisin og spennende grenfaglige innlegg!

Høstmøtet 2014 gikk av stabelen 6. og 7. november 2014. Tradisjonen tro er det ingen påmelding, det er bare å møte opp. Det bidrar selvsagt til at spenningen er høy i arrangementskomitéen, men det har gått bra i mange år. Vi hadde i år fått et nytt møtelokale, et som var lysere og som fungerte bedre enn "nattklubben" vi har vært i to år nå. Det arrangementstekniske fungerte fint i dette rommet, særlig når vi fikk opp to ekstra skjermer midt i salen. Det var så mange som kom, at noen ble sittende ganske langt bak. Oppmøtet var gledelig, rommet var så vidt stort nok.

Hanne Thürmer, leder Nif

Hanne Thürmer

Torsdagen var viet akutte indremedisinske utfordringer. Temaene favnet vidt, fra lungefibrose, akutt dialyse, akutt GI-blødning, luftveisinfeksjoner hos eldre, hjerteinfarkt i en helhetlig behandlingskjede, trombolyse ved akutt lungeemboli og til slutt akutt endokarditt. På slutten at torsdagen hadde leder Hanne Thürmer også en gjennomgang av ny spesialitetsstruktur og nye krav til akuttmottak. Dette er to større utredninger/endringer som angår norske indremedisinere.

Fredagen var som vanlig viet "nytt fra grenspesialitetene" og som alltid hadde høstmøtekomiteen fått gode foredragsholdere innen alle våre grener. Vi lærte om primær skleroserende kolangitt og at det er tarmbakteriene som bestemmer hvor mye vi veier! Et nytt slankemiddel kan være avføring fra slanke personer? Vi hørte at George Washington døde av overdreven tro på venesectio, dette var innledningen til et foredrag om venesectio ved polycytemier. Metalyse som alternativ til actilyse ved hjerneslag ble gjennomgått, før vi fikk innsikt i genetikken ved autoimmune polyglandulære endokrine syndromer. Vi hørte om etiske og faglige vurderinger for å vurdere hvem som skal få nye lunger før vi ble tatt med på erfaringer om Ebolaberedskap i Vest-Afrika.

Hege Ihle-Hansen. Metalyse som alternativ til actilyse ved hjerneslag.

Eystein Huseby om genetikken ved autoimmune polyglandulære endokrine syndromer.

Høstmøtekomiteen med leder Hanne Thurmer flankert av Rune Isene (t.v.) og Trond Vartdal (t.h.).

Leder av spesialistkomiteen, Per Mathiesen.

Overleger og leger i spesialisering har det hyggelig sammen under Indremedisinsk Høstmøte.

Norsk Indremedisinsk forening hadde sitt årsmøte med de vanlige årsmøtesakene. Vi gikk så gjennom forslag til vedtektsendringer, disse vil bli lagt fram til vedtak på neste årsmøte. Styrets årsberetning ble godkjent. Monika Bivol har løftet vårt internasjonale arbeid. Redaksjonen ved Stephen Hewitt og Ole Kristian Furulund fikk masse ros for et flott medlemsblad og Høstmøtekomiteen med Rune Isene, Trond Vartdal og Maya Bass fikk jubel for et godt høstmøte. Norske yngre indremedisinere ved Vikas Sarna holdt en egen orientering om sitt arbeid, dette er viktig for framtiden. Spesialitetskomitéen ved Per Mathisen la fram sitt arbeid, her legges det ned en stor innsats for å skape gode indremedisinere. Eva McFadden fikk behøring applaus fra hele salen for det arbeidet hun har nedlagt i mange år i spesialitetetskomitéen, nå har hun valgt å trekke seg ut av dette.

Høstmøtet er en trivelig møteplass! Her møtes pensjonister, LIS-leger, turnusleger og overleger sammen med private spesialister. Her kommer alle grener av indremedisin, noen allmennleger og noen fra legeforeningen. Vi koser oss faglig, men også sosialt. Vi oppdateres på hvem som er hvor, litt sladder og nyheter, og vedlikeholder gode bekjentskaper og relasjoner. Det er mange grunner til å møtes slik en gang i året. Neste høstmøte er det jubileum – det er mulig vi da skal endre tittelen på dag to til ”gammelt nytt” fra grenspesialitetene?? Spøk til side – hold av datoene 5-6 november 2015 til høstmøte og 100-års jubileum.

Leder NYI, Vikas Sarna.

Alle gode ting er tre?

Prioritering er kjent stoff for oss indremedisinere. Temaet har også dukket opp på den politiske dagsorden med jevne mellomrom. Norge var blant de første land som nedsatte et eget prioriteringsutvalg. Utvalget ble ledet av Inge Lønning, og la frem sin innstilling i 1987 (Lønning I-utvalget). Som en videreføring av arbeidet, ble det i 1996 nedsatt et nytt prioriteringsutvalg (Lønning II-utvalget). Det foreligger nå innstilling fra et tredje prioriteringsutvalg, denne gang under ledelse av indremedisineren Ole Frithjof Norheim. Han var selv til stede på årets konferanse "Helse i utvikling 14", og ble stilt spørsmålet – er alle gode ting tre?

Ole Kristian H. Furulund, redaksjonen, Indremedisineren

Ole Kristian H. Furulund

18. og 19. november 2014 arrangerte Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenester konferansen "Helse i utvikling 14". Arrangementet fant sted i Folkets hus, og store sal var fylt til randen.

Norheim-utvalgets *"NOU 2014:12: Åpent og rettferdig – prioriteringer i helsetjenesten"*, ble den røde tråden i programmet, og avstedkom en engasjert og interessant debatt.

Statsråd Bent Høie åpnet konferansen. Han understreket bl.a. at han og regjeringen ikke mente at eldre skal få dårligere behandling som følge av Nordheim utvalget sin innstilling, og at media hadde misforstått dette. Han erkjente at det i dag er flere eldre som ikke får god nok behandling, og understreket at vi må bli bedre, og at eldre også i fremtiden skal få god behandling.

Utvalgsleder Norheim påpekte at prioriteringer, bør:

- søke målet *"flest mulig gode leveår for alle; rettferdig fordelt"*
- følge klare kriterier
- gjøres systematisk, åpent og med brukermedvirkning, samt
- gjennomføres med helhetlig sett med effektive virkemidler.

Han understreket også følgende: Hvis en mer rettferdig fordeling av helse er viktig, må man fokusere mer på forebyggende tiltak slik som for eksempel etablering av sykkelstier, forebygging av fall hos eldre og forebygging av depresjon og selvmord blant yngre. Videre påpekte han at de 3 prinsippene for prioritering som utvalget hadde klart å enes om, på mange måter er en presisering av de tidligere 3 prioriteringskriteriene om prognosetap, forventet nytte og rimelig forhold mellom kostnad og effekt.

Norheimsutvalgets 3 prioriteringsprinsipper er:

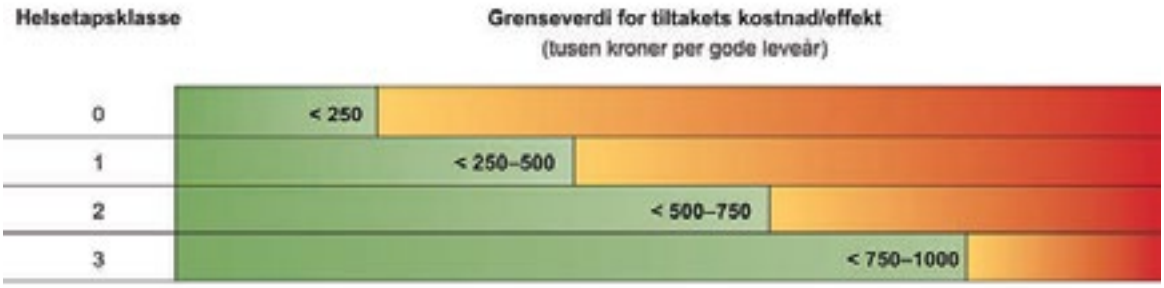
- **Helsegevinst:** Tiltakets prioritet øker med forventet helsegevinst og annen relativ velferdsgevinst av tiltaket
- **Ressursbruk:** Tiltakets prioritet øker desto mindre ressurser det legger beslag på
- **Helsetap:** Tiltakets prioritet øker med forventet helsetap gjennom livsløpet eller de som får helsegevinst

Norheims kommentarer til debatten i media om alder og prioriteringskriteriene

Utvalgsleder Norheim var også inne på debatten som har vært i media knyttet til prioriteringskriteriene og prioritering av eldre. Han ga uttrykk for at utvalget til tross for metodeproblemene ved kvalitetsjusterte leveår (QALYs), anså dette som en god måleenhet for å uttrykke helsegevinsters ulike størrelser da det fanget opp både forbedret livskvalitet og økt levetid.

Han viste også til spørsmål som hadde blitt reist om eldre fortsatt skulle få behandling for lungebetennelse. Han fremhevet at eldre også etter de nye priorteringskriteriene, selvsagt skal ha behandling mot lungebetennelse da slik behandling vanligvis gir stor helsegevinst og krever lite ressurser. Tilsvarende skal eldre med hjerteinfarkt også i fremtiden ha PCI-behandling, selv om dette har en høyere kostnad. Han begrunnet dette med at helsegevinsten er stor, og understreket at helsegevinsten må være det viktigste kriteriet, og at det derfor er rangert som det første kriteriet.

Han poengterte videre at utvalget *ikke* har gått inn for at alder *alene*



Figur 9.1 Trappetrinnsmodellen med tentative grenseverdier:

skal benyttes i prioritering mellom hvem som skal få tjenester, men at det kan inngå ved prioritering av fordeling om knappe ressurser. Som eksempler på dette, nevnte han sengeplass på intensiv, og transplantasjon. I slike tilfeller kan man bruke alder som en indikator på helsetap og helsegevinst.

Helsetap

Som konkrete eksempler på hvordan utvalget har tenkt i forhold til helsetap, viste Norheim til figur 10.1 i rapporten (1), som viser gjennomsnittlig helsetap ved et utvalg tilstander. Ved alvorlig leddgikt, taper for eksempel pasienter i gjennomsnitt 31 gode leveår, mens man ved akutt koronarsykdom, taper 13 gode leveår. Norheim understreket at forslaget til endring av prioritering, bør medføre at de med kroniske sykdommer, slik som alvorlig leddgikt, er de som bør prioriteres høyere.

Grenseverdier

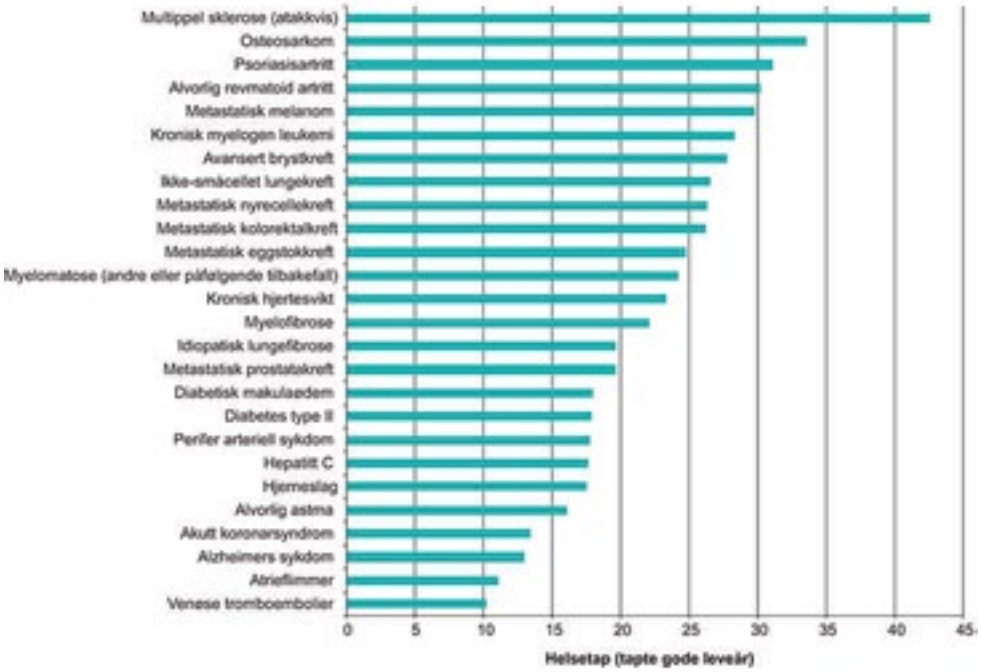
Et av de forholdene Norheim-utvalget ble bedt om å se på, var bl.a. grenseverdier for rimelig forhold mellom ressursbruk og helsegevinst. Utvalget kom frem til en *"Trappetrinnsmodell"* for dette med 4 ulike klasser av helsetap, jfr. figur 9.1 (1).

Andre mulige prioriteringskriterier

Når det gjelder andre mulige prioriteringskriterier, slik som sjeldenhet av sykdom, mangel på alternativt tiltak og bidrag til innovasjon, anga utvalgsleder Norheim at i den grad disse 3 kriteriene representerte relevante hensyn, mener utvalget at disse hensynene er ivaretatt av de 3 hovedkriteriene.

Workshops

Det var deretter 3 separate workshops: En for primærhelsetjenesten, en for rus/ psykiatri og en for spesialisthelsetjenesten. Dette var viktig fordi prioritering, er noe som finner sted i alle sektorer. Jeg deltok på den som gjaldt spesialisthelsetjenesten. Det var flere interessante innlegg. Blant annet gikk overlege Birger N. Lærum fra Haukeland universitetssykehus (HUS) gjennom utfordringen man dels har, og dels ser for seg i tiden fremover, i forhold til kostbar, genbasert behandling



Figur 10.1: Utvalg tilstander og gjennomsnittlig helsetap.

av cystisk fibrose (CF). Et slikt legemiddel kunne hjelpe anslagsvis 3 - 4 % av pasientene med CF, men behandlingen koster cirka 2,6 millioner kroner per pasient per år. Det er bivirkninger ved behandlingen, og det er spørsmål om når man skal starte en slik behandling, og hva man skal gjøre med de som har mild sykdom. Kanskje er potensielt helsetap viktigere enn sjeldenheten av sykdommen?

Et annet interessant innlegg på workshop om spesialisthelsetjenesten, var ved avdelingssjef Kari Lybak ved plastisk-kirurgisk avdeling ved HUS. Hun fortalte om hvordan Stortingets beslutning om øremerket bevilgning til brystrekonstruksjon etter brystkreftoperasjon har medført at man har fått forlenget ventetid for den siste operasjonen for leppe-ganespalte pasientene. Slike øremerkede bevilgninger kan m.a.o. skape ugunstige vridningseffekter i forhold til prioriterte oppgaver som ikke er gunstige. Det ble stilt spørsmål om det ikke ville vært bedre om Stortinget bevilget mer penger, og overlot til klinikerne selv å vurdere hvem som skulle prioriteres?

Det tredje foredraget jeg synes var spesielt interessant å høre, var ved lungespesialist Are Martin Holm ved OUS, Rikshospitalet, som tok for seg temaet prioritering i forhold til lungetransplantasjon. Han viste til at over 2000 pasienter med kronisk lungesykdom dør hvert år i Norge, og at man kun har lunger til cirka 30 lungetransplantasjoner hvert år. Han argumenterte for at det viktigste kriteriet må være hvem som har størst behov – det vil si kort forventet levetid (1 – 2 år). Videre ga han uttrykk for at det er viktig å unngå nytteløs behandling: De som får lungetransplantasjon, må ha gode utsikter til overlevelse. Han understreket at det vanskelige er å balansere det akutte behovet for lungetransplantasjon mot utsikt til overlevelse. For tiden har OUS, Rikshospitalet 56 pasienter på venteliste. Han mente det er viktig at man har en oversiktlig venteliste, og at man ikke setter pasienter på venteliste for lungetransplantasjon uten at dette er et uttrykk for at man reelt vil transplantere pasienten ved mulighet for dette.

Prioriteringsspørsmålene som ble tatt opp på "Helse i utvikling 14", var interessante og ga rom for mer refleksjon. Vi som indremedisinere bør være opptatt av prioritering, og Norheim-utvalgets innstilling er et godt utgangspunkt for videre diskusjon om temaet. Både helsedirektøren og helse- og omsorgsministeren ønsket at flest mulig skal delta i debatten. Det er viktig at vi som leger tar denne utfordringen, og oppfordringen er herved videreført. Les rapporten og delta i diskusjonen!

Referanser:
1. NOU 2014:12: Åpent og rettferdig – prioriteringer i helsetjenesten

5. Nasjonale konferanse om hjerneslag

Hvert år får 16.000 nordmenn hjerneslag, og over 60.000 har tidligere hatt et eller flere hjerneslag. Hjerneslag er også årsaken eller en viktig medvirkende årsak til demens hos omtrent halvparten av dem som rammes.

Det er derfor meget viktig at Norges fremste eksperter samles for å diskutere og gi en oppdatering på hva som er nytt innen forebyggende, akutt behandling og rehabilitering av hjerneslag.

Jeg håper konferansen blir en god arena for å samle sentrale faggrupper til felles oppdatering og diskusjon, der vi kan utveksle ideer og utnytte hverandres kompetanse.

Det omfattende faglige programmet skal dekke de viktigste felter:

- Profylakse, diett og livsstilsfaktorer, blodtrykk, diabetes og lipider.
- Tverrfaglig samarbeid: Lege, sykepleier, fysioterapeut, ergoterapeut, hjelpepleier, logoped og farmasøyt.
- Screening for atrieflimmer, kryptogene hjerneslag.
- Aterosklerose, TIA, det ustabile plakk.
- Nye orale antikoagulantia.
- Ultralydundersøkelse av halsen og hjertet.
- Carotis endarterektomi / stenting.
- Akutt behandling, endovaskulær reperfusjonsbehandling.
- Kognitiv svikt og demens.
- Behandling av angst/depresjon.
- Telemedisin.
- Rehabilitering.
- Nye kliniske studier.

Velkommen til Oslo Kongressenter, Youngs gate 11, 0181 Oslo. Dato: 12.-13. februar 2015.

Med vennlig hilsen
David Russell

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

T KAPSLER, harde 75 mg, 110 mg og 150 mg: Hver kapsel innh.: 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

Det norske medicinske Selskab lyser ut Ragnhild og August Gillums legat og Dr. Alexander Malthes legat til beste for yngre leger for utdeling i 2015.

Ragnhild og August Gillums legat
Legatet kan utdeles til en ferdig utdannet lege som har spesialisert seg som forsker innen hjerte-karsykdommer. Legatstyret står fritt til å bestemme om den årlige legatporsjon skal utlyses eller utdeles direkte. Stipendiebeløp ca. kr 100 000 i én porsjon.

Dr. Alexander Malthes legat til beste for yngre leger
Formål: å gi støtte til videre utdanning av lovende eller fremragende yngre norske leger i indremedisin eller beslektede grener. Videreutdanning av lovende eller fremragende yngre norske leger i indremedisin eller beslektede grener, eller til støtte av vitenskapelig arbeid innenfor dette. Det kan enten deles ut 1 – én – porsjon á kr. 100.000,-, eller beløpet kan deles på flere, dersom legatstyret finner dette rimelig.

Betingelser for å søke: Søkere som er leger under 40 år og i løpet av de siste tre år har tatt doktorgrad med et indremedisinsk eller beslektet emne ved et norsk universitet, vil ha fortrinn ved vurderingen.

Nærmere opplysninger fås ved henvendelse til legatstyrets formann, professor Øivind Larsen, Boks 1130 Blindern, 0318 Oslo.

Søknad sendes elektronisk til Det norske medicinske Selskab, astrid@dnms.no.

Søknadsskjema kan finnes på legatsiden.no
http://www.legatsiden.no/documents/0000-1.doc

Søknadsfrist 15.01.15

Alexander Malthe (bilde fra digitalmuseum.no).

ESIM 2015 23rd European School of Internal medicine.

Som medlem i Norsk Indremedisinsk forening (NIF) kan du som er lege i spesialisering søke om å delta ved neste års sommerskole.
Dra til idylliske Sardinia i en uke i juni 2015 og møt kolleger fra andre land i Europa. NIF dekker reise og opphold for 2 indremedisinske LIS.

Nærmere program og søknadsfrist annonseres på Norske Yngre Indremedisinere @ Facebook og NIFs hjemmesider

Lars Aabakken – ny president i European Society for Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)

Lars Aabakken overtok presidentvervet I European Society for Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Ved en høytidelig seremoni 20. oktober i år på foreningens årskongress I Wien. Han er første skandinav som innehar dette vervet. Aabakken er leder for gastromedisinsk undersøkelsesavdeling ved Medisinsk klinikk, Oslo universitetssykehus. Han er også professor i indremedisin og gastroenterologi ved Universitetet i Oslo. Aabakken har over flere år hatt verv i European Society for Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) og skal nå lede denne store aktøren de neste 2 årene. Han overtar etter nederlenderen Paul Fockens, professor ved universitetet i Amsterdam. Den unge presidenten er dessuten forfatter av den kjente Turnuslegeboka, som er kommet ut regelmessig siden førsteutgaven i 1988.

Ram Eivind Gupta, kommunikasjonsrådgiver, Oslo universitetssykehus (tilpasset versjon)

Anerkjennelse til Norden

Dette er en stor anerkjennelse for det arbeidet vi gjør i Norden innenfor fordøyelsessykdommer, sier den nyslåtte presidenten. Spesielt Norge har utmerket seg de siste årene med banebrytende forskning og mye aktivitet innenfor endoskopi og fordøyelsessykdommer, noe de store miljøene i Europa legger merke til, legger han til.

Utdanning og kompetanse

Våre viktigste oppgaver vil være å forbedre kvaliteten innenfor endoskopi i Europa og legge til rette for utdanning og kompetanseheving. Norge og Storbritannia har de siste årene utviklet gode systemer innenfor kvalitetsforbedring som jeg ønsker å ta utgangspunkt i for en europeisk satsning, sier Aabakken.

Hvordan føles det å bli president?
– Det beste med vervet er at styret består av fryktelig flinke folk som det er spennende og lærerikt å være sammen med. Til nå har jeg ikke engasjert meg innen politikk. Men nå skal det bli morsomt å ha president-hatten på. Det gir nye muligheter til å gjennomføre ting man tror på.

Stor på fordøyelse

ESGE er en stor og viktig aktør innenfor fordøyelsessykdommer. Foreningens aktiviteter er først og fremst rettet mot utdanning og kvalitetsarbeid innenfor gastrointestinal endoskopi i Europa. Organisasjonen består av nasjonale medlemsorganisasjoner fra 50 land fra Europa, Midt-Østen og Nord-Afrika, i tillegg til ca 1400 individuelle medlemmer.

Organisasjonen har sekretariat i Munchen og deltar sterkt i fagtidsskriftet Endoscopy.

ESGE spiller en viktig rolle i den årlige kongressen for fordøyelsessykdommer, United European Gastroenterology Week (UEGW). Hvert år samler den mer enn 12.000 leger fra hele verden. Kongressen var altså i år i Wien, der Aabakken ble innsatt i presidentvervet.

Ram Eivind Gupta

Gastro-humor: Det lyser av munnen til Lars Aabakken. Fra skjermen bak lyser professordrøvelen og litt til. (Foto: Ram Eivind Gupta, gjengis med tillatelse).

Inuxair «Chiesi Farmaceutici»
Adrenergikum + kortikosteroid. ATC-nr.: R03A K08
INHALASJONSAEROSOL, oppløsning 100 µg/6 µg: Hver dose inneh.: Beklometasondipropionat 100 µg tilsv. avgitt dose 84,6 µg, formoterolfumaratdihydrat 6 µg tilsv. avgitt dose 5 µg, vannfri etanol, saltsyre, norfluran.
Indikasjoner: ASTMA: Regelmessig behandling av astma når det er behov for et kombinasjonspreparat (kortikosteroid til inhalasjon og langtidsvirkende beta$_2$-agonist) til pasienter der inhalasjonskortikosteroider og hurtigvirkende beta$_2$-agonist til inhalasjon ved behov ikke gir tilstrekkelig kontroll, eller til pasienter som allerede er tilstrekkelig kontrollert på både inhalasjonskortikosteroider og langtidsvirkende beta$_2$-agonister. KOLS (Kronisk obstruktiv lungesykdom): Symptomatisk behandling av pasienter med alvorlig KOLS (FEV1 <50 % av forventet verdi) og som har hatt gjentatte eksaserbasjoner, som har signifikante symptomer på tross av jevnlig bruk av langtidsvirkende bronkodilaterende legemidler.
Dosering: ASTMA: Preparatet er ikke beregnet til initial behandling av astma. Doseringen er individuell og bør tilpasses sykdommens alvorlighetsgrad. Dette bør tas hensyn til, ikke bare ved oppstart av behandlingen med kombinasjonspreparater, men også ved dosejustering. Dersom en enkelt pasient har behov for en annen kombinasjon av doser enn det som er tilgjengelig ved bruk av kombinasjons-inhalatoren, bør inhalatorer med passende doser av beta$_2$-agonister og/eller kortikosteroider forskrives enkeltvis. Beklometasondipropionat i Inuxair er karakterisert ved en fordeling av ekstra liten partikkel-størrelse som gir en mer potent effekt enn formuleringer av beklometasondipropionat med en fordeling der partikkelstørrelsen er større (100 µg beklometasondipropionat med ekstra små partikler i Inuxair er ekvivalent med 250 µg beklometasondipropionat i en formulering uten ekstra små partikler). Dette bør tas hensyn til når en pasient bytter fra en formulering av beklometasondipropionat uten ekstra små partikler til Inuxair; Dosen av beklometasondipropionat bør være lavere og dosejustering er nødvendig ut fra pasientenes individuelle behov. Pasienten bør undersøkes regelmessig av lege slik at doseringen holdes optimal og bare endres etter medisinsk anbefaling. Dosen bør titreres til laveste dose som gir effektiv kontroll av symptomene. Når kontroll av symptomene opprettholdes ved laveste anbefalte dose, kan neste skritt være å prøve inhalasjonssteroider alene. Pasienten bør rådes til å bruke Inuxair hver dag selv når de ikke har symptomer. Det er to behandlingsregimer, et der Inuxair tas som standard vedlikeholdsbehandling med en separat hurtigvirkende bronkodilatator, og et der Inuxair tas som standard vedlikeholdsbehandling og i tillegg ved behov ved astmasymptomer. Vedlikeholdsbehandling: Pasientene skal rådes til å ha sin separate hurtigvirkende bronkodilatator tilgjengelig til enhver tid. Voksne ≥18 år: Anbefalt dosering: 1 eller 2 inhalasjoner 2 ganger daglig. Maks. daglig dose er 4 inhalasjoner. Vedlikeholds- og lindrende behandling: Pasienten tar sin daglige vedlikeholdsdose med Inxair, og i tillegg tas Inuxair ved behov ved astmasymptomer. Pasienten skal rådes til å ha Inuxair tilgjengelig til enhver tid. Inuxair vedlikeholds- og lindrende behandling skal spesielt vurderes for pasienter med ikke fullt kontrollert astma og med behov for lindrende medisinering, og for pasienter som tidligere har hatt astmaforverring som har krevd medisinsk behandling. Tett oppfølging for doserelaterte bivirkninger er nødvendig hos pasienter som ofte tar et høyt antall Inuxair-doser som hurtigvirkende inhalasjoner. Voksne ≥18 år: Anbefalt vedlikeholdsdose er 1 inhalasjon 2 ganger daglig (1 inhalasjon morgen og 1 inhalasjon kveld). Pasienten bør ta 1 ekstra inhalasjon ved behov ved symptomer. Dersom symptomene vedvarer etter noen få minutter skal det tas en ekstra dose. Maks. daglig dose er 8 inhalasjoner. Pasienter som krever hyppig bruk av hurtigvirkende daglige inhalasjoner bør sterkt anbefales å søke legehjelp. Astmaen deres bør undersøkes og vedlikeholds-behandlingen bør revurderes. Spesielle pasientgrupper: Barn og ungdom <18 år: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen tilgjengelige data fra bruk til barn <12 år. Kun begrensede data for ungdom 12-17 år. Ikke anbefalt til barn og ungdom <18 år. KOLS: Voksne over 18 år: 2 inhalasjoner 2 ganger daglig. Administrering: Til inhalasjon.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.
Forsiktighetsregler: Bør brukes med forsiktighet (ev. inkl. overvåkning) ved hjertearytmier, spesielt 3. grads AV-blokk og takyarytmier, idiopatisk subaortastenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, alvorlig hjertesykdom, spesielt akutt myokardinfarkt, iskemisk hjertesykdom, kongestiv hjertesvikt, okklusiv karsykdom, spesielt arteriosklerose, arteriell hypertensjon og aneurisme. Forsiktighet bør utvises ved kjent eller mistenkt QTC-forlengelse. Formoterol kan indusere QTC-forlengelse. Forsiktighet er påkrevd ved tyreotoksikose, diabetes mellitus, feokromocytom og ubehandlet hypokalemi. Behandling med beta$_2$-agonister kan gi potensielt alvorlig hypokalemi, som kan forsterkes av hypoksi eller samtidig behandling med andre legemidler som induserer hypokalemi (xantinderivater, steroider og diuretika). Forsiktighet anbefales ved alvorlig astma og ved ustabil astma når flere hurtigvirkende bronkodilatatorer kan være i bruk. Serumkaliumkonsentrasjonen bør overvåkes i slike tilfeller. Formoterol kan gi økt blodglukosenivå og blodglukose bør følges nøye ved diabetes. Brukes med forsiktighet ved aktiv eller hvilende lungetuberkulose, sopp- eller virusinfeksjon i luftveiene. Behandlingen bør ikke avbrytes brått. Ved ineffektiv behandling bør medisinsk hjelp søkes. Økt bruk av hurtigvirkende bronkodilatatorer tyder på forverring av underliggende tilstand og krever revurdering av astmabehandlingen. Plutselig og økende forverring av astmakontrollen eller kontrollen av KOLS kan være livstruende, og pasienten trenger øyeblikkelig medisinsk utredning. Ev. behov for å øke kortikosteroidbehandlingen, enten som inhalasjonssteroider eller peroral behandling, bør vurderes, ev. antibiotikum ved mistanke om infeksjon. Behandlingen bør ikke påbegynnes ved eksaserbasjon eller ved betydelig forverret eller akutt forverret astma. Alvorlige astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan oppstå under behandling. Pasienten bør informeres om å fortsette behandlingen, men søke legeråd dersom astmasymptomene fortsatt er ukontrollerte eller forverres etter behandlingsoppstart. Paradoksal bronkospasme med økt hvesing og kortpustethet kan oppstå umiddelbart etter dosering og bør behandles umiddelbart med hurtigvirkende bronkodilatator til inhalasjon. Behandling med Inuxair bør avbrytes umiddelbart, pasienten undersøkes og annen behandling startes opp ved behov. Inuxair bør ikke brukes som første behandling av astma. Til behandling av akutte astamaanfall bør pasienten rådes til alltid å ha hurtigvirkende bronkodilatator tilgjengelig hele tiden, enten Inuxair (for pasienter som bruker Inuxair som vedlikeholds- og lindrende behandling) eller en separat hurtigvirkende bronkodilatator (for pasienter som bruker Inuxair kun som vedlikeholdsbehandling). Pasienten bør minnes på å bruke Inuxair daglig, selv ved symptomfrihet. De lindrende inhalasjonene med Inuxair bør tas ved astmasymptomer, men er ikke beregnet på regelmessig profylaktisk bruk f.eks. før anstrengelser/trening. Til slikt bruk bør det vurderes en separat hurtigvirkende bronkodilatator. Gradvis dosereduksjon bør vurderes så snart astmasymptomene er under kontroll. Det er viktig å vurdere pasienten regelmessig under nedtrapping. Systemiske effekter som Cushings syndrom, Cushing-lignende symptomer, binyrebarksuppresjon, redusert benmineraltetthet, vekstretardasjon hos barn og ungdom, katarakt og glaukom kan forekomme, og mer sjeldent, en rekke psykologiske eller atferdsmessige effekter inkl. psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn), spesielt ved høye doser over lang tid, men er mindre sannsynlig ved inhalasjonsbehandling. Det er viktig at pasienten undersøkes regelmessig og at inhalasjonssteroiddosen reduseres til laveste effektive dose. Bruk av AeroChamber Plus® inhalasjonskammer gir ingen økt risiko for systemiske effekter. Langvarig behandling med høye inhalasjonssteroiddoser kan gi binyrebarksuppresjon og akutt binyrebarksvikt. Barn <16 år som bruker høyere beklometasondipropionatdoser enn anbefalt, kan være spesielt utsatt. Akutt binyrebarksvikt kan utløses av traume, kirurgisk inngrep, infeksjon og rask dosereduksjon. Karakteristiske symptomer er vage og kan omfatte anoreksi, magesmerte, vekttap, tretthet, hodepine, kvalme, oppkast, hypotensjon, nedsatt bevissthetsnivå, hypoglykemi og anfall. Tilleggsbehandling med systemiske kortikosteroider bør overveies i perioder med stress eller planlagt kirurgi. Forsiktighet bør utvises ved bytte til Inuxair, spesielt ved svekket binyrebarkfunksjon pga. tidligere behandling med systemiske steroider. Ved overføring fra peroral kortikosteroidbehandling kan det fortsatt være risiko for vedvarende nedsatt binyrebarkfunksjon. Pasienter som har hatt behov for behandling med høye kortikosteroiddoser som øyeblikkelig hjelp, eller har fått langvarig behandling eller høye doser med inhalasjonssteroider, kan også være i risikogruppen. Muligheten for vedvarende svekkelse av binyrebarkfunksjonen bør alltid tas i betraktning ved øyeblikkelig hjelp og planlagte situasjoner som kan medføre stress, og egnet kortikosteroidbehandling må overveies. Rådføring med spesialist kan være nødvendig for vurdering av binyrebarksvekkelsen før planlagte prosedyrer. Pasienten bør informeres om etanolinnholdet, men det lave innholdet innebærer ikke noen risiko ved vanlige doser. Pasienten bør rådes til å skylle munnen, gurgle med vann eller pusse tenner etter inhalasjon for å minimere risikoen for candidainfeksjon i munn og svelg. Candidainfeksjon med symptomer kan behandles lokalt mens Inuxairbehandlingen fortsetter.
Interaksjoner: Betablokkere (inkl. øyedråper) bør unngås ved astma. Samtidig bruk av betablokkere kan gi redusert/uteblitt formoteroleffekt. Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av teofyllin eller andre betaadrenerge legemidler pga. potensielt additive effekter. Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fentiaziner, antihistaminer, monoaminoksidase (MAO)-hemmere og trisykliske antidepressiver kan føre til QTC-forlengelse og økt risiko for ventrikkelarytmier. Levodopa, levotyroksin, oksytocin og alkohol kan redusere hjertets toleranse for beta$_2$-sympatomimetika. Samtidig behandling med MAO-hemmere, inkl. legemidler med lignende egenskaper, f.eks. furazolidon og prokarbazin, kan fremskynde hypertensive reaksjoner. Økt risiko for arytmier ved samtidig behandling med halogenerte hydrokarbonanestetika. Preparatet bør ikke brukes de siste 12 timene før oppstart med halogenerte anestetika. Samtidig behandling med xantinderivater, steroider eller diuretika kan forsterke mulig hypokalemisk effekt av beta$_2$-agonister. Hypokalemi kan øke tendensen til arytmier ved digitalisbehandling. Etanol kan hos spesielt sensitive pasienter gi interaksjon med disulfiram eller metronidazol.
Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet: Overgang i placenta er ukjent. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet etter høy systemisk eksponering. Pga. tokolytisk effekt av beta$_2$-sympatomimetika bør spesiell forsiktighet utvises like før fødselen. Formoterol anbefales ikke under graviditet og spesielt ikke ved slutten av graviditeten eller under fødselen, med mindre det ikke finnes sikrere, etablert alternativ. Bør bare brukes ved graviditet dersom forventet nytte er større enn risiko. Amming: Overgang i morsmelk er ukjent. Det antas at beklometasondipropionat utskilles i morsmelk. Bruk under amming bør bare overveies dersom forventet nytte er større enn risiko. Bivirkninger: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Infeksiøse: Faryngitt, candidainfeksjon i munnen. Luftveier: Heshet. Nevrologiske: Hodepine. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Granulocytopeni. Gastrointestinale: Diaré, munntørrhet, dyspepsi, dysfagi, svie på leppene, kvalme, dysgeusi. Hjerte/kar: Palpitasjoner, forlenget korrigert QT-intervall i EKG, endringer i EKG, takykardi, takyarytmi, atrieflimmer, hyperemi, flushing. Hud: Pruritus, utslett, hyperhidrose, urtikaria. Immunsystemet: Allergisk dermatitt. Infeksiøse: Influensa, soppinfeksjon i munnhulen, candidainfeksjoner i munn, svelg og spiserør, vulvovaginal candidiasis, gastroenteritt, sinusitt, rhinitt, pneumoni. Luftveier: Hoste, produktiv hoste, irritasjon i svelget, status asthmaticus. Muskel-skjelettsystemet: Muskelspasmer, myalgi. Nevrologiske: Tremor, svimmelhet. Psykiske: Rastløshet. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, hyperglykemi. Undersøkelser: Økt CRP, økt platetall, økt konsentrasjon av frie fettsyrer, økt insulin i blodet, økt konsentrasjon av ketonlegemer i blodet, redusert kortisolnivå i blodet. Øre: Otosalpingitt. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Hjerte/kar: Ventrikulære ekstrasystoler, angina pectoris. Hud: Angioødem. Luftveier: Paradoksal bronkospasme. Nyre/urinveier: Nefritt. Undersøkelser: Økt blodtrykk, redusert blodtrykk. Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent: Blod/lymfe: Trombocytopeni. Endokrine: Binyrebarksuppresjon. Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner, inkl. erytem, ødem i lepper, ansikt, øyne og svelg. Luftveier: Dyspné, forverring av astma. Muskel-skjelettsystemet: Vekstretardasjon hos barn og ungdom. Psykiske: Psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon, aggresjon, forandret oppførsel (hovedsakelig hos barn). Undersøkelser: Redusert bentetthet. Øye: Glaukom, katarakt. Øvrige: Perifert ødem. Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Beklometasondipropionat: Akutt inhalasjon av langt over anbefalte doser kan føre til forbigående hemming av binyrebarkfunksjonen. Risiko for binyrebarksuppresjon ved kronisk overdosering. Formoterol: Svært høye doser kan føre til kvalme, oppkast, hodepine, tremor, søvnighet, palpitasjoner, takykardi, ventrikkelarytmier, QTC-forlengelse, metabolsk acidose, hypokalemi, hyperglykemi. Behandling: Beklometasondipropionat: Forbigående hemming av binyrebarkfunksjonen bedres etter få dager (bekreftes ved kortisolmåling i plasma). Ved kronisk overdosering kan monitorering av binyrebarkfunksjonen være nødvendig. Behandlingen bør fortsette med dosering tilstrekkelig for astmakontroll. Formoterol: Støttende og symptomatisk. Sykehusinnleggelse ved alvorlige tilfeller. Kardioselektive betablokkere kan overveies, men bare med ekstrem forsiktighet, fordi bruk av betablokker kan utløse bronkospasme. Serumkalium bør monitoreres.
Pakninger og priser (pr. Oktober 2014): 120 doser 379,30.
Refusjon: Refusjonsberettiget bruk: Regelmessig behandling av bronkialastma når det er behov for en fast kombinasjon av en langtidsvirkende beta$_2$-agonist og et inhalasjonssteroid for pasienter hvor inhalasjons-steroider og korttidsvirkende beta$_2$-agonister gitt hver for seg ikke har gitt tilstrekkelig kontroll av sykdommen, samt for pasienter hvor et inhalasjonssteroid kombinert med en langtidsvirkende beta$_2$-agonist gitt hver for seg allerede gir tilstrekkelig kontroll av sykdommen.
Refusjonskode:

ICPC			ICD		
Kode	**Tekst**	**Vilkår**	**Kode**	**Tekst**	**Vilkår**
R96	Astma	92	J45	Astma	-
Sist endret: 26.06.2014					

Refusjonsberettiget bruk: Refusjon ytes kun til pasienter med moderat og alvorlig kols (FEV1 < 50 % av forventet verdi)
Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	**Tekst**	**Vilkår**	**Kode**	**Tekst**	**Vilkår**
R95	Kronisk obstruktiv lungesykdom	90	J43 J44	Annen kronisk obstruktiv lungesykdom	90 90

Vilkår:
90 Refusjon ytes kun til pasienter med etablert KOLS.
Diagnosen må være verifisert ved spirometri.
Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres.

Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43100 Parma, Italia

Minneord Claus Ola Solberg

En bauta i norsk og internasjonal medisin, tidligere professor og avdelingsoverlege Claus Ola Solberg, døde uventet 20. oktober.

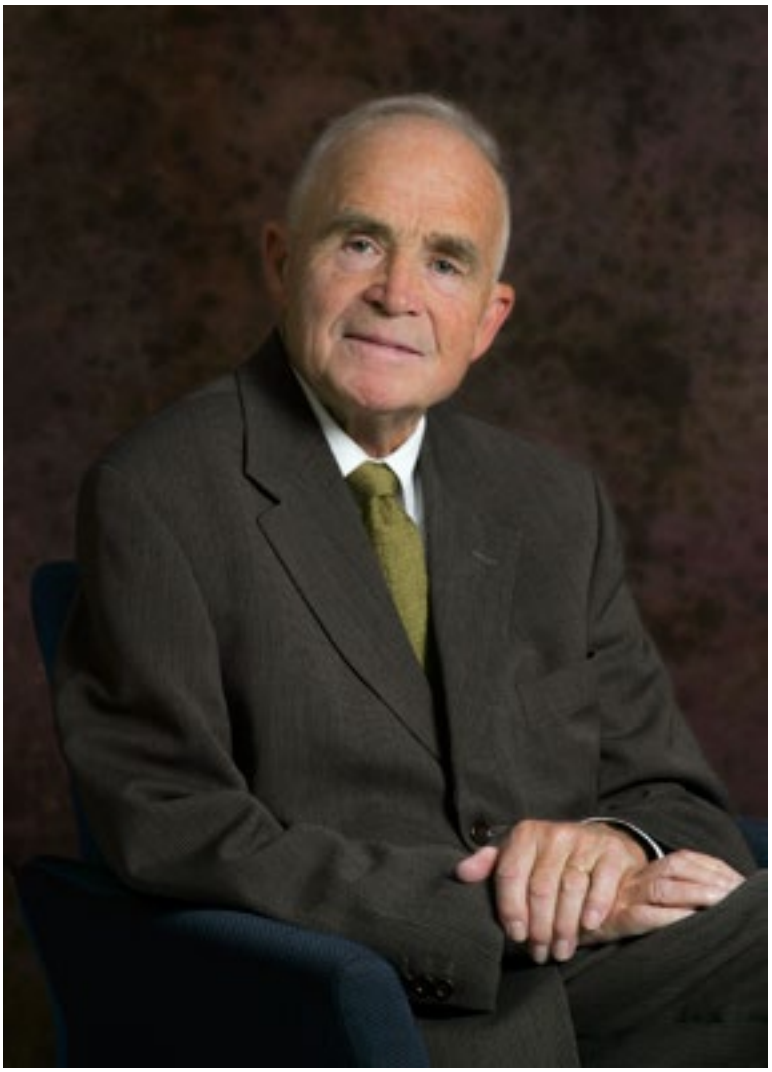
Lars Birger Nesje, Avdelingsdirektør Medisinsk avdeling. Svein Ødegaard, Tidligere avdelingssjef Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssjukehus.

Claus Ola ble født i Målselv 19. mai 1931 og utdannet seg til lege i Oslo og Bergen. Han kom til Haukeland sykehus i 1960, ble spesialist i indremedisin 1968 og infeksjonssykdommer i 1980. I 1965 tok han doktorgrad på stafylokokkinfeksjoner. Deretter hadde han gjesteopphold som forsker ved University of Minnesota og University of Utah. Han var avdelingsoverlege ved Medisinsk avdeling, Haukeland Sykehus i periodene 1975-83 og 1987-1999. Ved Universitetet i Bergen var han dosent 1970-78, professor fra 1979, instituttleder ved Medisinsk avdeling B 1979-1992, prodekanus ved Det medisinske fakultet 1980-82 og dekanus 1982-84. I 2001 ble han utnevnt til Ridder av 1. klasse av St. Olavs Orden.

Claus Ola var en fremragende pedagog og en populær underviser, og han ble i 1990 av medisinstudentene kåret til fakultetets beste underviser. Han har forelest ved universiteter og kongresser i Europa, USA og Asia, og som professor emeritus har han i 13 år fortsatt gledet mange med undervisning, komitearbeid, og som lege. Han publiserte over 250 vitenskapelige artikler samt mange kapitler i lærebøker, veiledet 13 doktorander og var opponent for nær 30 doktorgrader. Han var med å starte Norsk forening for infeksjonsmedisin i 1975 og var foreningens første leder 1975-79. Videre var han styreformann og styremedlem i Chr. Michelsens Institutt, medlem i Norges Forskningsråd og leder for AIDS-programmet 1986-1993. I mange år var han medlem av Statens Legemiddelverk, der han også deltok i møte så sent som tre dager før sin død.

Claus Ola var en sterk og hardtarbeidende leder og var helt til det siste full av energi, engasjement og optimisme. Som leder arbeidet han for å styrke den generelle indremedisinske kompetansen samtidig som han bygde opp et infeksjonsmedisinsk fagmiljø i toppklasse på Haukeland. Som en erfaren og dyktig kliniker og professor var han opptatt av at de unge legene måtte utvikle den praktiske legekunsten samtidig som de deltok i forskning og fagutvikling. Hans innsats satte spor både lokalt, nasjonalt og internasjonalt.

På vegne av mange venner og kolleger innen norsk indremedisin takker vi Claus Ola Solberg for en stor og viktig arbeidsinnsats gjennom en mannsalder. Vi takker også hans kone Bergljot og familien for øvrig for at vi som medisinsk fagmiljø fikk låne så mye av Claus Olas tid og krefter. Vi lyser fred over hans gode minne.



Lars Birger Nesje

Svein Ødegaard

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

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

INUXAIR
beklometason/formoterol

På blåresept
Ny indikasjon!

Eneste kombinasjonspray med indikasjonen KOLS

Fra tidligere har Inuxair® (beklometason/formoterol) indikasjon vedlikeholds- og behov behandling ved astma. Nå er Inuxair også godkjent for behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom, KOLS*.

Nå finnes et alternativ til inhalasjonspulver til dine pasienter med KOLS.

**For fullstendige opplysninger se SPC tekst på innsiden av dette magasinet.*

LEVE SMÅVEIENE!

Chiesi

Chiesi Pharma AB • +46 8 753 35 20