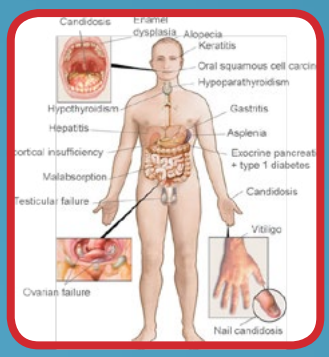
Indremedisineren

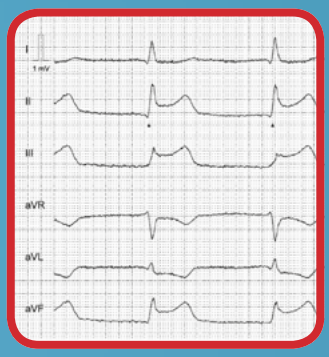
Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 1 • 2015

Ebola i Vest-Afrika

s. 8



Monogene auto-immune sykdommer som læremestre
s. 13



Trombolytisk behandling er fortsatt aktuelt ved STEMI
s. 22

Indremedisin og krav til fremtidens akuttilbud
s. 28

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

IN POLYCYTHEMIA VERA (PV)

PV IS A MULTIFACETED DISORDER IN WHICH A VARIETY OF FACTORS CAN REVEAL INADEQUATE DISEASE CONTROL.

ELEVATED HEMATOCRIT

Hematocrit (HCT) levels ≥45% have been shown to more than double the incidence of cardiovascular events and quadruple the risk of death from cardiovascular causes or thrombotic events.[1]

LEUKOCYTOSIS

Persistent leukocytosis despite hydroxyurea therapy has been associated with an increased risk of death and transformation to acute myeloid leukemia (AML) or secondary myelofibrosis (MF).[2]

BURDENSOME SYMPTOMS

Symptoms, including fatigue and pruritus, are frequently severe and affect quality of life to a similar extent as do symptoms in MF.[3]

Spot the signs of inadequately controlled PV to see if it's threatening your patients.

References: 1. Marchioli R, Finazzi G, Specchi G, et al; for the CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013;368(1):22-33. **2.** Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cevantes F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood.* 2012;119(6):1363-1369. **3.** Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4098-4103.

NOVARTIS ONCOLOGY

Novartis Norge AS • Postboks 4284 Nydalen • 0401 Oslo • Tlf: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 69 • www.novartis.no • NO1501286599

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

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

Steinar Madsen
Statens Legemiddelverk
Kasserer

Bjørn Jørgensen
Medisinsk avdeling - Drammen

Lilliana Monica Bivol
Nyremedisinsk avdeling - Ahus

Raziye Boyar Cetinkaya
Seksjon for gastromedisin - OUS, Rikshospitalet

Rune Andre Isene
Gastromedisinsk avdeling - OUS, Ullevål
Høsmøtekomiteen

Stephen Hewitt
Medisinsk avdeling - OUS, Aker
Indremedisineren

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

Ole Kristian H. Furulund
Statens Helsetilsyn
Avdeling for spesialisthelsetjenester

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 allmen 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. 2 2015	11/5	15/6
Nr. 3 2015	10/9	15/10
Nr. 4 2015	9/11	15/12

Forsidebilde:
Fotomanipulasjon. www.drd.no.

Annonsepriser

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

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås 20% rabatt.

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

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

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

Faste spalter

Redaktøren 4
Leder 5

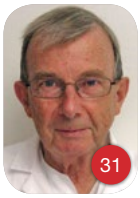
Fagartikler

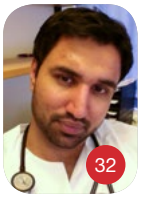
Omtale av artiklene ved Ole Kristian H. Furulund 7
Ebola i Vest-Afrika – fra barns lek til internasjonal folkehelsekrise 8
Monogene autoimmune sykdommer som læremestre 13
Sekundære og relative polycytemier: Indikasjon for venesectio? 16
Trombolytisk behandling er fortsatt aktuelt ved STEMI 22
Trombolyse ved akutt hjerneslag: Actilyse eller Metalyse? 24

Foreningsnytt

Indremedisin og krav til fremtidens akuttilbud 28
Debatt 31
Balsam, snø og elefanter i Riga 32
Nasjonalforeningens Hjertepris til Terje Pedersen 33
Forskning og media 36
Minneord, Jarle Ofstad 37
Postgraduate education in internal medicine in Europe 38

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





Kjære kolleger

Stephen Hewitt
Redaktør

Nok et nummer er ute. Det har vært en glede å gå gjennom alle artiklene også denne gangen. En viktig motivasjon for denne type arbeid er anledningen til å lese de faglige innleggene. Det er mye å lære og mye å holde vedlike. Det er alltid gledelig å høre at artiklene settes pris på, og at de brukes i selvstudier og i undervisning.

En målsetning for oss sålangt har vært å stimulere og bidra til å beholde og å videreutvikle kompetansen på tvers av fagområdene. Det er i denne tiden også godt å se at behovet for indremedisinsk breddekompetanse understrekes i ideer for fremtiden. Helsedirektoratets forslag til fremtidig spesialistutdanning har dette elementet i seg, og vi ser det i Legeforeningens innspill til ny sykehusplan. Det har også vært svært gledelig å se enkelte tiltak som fremmer kontakten mellom fagområdene. Som jeg viste til sist, skjer mye av klinisk gjennombruddsforskning i grensesoner mellom ulike spesialiteter. Det ligger mye her. Det er jo ikke bare nytt stoff at spesialavdelinger kan mangle kompetanse utover eget spesialområde, som nylig ble referert til i media.

Befolkningen blir eldre og får mer kroniske sykdommer. Det innebærer flere indremedisinske pasienter og komplekse problemstillinger. Å finne den god balansen mellom generelle og mer spesialiserte kunnskaper og ferdigheter, blir viktig fremover. De fleste har vanlige sykdommer som de fleste av oss bør kunne håndtere i dag. Men det er også viktige avveininger om videre utredning og behandling.

Hvor går minstegrensen for et sykehus med akuttfunksjon? Dette er en problemstilling som må diskuteres påny etter Bent Høies sykehustale i januar. Vi diskuterte dette nylig i Norsk indremedisinsk forening. I tillegg til en god og stabil minstebemanning, ser Norsk indremedisinsk forening det som viktig å bevare generalistkompetansen i diagnostikken og behandlingen av akutt syke pasienter i sykehusmottakene i Norge. Mange indremedisinske pasienter har lidelser som kan håndteres lokalt. Det er også etablert gode samarbeidsordninger om de alvorligste akuttilfellene. Å definere hvilken spesialkompetanse som trengs, må nok tilpasses lokale forhold. En fremtidig sykehusstruktur bestemt etter nedslagsfelt, slik det er foreslått, kan gi uheldige virkninger for en del gode og velfungerende sykehus. Balansen bør vel være å bevare det gode som fungerer, og samtidig å fornye.

Med vennlig hilsen
Stephen Hewitt
Redaktør

Luftfoto av OUS-Ullevål.

Ringerike sykehus - Vestre Viken. Foto: Bjoertvedt, Wikipedia.

Utdanning, etterutdanning og 100-års jubileum

Endelig begynner det å bli lysere igjen, det er lyst når vi kjører på jobben, og lyst når vi kjører hjem! Mørketiden i Norge er tung for mange, og det gir lysere humør når det blir lysere dager!

Norsk indremedisinsk forening er 100 år i 2015, men vi kan ikke hvile på våre laurbær. Foreningen blir invitert inn i mange prosesser, både i regi av legeforeningen, helsedepartement, internasjonale samarbeidspartnere og ulike interesseorganisasjoner.

Den store saken for Norsk Indremedisinsk forening i 2015 vil være de endelige beslutninger rundt ny spesialitetsstruktur. Vi er spent på innholdet i en eventuell ny hovedspesialitet i indremedisin og mottaksmedisin (eller hva det nå skal hete til slutt), og grenseoppgangene mot de andre nye hovedspesialitetene. Vi må balansere motstanden mot at indremedisin deles opp med en utrettelig innsats for at de nye spesialitetene skal fungere så godt som mulig. Vi har fra NIF's side argumentert for at indremedisin og grenspesialitetene hører sammen, og at det er krevende å dele dette opp i nye hovedspesialiteter. Samtidig ser vi at akuttmottakene har store utfordringer og at LIS indremedisin bør få bedre veiledning og lavere arbeidsbelastning på vaktene. Bedre struktur og støtte fra nye hovedpesialister i nyre, fordøyelse, hjerte, osv kan kanskje gjøre vaktene i generell indremedisin mer overkommelige? Bedre organisering og økt kompetanse, dvs. erfarne LIS og overleger, tilgjengelig i mottak er også et sterkt ønske fra pasienter, helsemyndigheter og sykehuseiere. Dette må konkretiseres i arbeidsplaner, kurs, bemanning, støttepersonell, utstyr og ledelse i mottakene.

Vi har i løpet av 2014 høstet erfaring med at turnuslegene søker på turnustjeneste, ikke trekker lodd som tidligere. På Notodden sykehus legges det stor innsats i å finne gode turnusleger. Vi leter etter leger med kompetanse, språkforståelse, lolaksykehusinteresse og egnethet. Turnuslegene ønsker seg en god turnustjeneste. Så langt vil jeg si at den nye ordningen er bedre enn den gamle. Turnuslegene kommer til intervju og de får også se Notodden sykehus. Det betyr at vi har bedre kjennskap til hverandre. Rett etter start har vi et to-ukers introduksjonsprogram med teori og praksis og rekker å bli godt kjent med våre nye kolleger. Mitt håp er at mange av dem vil finne veien til indremedisinen med dens mange interessante oppgaver. Turnustjenesten vil være integrert i den nye spesialistutdanningen, ikke en nødvendig forutsetning for å få en LIS-stilling. Det er også mulig å begynne som LIS uten å ha turnustjeneste.

Det kan se ut som om 2015 også blir et år for å se på legers etterutdanning. Dette er utredet i flere år, og ulike modeller har vært vurdert og foreslått. "Alle" er enige om at legeyrket krever livslang læring, trening og kompetansepåfyll. Dette må både den ferdige spesialist og arbeidsgiver gå sammen om. Men hva skal man gjøre hvis arbeidsgiver ikke gir fri til nødvendige kurs, eller hvis spesialisten er fornøyd med sine kunnskaper? Hvem "bestemmer" omfang, innhold og kompetansekrav hvis dette ikke løses i godt samarbeid. Privatpraktiserende spesialister er sin egen arbeidsgiver, men også her må man finne ordninger som gjør etterutdanning mulig. Håpet fra NIF er selvsagt at man finner gode løsninger lokalt, og at leger vil oppleve økte muligheter for å holde seg oppdatert i en stadig økende kunnskapsmengde.

Norsk Indremedisinsk forening planlegger et jubileumskrift om våre 100 år som fag og forening. Hvis det er medlemmer med interesse for historisk stoff, som har tekster, bilder, anekdoter, gode skildringer av kolleger og sykdommer, så er tiden nå moden for å dele dette med flere. Foreningen kan bidra med noe godtgjøring for skrivetid og materiale, og ære og berømmelse på neste årsmøte for gode bidrag. Ta kontakt med forenigens leder eller redaktør, så vil vi etablere et samarbeid. Vi håper også mange setter av dagene for høstmøtet 2015, det er 5-6 november 2015. Som alltid er den engasjerte og debattglade indremedisiner en styrke for foreningen og samfunnet!

Hilsen Hanne Thürmer, leder NIF

MULTAQ® dronedaron

– Et effektivt antiarytmikum [1,2]

Klinisk erfaring hos 1,5 millioner pasienter [3]

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

MULTAQ® kan forskrives på blå resept

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

NO-DRO-15-01-02

1. Multaq SPC 22.09.14. 2. 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. 3. IMS desember 2014. 4. 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. * AAD = Antiarytmikum.

SANOFI

Omtale av fagartiklene

I årets første nummer av Indremedisineren 2015 har vi fem interessante fagartikler fra ulike grener av indremedisinen, fire med utgangspunkt i foredragene fra Høstmøtet 2014.

I den første fagartikkelen går infeksjonsmedisiner Arne Broch Brantsæter igjennom det siste Ebola-utbruddet i Vest-Afrika, som har vært uten historisk sidestykke. Det gjøres også rede for Ebola-viruset, smitte og behandling, samt beredskap i Norge, og artikkel-forfatteren deler sine erfaringer fra sitt arbeid med Ebola for Leger uten grenser ved Donka sykehus.

Endokrinolog Eystein S. Husebye tar i den andre fagartikkelen for seg autoimmune polyendokrine syndromer, forekomst og forløp, diagnostikk ved bruk av autoantistoffer og genalyser samt hvordan disse sykdommene kan gi oss viktig innsikt i vanlige autoimmune sykdommer og behandlingen av disse.

I den tredje fagartikkelen gjennomgår hematolog Sigbjørn Berentsen sekundære og relative polycytemier, diagnostikk, differensialdiagnosen essensiell erytrocytose og drøfter hvorvidt det er indikasjon for venesectio ved disse tilstandene ut fra en gjennomgang av det kunnskapsgrunnlaget man har.

I en tid med sterkt fokus på PCI-behandling ved akutt hjerteinfarkt, peker kardiolog Rune Wiseth på viktigheten av ikke å glemme at trombolyse ved ST-elevasjons hjerte-infarkt fortsatt kan være aktuell behandling i en del situasjoner. I artikkelen gjennomgår han aktuelle situasjoner der trombo-lyse fortsatt er god behandling.

På tilsvarende måte som trombolytisk behandling revolusjonerte hjerte-infarktbehandlingen, har trombolyse-behandlingen også revolusjonert hjerneinfarktbehandlingen. I dag er det ikke kjent om Metalyse har bedre effekt enn Actilyse ved hjerneslag. I den femte fagartikkelen, gjennomgår geriater Hege Ihle-Hansen trombo-lytisk behandling av hjerneslag med utgangspunkt i en kasustikk, før hun gjør rede for en studie som skal randomisere pasienter med hjerne-slag enten til Metalyse eller Actilyse.

Ole Kristian H. Furulund

Til sist, men ikke minst, vil redaksjonen takke alle artikkelforfatterne for de gode fagartiklene, som vi håper leserne av Indremedisineren vil ha glede av.

Med vennlig hilsen redaksjonen
ved Ole Kristian H. Furulund

C Multaq «sanofi-aventis» **T Antiarytmikum.** ATC-nr.: C01B D07
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. Kan ikke deles i like doser. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. AV-blokk grad II eller III. Fullstendig grenblokk. Distal blokk. Sinusknutedysfunksjon. Ledningsdefekter i atriene. Syk-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, cisapri, bepridil, trisykliske antidepressiver, terfenadin, visse orale makrolider (som erytromycin), antiarytmika klasse I og III. QT_C Bazett intervall ≥500 millisekunder. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt). Samtidig bruk av dabigatran. **Forsiktighetsregler:** Regelmessig kontroll av hjerte-, lever-, nyre- 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 5 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 bør straks 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. Kalium- eller magnesiummangel skal korrigeres før oppstart og under behandling. Dronedaron kan indusere en moderat QT_C Bazett-forlengelse (ca. 10 millisekunder), relatert til forlenget repolarisering. Disse endringene er knyttet til den terapeutiske effekten av dronedaron og er ikke tegn på toksisitet. Oppfølging, inkl. EKG, anbefales under behandling. Hvis QT_C 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, 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 bør overvåkes nøye. 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. Antikoagulantia gis iht. AF-retningslinjer. Klinisk signifikant INR-økning (>5) er rapportert. INR overvåkes derfor nøye ved bruk av vitamin K-antagonister. Dronedaron metaboliseres primært av CYP 3A4, og er en potent P-glykoprotein (P-gp)-hemmer, moderat CYP 3A4-hemmer og svak CYP 2D6-hemmer. Samtidig bruk av digoksin (P-gp-substrat) anbefales ikke da dette vil gi økt plasmakonsentrasjon av digoksin og mulig synergistisk effekt på hjertefrekvens og AV-ledning. Klinisk og biologisk undersøkelse, inkl. blodprøver og EKG, anbefales, og digoksindosen bør halveres. Statiner (CYP 3A4- og/eller P-gp-substrater) skal brukes med forsiktighet, lavere start- og vedlikeholdsdose skal vurderes, og pasienten monitoreres for tegn på muskeltoksisitet. Dronedaron kan øke plasmakonsentrasjonen av takrolimus, sirolimus, everolimus og ciklosporin (CYP 3A4-substrater), og dosen justeres om nødvendig. Betablokkere som metoprolol, propranolol (CYP 2D6-substrat) eller kalsiumantagonister som verapamil, diltiazem (substrater og/eller moderate hemmere av CYP 3A4) 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. Hos pasienter som allerede bruker kalsiumantagonister eller betablokkere ved start av dronedaronbehandling, skal EKG tas og dosen justeres om nødvendig. Sotalol må seponeres før start. Potente CYP 3A4-induktorer som rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt (prikkperikum) er ikke anbefalt. MAO-hemmere kan redusere utskillelse av den aktive metabolitten til dronedaron og brukes med forsiktighet. **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 QT_C 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 (fatigue), 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. (blister) 335,50. 100 stk. (endose) 1496,80. **Sist endret:** 02.10.2014. Basert på SPC godkjent av SLV: 22.09.2014.

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

SANOFI

Ebola i Vest-Afrika – fra barns lek til internasjonal folkehelsekrise

I mars 2014 erklærte WHO at det var utbrudd av ebola i Vest-Afrika. Leger Uten Grenser gikk tidlig ut og varslet at dette var et utbrudd uten historisk sidestykke. For det fikk organisasjonen kritikk, men begivenhetenes gang ga den sørgelig rett.

Arne Broch Brantsæter, overlege, Ph.d, M.P.H, Nasjonal behandlingstjeneste for CBRNe-medisin og Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus

Arne Broch Brantsæter

Starten på utbruddet

I desember 2013 døde en to år gammel gutt etter kortvarig sykdom med feber, blodig diaré og oppkast. Gutten bodde i Meliandou i det sørvestlige hjørnet av Guinea. I ukene etter døde også flere av hans familiemedlemmer og helsepersonell som hadde behandlet de syke. Sykdommens årsak var ukjent, og før det var gått tre måneder, hadde utbruddet spredt seg til flere steder i landet, også til hovedstaden Conakry. Et team fra Guineas helsedepartement og Leger Uten Grenser (MSF) ble sendt ut for å foreta nærmere undersøkelser. 22. mars 2014 var det klart at årsaken var ebolavirus (1).

Ebolavirus

Ebolavirus er et filovirus som ble først oppdaget i Kongo (tidligere Zaire) og Sør-Sudan (tidligere Sudan) i 1976. Senere har det blitt klart at ebolavirussykdom (ebola) hos mennesker forårsakes av fire forskjellige filovirusarter. Viruset som ble påvist i Guinea, ble tidligere betegnet Zaire-virus, men heter nå ebolavirus ifølge gjeldende taksonomi. Dette er arten med generelt høyest dødelighet av de fire, opp mot 90% har vært rapportert i større utbrudd.

> Verdens helse-organisasjon (WHO) og andre internasjonale aktører regnet med at også dette utbruddet ville gli over i løpet av noen måneder. I dag vet vi at det var en alvorlig feilvurdering.

Det regnes som svært sannsynlig at flaggermus er det naturlige smittereservoaret for ebolavirus, og at utbrudd blant mennesker starter med at en person kommer i kontakt med virusholdig biologisk materiale fra flaggermus eller andre dyr som også kan bli smittet, f.eks. sjimpanser og andre non-humane primater. Toåringen i Meliandou kan ha lekt ved et tre som huser store mengder flaggermus (2). Kanskje var det her han ble smittet og startet utbruddet i Vest-Afrika.

Et utbrudd uten historisk sidestykke

Siden 1976 har det vært et 20-talls kjente utbrudd av ebola i sentral-afrikanske land. De største av disse har rammet noen hundre mennesker. De senere år har MSF vært involvert i bekjempelsen av de fleste av disse. Situasjonen i mars 2014 skilte seg imidlertid fra tidligere utbrudd. Ikke bare var flere steder i Guinea affisert samtidig, men dette var også første gang at en større by var rammet. MSF så at dette ga grunn til bekymring, og varslet at dette utbruddet var uten historisk sidestykke. For dette høstet organisasjonen kritikk. Verdens helseorganisasjon (WHO) og andre internasjonale aktører regnet med at også dette utbruddet ville gli over i løpet av noen måneder. I dag vet vi at det var en alvorlig feilvurdering.

Smitte og behandling

Ebola smitter ved direkte kontakt med kroppsvæsker, men dråpesmitte er sannsynligvis også mulig innen en avstand på ca. 1 meter om en pasient f.eks. hoster eller kaster opp. Inkubasjonstiden varierer fra 2-21 dager, og i denne perioden er personen ikke smittsom. Høyest risiko for smitte har personer som har pleiet eller behandlet de syke og personer som har deltatt i vanlige begravelsesritualer i denne delen av Afrika, som medfører direkte berøring av lik.

Behandlingsenheten for ebola er det mest synlige elementet i den pakken av tiltak som må til for effektiv utbruddsbekjempelse. Slike enheter muliggjør isolering av syke og redusert smittefare for familiemedlemmer, andre nærkontakter og helsepersonell. Vanlige symptomer ved ebola er bl.a. feber, oppkast og diaré. Dette kan føre til alvorlig dehydrering og elektrolyttforstyrrelser, redusert organperfusjon og multiorgansvikt om det ikke sørges for effektiv rehydrering. Observasjoner tyder på at slik støttebehandling, evt. kombinert med behandling av andre komplikasjoner, gir økt overlevelse (3). Det finnes fortsatt ingen dokumentert antiviral behandling.

Fra Oslo universitetssykehus til Guinea

I Norge har Oslo universitetssykehus nasjonal funksjon som kompetanse- og behandlingssenter for ebola og andre svært alvorlige og smittsomme sykdommer. For å skaffe egen erfaring med sykdommen og å bidra til MSFs arbeid, reiste jeg i april 2014 til Conakry. 1. påskedag ble min første arbeidsdag på behandlingsenheten ved Donka sykehus. Denne bestod av et feltsykehus med hvite MSF-telt som var satt opp på en stor åpen plass under skyggefulle trær i tilslutning til sykehusets eksisterende kolaraenhet.

Påkledning av personlig beskyttelses-utstyr i Conakry, Guinea.

Et perifert plassert telt ble brukt til mottak og triagering av pasienter. Pasienter som tilfredsstilte kriteriene for mistenkt sykdom, ble innlagt på feltsykehuset for testing og isolering. Koleraenheten ble brukt til å isolere pasienter med bekreftet ebola etter positiv polymerasekjedereaksjon (PCR) i en blodprøve.

Etter en kort instruksjon i prosedyre for av- og påkledning av personlig smittevernutstyr, startet arbeidet. Stemningen var god. Antallet tilfeller var klart fallende, og dette var en trend som skulle vedvare de ukene jeg var der. Situasjonen muliggjorde, etter de foreliggende omstendighetene, tett oppfølging av pasientene, god omsorg og symptomatisk behandling. Vi la stor vekt på å sikre adekvat hydrering av pasientene med intravenøse væsker om ikke adekvat peroralt væskeinntak var mulig. Behandlingen måtte imidlertid gis uten laboratoriestøtte, med unntak av ebola PCR og malaria hurtigtest. Rustne kunnskaper om klinisk undersøkelse av pasienter, som lett erstattes av radiologi og blodprøver i Norge, måtte tas i bruk. Da jeg reiste hjem i midten av mai, var dødeligheten blant de innlagte rundt 40%. Dette var langt lavere enn gjennomsnittet ved andre behandlingsenheter i Vest-Afrika på rundt 70% (4).

Overlevende og stigma

Etter klinisk bedring og negativ ebola PCR i en blodprøve, ble de overlevende skrevet ut med beskjed om at de ikke lengre var smitteførende. Lidelsene var imidlertid ikke over. Full restitusjon etter ebola kan ta mange måneder. Komplikasjoner etter gjennomgått sykdom forekommer også, blant annet i form av uveitt (5). Mange sørget over tap av familiemedlemmer som også var smittet, mens andre av deres kjære kanskje fortsatt kjempet mot sykdommen. På toppen av sorg og bekymring, kom naboers og arbeidskollegaers skepsis til å ta imot rekonvalesentene. I et forsøk på å motvirke ubegrunnet frykt fra omgivelsene, la vi stor vekt på å klemme og ta på de utskrevne når de kom ut fra behandlingsenheten, nydusjet og med rene klær. De overlevende fikk også med seg sertifikat på at de ikke lengre var smittsomme. Men stigma var og er et stort problem.

Utbruddet ute av kontroll

I midten av mai så det ut til at utbruddet i Guinea var i ferd med å avta. Det kunne det kanskje også ha gjort med større innsats for å identifisere og isolere de syke, grundigre kontaktsporing og bedre smittevern. Men slik gikk det ikke. I løpet av månedene som fulgte spredte sykdommen seg til stadig nye områder av Guinea, og med full kraft over grensene til Sierra Leona og Liberia. Nigeria og Mali fikk også noen tilfeller, men der ble sykdommen stanset tidlig. 8. august 2014 erklærte WHO at ebola i Vest-Afrika var en internasjonal folkehelsekrise. Det betydde at verdenssamfunnet måtte engasjere seg i en helt annen grad for å få utbruddet under kontroll. Hvis ikke kunne millioner bli syke.

Norske myndigheters respons på situasjonen i Vest-Afrika

Når WHO sier hopp, hopper Norge. Frem til høsten hadde størst oppmerksomhet vært rettet mot vår hjemlige beredskap. Regjeringen hadde riktignok bidratt med økonomiske midler til arbeidet mot ebola i Vest-Afrika, både gjennom bidrag til MSF og WHO. Men nå ble det klart at det måtte sterkere lut til. Landene i Vest-Afrika trengte flere hender i

Del av ebola-teamet i Conakry (forfatteren lengst til høyre).

Har vi reagert rasjonalt på utfordringen ut fra kunnskap? Eller har ubegrunnet frykt og behov for å demonstrere handlekraft styrt prosessen?

felten. MSF kunne ikke makte jobben alene. Norske myndigheter opprettet team som skulle drifte en camp for norske helsearbeidere og en behandlingsenhet for ebola i Moyamba, Sierra Leone. Der gjør norske helsearbeidere fortsatt en verdifull innsats.

Mot slutten av utbruddet?

Når dette skrives (7. februar 2015) har WHO registrert totalt 22 460 tilfeller og 8 966 døde i de hardest rammede landene. Men den siste tiden har det kommet gode nyheter fra Vest-Afrika. De ukentlige rapportene over antall nye tilfeller viser en klart fallende trend, og behandlingskapasiteten er god. Nå må støtet settes inn slik at antallet nye tilfeller kommer ned til 0. Først når det har gått 42 dager etter det siste tilfellet, kan utbruddet erklæres som over.

Norsk beredskap

Det norske samfunnet og helsevesenet er generelt godt rustet til å håndtere smittsomme sykdommer. Det er nærmest utelukket at ebola vil kunne føre til større utbrudd i Norge. Samtidig har aktuelle erfaringer fra Vesten vist at årvåkenhet for smitte hos reisende ikke alltid har vært god nok, og at helsearbeidere kan smittes også her. Det er derfor helt rimelig at myndigheter og helsetjeneste har gjennomgått og forbedret beredskapsplaner for å sikre god håndtering av ebola i vårt land. I Norge har det vært nedlagt betydelig innsats på mange vis for å øke årvåkenhet for sykdommen. Alle helsearbeidere som kan tenkes å komme i kontakt med smittede, bør nå vite at man skal tenke på muligheten av ebola hos syke som har vært i utbruddsområdet de siste 21 dager. Ved sterk mistanke eller bekreftet sykdom skal pasienten innlegges på Oslo universitetssykehus. Det er utarbeidet planer lokalt og nasjonalt (se ebolaveilederen på www.fhi.no) bl.a. for hvordan helsepersonell skal beskytte seg, for ebolatesting og transport av pasienter. Planene viste seg å fungere godt da en smittet norsk helsearbeider ble evakuert fra Sierra Leone i høst og ble vellykket behandlet her hjemme.

Ressursbruk og trussel i Norge?

Det er stor enighet blant myndigheter og fagfolk om at ebola representerer en minimal fare for den norske befolkningen, og på denne bakgrunn er det betimelig å spørre om den betydelige ressursbruken her hjemme har vært tilpasset trusselen. Helsearbeidere har blitt kurset i stor skala. Det har blitt innkjøpt mye personlig beskyttelsesutstyr, transportkuvøser og utstyr til pasientnær laboratoriediagnostikk. Beredskapsplaner har blitt utarbeidet og øvelser er avholdt. Flere titalls, kanskje hundretalls, årsverk må ha gått med for politikere, byråkrater og helsepersonell. Har vi reagert rasjonelt på utfordringen ut fra kunnskap? Eller har ubegrunnet frykt og behov for å demonstrere handlekraft styrt prosessen? Det er å håpe at dette vil bli evaluert når utbruddet i Vest-Afrika er lagt bak oss.

Mulige interessekonflikter: Forfatteren er ansatt ved Oslo universitetssykehus og har vært engasjert av Leger Uten Grenser.

Referanser

1. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. N Engl J Med 2014;371:1418-25.
2. Mari Saez A, Weiss S, Nowak K, Lapeyre V, Zimmermann F, Dux A, et al. Investigating the zoonotic origin of the West African Ebola epidemic. EMBO Mol Med 2014;7:17-23.
3. Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, Jacob ST, Brett-Major DM, Sall AA, et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. N Engl J Med 2015;372:40-7.
4. World Health Organization (WHO) Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa-the first 9 months of the epidemic and forward projections. N Engl J Med 2014;371:1481-95.
5. Kibadi K, Mupapa K, Kuvula K, Massamba M, Ndaberey D, Muyembe-Tamfum JJ, et al. Late ophthalmologic manifestations in survivors of the 1995 Ebola virus epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo. J Infect Dis 1999;179:S13-4.

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

PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, *oppløsning 5 mg og 35 mg:* Hvert hetteglass inneh.: Agalsidase beta 5 mg, resp. 35 mg, mannitol, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat og dinatrium fosfatheptahydrat. Styrke etter rekonstituering er 5 mg/ml.
Indikasjoner: Langsiktig enzymsubstitusjonsterapi hos pasienter med diagnose Fabrys sykdom (α-galaktosidase A-mangel). Indisert til voksne, barn og ungdom ≥8 år.
Dosering: Skal overvåkes av lege med erfaring i behandling av pasienter med Fabrys sykdom eller andre nedarvede metabolske sykdommer. ***Anbefalt dose:*** *Voksne, ungdom og barn ≥8 år:* 1 mg/kg kroppsvekt gitt 1 gang hver 2. uke. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ikke utført studier hos denne pasientgruppen. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ikke nødvendig med dosejustering. *Barn ≤7 år:* Ingen anbefalt dosering, da sikkerhet og effekt ikke er vist. *Eldre >65 år:* Ingen anbefalt dosering, da sikkerhet og effekt ikke er vist. ***Tilberedning:*** Rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker og fortynnes deretter umiddelbart med 9 mg/ml natriumkloridoppløsning før infusjon. Fortynnet oppløsning bør administreres gjennom et 0,2 µm in-line filter for å fjerne proteinpartikler. Les pakningsvedlegget grundig for rekonstituering, fortynning og administrering. ***Administrering:*** I.v. infusjon. Initial infusjonshastighet skal ikke overstige 0,25 mg/minutt (15 mg/time). Kan økes gradvis ved påfølgende infusjoner når pasientens toleranse er fastslått. *Hjemmeinfusjon:* Kan vurderes/anbefales dersom infusjonene tåles godt. Ved bivirkninger ved hjemmeinfusjon skal infusjonen stanses og tilsyn utføres av helsepersonell. Påfølgende infusjoner bør kanskje skje på sykehus. Dose og infusjonshastighet må være konstant ved hjemmeinfusjon, og kun endres ved overvåkning av helsepersonell.
Kontraindikasjoner: Livstruende overfølsomhet (anafylaktisk reaksjon) for innholdsstoffene.
Forsiktighetsregler: De fleste pasientene med liten eller gjenværende enzymaktivitet utvikler IgG antistoffer til agalsidase beta, vanligvis innen 3 måneder etter første infusjon. Pasienter med slike antistoffer har en større risiko for å få infusjonsrelaterte reaksjoner og må behandles med forsiktighet ved ny behandling. Antistoffstatus må monitoreres regelmessig. 67% får minst 1 infusjonsrelatert reaksjon og frekvens reduseres over tid. Ved milde/moderate infusjonsrelaterte reaksjoner kan behandling fortsette dersom infusjonshastigheten reduseres og antihistaminer, paracetamol, ibuprofen og/eller kortikosteroider administreres før behandling. IgE-antistoffer er påvist hos et begrenset antall pasienter. Ved alvorlige allergiske eller anafylaktoide reaksjoner må umiddelbar seponering vurderes og standard akuttbehandling må følges. Effekt på nyrer kan være begrenset ved fremskreden nyresykdom. Bivirkninger som svimmelhet, søvnighet, vertigo og synkope kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.
Interaksjoner: Må ikke administreres sammen med klorokin, amiodaron, monobenzon eller gentamicin pga. teoretisk fare for hemmet intracellulær α-galaktosidaseaktivitet.
Graviditet/Amming: *Overgang i placenta:* Ikke klarlagt. Skal kun brukes under graviditet hvis strengt nødvendig. *Overgang i morsmelk:* Går over. Amming anbefales ikke.
Bivirkninger: Alvorlighetsgraden er for det meste mild til moderat. *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, oppkast. Nevrologiske: Hodepine, parestesi. Øvrige: Frysninger, pyreksi, kuldefølelse. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Abdominalsmerte, smerte øverst i abdomen, abdominalt ubehag, mageubehag, oral hypoestesi, diaré. Hjerte/kar: Rødming, hypertensjon, pallor, hypotensjon, hetetokter, takykardi, palpitasjoner, bradykardi. Hud: Pruritus, urticaria, utslett, erytem, generell pruritus, angionevrotisk ødem, hevelse i ansiktet, makulopapulært utslett. Infeksiøse: Nasofaryngitt. Luftveier: Dyspné, nasal kongestion, tett hals, hiving etter pusten, hoste, forverret dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i ekstremitetene, myalgi, ryggsmerter, muskelkramper, artralgi, muskelspenning, stivhet i muskler og skjelett. Nevrologiske: Svimmelhet, somnolens, hypoestesi, sviende følelse, letargi, synkope. Øre: Tinnitus, vertigo. Øye: Økt lakrimasjon. Øvrige: Tretthet, ubehag i brystet, varmefølelse, perifert ødem, smerte, asteni, brystsmerte, ansiktsødem, hypertermi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Dyspepsi, dysfagi. Hjerte/kar: Sinus bradykardi, perifer kuldefølelse. Hud: Livedo reticularis, erytematøst utslett, pruritisk utslett, misfarget hud, ubehag i huden. Infeksiøse: Rhinitt. Luftveier: Bronkospasme, faryngolaryngeal smerte, rhinoré, takypné, kongestion i øvre luftveier. Muskel-skjelettsystemet: Smerte i muskler og skjelett. Nevrologiske: Hyperestesi, tremor. Øre: Aurikulær hevelse, smerte i øret. Øye: Øyepruritus, okulær hyperemi. Øvrige: Varme og kuldefølelse, influensalignende sykdom, smerte, reaksjon og trombose på infusjonsstedet, malaise, ødem. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Hud: Leukocytoklastisk vaskulitt. Immunsystemet: Anafylaktoid reaksjon. Luftveier: Hypoksi. Undersøkelse: Nedsatt oksygenmetning.
Egenskaper: *Klassifisering:* Rekombinant α-galaktosidase A med aminosyresekvens identisk med det naturlige enzymet. *Virkningsmekanisme:* Gjenoppretter enzymaktivitetsnivået tilstrekkelig til å hydrolysere akkumulert substrat (GL-3). *Absorpsjon:* Fjernes raskt fra sirkulasjonen ved opptak i lysosomer i vaskulære endotel- og parenkymceller. *Halveringstid:* Ved doser på 0,3 mg/kg, 1 mg/kg og 3 mg/kg var eliminasjonshalveringstiden doseavhengig og varierte fra 45-100 minutter. *Metabolisme:* Degraderes via peptidhydrolyse. I.v. injeksjon av agalsidase beta 1 mg/kg 2 ganger pr. uke til voksne (infusjonstid ca. 300 minutter) ga gjennomsnittlig C_{max} 2000-3500 ng/ml, AUC_{inf} 370-780 µg/ml/minutt, V_{ss} 8,3-40,8 liter, plasmaclearance 119-345 ml/minutt og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid 80-120 minutter.
Oppbevaring og holdbarhet: Rekonstituert oppløsning kan ikke lagres. Fortynnet oppløsning kan oppbevares i inntil 24 timer ved 2-8°C.
Sist endret: 16.01.2013
Basert på SPC godkjent av SLV: 22.11.2011
PRISER OG PAKNINGER: Fabrazyme® 5 mg: 5066,60 kr; Fabrazyme® 35 mg: 33977,10 kr.

NO-AGA-14-12-01

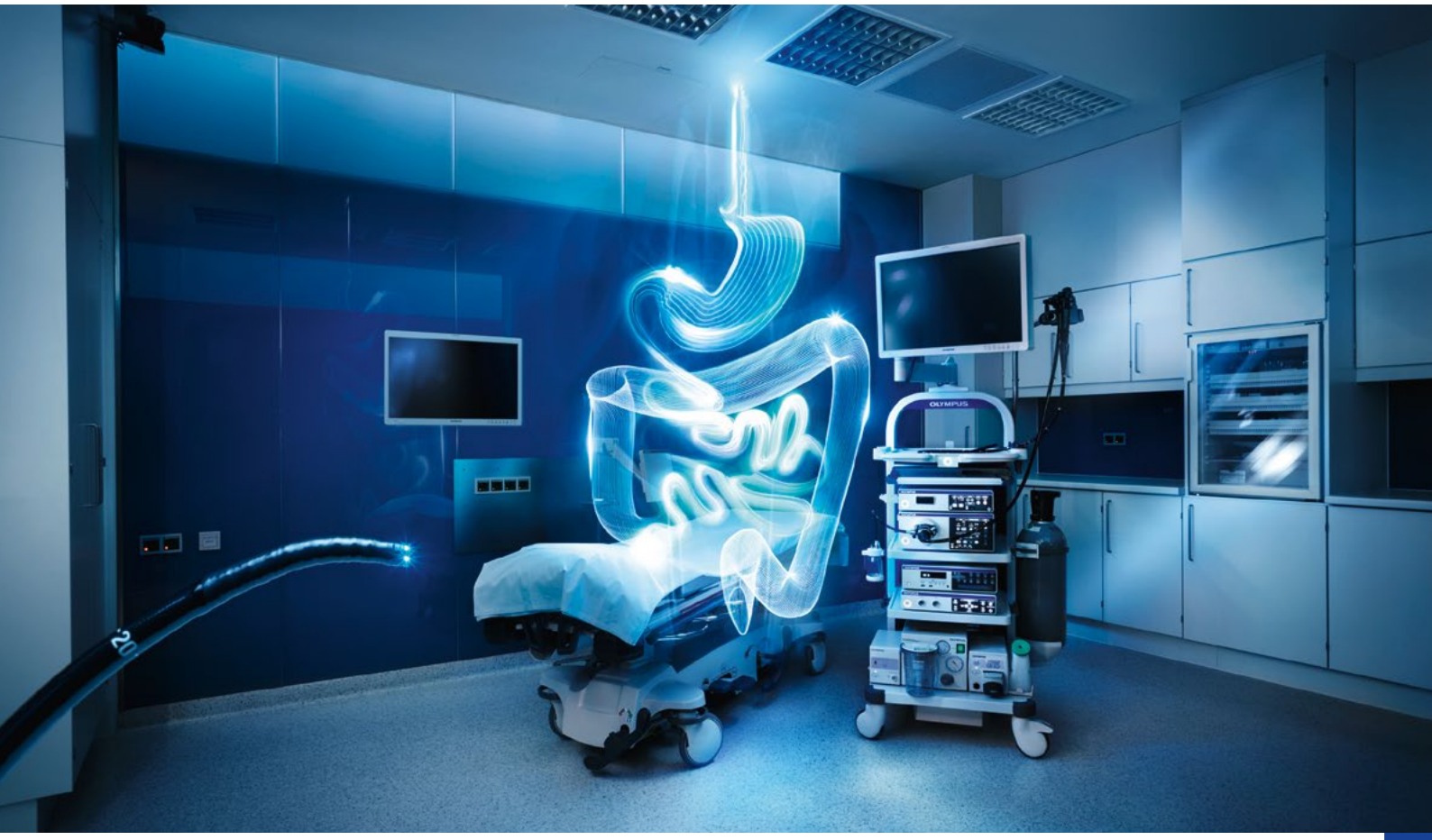
Referanser:
1. Zarate Y, Hopkin R, Fabry's disease, Lancet 2008; 372: 1427-35
2. Fabrazyme SPC 22.11.2011

genzyme
A SANOFI COMPANY

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

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

Monogene autoimmune sykdommer som læremestre

Autoimmune sykdommer oppstår når immunologisk toleranse brytes. Monogene autoimmune sykdommer gir oss unike innblikk i de fundamentale mekanismene som regulerer balansen mellom immunitet og toleranse. Studier av disse sjeldne «naturens eksperimenter» er også svært relevante for forståelse og behandling av vanlige autoimmune sykdommer.

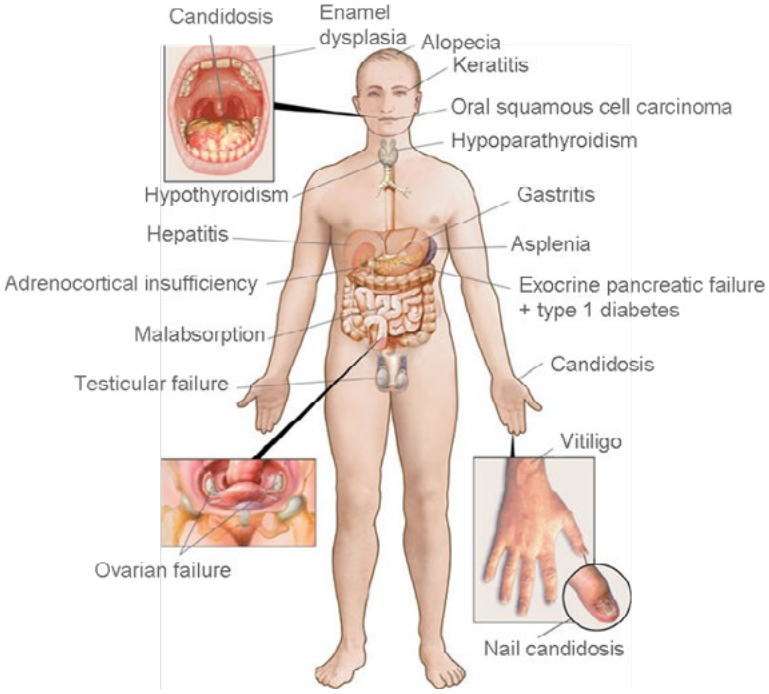
Eystein S. Husebye, Overlege professor dr med, Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen og Endokrinologisk seksjon, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus.

Eystein S. Husebye

Immunsystemet skal beskytte oss mot invasjon av fremmede organismer, men samtidig tolerere seg selv. Sentralt er den unike plastisiteten i dannelsen av B- og T- celle reseptorer med millioner av ulike spesifisiteter (1). I utviklingen av immunsystemet foregår det en intrikat seleksjonsprosess der immunceller som reagerer på eget vev selekteres bort, mens de med reaktivitet for fremmede vev, organismer og substanser beholdes. Dette skille er ikke absolutt og kontrollmekanismer er etablert for å hindre aktivering av de autoreaktive cellene som finnes. De siste 20 årene har brakt mye ny kunnskap om rollen til sentral immunologisk toleranse ved autoimmune sykdommer. Helt sentralt i denne forskningen har studier av den sjeldne, monogent, arvelige sykdommen autoimmunt polyendokrint syndrom type 1 (APS-1) vært.

Kliniske manifestasjoner

APS-1, også kalt autoimmun polyendokrinopati – kandidiasis – ektodermal dystrofi (APCED) er karakterisert av organ-spesifikk autoimmunitet mot en rekke organer (Fig. 1). Hovedmanifestasjonene er hypoparathyreoidisme, primær binyrebarksvikt (Addisons sykdom) og kronisk mukokutan kandidiasis; 2 av disse 3 hovedkomponentene kreves tradisjonelt for diagnose (2). Andre endokrine organer som ofte også rammes, er ovarier med menopause i tenår eller tidlig voksen alder, og de insulin-produserende betacellene med type 1 diabetes som resultat. Autoimmun thyreoideasykdom, som er svært vanlig i befolkningen ellers, ses sjelden. Men organaffeksjon er ikke bare begrenset til endokrine kjertler: Gastrointestinale manifestasjoner som autoimmun enteropati med malabsorpsjon, autoimmun gastritt med vitamin B12- og jernmangel, og autoimmune hepatitt er også vanlig (3). Likeledes har mange pasienter sykdommer fra ektodermale vev, slik som alopesi, vitiligo og emaljehypoplasi. Sistnevnte ses hos flertallet av pasientene. Keratitter er en fryktet komponent i sykdommen som kan føre til blindhet. Også de ektodermale komponentene, antar man er autoimmunt betinget, selv om autoantigener så langt bare er funnet i samband med alopesi og vitiligo. Lenge framstod det som et paradoks at pasientene hadde kroniske kandidainfeksjoner på hud og slimhinner, altså et tegn på immunsvikt. Nyere undersøkelser har vist at pasientene har autoantistoffer mot komponenter i immunforsvaret mot kandida, spesielt mot interleukin (IL) 17F og IL-22 (4). En autoimmunt betinget



Figur 1. Homunculus med kliniske manifestasjoner hos pasienter med APS-1. Figuren er gjengitt med tillatelse fra Husebye et al. Journal of Internal Medicine, 265, 514-529, 2009.

«kortslutning» i forsvarskjeden mot kandidainfeksjoner kan derfor forklare hvorfor pasientene er utsatt for dette.

I 1997 ble sykdomsgenet funnet og publisert samtidig av 2 konkurrerende forskningsgrupper (5, 6), og kalt autoimmun regulator (AIRE), et navn som har vist seg å være dekkende for genproduktets funksjon. AIRE uttrykkes kun i noen få spesialiserte celler i kroppen, først og fremst i medullære epiteliale celler i tymus der AIRE regulerer gentranskripsjon. AIRE er ikke en tradisjonell transkripsjonsfaktor som regulerer uttrykket til et begrenset antall gener, men har en overordnet regulatorisk rolle, der AIRE skrur på tusenvis av gener, spesielt de som koder for vevsspesifikke proteiner. På den måten eksponeres umodne T-celler for tusenvis av egne proteiner som ellers bare finnes i diskrete organer. Autoreaktive T-celler som reagerer på eget vev («selv») kan da elimineres eller omdannes til regulatoriske T celler. Ved APS-1 er denne sorteringsmekanismen defekt. Autoimmune T-celler unnslipper til sirkulasjonen og kan siden gi opphav til autoimmun sykdom (7, 8). Hvorfor binyrebarken og paratyreoideakjertlene er spesielt utsatt for dette angrepet er imidlertid ikke kjent.

Forekomst og forløp

Det klassiske forløpet er debut av kronisk kandidiasis i tidlig barnealder (0-4 år), etterfulgt av hypoparatyreoidisme (4-8 år) og binyrebarksvikt (8-12 år), men mange kan debutere med andre manifestasjoner, og det kan gå mange år mellom komponentenes debut (3, 9). Derfor diagnostiseres mange sent, og noen aldri. Vi har eksempler på at mange ikke har fått diagnosen før i voksen alder, og i mange familier er det rapporter om barn som har dødd i barnealder der årsaken kan ha vært akutt binyrebarksvikt eller hypokalsemiske kriser (9). I snitt utvikler pasientene 4 ulike komponenter, men det er stor fenotypisk variasjon, også innenfor samme familie. I Norge finnes APS-1 med en frekvens på 1:80 000, mens den er betydelig vanligere i enkelte befolkningsgrupper som blant finner (1:25 000), sardinere (1:14000) og persiske jøder (1:9000). I hver av de sistnevnte befolkningene er det en bestemt mutasjon i AIRE som dominerer. I dag kjenner vi til identiteten til om lag 50 pasienter i Norge, av dem er 35 i live. Vanlige dødsårsaker er akutt binyrebarksvikt og malignitet. Karsinomer i munnhule og spiserør er overrepresentert ved APS-1, og er assosiert til kronisk ubehandlet kandidiasis, spesielt i kombinasjon med røyking.

Diagnostikk, bruk av autoantistoffer og genanalyser

I 2006 oppdaget Tony Meager og medarbeidere at APS-1 pasienter hadde svært høye nivåer av antistoffer mot type 1 interferoner, noe som tidligere bare var beskrevet hos pasienter med tymom og sent debuterende myastenia gravis (10). Måling av autoantistoffer mot interferon omega har vist seg å være en svært sensitiv og spesifikk test på APS-1 som nå benyttes som en diagnostisk prøve. Alle de kjente norske pasientene har slike autoantistoffer; positivitet er rapportert allerede før 1 års alder (11) og autoantistoffnivåene holder seg konstant i flere 10-år. I tillegg har APS-1 pasientene autoantistoffer mot en rekke andre vevsspesifikke proteiner som er korrelert til organ-manifestasjoner i organene de er

Tabell 1. Diagnostiske hovedkriterier og kliniske manifestasjoner, sykdomsdebut, genetikk, patogenese og immunologisk fenotyper.

Diagnostiske hovedkriterier	Kronisk mukokutan candidiasis, hypoparatyreoidimse, autoimmun binyrebarksvikt (minst to av tre manifestasjoner).
Sykdomsdebut	Barndom og ungdom
Gener og arv	*Autoimmun regulator (AIRE)*, autosomal recessiv
Kjønnsfordelig	Kvinner=menn
Patogenese	Autoreaktive T-celler unnslipper negativ seleksjon og bidrar til vevsdestruksjon
Andre kliniske manifestasjoner	Alopesi, vitiligo, malabsorpsjon, aspleni, hepatitt, emaljedysplasi, keratitt, thyreoiditt, prematur ovariesvikt, diabetes mellitus type 1, karsinomer i munnhule og esofagus
Immunologisk fenotype	Autoantistoffer mot intracellulære enzymer, interferoner og Th17 cytokiner
Behandling	Substitusjonsbehandling av hormonmanger, for eksempel hypoparatyreoidisem (vitamin D, kalsium, magnesium), binyrebarksvikt (kortison acetat, fludrocortison) Antimykotisk behandling av kandidose Immunsuppressiv behandling ved autoimmun hepatitt, keratitt

Tabell 2. Autoantistoffer ved APS-1.

AUTOANTISTOFF	KORRELASJON	FREKVENS (%)
Interferon omega	APS-1	100
IL-22	Mukukutan kandidose	89
NALP5	Hypoparathyreoidisme og ovariesvikt	49
21-hydroksylase	Binyrebarksvikt	70
“Side-chain cleavage enzyme”	Ovariesvikt	45
Aromatisk L-aminosyre dekarboksylase	Autoimmun hepatitt og vitiligo	50
Tryptofan hydroksylase	Autoimmun enteropati	50
Tyrosin hydroksylase	Alopesi	44

uttrykt, for eksempel «side-chain cleavage enzyme», aromatisk L-aminosyre dekarboksylase (AADC), glutaminsyre dekarboksylase (GAD), tryptophan hydroksylase type I/II (TPH I/II) og «NACHT leucine rich repeat 5» (NALP5) (Tabell 2). I Norge tilbys analyse av disse autoantistoffene ved Hormonlaboratoriet på Haukeland Universitetssykehus.

Hvilken relevans har autoimmun regulator for vanlige autoimmune sykdommer?

Etter at AIRE ble klonet, ble det straks satt i gang undersøkelser om det var genforandringer i AIRE også ved vanligere autoimmune sykdommer som type 1 diabetes og primær binyrebarksvikt. Man fant ikke noen klar sammenheng, men man testet da bare på de vanligste mutasjonene og gjorde ellers «single nucleotide polymorphism» (SNP)-analyser. Senere har det vist seg at kombinasjonen thyreoiditt og systemisk sklerose er assosiert med genvarianten V301M (12); vi publiserte tidligere at en pasient med binyrebarksvikt hadde denne varianten (13). Området der denne variasjonen er lokalisert, er essensiell for funksjonen til AIRE og regulerer bindingen til blant annet histoner. V301M-varianten har en frekvens på 1 promille i flere populasjoner. Nylig publiserte data exomdata fra om lag 60 000 individer fra Broad Institute i Cambridge (Exome aggregation consortium, http://exac.broadinstitute.org/) viser at det finnes en rekke variasjoner i AIRE med frekvenser omkring 1 promille. Til sammen kan kanskje slike variasjoner disponere for vanlige former for autoimmunitet med familiær opphopning, men det gjenstår å vise.

Oppsummering

Studier av monogene sykdommer har vist seg å være et ekstremt nyttig verktøy for å forstå fysiologi og sykdomsmekanismer. Kartlegging av AIRE sin funksjon har lært oss mye om mekanismen for sentral immunologisk toleranseutvikling og hvordan feil i denne kan lede til autoimmun sykdom. APS-1 er sjelden, men underdiagnostisert. Måling av autoantistoffer mot interferon omega er en god screeningprøve. Diagnosen stilles enten ved typisk klinikk (2 av 3 hovedmanifestasjoner) eller påvisning av sykdomsfremkallende AIRE-mutasjoner.

Referanser

1. Cheng MH, Anderson MS. Monogenic autoimmunity. Annu Rev Immunol 2012;30:393-427.
2. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kampe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Intern Med 2009;265:514-29.
3. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2843-50.
4. Kisand K, Boe Wolff AS, Podkrajsek KT, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. J Exp Med 2010;207:299-308.
5. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. The Finnish-German APECED Consortium. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. Nat Genet 1997;17:399-403.
6. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, et al. Positional cloning of the APECED gene. Nat Genet 1997;17:393-8.
7. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. Science 2002;298:1395-401.
8. Mathis D, Benoist C. Aire. Annu Rev Immunol 2009;27:287-312.
9. Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:595-603.
10. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. PLoS Med 2006;3:e289.
11. Wolff AS, Sarkadi AK, Marodi L, et al. Anti-cytokine autoantibodies preceding onset of autoimmune polyendocrine syndrome type I features in early childhood. Journal of clinical immunology 2013;33:1341-8.
12. Ferrera F, Rizzi M, Sprecacenere B, et al. AIRE gene polymorphisms in systemic sclerosis associated with autoimmune thyroiditis. Clin Immunol 2007;122:13-7.
13. Soderbergh A, Rorsman F, Halonen M, et al. Autoantibodies against aromatic L-amino acid decarboxylase identifies a subgroup of patients with Addison's disease. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:460-3.

Sekundære og relative polycytemier: Indikasjon for venesectio?

Årelating (venesectio) har vært svært utbredt i medisinens historie siden oldtiden, mer før enn nå. Likevel praktiseres metoden fortsatt ofte på ikke-evidensbasert grunnlag. De aller fleste som henvises til medisinske og hematologiske poliklinikker pga. høy hemoglobin eller hematokrit, har ikke polycythaemia vera. Skal disse behandles med venesectio?

Sigbjørn Berentsen, overlege dr. med., Medisinsk klinikk, Haugesund sjukehus

Sigbjørn Berentsen

Polycytemi er en fellesbetegnelse for kroniske tilstander med hematokrit (hct) over referanseområdet. Noen definerer polycytemi som høyt antall av flere celletyper samtidig og erytrocytose som isolert forhøyet erytrocyttall, men denne distinksjonen har ikke helt slått gjennom i litteratur eller klinisk dagligtale. Vi skiller mellom absolutte og relative polycytemier (Faktaboks 1 og 2). Blant de absolutte polycytemiene er det viktig å identifisere pasienter med polycythaemia vera, da adekvat behandling av disse har stor prognostisk betydning.

Kasuistikk – Venesectio

George Washington (1732-99), USAs første president (Figur 1), ble den nest siste dagen i sitt liv akutt syk med halsvondt, høy feber, talevansker og inspiratorisk dyspné [1]. Man har i ettertid stilt diagnosen akutt epiglottitt. På tross av uenighet innen legeteamet ble det startet behandling med årelating etter at pasienten insisterte på dette. Det ble tappet 1 pint (570 ml) om gangen. Pga. manglende effekt ble dosen eskalert til 0,45 gallons (1,7 liter), og pasienten døde.

Kasuistikken er gammel, men lærerik. For det første har venesectio uten kunnskapsgrunnlag vært ekstremt utbredt i medisinens historie. Har vi lært? For det andre tyder eksempelet på at venesectio kan være uheldig og av og til livsfarlig for hypoksiske pasienter. Sammenlikn med omtalen av sekundære polycytemier nedenfor.

I dag praktiseres evidensbasert venesectio først og fremst i behandlingstrengende tilfeller av primær hemokromatose, ved polycythaemia vera (PV) og ved porfyria cutanea tarda. Erfaring tilsier at det ved mange sykehus likevel blir utført venesectio på mer uklare indikasjoner, og denne artikkelen vil forhåpentlig gi hjelp til mer presis indikasjonsstilling.

Faktaboks 1. Absolutte og relative polycytemier

Absolutt
- Høy hematokrit med patologisk høyt totalt erytrocyttvolum / totalt erytrocyttall

Relativ
- Høy hematokrit med normalt totalt erytrocyttvolum

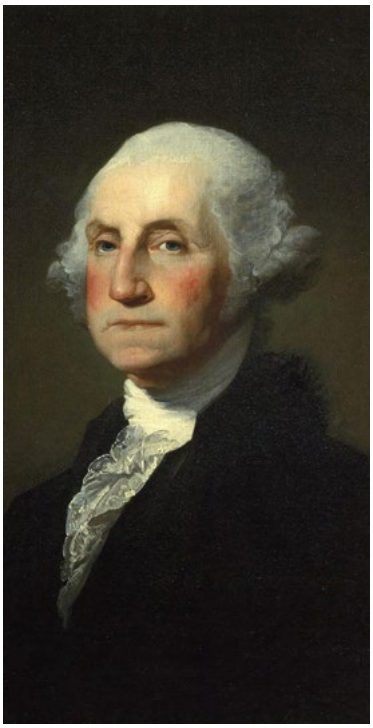
$$\text{Hematokrit} = \frac{\text{Erytr.volum i blodprøven}}{\text{Volum av blodprøven}} = \frac{\text{Totalt erytr.volum}}{\text{Totalt blodvolum}}$$

$$\frac{\text{Totalt erytr.volum } (\uparrow)}{\text{Totalt blodvolum } (\downarrow)} \rightarrow \text{Hematokrit } \uparrow\uparrow$$

Faktaboks 2. Absolutte og relative polycytemier: Inndeling

Absolutte polycytemier
- Primære polycytemier
  - Polycythaemia vera
  - Essensiell erytrocytose
    - Familiær
    - Sporadisk
- Sekundære polycytemier
  - Cyanotiske hjertefeil, søvnapné-syndrom, KOLS, andre hypoksiske lungesykdommer, røyking, store høyder, nyrearteriestenose, nyrekarsinom, cystenyre, EPO-bruk, bruk av anabole eller androgene steroider, hepatocellulært karsinom

Relativ polycytemi
- (= apparent polycythemia, pseudopolycytemi, Gaisböcks syndrom)



Figur 1. George Washington hadde polycytemi.

Figur 2. Eero Mäntyranta (1937-2013), finsk langrennsløper. Fire ganger olympisk mester (1960-72), tallrike andre mesterskapsmedaljer. Familiær essensiell erytrocytose med mutasjon i EPO-reseptorgenet og habituell hemoglobin > 20 g/100 ml.

Polycythaemia vera

PV er utenfor emnet for artikkelen, men skal likevel kort omtales fordi det er viktig å tenke på sykdommen ved utredning og behandling. PV er en absolutt, primær polycytemi og en klonal myeloproliferativ sykdom [2]. Ved diagnostikk bruker vi WHO's definisjon, der de to hovedkriteriene er hemoglobinnivå (hb) > 18,5 g/dl hos menn eller > 16,5 g/dl hos kvinner og påvisning av JAK2 exon 14-mutasjonen V617F eller tilsvarende mutasjon. Bikriterier er bl.a. erytropoietin(EPO)-nivå i serum under referanseområdet og trilineær hyperplasi i beinmargsbiopsi. I praksis er det også nyttig å huske at de aller fleste pasienter med PV har leukocytose, granulocytose, trombocytose, klinisk påvisbar splenomegali eller en kombinasjon av noen av disse.

PV skal alltid behandles, og adekvat behandling har avgjørende prognostiske konsekvenser. Førstevalg er venesectio, og hct skal til enhver tid holdes under 45% [2]. Som tillegg gis acetylsalisylsyre 75 mg daglig, da det er dokumentert at dette reduserer tromboserisiko og mortalitet. Annenlinjebehandling er medikamentell cytoreduksjon, oftest ved hjelp av hydroksyurea. Dette er indisert ved aktuell eller tidligere trombose, hos pasienter over 60 år og ved blodplatetall > 1500 x 10^9/l. Medikamentell cytoreduksjon bør også vurderes ved dårlig toleranse for venesectio, symptomgivende eller progressiv splenomegali og ved systemiske symptomer [2].

Relativ polycytemi

Begrepet er definert i Faktaboks 1. Vi ser her bort fra akutte tilstander (dehydrering) med forhøyet hb og hct. Ved relativ polycytemi er hct og hb vanligvis lett til moderat forhøyet [3,4]. Skillet er uskarpt overfor gruppen av friske personer med hb høyere enn referanseområdet. I gruppen med relativ polycytemi er det rapportert økt forekomst av mannlig kjønn, røyking, hypertensjon, tiazidbruk og, i mindre grad, fedme og høyt alkoholforbruk [4]. Statistisk overdødelighet er dokumentert, men det er ikke klart om dette skyldes den relative polycytemien eller bare de assosierte risikofaktorene.

Når en pasient med sikker polycytemi ikke har PV, sekundær polycytemi eller essensiell erytrocytose, foreligger det vanligvis en relativ polycytemi. Pasienter med denne tilstanden utgjør sannsynligvis et flertall av de med vedvarende forhøyet hb og hct. Ved hct > 54-55% bør man på ny vurdere om diagnosen relativ polycytemi er riktig, da det i virkeligheten kan dreie seg om en av de andre tilstandene som omtales her.

Diagnostikk av relative og sekundære polycytemier

En vanlig situasjon er at det tilfeldig blir påvist lett til moderat forhøyet hb hos en klinisk frisk person, for eksempel 18,5 g/100 ml hos menn eller 16,5 g/100 ml hos kvinner. Man bør da først spørre seg om personen virkelig har polycytemi, da hb kan variere over tid og relativ polycytemi kan gå over spontant. Hb kontrolleres etter 2-4 måneder, gjerne to ganger, og røykere instrueres på forhånd om å slutte å røyke. Vurderingen så langt kan tas hånd om i allmennpraksis. Viss polycytemien vedvarer, må man gå videre i utredningen.

Deretter må man utelukke PV. WHO-kriteriene (Hb-nivå, forekomst av JAK2 exon 14-mutasjon og EPO-nivå) er hovedgrunnlaget her. I klinisk praksis kan også noen "minor" PVSG(Polycythaemia vera study group)-kriterier fortsatt være nyttige, slik som leukocyttall, platetall og påvisning av splenomegali.

Dersom pasienten har en reell polycytemi som ikke er PV, foreligger det en sekundær eller relativ polycytemi, eller noen ganger en essensiell erytrocytose. Teoretisk kan absolutte og relative polycytemier skilles ved bestemmelse av totalt erytrocyttvolum. Denne undersøkelsen brukes lite, er lite tilgjengelig og er beheftet med betydelige feilmarginer og tolkingsvansker. I litteraturen regnes den gjerne som unødvendig ved uttalt hct-forhøyelse, men nyttig om hct bare er lett forhøyet [4,5]. Til sammen innebærer dette at vi må greie oss uten denne undersøkelsen.

Faktaboks 3. Forslag til retningslinjer ved relativ polycytemi

- Behandle/eliminere assosierte risikofaktorer (særlig røyking, hypertensjon og overvekt)
- Ikke diagnostisere "sykdom" hos de med lettest forhøyelse av hemoglobin og hematokrit
- Venesectio?
  - Ikke evidensbasert
  - Bør i følge ekspertkonsensus *overveies* ved
    - Nylig gjennomgått trombose
    - Risikofaktorer for trombose
    - Hematokrit > 54% (men da også overveie differensialdiagnoser)
  - Prospektive studier savnes

Faktaboks 4. Venesectio ved sekundær polycytemi

Indikasjoner for venesectio:

- Hypoksisk lungesykdom dersom –
  - Klinisk hyperviskositet, eller hematokrit > 56%
  - Målområde: Hematokrit 50-52%
  - Kontinuerlig O_2 kan være et bedre alternativ

McMullin MF et al. Br J Haematol 2005;130:174-95
Grad A-anbefaling, evidensnivå IA

- Cyanotiske kongenitte hjertefeil dersom –
  - Kliniske polycytemisymptomer og –
  - Hb > 20 g/100ml eller hematokrit > 65%
  - Målområde: ingen generelle anbefalinger
  - Forholdsregler: Unngå markert jernmangel

ACC/AHA guidelines 2008
McMullin MF et al. Br J Haematol 2005;130:174-95
Grad B-anbefaling, evidensnivå III

Faktaboks 5. Behandling av essensiell erytrocytose

- Venesectio dersom hematokrit > 54%
  - Målområde: hematokrit < 45%
- Venesectio ved hematokrit < 54% dersom –
  - økt tromboserisiko, dvs.:
  - iskemi, tromboseanamnese, vaskulær sykdom, diabetes eller hypertensjon
  - Målområde: hematokrit < 45%
- Cytoreduktiv behandling er kontraindisert

McMullin MF et al. Br J Haematol 2005;130:174-95
Grad B-anbefaling, evidensnivå III

Neste punkt er å vurdere om pasienten har tilstander som kan gi sekundær polycytemi (Faktaboks 2). Noen slike sykdommer, særlig cyanotiske hjertefeil eller alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), vil nesten alltid være kjent på forhånd. Tenk spesielt på tilstander som lett blir oversett, slik som obstruktivt søvnapnésyndrom (anamnese!), EPO-bruk eller inntak av anabole eller androgene steroider i terapeutisk eller ikke-medisinsk hensikt. Muligheten for nyrekarsinom eller hepatocellulært karsinom må heller ikke glemmes. Bestemmelse av EPO-nivå har begrenset verdi i differensialdiagnostikken på dette trinnet, da kompensasjonsmekanismer ved sekundær polycytemi kan føre til at EPO-nivået blir normalt i stedet for høyt.

Essensiell erytrocytose

En differensialdiagnose til sekundære og relative polycytemier er essensiell erytrocytose (Figur 2). Det er en primær, absolutt polycytemi med affeksjon av bare den røde rekken, og den kan opptre familiært eller sporadisk. Molekylærgenetikken er heterogen. Mutasjon i genet for EPO-reseptoren er den årsaken som først ble beskrevet. JAK2 exon 12-mutasjon har vært anført som årsak i noen tilfeller, men en del av disse vil i dag bli klassifisert som atypisk PV [1,6,7]. Flere andre hereditære eller somatiske mutasjoner er også beskrevet å kunne gi essensiell erytrocytose. I klinisk praksis fanges den hereditære formen lett opp ved slektsanamnese. Den sporadiske formen er per i dag oftest en eksklusjonsdiagnose som sannsynliggjøres ved at pasienten ikke har PV eller årsaker til sekundær polycytemi, samtidig som hct ligger for høyt (> 54-55%) til at det med rimelighet kan være en relativ polycytemi.

Venesectio eller ikke?

Ved *relativ polycytemi* har venesectio gjerne vært anbefalt hos de pasientene som har hct > 54% eller har en tilleggsrisiko for trombose, og min erfaring er at noen sykehus gir behandling også ved lavere hct-nivåer. Denne behandlingen er ikke evidensbasert. Faren for overbehandling er utvilsomt til stede, med uheldige konsekvenser både for sykeliggjøring av klinisk friske personer og for ressursbruk.

En gjennomgang av litteraturen gir et interessant eksempel på at tynne originaldata kombinert med re-sitering av oversiktsartikler og endring av språklige nyanser kan gi et falskt inntrykk av et kunnskapsgrunnlag som ikke eksisterer. To gamle undersøkelser av små retrospektive materialer konkluderte med at personer med relativ polycytemi burde behandles pga oversykelighet og overdødelighet hos ubehandlede pasienter og fordi venesectio effektivt reduserer hct [3,8]. Det forelå ikke, og foreligger fortsatt ikke, noen prospektive eller sammenliknende studier, og effekt på mortalitet eller morbiditet er ikke dokumentert. To ledende eksperter trakk i en oversiktsartikkel på 1990-tallet den forsiktige og foreløpige konklusjonen at venesectio "is sensible" ved relativ polycytemi med hct > 54% eller viss pasienten antas å ha økt tromboserisiko [4]. I en ny oversiktsartikkel, som siterer den forrige uten at det i mellomtiden har tilkommet nytt kunnskapsgrunnlag, har dette blitt til at venesectio "is considered an essential part of treatment" hos den samme gruppen [9].

Konklusjonen må bli at venesectio ikke er evidensbasert behandling ved relativ polycytemi. Ideelt sett burde det utføres prospektive studier. I mangel av slike synes det foreløpig rimelig å følge en praksis som skissert i Faktaboks 3.

Ved *sekundær polycytemi* finnes det heller ikke noe kunnskapsgrunnlag for venesectio for gruppen som helhet, og hovedbehandlingen er å eliminere eller begrense den tilgrunnliggende tilstanden om mulig. Ved langtkommet KOLS må man her huske på muligheten for kronisk oksygenbehandling. For noen definerte undergrupper, særlig de med kardiopulmonal sykdom og ofte ekstremt høy hb og hct, finnes det imidlertid kunnskapsbaserte retningslinjer for venesectio, til dels med solid evidensgrunnlag [5]. Samtidig må man være

klar over at alvorlig hypoksi er drivkraften bak polycytemien i noen av disse pasientgruppene, og at en del slike pasienter kan trenge en viss grad av polycytemi som kompensasjonsmekanisme. Best mulig evidensbaserte retningslinjer for venesectio ved sekundære polycytemier er oppsummert i Faktaboks 4.

Ved *essensiell erytrocytose* finnes det britiske retningslinjer, men med svakere kunnskapsgrunnlag enn for sekundær polycytemi [5]. Pasientgruppen har overhyppighet av trombose, men i likhet med problemstillingen ved relativ polycytemi er det ikke vist at behandling påvirker denne risikoen. Et argument er at disse pasientene har vesentlig høyere hct og hb enn de med relativ polycytemi. På den annen side har de, i motsetning til pasienter med PV, ikke trombo- eller leukocytose og sannsynligvis ikke kvalitative endringer i blodcellene, faktorer som vi vet har betydning for komplikasjonsrisikoen ved PV. De britiske retningslinjene for behandling ved essensiell erytrocytose er oppsummert i Faktaboks 5.

Denne artikkelen er en bearbeidet utgave av et foredrag holdt på Indremedisinsk høstmøte i november 2014 og en artikkel av samme forfatter i BlodBladet nr 1-2014.

Referanser

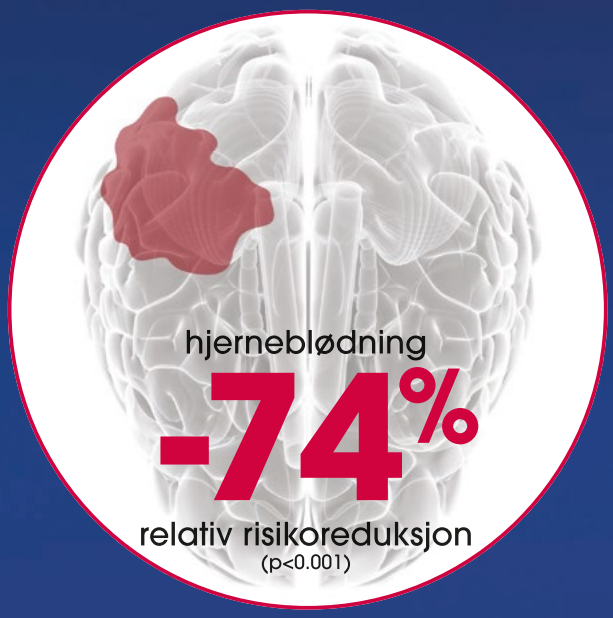
1. Estes JW. George Washington and the doctors: treating America's first superhero. Med Herit 1985; 1:44-57.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. ISBN 978-82-8081-324-4. Tredje utgave, 2014. Tilgjengelig på: https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer . Lest 26.2.2015.
3. Humphrey PR, Michael J, Pearson TC. Red cell mass, plasma volume and blood volume before and after venesection in relative polycythaemia. Br J Haematol 1980; 46(3):435-438.
4. Messinezy M, Pearson TC. Apparent polycythaemia: diagnosis, pathogenesis and management. Eur J Haematol 1993; 51(3):125-131.
5. McMullin MF, Bareford D, Campbell P et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. Br J Haematol 2005; 130(2):174-195.
6. Scott LM, Tong W, Levine RL et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. N Engl J Med 2007; 356(5):459-468.
7. Passamonti F, Elena C, Schnittger S et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. Blood 2011; 117(10):2813-2816.
8. Burge PS, Johnson WS, Prankerd TA. Morbidity and mortality in pseudopolycythaemia. Lancet 1975; 1(7919):1266-1269.
9. Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. Blood Transfus 2014; 12 Suppl 1:s75-s83.

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

T KAPSLER, harde 75 mg, 110 mg og 150 mg: 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 ClCR for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ClCR <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 (ClCR 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 vente 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 neste dose 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): ClCR ≥50 ml/minutt, VKA startes 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat. ClCR ≥30-<50 ml/minutt, VKA startes 2 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Siden dabigatran 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 (ClCR 30-50 ml/minutt) og ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil (Pradaxa tas samtidig med disse legemidlene). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av verapamil, bør det vurderes å redusere doseringen av dabigatraneteksilat til 75 mg daglig. 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 neste dose 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 (ClCR <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 (ClCR 30-50 ml/minutt) eller alder ≥75 år. Kirurgi og intervensjoner: Pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep eller invasive prosedyrer er utsatt for økt blødningsrisiko, og det kan være behov for midlertidig seponering. Forsiktighet bør utvises når behandlingen blir midlertidig seponert da utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid ved nedsatt nyrefunksjon. Spinal-/epiduralanestesi, lumbalpunksjon: Økt risiko for spinale eller epidurale hematomer kan forekomme ved traumatiske eller gjentatte punksjoner og ved bruk av epiduralkatetre over lengre tid. 1. dose bør administreres minimum 2 timer etter at kateteret er fjernet. Det kreves hyppig observasjon for nevrologiske tegn og symptomer. Pasienter med høy risiko for død knyttet til kirurgisk inngrep og med risikofaktorer for tromboemboliske hendelser bør behandles med forsiktighet, da det foreligger begrensede sikkerhets- og effektdata. Kapselen inneholder fargestoffet paraoransje (E 110), som kan gi allergiske reaksjoner. **Interaksjoner:** Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere: Begrenset erfaring med følgende behandlinger som kan gi økt blødningsrisiko ved samtidig bruk med dabigatraneteksilat: Ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin og heparinderivater, (fondaparinuks, desirudin), trombolytiske legemidler og vitamin K-antagonister, rivaroksaban eller andre orale antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere som GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, ticagrelor, dekstran og sulfinpyrazon. Ufraksjonert heparin kan likevel administreres i doser nødvendig for å bevare et åpent sentralt vene- eller arteriekateter. ASA- eller klopidogrelbehandling samtidig med dabigatraneteksilat 110 mg eller 150 mg 2 ganger daglig, kan gi økt risiko for større blødninger. NSAIDs: Pga. blødningsrisiko, særlig for NSAIDs med halveringstid >12 timer, anbefales nøye observasjon for tegn på blødning. Blødningsrisikoen kan være økt ved samtidig bruk av dabigatraneteksilat og SSRIs eller SNRIs. Dabigatraneteksilat er substrat for efflukstransportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Samtidig administrering med P-gp-hemmere (amiodaron, posakonazol, verapamil, kinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin og ticagrelor) forventes å gi økt dabigatranplasmakonsentrasjon. Forsiktighet må utvises og nøye klinisk observasjon (tegn til blødning eller anemi) er derfor påkrevet spesielt ved nedsatt nyrefunksjon. Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, itrakonazol, ciklosporin og dronedaron er kontraindisert. Samtidig behandling med takrolimus anbefales ikke. Lang halveringstid for amiodaron gir mulighet for vedvarende interaksjon i uker etter 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 hemoroider, 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 eller 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. **Egenskaper:** Klassifisering: Kompetitiv, reversibel, direkte trombinhemmer. Virkningsmekanisme: Dabigatraneteksilat er et småmolekylært prodrug uten farmakologisk aktivitet, som omdannes raskt og fullstendig til dabigatran ved esterasekatalysert hydrolyse i plasma og lever. Hemming av trombin forebygger utvikling av tromber. Dabigatran hemmer fritt trombin, fibrinbundet trombin og trombinindusert plateaggregasjon. Klar korrelasjon mellom plasmakonsentrasjon av dabigatran og grad av antikoagulasjonseffekt. Dabigatran forlenger TT, ECT og aPTT. Absorpsjon: Absolutt biotilgjengelighet for dabigatran ca. 6,5%. Absorpsjonen postoperativt er relativt langsom sammenlignet med friske individer og viser en jevn plasmakonsentrasjonstidskurve uten høye topper. Maks. plasmakonsentrasjon oppnås 6 timer etter administrering i postoperativ periode. Langsom og forsinket absorpsjon forekom vanligvis bare på operasjonsdagen. De påfølgende dager er dabigatranabsorpsjonen rask og maks. plasmakonsentrasjon oppnås etter 2 timer. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av dabigatran, men forlenger tiden til maks. plasmakonsentrasjon med 2 timer. Den orale biotilgjengeligheten kan øke med 75% hvis kapselinnholdet inntas alene uten kapselskallet. Proteinbinding: 34-35%. Fordeling: Distribusjonsvolum: 60-70 liter. Halveringstid: Plasmakonsentrasjonen av dabigatran viser et bieksponentiell fall med gjennomsnittlig terminal halveringstid på 11 timer hos friske, eldre pasienter, og ca. 12-14 timer etter multiple doser. Halveringstiden er doseuavhengig og forlenget ved nedsatt nyrefunksjon. Metabolisme: Dabigatran konjugeres til farmakologisk aktive acylglukuronider. Spor av andre metabolitter er påvist. Utskillelse: Dabigatran elimineres hovedsakelig i uforandret form i urinen. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Pakninger og priser:** 75 mg: 10 stk. (endose) kr 160,50. 60 stk. (endose) kr 750,40. 110 mg: 10 stk. (endose) kr 160,50. 60 stk. (endose) kr 750,40. 150 mg: 60 stk. (endose) kr 750,40. **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:** 25.08.2014.

Boehringer Ingelheim Postboks 405 1373 Asker. Tlf 66 76 13 00. **pradaxa.no**

Ny studie utført av FDA* på 134.000 atrieflimmerpasienter bekrefter effekt og sikkerhetsprofil av PRADAXA vs warfarin i klinisk praksis.[1]



PRADAXA (150mg 2xdgl) reduserer signifikant risikoen for hjerneinfarkt vs warfarin.
Absolutt risikoreduksjon 0.28%.[2,3,‡]

PRADAXA (150 mg 2xdgl) gir vesentlig færre hjerne-blødninger enn warfarin.
Absolutt risikoreduksjon 0.28%.[2,3,‡]

Se **pradaxa.no**
for mer informasjon

‡ **Sikkerhetsinformasjon:** Som med andre antitrombotiske midler bør PRADAXA brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødnings-risiko. Alle pasienter med økt blødningsrisiko bør vurderes behandlet med redusert dose. Før oppstart: Nyrefunksjon må undersøkes for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs CrCl < 30 ml/min). Bytte fra warfarin til PRADAXA: Warfarin seponeres og PRADAXA tas når INR < 2,0. Kontraindikasjoner: Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl<30 ml/min). Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og dronedaron. Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjon. For utfyllende informasjon om sikker bruk av PRADAXA, se forskrivningsveileder på www.pradaxa.no.

Boehringer Ingelheim

Pradaxa®
dabigatran etexilate

Referanser: 1 Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. Circulation published online October 30, 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. 3 PRADAXA preparatomtale (SPC) 25.09.2014. * Food and Drug Administration.

PRA150304

Trombolytisk behandling er fortsatt aktuelt ved STEMI

Ved hjerteinfarkt med ST-elevasjon er det indikasjon for rask reperfusjon av den okkluderte koronararterien enten ved primær PCI eller trombolytisk behandling. Primær PCI foretrekkes hvis dette kan utføres uten for mye tidstap. Hvis tid fra diagnose til PCI er over 90-120 minutter er det indikasjon for trombolyse. Pasienter med kort sykehistorie har ofte svært god effekt av trombolytisk behandling. Ved sykehistorie < 2 timer hos pasienter uten økt blødningsrisiko og med usikker transporttid til invasivt senter bør det være en aktiv holdning til trombolytisk behandling

Rune Wiseth, Klinikksjef, professor dr. med., Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs hospital og Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, NTNU Trondheim

Rune Wiseth

Hjerteinfarkt med ST-elevasjon i EKG (STEMI) skyldes i praksis alltid en akutt trombotisk okklusjon av en epikardial koronararterie. Dette fører til transmural ischemi som igjen gir de karakteristiske EKG-forandringene med ST-elevasjoner (figur 1).

Rask åpning av den okkluderte arterien er en kritisk faktor for å redusere myokardskaden, og størst er gevinsten når en kommer tidlig til. Det er i de første 2-3 timene det er mest å vinne.

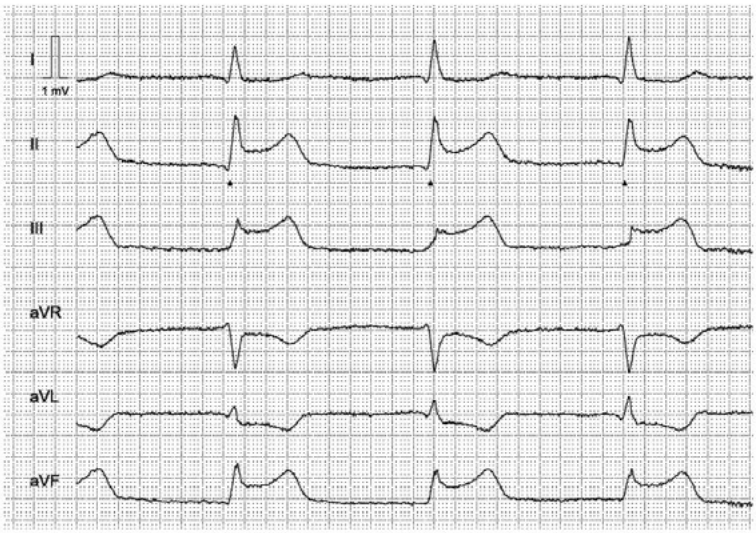
Irreversibel myokardskade kan inntre allerede i løpet av den første halvtimen, og i løpet av halvannen time kan 50% av det affiserte vevet være skadd. Hvor raskt myokardskaden utvikler seg avhenger av om det på forhånd er dannet kollateraler fra naboårer, om okklusjonen er permanent eller intermitterende og av andre forhold som påvirker myokards oksygenbehov i den aktuelle situasjonen.

Prehospital diagnostikk og behandlingsstart

Primær PCI er beste behandling ved STEMI hvis det kan tilbys tilstrekkelig raskt av erfarent personale. Vårt lands geografi betyr imidlertid at mange pasienter ikke kan nå et PCI-senter innen akseptabel tid, og da må trombolytisk behandling vurderes. I samtlige helseregioner er det etablert gode rutiner for prehospital EKG og prehospital trombolyse. EKG tas av ambulansepersonell, sendes elektronisk til et definert sykehus hvor det umiddelbart tolkes, og tilbakemelding gis til ambulanseenheten om hvilken behandling som skal gis. Ambulansepersonalet er trenet i å gi trombolytisk behandling. Eneste preparat som benyttes i dag, er tenecteplase (Metalyse), som gis som en bolus hvor dosen er justert etter vekt. I ambulansene er det sjekklister for eventuelle kontraindikasjoner mot trombolyse. En stadig vanligere kontraindikasjon er at pasienten står på antikoagulasjonsbehandling.

ESC guidelines.

I Norge har vi i mange år hatt retningslinjer for behandling av STEMI basert på anbefalinger utarbeidet av European Society of Cardiology (ESC) (1). Hvis tid fra diagnosen er stilt til PCI er over 120 minutter anbefales trombolytisk behandling. Figur 2 viser et flytdiagram for behandling av STEMI basert på gjeldende retningslinjer. I ESC STEMI-guidelines defineres både "akseptable" og "ideelle" tidsvinduer fra diagnose til primær PCI. Ideelt bør tiden fra diagnose til primær PCI være under 90 minutter i følge ESC guidelines, og hos pasienter med sykehistorie under 2 timer er tidskravet skjerpet fordi det er ved kort sykehistorie at trombolytisk behandling har størst effekt. Ved sykehistorie under 2 timer anføres som ideelt at primær PCI bør utføres innen 60 minutter. Med et tidskrav på 60 minutter fra diagnose til primær PCI, burde nok flere få trombolytisk behandling enn



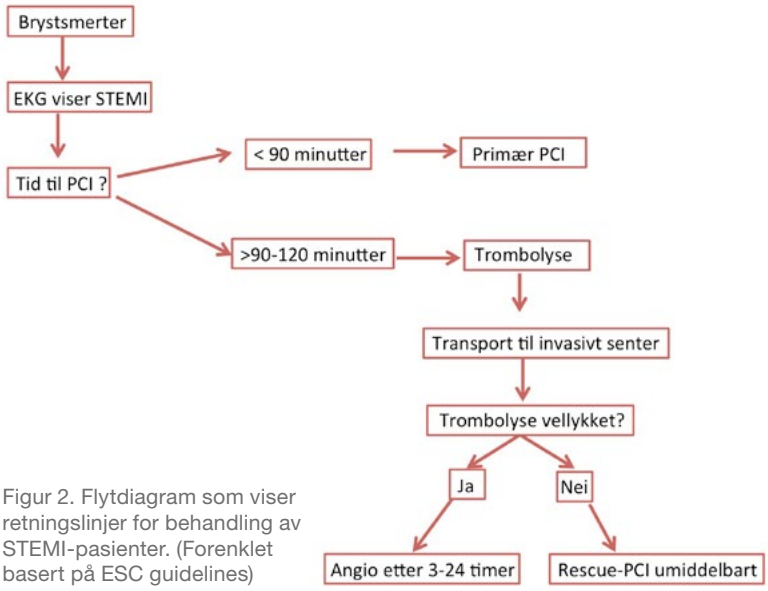
Figur 1. Typiske ST-elevasjoner hos pasient med akutt nedreveggsinfarkt. EKG er tatt ca. en time etter smertedebut.

hva tilfellet er i dag. Selv i relativt tettbygde strøk av landet kan det være vanskelig å etterkomme dette kravet.

Data fra Norge.
I Norsk hjerteinfarktregister ble det i 2013 registrert 13043 hjerteinfarkter hos 1236 pasienter (2). Av disse var 28 % STEMI og i følge registeret ble 11 % av STEMI-pasientene behandlet med intravenøs trombolytisk behandling. I Helse Vest og i Helse Sør-Øst var det henholdsvis 2 % og 6 % som fikk trombolytisk behandling, i Helse Midt 21 % og i Helse Nord 41 %. Ulik geografi forklarer mye av disse regionale forskjellene, men noe av forskjellene kan også avspeile ulike holdninger til bruk av trombolytisk behandling.

Ved St. Olavs hospital ble det i 2011 utført en studentoppgave som retrospektivt analyserte 100 pasienter behandlet med primær PCI (3). Selv om studien har svakheter, viste den med sikkerhet at en betydelig andel som ble behandlet med primær PCI etter gjeldende retningslinjer burde hatt trombolytisk behandling fordi transport tok lenger tid enn først antatt.

STREAM-studien.
I 2013 ble STREAM-studien publisert (4). Den sammenlignet prehospital trombolyse (tenecteplase) mot primær PCI hos nær 1900 STEMI-pasienter med mindre enn 3 timers sykehistorie og med >1 time transporttid til primær PCI. Ved vellykket trombolyse fikk pasienten utført angiografi og eventuell PCI etter 6-24 timer. Primært endepunkt var det kombinerte endepunktet død, sjokk, stuvningssvikt og reinfarkt etter 30 dager. Tid fra symptomdebut til start av trombolytisk behandling var 100 minutter, i PCI gruppen var gjennomsnittlig tid fra symptomdebut til PCI 178 minutter. Den PCI-relaterte forsinkelse var dermed 78 minutter. Det var ingen signifikant forskjell i primært endepunkt mellom de to gruppene. 30-dagers mortalitet var lik og lav, henholdsvis 4,6 % og 4,4 % for trombolyse- og PCI gruppen. Trombolysegruppen hadde økt forekomst av intrakraniell blødning (1 % mot 0,2 %, p 0,04). Dette førte til at protokollen ble endret slik at pasienter over 75 år kun fikk halv dose tenecteplase. Oppsummert viser STREAM-studien at ved STEMI med kort sykehistorie er trombolyse god behandling, samtidig er den en påminnelse om at risiko for intrakraniell blødning er i størrelsesorden 1 %.



Figur 2. Flytdiagram som viser retningslinjer for behandling av STEMI-pasienter. (Forenklet basert på ESC guidelines)

Selv om STREAM-studien kan sies å være en nøytral studie med unntak av forskjell i intrakraniell blødning, gir den grunnlag for kritisk å vurdere tidstap før primær PCI særlig hos yngre pasienter med kort sykehistorie og uttalte ST-elevasjoner i EKG. For å styrke dette utsagnet kan en minne om at PCI-relatert tidstap i studien var bare 78 minutter. Hvis det hos pasienter med kort sykehistorie, lav blødningsrisiko og uttalte ST-elevasjoner er usikkerhet om transporttid bør derfor trombolyse vurderes mer aktivt enn hva som ofte er tilfellet i dag.

Hvor skal pasientene transporteres etter prehospital trombolyse?
Etter trombolytisk behandling bør pasientene transporteres til PCI-senter, helst så raskt som mulig. Bakgrunnen for dette er at hver tredje pasient som får trombolytisk behandling mangler effekt og trenger rescue-PCI. Dessuten skal pasienter som har fått vellykket trombolytisk behandling til koronar angiografi i løpet av ett døgn slik at de uansett må til et invasivt senter. Den norske NORDISTEMI-studien sammenlignet transport til lokalsykehus med transport direkte til invasivt senter etter prehospital trombolyse (5). Gruppen som ble transportert direkte til invasivt senter kom noe bedre ut. Her må en imidlertid bruke noe skjønn, og pasienter som kommer inn til sitt lokalsykehus etter klart vellykket trombolytisk behandling, kan vurderes for overflytning til invasivt senter først neste dag. Værforhold og transportmuligheter må tas i betraktning. Ved recidivsmerter og ved utvikling av pumpesvikt er det klar indikasjon for rask overflytning. Pasienter som allerede er under transport med helikopter må flys direkte til invasivt senter for å unngå unødvendig tidstap og unødvendige transporter.

Konklusjon.
STEMI-algoritmene i Norge består i desentralisert diagnostikk og behandlingsstart med prehospital EKG. Vi har et velfungerende opplegg med prehospital trombolyse og klare retningslinjer for videre behandling med angiografi og PCI utført ved relativt få sentre som alle har høye volum. Hvis STEMI-behandling i Norge skal bli enda bedre, er det grunn til å tro at raskere trombolytisk behandling til enda flere er det tiltak som kan gi mest. Det anbefales en aktiv holdning til trombolytisk behandling av pasienter med kort sykehistorie, som er uten økt blødningsrisiko og hvor transporttiden til invasivt senter er usikker eller i grenseland.

Referanser
1. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33: 2569 – 619.
2. Jortveit J, Govatsmark RES, Digre TA et al. Hjerteinfarkt i Norge i 2013. Tidsskr Nor Legeforen 2014;134:1841-6.
3. Meyer SMJ, Berge Ø. Tidsnok? En kvalitetsstudie av akutt STEMI-behandling i Helse Midt-Norge. Studentoppgave, NTNU 2011.
4. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med 2013; 368:1379-1387.
5. Bøhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2010;55:102-10

Trombolyse ved akutt hjerneslag: Actilyse eller Metalyse?

Ved et akutt hjerneslag er det anslått at 2 millioner nerveceller dør hvert sekund. Ved akutt iskemisk hjerneslag kan vi tilby tre evidensbaserte behandlinger: Behandling i slagenhet, acetylsalisylsyre i metningsdose og intravenøs trombolyse hvis gitt innen 4,5 timer etter symptomdebut. I dag er det kun Actilyse (alteplase) som er godkjent som trombolytisk behandling ved iskemisk hjerneslag i Norge, men det pågår nå en studie der pasienter randomiseres til Actilyse eller Metalyse. Målet med trombolyse er å oppnå reperfusjon og bedring av nevrologiske utfall.

Hege Ihle-Hansen, Overlege, Medisinsk avdeling, Bærum sykehus, Vestre Viken HF

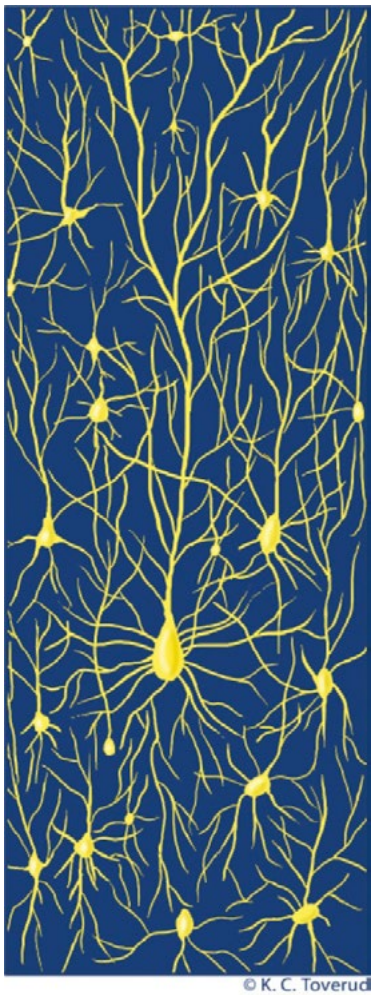
Hege Ihle-Hansen

Kasustikk: *En 84 år gammel sprek, aleneboende enke innlegges med nedsatt kraft venstre kroppshalvdel og hodedreining mot venstre. Symptomene oppsto da hun var ute og gikk. I ambulansen får hun kramper i venstre arm. I følge journal bruker hun Albyl E 75 mg etter en mindre cerebral hendelse 10 år tilbake, og fikk ved ekko undersøkelse tidligere i år påvist god venstre ventrikkelfunksjon, en liten aortastenose og en moderat mitralinsuffisiens. Hun ankommer akuttmottaket 30 minutter etter symptomdebut. Hun er da våken, hun angir hodepine, blodtrykket er 177/92 og har NIHSS (the National Institutes of Health Stroke Scale) skår på 16/42 (blikkparese, synsfeltsutfall, parese venstre arm, paralyse venstre ben, redusert sensibilitet og afasi).*

Trombolytisk behandling ved akutt iskemisk hjerneslag

Gjennomsnittsalderen ved hjerneslag i Norge i dag er 74,3 år (Norsk hjerneslagsregister 2013). 50 % av alle hjerneslag rammer personer over 70 år, og 25 % av pasientene er over 80 år. Studier der det er undersøkt effekt og sikkerhet av trombolyse ved iskemisk hjerneslag har imidlertid inkludert hovedsakelig yngre pasienter med få tilleggssykdommer. Det er først i de senere år at kunnskapsgrunnlaget for å gi trombolyse til de eldre er økt.

I 1995 kom studien som viste at intravenøs trombolytisk behandling med vevsplasminogen aktivator (alteplase/r-tPA/actilyse) gitt ved akutt hjerneslag innen 3 timer fra symptomdebut var assosiert med bedre utkomme 3 måneder etter slaget (1). Gjennomsnittsalderen var 69 år og få hadde multimorbiditet. En senere metaanalyse viste at størst effekt kan forventes ved tidlig behandling og at effekten avtar ved økt tidsvindu (OR 2,8 for behandling gitt innen 90 min) (2). I 2008 forelå data på at det var trygt å gi trombolyse inntil 4,5 timer etter symptomdebut, men i denne studien var gjennomsnittsalderen bare 64 år (3). En fryktet bivirkning ved trombolytisk behandling er blødninger, men kun en mindre andel av disse er symptomatiske (4).



© K. C. Toverud

Frem til 2009 var det kun inkludert 100 pasienter over 80 år i studiene, men allerede i 2010 var tallet økt til rundt 2000 (5). Først i 2013 forelå kunnskap om at trombolyse også er trygt å gi til eldre og de med kompliserende lidelser (6). Nyere oversiktsartikler anbefaler nå at trombolyse også gis til eldre. Eldre og de med større nevrologiske utfall ser ut til å ha best nytte av trombolyse (7). I 2013 fikk 282 pasienter over 80 år trombolyse i Norge, men andelen er lavere enn for de under 80 år.

Selv om reperfusjon og symptombedring skjer hos flere som tilbys trombolyse, er andelen som ikke får effekt fremdeles høy (rundt 2/3) (4).

NIHSS er en nevrologisk skår for kartlegging av nevrologiske utfall. Pasienten får skår ut ifra graden av utfall i bevissthetsnivå, orientering, respons på kommando, blikkbevegelse, synsfelt, lammelse i ansikt, kraft i arm og ben, koordinasjon, hudfølelse, språk, tale og neglekt. Total NIHSS skår gir informasjon om slagets alvorlighetsgrad og brukes til å følge utviklingen.

Kasustikk (forts.): *Cerebral CT viste ingen tegn til blødning eller infarktforandringer. Grunnet ankomst akuttmottak 30 minutter etter symptomdebut med iskemisk hjerneslag forelå indikasjon for trombolyse. Ved gjennomgang fant vi ingen sikre kontraindikasjoner.*

Metalyse versus Actilyse

Dosen Actilyse gitt ved hjerneslag er skjønnsmessig redusert med 20 % i forhold til den som gis ved akutt hjerteinfarkt. Dosen 0,9mg/kg fordeles på 10% bolus og resterende 90% som infusjon over 1 time. Metalyse, modifisert actilyse, er vurdert mer fibrinspesifikk og har lengre halveringstid. Medikamentet gis som en enkelt intravenøs injeksjon. Hos hjerteinfarktpasienter viste Metalyse (tenecteplase) raskere reperfusjon og færre blødninger.

I NOR-TEST (The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial), en trombolysestudie initiert fra Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, randomiseres pasienter til Actilyse eller Metalyse. Målet er å undersøke effekt og sikkerhet av de to trombolytiske medikamentene. Det primære endepunktet er funksjon 3 måneder etter hjerneslaget målt ved modifsert Rankin Skala (mRS). Indikasjon for trombolyse, er iskemisk hjerneslag der behandling kan gis innen 4,5 timer etter symptomdebut. Indikasjoner og kontraindikasjoner er som i klinisk praksis for øvrig. Det er ingen øvre aldersgrense i studien.

14 norske sykehus er i dag med i studien, av disse kun én indremedisinsk avdeling. Hittil er 167 pasienter inkludert. Sikkerhetsanalyser så langt har ikke vist forskjell mellom de to gruppene med hensyn til blødning og total dødelighet. Endelige resultater forventes å foreligge i 2016.

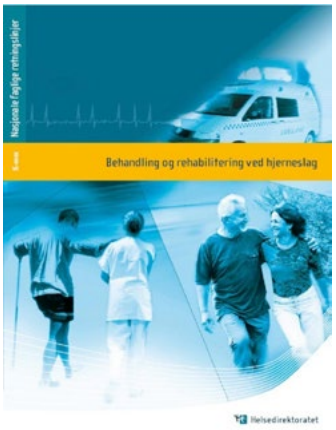
Forespørsel om inklusjon i en studie i akuttfasen av et hjerneslag.

Vi vet at minuttene teller og at sannsynligheten for et godt utkomme øker jo raskere trombolyse gis.
I hovedregel skal det alltid foreligge skriftlig informert samtykke ved inklusjon i studier. Dette er imidlertid ikke alltid hensiktsmessig eller praktisk gjennomførbart ved studier knyttet til akuttbehandling. Regional

Etisk Komité (REK), har derfor etter nøye vurdering besluttet at man skal behandle uten skriftlig samtykke i akuttfasen. Det skal gis muntlig informasjon om studien til pasient eller pårørende. Videre bruk av pasientdata krever skriftlig samtykke påfølgende dag.

Studien er blindet ved at man fører trombolyse i kurven og journal uavhengig av hvilket medikament som er gitt. Ved evaluering av endepunktene kommer ikke medikamenttype da frem.

Kasustikk (forts.): *Informasjon om studien ble gitt muntlig mens pasienten ennå lå på båren på CT lab. Det ble lagt vekt på at klinisk indikasjon for trombolyse forelå, og at studien kun omhandler hvilken studiemedisin som er mest effektiv som proppløsende medisin. Det ble gitt informasjon om at alle proppløsende medisiner gir økt risiko for blødning, men at vi i dag ikke vet hvilken som er mest effektiv og hvilken som gir mest risiko for blødning. Pasienten samtykket muntlig.*



Dette ble journalført. Randomisering ble foretatt. Pasienten var nevrologisk uendret, gjentatt NIHSS var 16. Det ble gitt trombolytisk medikasjon 48 minutter etter ankomst sykehus (door-to-needle tid). 2 timer etter infusjon var NIHSS 5 (parese arm og ben samt nedsatt sensibilitet).

CT caput kontroll etter 24 timer viste ingen infarkt eller blødning. Ved utreise hadde pasienten NIHSS 1 i det hun kun dro litt på venstre ben ved gange.

Konklusjon

Rask identifikasjon av pasienter med akutt hjerneslag og umiddelbar innleggelse i sykehus med slagenhet er viktig for å kunne tilby optimal akuttbehandling; inkludert trombolyse (8). Trombolytisk behandling er vist å være sikker og effektiv også hos eldre pasienter. Hvilket medikament som har best og sikrest blodproppløsende effekt, vil NOR-TEST kunne bidra med kunnskap om.

Takk til Guri Hagberg for gjennomlesning.

> Eldre og de med større nevrologiske utfall ser ut til å ha best nytte av trombolyse.

Referanser

1) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
2) Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von KR, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004 Mar 6;363(9411):768-74.
3) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008 Sep 25;359(13):1317-29.
4) Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del-Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014.
5) Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. BMJ 2010;341:c6046.
6) Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, Bluhmki E, Lyden P, Meretoja A, et al. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? Stroke 2013 Mar;44(3):727-33.
7) Arauz A, Berge E, Sandercock P. Third International Stroke Trial 3: an update. Curr Opin Neurol 2014 Feb;27(1):8-12.
8) Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for behandling og rehabilitering ved hjerneslag. Helsedirektoratet; 2010 Apr.

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

T **TABLETTER, filmdrasjerte** ***2,5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Rivaroksaban 2,5 mg, resp. 10 mg, 15 mg og 20 mg, laktose (som monohydrat) 33,92 mg, resp. 26,51 mg, 24,13 mg og 21,76 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: 2,5 mg: Gult jernoksid (E172), titandioksid (E171). 10 mg, 15 mg og 20 mg: Rødt jernoksid (E172), titandioksid (E171). **Indikasjoner:** ***2,5 mg:*** Administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene, eller sammen med ASA og klopidogrel eller tiklopidin, indisert til forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet. ***10 mg:*** Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. ***15 mg og 20 mg:*** Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. For LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile, se Forsiktighetsregler. **Dosering:** ***Forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom:*** 2,5 mg 2 ganger daglig. I tillegg bør det tas 1 daglig dose med 75–100 mg ASA, eller 1 daglig dose med 75–100 mg ASA i tillegg til enten 1 daglig klopidogreldose på 75 mg eller 1 standard daglig tiklopidindose. Behandling bør evalueres regelmessig, og risiko for iskemiske hendelser veies opp mot blødningsrisiko. Forlengelse av behandling > 12 måneder tilpasses individuelt, da erfaring < 24 måneder er begrenset. Behandlingsoppstart så snart som mulig etter stabilisering av hendelsen med akutt koronarsyndrom (inkl. revaskulariseringsprosedyrer), men tidligst 24 timer etter ankomst på sykehus og på tidspunktet parenteral antikoaguleringsterapi normalt seponeres. Ved glemt dose tas den vanlige dosen som anbefalt ved neste fastsatte tidspunkt. Dobbel dose skal ikke tas som erstatning for glemt dose. ***Forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:*** 10 mg 1 gang daglig. Initialdose gis 6–10 timer etter kirurgisk inngrep, forutsatt etablert hemostase. Behandlingsvarighet: Bestemmes av VTE-risiko avhengig av type ortopedisk inngrep. Større hofteleddskirurgi: 5 uker. Større kneleddskirurgi: 2 uker. Ved glemt dose skal den tas umiddelbart, og neste dag fortsetter man med 1 daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas som erstatning for glemt dose. ***Forebygging av slag og systemisk emboli:*** 20 mg 1 gang daglig. Behandling bør pågå over lengre tid forutsatt at fordeler ved forebygging av slag og systemisk emboli er større enn blødningsrisiko. Ved glemt dose skal den tas umiddelbart, og neste dag fortsetter man med 1 daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for glemt dose. ***Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall:*** Ved behandlingsoppstart ved akutt DVT eller LE: 15 mg 2 ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg 1 gang daglig ved fortsatt behandling/forebygging av tilbakefall. Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av nytte vs. blødningsrisiko. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risiko-faktorer (f.eks. nylig utført kirurgi, traume, immobilisering), og lengre behandlingsvarighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE. Ved glemt dose i fasen med 15 mg 2 ganger daglig (dag 1–21), bør dosen tas umiddelbart for å sikre inntaket på 30 mg pr. dag. 2 tabletter med 15 mg kan da tas samtidig. Neste dag bør det fortsettes som anbefalt med 15 mg 2 ganger daglig. Ved glemt dose (dag ≥ 22) skal dosen tas umiddelbart, og neste dag fortsetter man med 1 daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for glemt dose. ***Overgang fra/til andre antikoagulanter:*** *Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto:* Ved forebyggende behandling av slag og systemisk emboli bør VKA-behandling avbrytes og rivaroksaban initieres når INR ≤ 3,0. Ved behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall bør VKA-behandling avbrytes og rivaroksaban initieres når INR ≤ 2,5. Det er en falsk økning i INR-verdi etter rivaroksabaninntak. INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto. *Overgang fra Xarelto til VKA:* Utilstrekkelig antikoagulering kan oppstå. Vedvarende tilstrekkelig antikoagulering bør sikres ved enhver overføring til alternativ antikoagulant. Xarelto kan bidra til økt INR. Ved overgang fra Xarelto til VKA, bør VKA gis samtidig inntil INR ≥ 2,0. De første 2 dagene i overgangsperioden bør standard initiell VKA-dosering benyttes, deretter dosering iht. INR-testing. Ved bruk av både Xarelto og VKA bør INR ikke testes før det er gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med Xarelto. Så snart Xarelto er seponert, kan pålitelig INR-testing tidligst utføres 24 timer etter siste dose. *Overgang fra parenterale antikoagulanter til Xarelto:* Pasienter som samtidig får parenteral antikoagulant, bør få Xarelto 0–2 timer før neste planlagte administrering av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin). *Overgang fra Xarelto til parenterale antikoagulanter:* 1. dose med parenteral antikoagulant gis når neste dose med Xarelto skulle vært gitt. ***Konvertering:*** *Tabletter 15 mg og 20 mg:* Xarelto kan inititeres eller fortsettes ved behov for konvertering. Ved transøsofageal ekkokardiografiveiledet konvertering hos pasienter som tidligere ikke er behandlet med antikoagulanter, skal Xareltobehandling igangsettes > 4 timer før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulering. Før konvertering innhentes en bekreftelse på at Xarelto er tatt iht. forskrivning. Beslutning om initiering og varighet av behandling skal ta hensyn til gjeldende retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling for pasienter som gjennomgår konvertering. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt nyrefunksjon:* Moderat eller alvorlig (kreatininclearance på hhv. 30–49 ml/minutt eller 15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon:

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

Ingen dosejustering ved lett (kreatininclearance 50–80 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering ved moderat nedsatt nyrefunksjon ved forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom eller forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. *Barn og ungdom < 18 år:* Anbefales ikke da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. ***Administrering:*** Svelges hele. Kan ev. knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk. Knust tablett kan også gis via magesonde med litt vann, etter forsikring om at magesonde er riktig plassert. Magesonde bør etterpå skylles med vann. *Tabletter 2,5 mg:* Tas med eller uten mat. *Tabletter 10 mg:* Tas med eller uten mat. *Tabletter 15 mg:* Skal tas sammen med mat. Mat bør inntas eller enteral føde tilføres umiddelbart etter administrering av knust tablett. *Tabletter 20 mg:* Skal tas sammen med mat. Mat bør inntas eller enteral føde tilføres umiddelbart etter administrering av knust tablett. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Aktiv klinisk signifikant blødning. Lesjoner/tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy blødningsrisiko, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøs misdannelse eller vaskulær aneurisme eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter. Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuks etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apixaban etc.), unntatt ved bytte av behandling til eller fra rivaroksaban eller når ufraksjonert heparin administreres for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkl. cirrhosepasienter med «Child-Pugh» B og C. Graviditet og amming. *2,5 mg:* Samtidig behandling av akutt koronarsyndrom med antiblodplatebehandling ved tidligere slag eller TIA. **Forsiktighetsregler:** Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Må brukes med forsiktighet ved kreatininclearance 15–29 ml/minutt. Bruk ved kreatininclearance < 15 ml/minutt anbefales ikke. Blødningsrisiko kan øke med økende alder. Anbefales ikke ved økt blødningsrisiko som kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser, ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon, annen gastrointestinal sykdom utenom aktiv ulcerasjon som potensielt kan føre til blødningskomplikasjoner (f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, øsofagitt, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom), vaskulær retinopati og bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene. Ved disse tilstandene skal rivaroksaban brukes med forsiktighet ved forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan hemoglobin-/hematokrittester være nyttig for å oppdage skjulte blødninger, der dette er hensiktsmessig. Brukes med forsiktighet ved samtidig behandling som påvirker hemostasen, f.eks. NSAIDs, acetylsalisylsyre eller blodplateaggregasjonshemmere (se også Kontraindikasjoner). Passende profylaktisk behandling kan vurderes ved risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom. Rutinemessig overvåking av eksponering kreves ikke, men rivaroksabannivå målt vha. kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester kan være nyttig ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi. Risiko for utvikling av epiduralt eller spinalt hematom, som kan gi langvarig eller permanent lammelse, når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes. Risikoen kan øke ved postoperativ bruk av inneligende epiduralkatetre, samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen eller ved traumatisk eller ved gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienten må overvåkes hyppig mht. tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i ben, tarm- eller blæredysfunksjon). Rask diagnostisering og behandling er nødvendig ved nevrologisk utfall. Før nevroaksial intervensjon må lege vurdere nytte/risiko hos antikoagulerte pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Det bør gå > 18 timer etter siste dose før epiduralkateter fjernes. Etter fjerning bør det gå > 6 timer før neste dose. Ved traumatisk punksjon må rivaroksabanadministrering utsettes i 24 timer. Ved behov for invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep som ikke er elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi bør behandling avbrytes minst 24 timer (12 timer ved forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom) før inngrepet, dersom dette er mulig, basert på en klinisk vurdering. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet. Behandling bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom klinisk situasjon tillater dette, og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandlende lege. Bør ikke brukes ved sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Ved bivirkninger som synkope og svimmelhet bør pasienten ikke kjøre bil eller bruke maskiner. *Spesielt for forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:* Ved økt blødningsrisiko må pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart, f.eks. ved regelmessig klinisk undersøkelse, nøye observasjon av operasjonssår med ev. drenasje, og regelmessig hemoglobinmåling. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå/blodtrykk må undersøkes for å lokalisere blødning. Effekt og sikkerhet ved bruk til pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi er ikke undersøkt. *Felles for forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom, forebygging av slag og systemisk emboli, behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE:* Klinisk overvåking i tråd med praksis for antikoagulasjon er anbefalt gjennom hele behandlingsperioden. Pasienten skal observeres nøye for tegn på blødning. Brukes med forsiktighet ved økt blødningsrisiko. Pasienten må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart. Administrering skal avbrytes ved alvorlig blødning. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå eller blodtrykk må undersøkes for å lokalisere blødning. *Spesielt for forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom:* Effekt og sikkerhet er undersøkt i kombinasjon med ASA og klopidogrel/tiklopidin. Kombinasjon med andre antiblodplatemidler, f.eks. prasugrel eller tikagrelor er ikke undersøkt og anbefales ikke. Blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger) og anemi er sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammen med 1 eller 2 antiblodplatemidler. Bruk sammen med 2 antiblodplatemidler ved kjent økt risiko for blødning, bør vurderes mot nytte av forebygging av aterotrombotiske hendelser. Pasienter som får samtidig behandling med ASA, eller ASA samt klopidogrel/tiklopidin skal kun få NSAIDs dersom nytte er større enn blødningsrisiko. Brukes med forsiktighet til eldre > 75 år eller med lav kroppsvekt (< 60 kg), ved samtidig bruk med ASA alene eller sammen med ASA samt klopidogrel/tiklopidin. Kontraindisert til behandling ved tidligere slag eller TIA. Kun få pasienter med tidligere slag eller TIA er undersøkt, men begrenset tilgjengelig effektdata indikerer at disse ikke har nytte av behandling. Ved elektiv kirurgi, der antiblodplateeffekt ikke er ønsket, skal blodplateaggregasjonshemmere seponeres som anvist i SPC. *Spesielt for forebygging av slag og systemisk emboli, behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE:* Blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal- og urogenitalblødninger) og anemi er sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammenlignet med VKA-behandling. Sikkerhet og effekt av rivaroksaban er ikke undersøkt ved kunstige hjerteklaffer, og anbefales derfor ikke til disse pasientene. Anbefales ikke som alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. **Interaksjoner:** Rivaroksaban hverken hemmer eller induserer viktige CYP-isoformer, som CYP 3A4. Sterke CYP 3A4- og P-gp-hemmere, f.eks. azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol, eller hiv-proteasehem-mere (f.eks. ritonavir), kan øke AUC, C_{max} og farmakodynamiske effekter av rivaroksaban, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Samtidig behandling anbefales ikke. Sterke hemmere av bare én av eliminasjonsveiene, enten CYP 3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin, erytromycin og flukonazol gir økt AUC og C_{max}, men økningene anses ikke som klinisk relevant. Legemidler som øker rivaroksabanplasmakonsentrasjon (f.eks. erytromycin, flukonazol, klaritromycin) skal brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon. Samtidig administrering med dronedaron bør unngås pga. begrensede data. Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose), er det observert additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten, uten tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirker ikke rivaroksabans farmakokinetikk. Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling med andre antikoagulanter, pga. økt blødningsrisiko (se også Kontraindikasjoner). Ved overgang fra warfarin (INR 2,0–3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0–3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt, mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive. Ved behov for å teste farmakodynamiske effekter av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På 4. dag etter siste warfarindose, viste alle testene (inkl. PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten av rivaroksaban. Ved behov for å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved $C_{«trough»}$ for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet. Ingen farmakokinetisk interaksjon er sett mellom warfarin og rivaroksaban. Samtidig bruk av rivaroksaban og sterke CYP 3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt), kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban og samtidig bruk bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på trombose. Koagulasjonsparametre (f.eks. PT, aPTT, HepTest) påvirkes som forventet iht. rivaroksabans virkningsmekanisme. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Kontraindisert. Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Reproduksjonstoksiske effekter vist hos dyr. Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling. *Amming:* Kontraindisert. Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Det må vurderes hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avstå fra behandling. **Bivirkninger:** Blødninger er hyppigst rapportert. Av disse er epistaksis og blødning i gastrointestinaltraktus hyppigst sett. Uønskede hendelser er sett hos totalt ca. 67 % av pasientene som ble eksponert for minst 1 rivaroksabandose. Ca. 22 % fikk bivirkninger vurdert til å være forbundet med behandling. Kan forbindes med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra vev/organer, noe som kan føre til posthemoragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkl. dødelig utgang) varierer ut fra lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien. Blødningsrisiko kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. ved ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen. Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. Symptomer på hjerteiskemi som brystsmerter eller angina pectoris kan oppstå som en konsekvens av anemi. Komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, kan oppstå. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient. *Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10):* Blod/lymfe: Anemi (inkl. respektive laboratorieparametre). Gastrointestinale: Gingivalblødning, blødning i gastrointestinaltractus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale/abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon[1], diaré, oppkast[1]. Hjerte/kar: Hypotensjon, hematom. Hud: Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan/subkutan blødning. Luftveier: Epistaksis, hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i ekstremiteter[1]. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine. Nyre/urinveier: Blødninger i urogenitaltractus (inkl. hematuri og menorragi[2]), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet s-kreatinin, forhøyet s-urea)[1]. Undersøkelser: Forhøyede transaminaser. Øye: Øyeblødninger (inkl. konjunktivalblødning). Øvrige: Feber[1], perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni), blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon[1]. *Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100):* Blod/lymfe: Trombocytose (inkl. økt blodplatetall)[1]. Gastrointestinale: Munntørrhet. Hjerte/kar: Takykardi. Hud: Urticaria. Immunsystemet: Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt. Lever/galle: Unormal leverfunksjon. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nevrologiske: Cerebral og intrakraniell blødning, synkope. Undersøkelser: Forhøyet bilirubin, forhøyet ALP i blodet[1], forhøyet LDH[1], forhøyet lipase[1], forhøyet amylase[1], forhøyet GGT[1]. Øvrige: Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse). *Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000):* Lever/galle: Gulsott. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Undersøkelser: Forhøyet konjugert bilirubin (med eller uten samtidig forhøyet ALAT). Øvrige: Lokalt ødem[1], vaskulær pseudoaneurisme (mindre vanlig ved forebygging av aterotrombotiske hendelser etter perkutan koronarintervensjon). Ukjent: Muskel-skjelettsystemet: Kompartmentsyndrom sekundært til blødning. Nyre/urinveier: Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon. ***Etter markedsføring:*** Angioødem, allergisk ødem. 1. Observert ved forebygging av VTE hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. 2. Svært vanlig ved behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall hos kvinner < 55 år. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Sjeldne tilfeller av overdoser > 600 mg uten blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger er rapportert. Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksponering ved supraterapeutiske doser på ≥ 50 mg. *Behandling:* Medisinsk kull kan vurderes. Ved blødning kan doseutsettelse eller seponering vurderes. Behandling tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødning. Egnet symptomatisk behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater. Dersom blødningen ikke kan kontrolleres med nevnte tiltak bør administrering av en spesifikk reverserende prokoagulant vurderes, f.eks. protrombinkomplekskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkomplekskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Anbefalingen baseres på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres, avhengig av forbedringer i blødningsstatus. Avhengig av tilgjengelighet bør konsultasjon med koaguleringsekspert vurderes ved større blødninger. Rivaroksaban er antagelig ikke dialyserbart pga. høy grad av plasmaproteinbinding. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A F01 side d. **Pakninger og priser:** ***2,5 mg:*** 56 stk. (kalenderpakn.) kr. 772,40. 168 stk. (kalenderpakn.) kr. 2 235,70. 100 × 1 stk. (endose) kr. 1 346,90. ***10 mg:*** 10 stk. (blister) kr. 272,50. 30 stk. (blister) kr. 737,90. 100 × 1 stk. (endose) kr. 2 327,50. ***15 mg:*** 28 stk. (blister) kr. 691,50. 42 stk. (blister) kr. 1 001,50. 98 stk. (blister) kr. 2 281,80. 100 × 1 stk. (endose) kr. 2 327,50. ***20 mg:*** 28 stk. (blister) kr. 691,50. 98 stk. (blister) kr. 2 281,80. 100 × 1 stk. (endose) kr. 2 327,50. **Refusjonsbestemmelser:** *Refusjonsberettiget bruk:* Forebyggelse av venøs tromboembolisme hos voksne pasienter som får innsatt hofteledds- eller kneleddsprotese. Refusjonskoder: ICPC –20, ICD –20. Vilkår: 136. Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder. *Refusjonsberettiget bruk:* Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder f.o.m 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall. Refusjonskoder: ICPC K78, ICD I48. Vilkår: Ingen spesielle. *Refusjonsberettiget bruk:* Behandling av dyp venetrombose (DVT) og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (LE) etter akutt DVT hos voksne. Refusjonskoder: ICPC K94, ICD I80, I82. Vilkår: Ingen spesielle. *Refusjonsberettiget bruk:* Behandling av lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakevendende dyp venetrombose (DVT) og LE hos voksne pasienter. ICPC K93, ICD I26. Vilkår: Ingen spesielle. *Refusjonsberettiget bruk:* Forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet, Xarelto administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene, eller sammen med ASA og klopidogrel eller tiklopidin. ICPC K75, A89, ICD I21, I22, Z95.5. Vilkår: Ingen spesielle. **Sist endret:** 19.01.2015 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag). Basert på SPC Xarelto 12/2014.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking.

First in ORAL, Direct Factor Xa Inhibition

BAYER

Xarelto®
rivaroksaban

L.NO.01.2015.1095

NY OPPDATERT PREPARAT-OMTALE

Xarelto® én tablett daglig – eneste NOAK godkjent for oppstart av antikoagulasjon før

KONVERTERING

Xarelto 15/20 mg: Eneste NOAK studert i en randomisert prospektiv studie (X-VeRT) hos pasienter med atrieflimmer som skal til konvertering. Resultatet fra den eksplorative studien X-VeRT viser sammenlignbar effekt og sikkerhet for Xarelto vs. VKA.[1, a]

a. **Indikasjon:** Forebyggelse av slag og systemisk emboli hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemiske anfall.

Xarelto® ▼
rivaroksaban

Sikkerhetsinformasjon: Som med andre antitrombotiske midler må Xarelto brukes med forsiktighet hos de med økt blødningsrisiko. Vær oppmerksom på pasienter med nedsatt nyrefunksjon. *Vanlige bivirkninger (≥ 1/100 til < 1/10):* Blødninger: Gingival, hematom, ekkymose, epistaksis, hemoptyse, øyeblødning, kutan/subkutan blødning, postoperativ blødning fra sår, blødninger i gastrointestinaltraktus og urogenitaltractus. Øvrige: Anemi, gastrointestinale/abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon, diare, oppkast, hypotensjon, pruritus, utslett, smerter i ekstremiteter, svimmelhet, hodepine, nedsatt nyrefunksjon, forhøyede transaminaser, feber, perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi, kontusjon, sårsekresjon. Xarelto er ikke anbefalt hos de med kunstige hjerteklaffer. **Se preparatomtalen før forskrivning av Xarelto, merk spesielt kontraindikasjoner, forsiktighetsregler og interaksjoner.**

Referanse: 1. Preparatomtale Xarelto 12/2014.

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

L.NO.01.2015.1095

Indremedisin og krav til fremtidens akuttilbud

Etter helse- og omsorgsministerens sykehustale, er det ønsket ny uttalelse fra Legeforeningen om nasjonal sykehusplan. Spesielt ønskes en vurdering av minstekrav for et sykehus sin akuttfunksjon. Norsk indremedisinsk forening vektlegger tilstrekkelig bemanning og at etablerte fag er representert.

Stephen Hewitt og Hanne Thürmer, Norsk indremedisinsk forening.

Stephen Hewitt

Hanne Thürmer

I Norge har vi en relativt desentralisert sykehusstruktur. Med en lavere befolkningstetthet enn i andre sammenlignbare europeiske land, må følgelig byer og sykehus bli mindre. Ulikhetene i geografi medfører lengre reisevei til og fra sykehus, og norske gjennomsnittssykehus skal ikke nødvendigvis være sammenlignbare i størrelse med europeiske.

Avstander er imidlertid blitt kortere enn tidligere med nye tunneler, motorveier og helikopter- og flytjenester for pasienter som skal til sykehus. Mer spesialiserte fagmiljøer og en rekke diagnostiske metoder (som EKG og Troponin ved hjerteinfarkt) og behandlingsmessige nyvinninger (som trombolyse og PCI ved hjerteinfarkt) preger fortsatt i stor grad sykehusenes indremedisinske akuttvirksomhet.

Kravene til best mulig diagnostikk og behandling har også økt, og pasientene forventer mer av dagens helsetjenester enn generasjonene før gjorde. Hva betyr dette for fremtidens sykehus og tjenestene de skal yte?

Nasjonale tall fra Kunnskapssenteret tyder på at kvalitet varierer (1), og Riksrevisjonens tidligere undersøkelse tydet på at relativt lite ressurser har gått til oppgradering av utstyr i forhold til behovet for faglige nyvinninger og moderne teknologi (2). Legeforeningen har tatt til orde for en nasjonal sykehusplan, der man definerer hva lokalsykehus skal være og hvor de skal ligge. Dette blant annet for å skape større forutsigbarhet om hvilke tjenester man kan forvente å bli møtt med som pasient, samt sikre kvalitet og tilgang på nødvendig bredde-kompetanse (3). På denne bakgrunn vedtok Legeforeningens Landsstyremøte 2011 etter forslag fra Overlegeforeningen følgende resolusjon (4):

- Nasjonal sykehusplan må beskrive hvor mange sykehus vi skal ha, hvor de skal ligge og definere minimumskrav
- Lokalsykehus må inneholde akuttberedskap innen indremedisin, generell kirurgi og anestesi, med tilgang til støttetjenester i radiologi og laboratoriefag
- Nasjonal sykehusplan må være godt faglig og økonomisk forankret og vedtas i Stortinget

Legeforeningen har kommet med innspill til nasjonal sykehusplan iht dette (5). Helse- og omsorgsminster Bent Høie har etter sin nylige sykehustale ønsket en klargjøring av minstekrav til akuttfunksjon (6). Med dette følger en fornyet debatt om fremtidig sykehusstruktur, og ikke minst om sykehusenes akuttilbud.

Akuttfunksjon i fremtiden

Et sykehus sitt akuttilbud berører norske indremedisinere. Storparten (86%) av innleggelsene i våre avdelinger er øyeblikkelig hjelp (7). Rundt 2/3 av de akutte pasientene er indremedisinske (5).

Fremtidens akuttilbud i norske sykehus må fylle gjeldende kvalitetsbehov. Og sykehusene må ha tilfredsstillende personaldekning og forhold for utdanning og videreutdanning.

Hovedmodellen til Norsk indremedisinsk forening (NIF) er derfor at det ved akutte indremedisinske tilstander også skal være kirurgisk kompetanse tilgjengelig, som kan bistå i diagnostikk og behandling av generelle kirurgiske tilstander. Det er også krav om døgnkontinuerlig tilbud hva angår anestesilege, radiolog og laboratoriestøtte.

Indremedisin og akuttfunksjon

Faglig kvalitet i akuttilbudet er selvfølgelig sentralt. I 2008 publiserte Helsetilsynet sin rapport etter landsomfattende tilsyn i 2007 om forsvarlighet og kvalitet i akuttmottak i somatisk spesialisthelsetjeneste (8). En ganske fersk undersøkelse av Norske yngre indremedisinere i 2014 viser fortsatt behov for forbedringer i de mange norske indremedisinske akuttmottak. Vi tolker situasjonen slik at det største kvalitative forbedringspotensialet fortsatt ligger internt i det enkelte sykehus, og at dette gjelder mer enn i sykehusenes størrelse eller geografi. Derfor tror vi at å tilrettelegge for "åpne" kvalitetsundersøkelser og -tiltak har et større forbedringspotensiale enn det å flytte akuttfunksjoner fra ett sykehus til et annet.

Når det gjelder det store flertallet av indremedisinske akuttinnleggelser, kan de i dag håndteres på desentraliserte sykehus. Dette henger blant annet sammen med generelt utdannede indremedisinere som i dag betjener bredden av innleggelsene. På mindre og gjerne mer generelt orienterte indremedisinske avdelinger utgjør kardiologien en stor del av innleggelsene, og man kan med erfaring i stor grad opprettholde og betjene generelle kardiologiske problemstillinger. Som oftest er også kardiolog nært tilgjengelig disse stedene. De fleste andre innleggelsene skyldes også hyppige sykdommer som infeksjoner, KOLS, gastrointestinal blødning, hjerneinfarkt. De fleste pasientene er i utgangspunktet uselekterte, og den generelle kompetansen er, og vil fortsatt være, viktig i akuttmottakene også i tiden som kommer. Også desentraliserte mottak er gode læringsarenaer for å opparbeide generelle og akutte ferdigheter. Slik kompetanse er verdifull for mer sentrale og større sykehus.

Kvalitetskrav og bemanning

Økende kvalitetskrav påvirker bemanningen. Et tilstrekkelig antall fast ansatte er bærebjelken i enhver avdelingsdrift. Dette har betydning for vaktordninger, videreutdanning, kompetanse-/handlingsplaner, ferieavvikling og sykdom. Oppfølgingsarbeid etter sykehusinnleggelser skjer også best med kontinuitet. Fenomener der et flertall ansettes i kortvarige vikariater medfører ustabilitet både hva angår forutsigbarhet i bemanningen og i kompetansenivået. Å sikre at et flertall av indremedisinerne er i faste stillinger må være en standard på ethvert sykehus. Unntaksvis kan mulig langvarige vikaravtaler løse vanskelige situasjoner med rekrutteringsvansker.

Stabil bemanning og faglig breddekompetanse er viktig for avdelingenes miljø, faglige oppdatering og utdanningsfunksjon. Et minimum av antall indremedisinske spesialister bør kanskje være på noe i størrelsesorden 5-8. På flere av de mest utsatte sykehusene er kanskje det den største utfordringen. Videre bør nok indremedisinere på mindre avdelinger tilbys bedre utvekslings- og hospiteringsmuligheter og deltagelse på faglige kurs og annen oppdatering, hvilket gjerne inngår i avdelingsdriften på større avdelinger.

Med dagens forslag til fremtidig spesialitetsstruktur er det et spørsmål om alle avdelingene også bør ha en akuttberedskap med samtlige indremedisinske grenspesialiteter tilstede alle døgnets timer. Alle disse spesialitetene har sine alvorlige akuttilstander. Slikt vil i seg selv fort forsterke en sterkere sentralisering

Luftfoto av OUS-Ullevål.

av sykehusstrukturen enn ellers, hvis ikke de fremtidige hovedspesialistene samtidig betjener bredden. Spesialistutdanningen må slik ta ansvar for å utdanne et adekvat antall spesialister til å fylle det gjeldende behov. Den foreslåtte nye generelle indremedisinske spesialiteten kan tenkes å bygge opp under en selvstendig og funksjonsdyktig rolle, som kan betjene bredden av sykdomspanoramaet i en akuttfunksjon både på små og større sykehus. Forhåndsdefinerte spesialistfunksjoner må mulig være tilgjengelig parallelt.

Sykehusstruktur

Hvordan skal sykehusstrukturen se ut? Ofte nevnes nedslagsfelt i diskusjoner om riktig sykehusstørrelse. Men et fornuftig nedslagsfelt for sykehus kan og bør nok være forskjellig ulike steder. Tid og avstand til sykehus har fortsatt betydning. Det er derfor urimelig at sykehus i nord og i de største storbyene har samme nedslagsfelt. Standarden må også være en rimelig avgrenset tid til ankomst sykehus.

Når særlig kirurgien tar til orde for større nedslagsfelt for akuttinnleggelser, har det sammenheng med spesialisering i faget og behov for visse pasientvolumer for operativ erfaring i enkelte av fagområdene.

Denne tematikken berører ikke indremedisinske fag på samme måte. Medisinske pasienter er i mye større grad eldre, mer multimorbide og komplekse i sine problemstillinger. Oversiktlige og tilstrekkelig rustede indremedisinsk avdelinger med breddekompetanse, med et minstekrav av assortert spesialisttilbud, kan betjene de fleste av våre pasienter på de fleste sykehus i dag. Ordninger med trombolyse og PCI er gode eksempler på hvordan også mindre sykehus kan fungere desentralisert og i samarbeid med store sykehus om mer krevende tilfeller. At sykehuset utstyres med nødvendig utstyr og hjelpepersonell, ser vi som en selvfølge.

Hva så med et scenario der akuttkirurgien ved mindre sykehus ønskes nedlagt til fordel for større mottak? Skal norske indremedisinere følge med på en kirurgisk flytting? Og kan man da fortsatt ha et medisinsk akuttmottak? Norsk indremedisinsk forening synes noe delt på dette. Vi ser på den ene siden med uro på at medisinske avdelinger kan bli stående uten nær tilknytning til det kirurgiske miljøet, samtidig som vi ser at de aller fleste indremedisinske tilstandene kan betjenes på de sykehus vi har. En meget mulig konsekvens om bare kirurgien flyttes, er at også enkelte indremedisinske stillinger og sengeplasser flyttes parallelt. En slik faglig svekkelse gjør selvfølgelig sykehusene enda mer sårbare. Geografi og store avstander til nærmeste sykehus kan være et argument for å opprettholde et indremedisinsk akuttilbud. Samtidig kan korte avstander også forsvare dette, da kirurgien jo er så nær. Kvalitet og sikkerhet blir imidlertid viktigere. Vi heller til at samarbeid om en generell kirurgisk beredskap er det vesentlige i en slik diskusjon. En konsekvens der indremedisinere etter diagnostikk står alene med akuttkirurgiske pasienter er uheldig. Da er det ofte stabilisering, god logistikk og tid som gjelder. Enkelthendelser blir da fort viktigere stoff enn det som skjer ellers i avdelingen.

Oppsummering

- Hovedmodellen må være indremedisin, generell kirurgi og anestesi, med tilgang til støttetjenester i radiologi og laboratoriefag hele døgnet
- Unntaksvise avvik fra slik modell ved at kirurg ikke er tilstede hele døgnet, må vurderes særskilt der dette vil være forsvarlig. Det vil likevel fortsatt være døgnbehov for anestesi, laboratoriefunksjon og røntgen for et forsvarlig indremedisinsk tilbud
- Et minimum av ansatte overleger med faste/lange arbeidsavtaler og tilstrekkelig faglig breddekompetanse
- I tillegg til generell indremedisinsk kompetanse bør defineres et minimum av annen mer spesialisert kompetanse
- Tydelige ansvarslinjer ved evt funksjonsdelinger

Ringerike sykehus - Vestre Viken. Foto: Bjoertvedt, Wikipedia.

Referanser:

1. Trombolysebehandling av blodpropp i hjernen. https://helsenorge.no/Kvalitetsindikatorer/behandling-av-sykdom-og-overlevelse/trombolysebehandling-ved-blodpropp-i-hjernen
2. Riksrevisjonens undersøkelse av medisinsk-teknisk utstyr i sykehus: Dokument nr. 3:6 (2005-2006)
3. K E Braaten, M Kvavik. Vil innføre nasjonal sykehusplan. Tidsskr Nor Lægeforen, 2010; 130: 1388
4. Vedtatte resolusjoner på Legeforeningens landsstyremøte 2011. http://legeforeningen.no/PageFiles/20905/Resolusjoner%20-%20Legeforeningens%20landsstyremøte%202011.pdf
5. Sykehus for fremtiden. Innspill til nasjonal sykehusplan. http://legeforeningen.no/PageFiles/184482/Statusrapport%20-%20Sykehus%20for%20fremtiden.pdf
6. Sykehustalen 2015. www.regjeringen.no/nb/aktuelt/sykehustalen-2015/id2357828/
7. Helhetlig pasientforløp. 5.6. Innleggelser i spesialisthelsetjenesten. https://www.nhn.no/tema/helhetlig-pasientforlop/Sider/5/5-6-Innleggelser-i-spesialisthelsetjenesten.aspx
8. "MENS VI VENTER ..." - Forsvarlig pasientbehandling i akuttmottakene? https://www.helsetilsynet.no/upload/Publikasjoner/rapporter2008/helsetilsynetrapport2_2008.pdf

Nøytropen feber og iv antibiotika

Per H. Bjark, spes.infeksjonssykdommer

I artikkelen "Nøytropen feber fra et hematologisk perspektiv" (1) skriver Peter Meyer at aminoglykosidet bør gis før penicillin "da aminoglykosid og β-laktam antibiotika inaktiverer hverandre". Det gis en litteraturreferanse på dette (2). Vi gir intravenøse korttidsinfusjoner med antibiotika og jeg tviler på at noen blander aminoglykosid og penicillin i samme minibag. Artikkelen omtaler målinger over mange timer in vitro i en serumbasert oppløsning med begge antibiotikatyper tilstede. Dette er en ren in vitro-studie uten særlig klinisk relevans. Anførselen om at det skulle være viktig å infundere aminoglykosidet først og deretter penicillinet må derfor få en annen begrunnelse om det klinisk skulle ansees å være av betydning. Jeg har ikke funnet noen litteraturreferanse på akkurat det. I andre sammenhenger gjør man seg betraktninger om å gi en proteinsyntesehemmer tidlig for å hemme toksinproduksjon. En klinisk tilstand man da kan tenke på er de alvorlige infeksjoner med beta-hemolytiske streptokokker og klindamycin før penicillin, men igjen finner jeg ikke overbevisende litteraturdokumentasjon for sterke anbefalinger.

Per H. Bjark

Referanser
1) Meyer P: Nøytropen feber fra et hematologisk perspektiv. Indremedisineren. 2014;3: 34-36.
2) Riff LJ, Thomason JL. Comparative aminoglycoside inactivation by β-lactam antibiotics. Effects of a cephalosporin and six penicillins on five aminoglycosides. J Antib (Tokyo). 1982; 35(7): 850-857.

Peter Meyer svarer:

Peter Meyer, Stavanger universitetssykehus

Jeg siterte fra Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus 2013, hvor det står: «Aminoglykosidet bør gis før penicillinet, da aminoglykosid og β-laktam antibiotika inaktiverer hverandre. Da det er 40 ganger flere β-laktam molekyler i blodet enn aminoglykosidmolekyler, får dette konsekvenser bare for aminoglykosidet, der serumkonsentrasjonen kan reduseres 10-20% (27). Gilbert DN et al. (27) angir The aminoglykosides can be inactivated by many of the beta laktam antibiotics in vitro and to a lesser extent in vivo. ...the required molar ratios of the to antibiotics exist only for a brief period in patients with normal renal function….

Jeg er enig i at anbefalingen baseres på in vitro data og at det ikke foreligger kliniske studier som har undersøkt dette mtp effektiviteten av behandlingen. Anbefalingen å gi aminoglykosid før beta laktam antibiotika kan av den grunn ikke anses som irrelevant.

Peter Meyer

Referanse
27): Gilbert DN, Leggett JE. Aminoglycosides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, [7th edition]. Philadelphia: Churchill and Livingstone, 2010:359-84.

Kommentar fra Dag Torfoss, kapittelforfatter i Nasjonal faglig retningslinje

Dag Torfoss, Oslo universitetssykehus

Da penicillininaktiveringen av aminoglykosidet tar et par timer, spiller dette argumentet sannsynligvis liten klinisk rolle.

Ved min rundspørring til hematologiske og onkologiske avdelinger vedrørende rekkefølgen PCN og AG skal gis etter, viste det seg at ingen avdelinger hadde noen etablert politikk for dette. I praksis var det overlatt til sykepleierne. På de fleste avdelinger ble likevel aminoglykosidet gitt først ut fra argumentet at det var viktigst å trå til mot de Gram-negative stavene først.

Motargumentet skulle være at penicillinets inaktivering av celleveggsyntesen ville lette aminoglykosidets inntrengen i bakteriecellen.

Konklusjonen blir vel uansett at det spiller liten klinisk rolle om man gir penicillinet eller aminoglykosidet først.

Derimot er det svært viktig at man gir høye nok doser aminoglykosid (> 6 mg/kg) og at dette gis forholdsvis raskt (1/2 time), samt at døgndosen penicillin deles opp i flest mulig administreringer (minst 4).

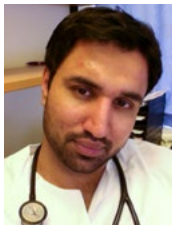
Dag Torfoss

Balsam, snø og elefanter i Riga

Vi fikk i høsten 2014 en e-post fra Norsk indremedisinsk forening, om muligheten for å delta på vinterskole i indremedisin i Riga fra 26.01-30.01.15. Denne skolen har unge leger i indremedisinsk spesialisering som målgruppe, og arrangeres årlig i regi av ESIM (European School of Internal Medicine). I Norge plukkes deltakerne ut etter søknad til Norsk Indremedisinsk forening, som forøvrig også betaler reise og opphold for turen.

Av Martine Marcussen og Mohpal Singh Kahlon (leger i spesialisering i indremedisin)

Martine Marcussen



Mohpal Singh Kahlon

Vi var to som fikk reise fra Norge; Martine Marcussen fra Sykehuset Sørlandet (Arendal) og Mohpal Singh Kahlon fra Sykehuset Telemark (Notodden). Begge hadde sparsom kjennskap til ESIM, og visste lite om hva vi kunne forvente oss. Ingen av oss hadde heller vært i Riga.

Vi ankom Latvia sent en søndag kveld. Etter en kort biltur, fikk vi en varm velkomst på hotell Elefant like utenfor sentrum av Riga. Vi var 44 leger i spesialisering fra 20 forskjellige land. Landene som var representert var; Tyskland, Finland, Litauen, Romania, Marokko, Tsjekkia, Israel, Moldova, Sveits, Nederland, Norge, Italia, Storbritannia, Estland, Portugal, Spania, Belgia, Russland, Frankrike og ikke minst Latvia. Foredragsholderne var professorer og spesialister fra noen av de respektive landene.

Mandag morgen braket det løs med tettpakket faglig og sosialt program. Dagene var delt inn i forelesninger, «workshops» og kasuistikker, med tid til sosiale aktiviteter innimellom og på kveldene. Vår egen Knut Lundin (gastroenterolog ved OUS, Rikshospitalet) snakket om cøliaki, IBD og viste oss diagnostiske muligheter med endoskopi.

Noe av det mest interessante var de mange kasuistikkene. Vi fikk høre om pasienter som hadde alt fra kobolt-forgiftning til feokromocytom, og fra kalsifylaksi til «PPP-syndromet» (pankreatitt, polyartritt og pannikulitt syndromet). Vi diskuterte b.l.a. tilnærmingen av pasienter ved livets slutt. Hva er en verdig avslutning på livet? Når bør man intubere, og når bør man avstå fra respirator? I Israel fikk vi vite at det er forbudt å avslutte livsforlengende behandling! Vi lærte om sykehuslogistikk i Spania, at de har et større fokus på dagposter og observasjonsposter enn hva vi har, og at enkelte kolleger i Øst-Europa tjener like mye pr måned, som vi gjør pr. uke! Vi ble også kjent med at de i Nederland har en applikasjon til mobiltelefoner som varsler hvis det er noen som får hjertestans i nærheten. Dette for at man skal få muligheten til å navigere seg fram til personen, og starte livreddende behandling før ambulansen ankommer.

Det sosiale programmet innbefattet alt fra karaoke og skøyting, til middag på slott og muligheten til å prøve den lokale drikken - Riga Balsam. Det hele ble avsluttet med tårevåt avskjed, utveksling av telefonnumre og lovnader om å holde kontakt. Vi håper vi har fått venner for livet!

Vi vil med dette takke Leva Ruza og ESIM som stod bak organiseringen av skolen, og til Norsk Indremedisinsk forening som ga oss muligheten til å delta. Vi vil også benytte anledningen til å oppfordre på det sterkeste, å sende søknad for deltagelse på denne skolen. Mer informasjon kan fås på EFIM.org.

Skøyting var et populært aktivitetstilbud.

Deltagerne på årets vinter-ESIM 2015.

Nasjonalforeningens Hjertepris til Terje Pedersen

H. M. Kong Harald delte 3. februar ut Nasjonalforeningen for folkehelsens Hjertepris 2015 til professor dr.med. Terje Pedersen. Utmerkelsen får han for sitt fremragende mangeårige bidrag til forebygging og behandling av hjerte- og karsykdommer, og følgene av slik sykdom.

Av Jan Erik Norderhaug

Terje Pedersen (1945) har i en rekke år kombinert forskning og klinisk arbeid relatert til forebygging av hjerte- og karsykdommer og følgene av slik sykdom. -Prisen er en stor anerkjennelse av den pasientnære, kliniske forskningen, sa prisvinneren i sitt foredrag etter utdelingen. Pedersen ble cand. med. ved Universitetet i Heidelberg i 1972 og ved Universitetet i Oslo samme år. Siden 1998 har han vært professor ved Universitetet i Oslo, og har ledet Senter for forebyggende medisin og Seksjon for forskning og utvikling ved Avdeling for endokrinologi, sykelig overvekt og forebyggende medisin ved Oslo universitetssykehus.

Livsforlengende

Hans første viktige forskningsbidrag var å evaluere den forebyggende effekten av betablokkerende behandling etter hjerteinfarkt i en norsk multisenterstudie med 1 884 pasienter. Studien viste at betablokade i stor grad forhindrer plutselig død og nye infarkter.

Arbeidet ble etterfulgt av initiativtaking, design og vitenskapelig koordinering av studien Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Studien endret synet på kolesterolsenkende behandling, fordi den viste at bruk av statiner forlenger livet til hjertepasienter.

I dag anses statiner og betablokkere på verdensbasis som to grunnleggende behandlinger for pasienter som har gjennomgått hjerteinfarkt. Medikamentene brukes også i primærforebyggende behandling av høyrisikopersoner.

I de senere årene har Pedersen bygd videre på erfaringene med store kliniske multisenterstudier for å kartlegge nytte og begrensinger av kolesterolsenkende behandling. Pedersen er også involvert i en rekke større internasjonale studier av nye behandlingsmåter for å bedre prognosene for hjertepasienter.

Pedersen har tidligere blitt tildelt Ole Storsteins pris, European Society of Cardiology, Named Lecture Silver medal, HC Burger Award, International Society of Atherosclerosis Outstanding Achievement Award og Antischkow Prize of the European Atherosclerosis Society.

Nasjonalforeningen for folkehelsen er en frivillig, humanitær organisasjon med helselag og demensforeninger over hele landet. Vårt mål er å bekjempe hjerte- og karsykdommer og demens. Det gjør vi med forskning, informasjon, forebyggende tiltak og helsepolitisk arbeid. Nasjonalforeningen for folkehelsen er interesseorganisasjon for personer med demens og deres pårørende. Vår innsats finansieres med innsamlede midler og gaver.

Jan Erik Norderhaug

Teksten er et sammendrag av Jan Erik Nordhaugs presentasjon av prisvinneren. (Fra: www.nasjonalforeningen.no)

Foto: Paal Audestad, Nasjonalforeningen.

KLEXANE®
enoxaparin

C Klexane «sanofi-aventis»

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

T **INJEKSJONSVÆSKE *100 mg/ml***: 1 ml inneh.: Enoksaparin 100 mg/10 000 IE anti-Xa, sterilt vann til 1 ml.
T **INJEKSJONSVÆSKE *100 mg/ml med konserveringsmiddel:*** *1 ml inneh.:* Enoksaparin 100 mg/10 000 IE anti-Xa, benzylalkohol 15 mg, sterilt vann til 1 ml.
T **INJEKSJONSVÆSKE *150 mg/ml:*** *1 ml inneh.:* Enoksaparin 150 mg/15 000 IE anti-Xa, sterilt vann til 1 ml.

Indikasjoner: Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi. Profylakse hos pasienter med kraftig økt risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga. akutte medisinske tilstander som f.eks. ved hjertesvikt, respira-sjonssvikt eller alvorlige infeksjoner. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk. 100 mg/ml: Akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevasjon (STEMI), inkl. pasienter som behandles medikamentelt eller med perkutan koronar intervensjon (PCI).

Dosering: ***Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi:*** Som tromboseprofylakse pre- og postoperativt gis enoksaparin s.c. som 1 daglig injeksjon à 20 mg. Første injeksjon bør settes ca. 2 timer før operasjonen. Til pasienter med større risiko for tromboembolier og spesielt ved ortopedisk kirurgiske inngrep gis enoksaparin s.c. som 1 daglig injeksjon à 40 mg. Ved slike inngrep settes første dose 12 timer før operasjonen. Behandlingens varighet er 7-10 dager eller til mobilisering. Ved hoftekirurgi kan anbefales langtidsprofylakse, dvs. en behandlingstid på ytterligere 3 uker med dosering 40 mg 1 gang daglig. De ferdigfylte sprøytene er egnet til hjemmebehandling hos utskrevne pasienter. ***Profylakse hos pasienter med akutte medisinske tilstander:*** 40 mg s.c. 1 gang daglig i minimum 6 dager og inntil pasienten er oppegående, maks. 14 dager. ***Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert:*** Enoksaparin kan administreres s.c. enten som 1 injeksjon med 1,5 mg/kg daglig eller som 2 injeksjoner med 1 mg/kg daglig. Hos pasienter med kompliserte tromboemboliske tilstander er det anbefalt å gi 2 injeksjoner med 1 mg/kg daglig. Behandling med oralt antikoagulasjonspreparat (vitamin K-antagonist) startes vanligvis samtidig med Klexane. Behandling med enoksaparin skal fortsette inntil terapeutisk antikoagulasjonseffekt er oppnådd (INR 2-3). Pasienter med stor risiko for blødning, lever- eller nyre-svikt kan kreve laboratoriemessig overvåkning av behandlingen, fortrinnsvis ved måling av anti-Xa plasmanivå. Behandling med Klexane bør fortsette til nivåene av protrombinkompleksets faktorer (FII, FVII, FIX, FX) har sunket til terapeutisk nivå, vanligvis minst 5 døgn. ***Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon:*** Ved kronisk intermitterende hemodialyse gis 0,5-1 mg/kg i den arterielle delen av dialyseenheten ved begynnelsen av behandlingen. Dette rekker normalt for 4 timers dialyse. Hvis det oppstår fibrindannelse kan en gi 0,5-1 mg/kg som fornyet injeksjon avhengig av tidspunkt for avslutning av dialysen. Til pasienter med stor risiko for blødning (pre- og postoperativ dialyse), eller med progressive blødningsforstyrrelser, kan en dosere med 0,5 mg/kg (dobbel vaskulær adgang), eller 0,75 mg/kg (enkel vaskulær adgang). ***Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk:*** S.c. injeksjon av 1 mg/kg hver 12. time administrert samtidig med 100-325 mg ASA gitt oralt. Behandlingsvarighet: Vanligvis 2-8 dager, minimum 2 dager. ***Akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevasjon (STEMI):*** 30 mg gis som i.v. bolusdose, med tillegg av s.c. dose 1 mg/kg, etterfulgt av s.c. dose 1 mg/kg hver 12. time (maks. 100 mg for de første 2 s.c. doser, deretter 1 mg/kg s.c. for de gjenværende doser). Flerdosehetteglass brukes for i.v. administrering, se Tilberedning. Ved samtidig administrering med trombolytika (fibrin eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparin gis 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytisk terapi er startet. Alle pasienter bør få acetylsalisylsyre (ASA) så snart STEMI er konstatert, og deretter oppfølgingsbehandling med ASA 75-325 mg 1 gang daglig, dersom ASA ikke er kontraindisert. Behandlingsvarighet: 8 dager eller inntil utskriving fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer først. *For pasienter som behandles med perkutan koronar intervensjon (PCI):* Hvis siste s.c. dose av enoksaparin ble gitt <8 timer før ballongen blåses opp, behøves ingen ytterligere dose. Hvis siste s.c. dose gis >8 timer før ballongen blåses opp bør 0,3 mg/kg enoksaparin gis i.v. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved CICR <30 ml/minutt reduseres dosen etter følgende tabeller:

Følgende dosejusteringer anbefales ved terapeutiske doser:	
Standarddosering	**Alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon**
1 mg/kg s.c. 2 ganger daglig	1 mg/kg s.c. 1 gang daglig
1,5 mg/kg s.c.1 gang daglig	1 mg/kg s.c. 1 gang daglig
Akutt STEMI hos pasienter <75 år:	
I.v. bolus 30 mg med tillegg av 1 mg/kg s.c., etterfulgt av 1 mg/kg s.c. 2 ganger daglig (maks. 100 mg for hver av de 2 første s.c. dosene)	I.v. bolus 30 mg med tillegg av 1 mg/kg s.c., etterfulgt av 1 mg/kg s.c. 1 gang daglig
Eldre ≥ 75 år (kun for akutt STEMI-indikasjonen)	
0,75 mg/kg s.c. 2 ganger daglig uten bolus som startdose (maks. 75 mg for hver av de 2 første s.c. dosene)	1 mg/kg s.c. 1 gang daglig uten bolus som startdose

Følgende dosejusteringer anbefales ved profylaktiske doser:	
Standarddosering	**Alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon**
40 mg s.c. 1 gang daglig	20 mg s.c. 1 gang daglig
20 mg s.c. 1 gang daglig	20 mg s.c. 1 gang daglig

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke følgende indikasjon: Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Det foreligger ikke anbefaling om dosejustering ved mild eller moderat grad av nedsatt nyrefunksjon, men nøye klinisk overvåkning tilrådes. Barn: Sikkerhet og effekt hos barn er ikke klarlagt. Eldre: Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre ved andre indikasjoner enn STEMI, med mindre nyrefunksjonen er svekket. Nøye klinisk overvåkning er imidlertid anbefalt, særlig for de som er ≥80 år. Vekt: Kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg) vil ved profylaktiske doser (ikke vektjusterte) ha økt risiko for blødning ved enoksaparinbehandling. Nøye klinisk overvåkning anbefales. ***Tilberedning***: *Ferdigfylt sprøyte:* Klar til bruk til s.c. injeksjon. Må ikke blandes med andre legemidler. *Flerdosehetteglass:* Til i.v. (bolus) injeksjon (kun for indikasjonen akutt STEMI). Brukes for i.v. administrering og administreres da via en i.v. tilgang. Enoksaparin kan administreres sammen med fysiologisk saltvann (0,9%) eller med 5% glukoseoppløsning. Skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding med andre legemidler skal den i.v. tilgangen som er valgt skylles med en tilstrekkelig mengde fysiologisk saltvann (0,9%) eller 5% glukoseoppløsning før og etter i.v. bolus administrering. Ved s.c. injeksjon må injeksjonsvolumet måles nøyaktig med en gradert sprøyte med en egnet nål for s.c. injeksjon. ***Administrering:*** Enoksaparin administreres vanligvis s.c. Pga. høy biotilgjengelighet, er det generelt ikke nødvendig å gi preparatet i.v. Må ikke gis i.m. *Ferdigfylt sprøyte:* S.c. injeksjon bør fortrinnsvis gjøres når når pasienten ligger eller er i en halvt sittende stilling. Administreres ved dyp s.c. injeksjon. Se for øvrig SPC/pakningsvedlegg for nærmere bruksanvisning. *Hetteglass:* I.v. (bolus) injeksjon (kun for indikasjonen akutt STEMI): Initieres med en i.v. bolus injeksjon, straks etterfulgt av en s.c. injeksjon. *Arteriell del av dialyseenhet:* Ved hemodialyse administreres enoksaparin via den arterielle delen av dialyseenheten for å forhindre trombedannelse i enheten.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for enoksaparin, heparin og heparinderivater, inkl. andre lavmolekylære hepariner, eller trombocytopeni forårsaket av enoksaparin. Blødninger og ulcererende prosesser med blødningstendens. Nylig hjerneblødning. Alvorlige koagulasjonsforstyrrelser. Septisk endokarditt. Nylige skader og operasjoner i sentralnervesystemet, øyet og øret. Ved Klexanebehandling av akutt dyp venetrombose er spinal og epidural anestesi kontraindisert. Hypersensitivitet for benzylalkohol (gjelder hetteglasset). Hetteglassene skal ikke brukes til nyfødte eller for tidlig fødte barn.

Forsiktighetsregler: Lavmolekylære hepariner bør ikke brukes om hverandre pga. ulikheter i farmakokinetikk og biologisk aktivitet, f.eks. anti-IIa-aktivitet og blodplateinteraksjon. Forsiktighet anbefales i forbindelse med trombocytopeni og trombocyttfunksjonsforstyrrelser. Forsiktighet må utvises ved lever- og nyreinsuffisiens, samt ved høydosebehandling av nyopererte pasienter. Ved blødning må årsaken undersøkes og behandling iverksettes. Forsiktighet utvises ved tilstander som øker blødningsfaren, som f.eks. ved svekket hemostase, tidligere magesår, nylig iskemisk slag, ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon, diabetes retinopati, nylig gjennomgått nevrokirurgi eller øyeoperasjoner, eller samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen. Økt blødningsrisiko hos personer med lav vekt, og ved terapeutiske doser hos eldre >80 år. Perkutan koronar revaskularisering: For å redusere risiko for blødning etter vaskulære inngrep ved behandling av ustabil angina, myokardinfarkt uten Q-takk og akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevasjon, må de anbefalte doseringsintervallene følges nøye. Det er viktig å oppnå hemostase ved innstikkstedet etter PCI. I de tilfeller en lukkemekanisme brukes kan innføringshylsen fjernes med en gang. Hvis manuell kompresjonsmetode brukes skal innføringshylsen fjernes 6 timer etter siste i.v./s.c. enoksaparindose. Hvis enoksaparinbehandlingen fortsetter skal neste dose ikke gis før 6-8 timer etter at innføringshylsen er fjernet. Prosedyrestedet bør observeres for å kunne oppdage tegn til blødninger eller hematomdannelse. Laboratorietester: For monitorering av effekt anbefales anti-Xa-metoden, fordi APTT og hemming av trombin kun påvirkes i liten grad ved terapeutiske doser. Ved høyere doser kan APTT og ACT øke. Denne økningen er ikke lineært korrelert med økning av antitrombotisk aktivitet og derfor uegnet til å måle enoksaparinaktivitet. Heparin og lavmolekylære hepariner må ikke administreres i.m. Brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med heparinindusert trombocytopeni med eller uten trombose i anamnesen. Risiko for antistoffmediert heparinindusert trombocytopeni kan vedvare i flere år, og er også tilstede med lavmolekylære hepariner. Slik trombocytopeni oppstår vanligvis mellom 5. og 21. dag etter start av enoksaparinbehandlingen. Det er derfor anbefalt å bestemme antall trombocytter før og jevnlig under behandlingen. Ved fall i platetallet på 30-50% av initial verdi, må behandlingen umiddelbart avbrytes og pasienten settes på annen terapi. Det er rapportert enkelttilfeller av intraspinale hematomer ved samtidig bruk av enoksaparin og spinal-/epiduralanestesi som resulterte i langtids eller permanent paralyse. Risikoen antas å være høyere ved bruk av daglige doser >40 mg, postoperativt inneliggende epiduralkatetre eller ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs, klopidogrel eller acetylsalisylsyre. Risikoen er økt ved traumatisk eller repetert spinal punksjon, ved spinalkirurgi i anamnesen eller spinalmisdannelser. Beslutter man å gi antikoagulasjon sammen med epidural-/spinalanestesi, må det utvises ekstrem årvåkenhet og det må foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle symptomer på nevrologisk svikt. Mistenkes spinalt hematom, kreves rask diagnose og behandling inkl. spinal dekompresjon som må igangsettes omgående. Brukes med forsiktighet som profylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Ved kronisk hemodialyse trengs normalt bare noen få dosejusteringer og undersøkelser av anti-Xa-nivå. Det terapeutiske doseområdet ved akutt hemodialyse er smalere og omfattende overvåkning av anti-Xa-nivå bør utføres. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI >30 kg/m^2) er ikke klarlagt. Det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye. Hetteglassene inneholder benzylalkohol som konserveringsmiddel, og skal ikke benyttes hos nyfødte eller for tidlig fødte barn pga. fare for «gasping syndrome».

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

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

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

Overdosering/Forgiftning: Store doser enoksaparin kan gi blødninger. Effekten kan nøytraliseres med protaminsulfat som i.v. injeksjon. 1 mg protaminsulfat nøytraliserer antikoagulasjonseffekten av 1 mg enoksaparin hvis enoksaparin er gitt innen 8 timer tidligere. Hvis enoksaparin er gitt mer enn 8 timer tidligere, eller ved behov for gjentatt dosering av protaminsulfat, gis 0,5 mg protaminsulfat pr. 1 mg enoksaparin. Selv ved høye doser protaminsulfat, kan anti-Xa-aktiviteten aldri fullstendig nøytraliseres (maks. 60%). Ved stort peroralt inntak av enoksaparin (aldri rapportert) forventes ingen komplikasjoner, pga. meget liten gastrointestinal absorpsjon. Se Giftinformasjonens anbefalinger for Heparin B01A B01 side d.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares <25°C. Ferdigfylte sprøyter kan oppbevares i kjøleskap ved behov. Må ikke fryses. Flerdose hetteglass med benzylalkohol må ikke oppbevares i mer enn 28 dager etter at det er tatt i bruk.

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

Refusjon: Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi. Profylakse hos pasienter med kraftig øket risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga akutte medisinske tilstander som for eksempel hjertesvikt, respirasjonssvikt eller alvorlige infeksjoner. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk. Refusjonsberettiget bruk: se forsiden.

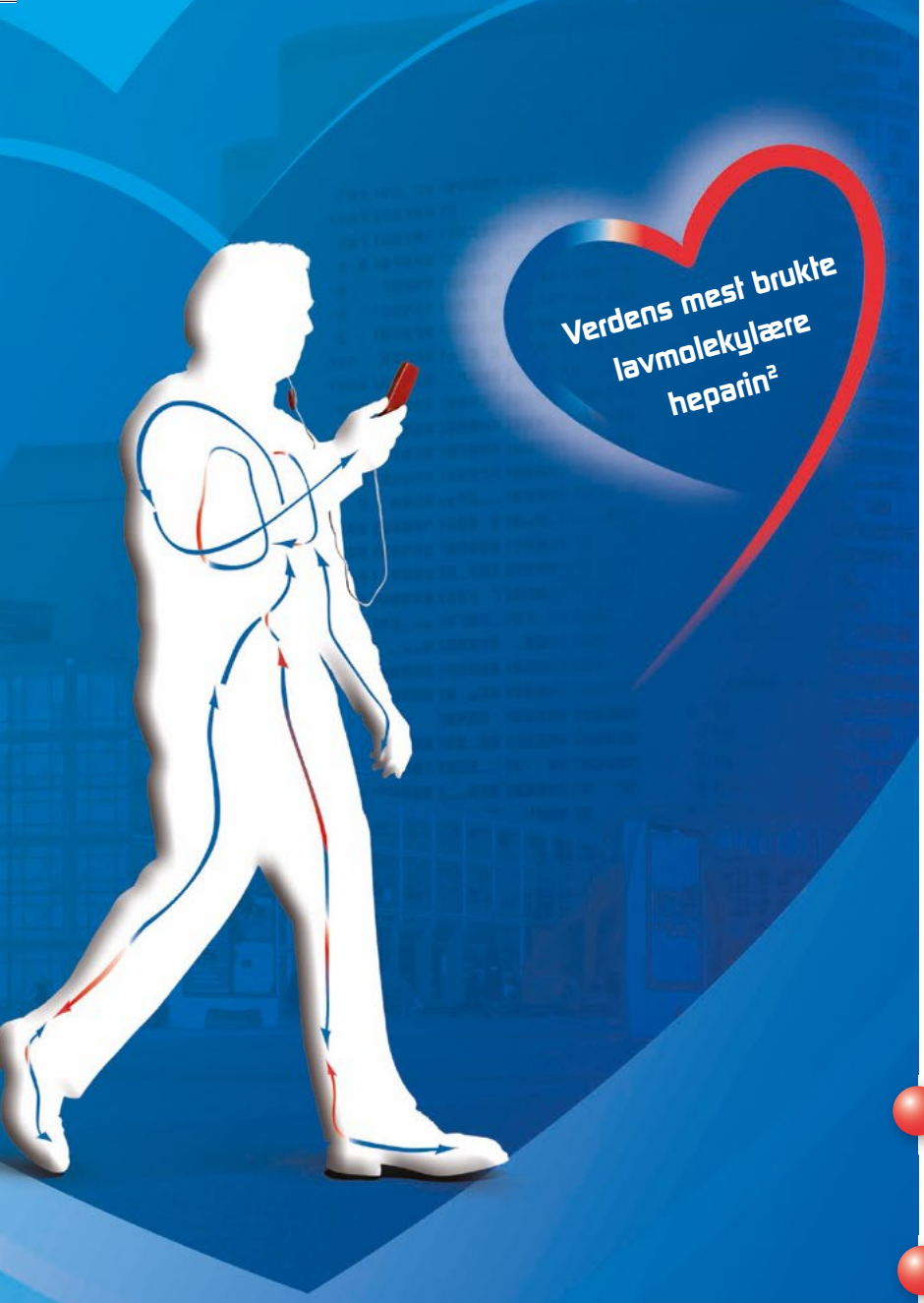
ICD-koder: -20 Tromboseprofylakse ved kirurgi(vilkår 136), -90 Palliativ behandling i livets sluttfase (vilkår 136), D68.8 Andre spesifiserte koagulasjonsforstyrrelser, D68.9 Uspesifisert koagulasjonsforstyrrelse (vilkår 136), I20.0 Ustabil angina, I21 akutt hjerteinfarkt, I22 Påfølgende hjerteinfarkt,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

Sist endret: 17.01.2014

NO-ENO-14-02-06

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

SANOFI



KLEXANE®
enoxaparin[1]

EFFEKTIV
TROMBOSEPROFYLAKSE
OG BEHANDLING VED

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

SANOFI

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

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

NO-ENO-14-02-06

Forskning og media

To forsider på samme dag. Gastroenterolog Michael Bretthauer er rå til å formidle forskning i media.

Av Ram Eivind Gupta, Oslo Universitetssykehus

Ram Eivind Gupta

I tillegg til forsidene i Aftenposten og Dagbladet, ble det over noen uker flere ti-talls omtaler i inn- og utland. Omtalene sprang ut fra to artikler som Bretthauers forskningsgruppe publiserte i velrenommerte tidsskrifter i august.

Medieomtale av forskning er viktig

Bred medieomtale av forskning oppstår sjeldent av seg selv. Vi tar en prat med mannen bak all oppmerksomheten, professor og overlege Michael Bretthauer.

- Dette stjeler vel fra forskningstiden?

- Ja, det gjør det. Men medieomtale av forskning er viktig fordi det bidrar til positiv endring. Samtidig må det være en balanse i hvordan du bruker tiden, sier Bretthauer, som har mer enn nok å gjøre som leder for forskergruppen Klinisk effektforskning.

Bretthauers råd til kolleger som vil ut i media:

- Ha god forskning i bunn
- Forbered deg før du ringer en redaksjon, vit hva du skal si
- Bruk vanlig språk når du snakker med journalisten. Ikke bruk fagspråk
- Gi journalisten tid til å vurdere om saken er av interesse. Ingen vits å ringe kvelden før artikkelen din kommer ut i The Lancet
- Gå rett på sakens kjerne: Hva fant jeg? Hva betyr dette?
- Sørg for å gjøre avtale med journalisten om overholdelse av sperrefrister (embargo). Dette er veldig viktig!
- Hvis du ikke har erfaring med mediejobbing fra før: bruk heller Kommunikasjonsavdelingen

Målet er endring

Han snakker om endringer i behandlinger og retningslinjer. Endring er det overordnede målet med forskning, mener Bretthauer. Han forklarer:

- Jeg mener at media inngår i kjeden som går fra forskning som finner ny kunnskap, via publisering i fagtidskrifter og frem til de som til slutt bestemmer hvordan forskningen kan brukes i pasientbehandling; myndigheter, regionale foretak, sykehusdirektørern. Omtale i media er viktig frem mot anvendelse av ny forskning.

- Dessuten må vi nå pasientene, slik at de kan stille bedre spørsmål til legen sin. Pasientene leser ikke fagtidsskrifter. For å nå dem må forskningen formidles i de vanlige mediene. Medieomtale fører dessuten til folkeopplysning og debatt. Det er en god ting i seg selv.

Koordinering i kulissene

For kommunikasjonsrådgiveren er det lett å se at Bretthauer har gjennomført en avansert mediekoordinering i kulissene. Han er likevel ikke mye sitert i de mange avisartiklene. Hvordan henger det sammen, når det er han som har stått for mediekontakten?

- Jeg har oppfordret stipendiatene og kollegene i forskergruppen til å uttale seg. Jeg ønsker at andre skal lære å snakke i media, det er viktig at vi forskere kan dette. Det er viktig å la den yngre generasjonen slippe frem, slik at de kan lære det videre.

- Hvordan har du lært å jobbe så effektivt mot media?

- Interesse er det viktigste! Dessuten har jeg en viss erfaring, som tidligere redaktør i Tidsskriftet og New England Journal of Medicine. For tiden har jeg et verv i et gastroenterologisk tidsskrift.

Innlegget er hentet fra www.uio.no

Forskningsgruppen Klinisk effektforskning fikk bred medieomtale for banebrytende forskning i august, takket være iherdig mediejobbing i kulissene fra gruppeleder Michael Bretthauer. Foto: Ram Gupta.

Minneord, Jarle Ofstad

Jarle Ofstad døde 17. desember 2014. Med dette er en bauta i norsk medisin gått bort.

Kollegaer ved Medisinsk fakultet og Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus: Svein Ødegaard, Ole-Jørgen Ohm, Lars Birger Nesje, Nina Langeland, Nils-Erik Gilhus, Einar Svarstad

Professor Jarle Ofstads omfattende kunnskaper og personlige egenskaper ga en unik innflytelse i det norske og internasjonale nyremedisinske miljø, forskningsinstitusjoner og helsepolitiske miljøer og han har preget en hel generasjon av kollegaer og samarbeidspartnere. Hans vidsyn, innovative tankekraft, store engasjement og strategiske tenkning har vært særdeles betydningsfull på områder som spenner fra daglig behandling av pasienter til basalforskning, komitearbeider, faglige og helsepolitiske utredninger, sykehus- og forskningspolitikk.

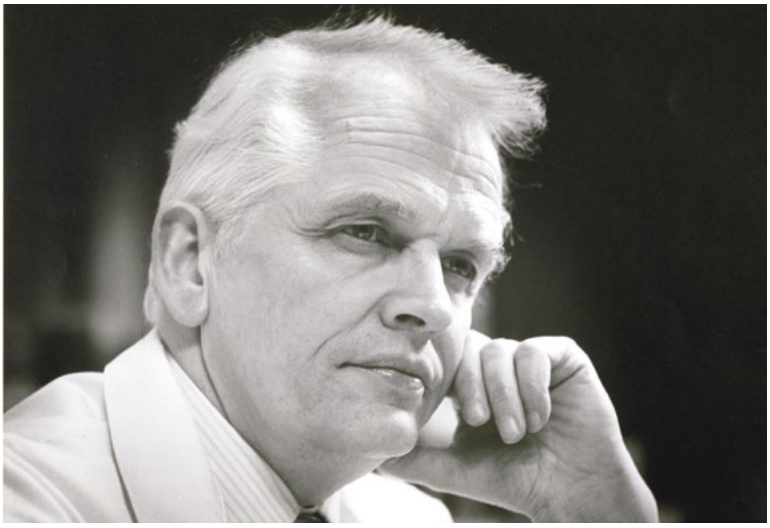
Han begynte som lege ved Haukeland sykehus i 1954, ble forskningsstipendiat ved Christian Michelsens institutt i 1960, og etter doktorgrad ble han dosent i eksperimentell medisin ved Haukeland sykehus og i 1973 professor i indremedisin ved Universitetet i Bergen. Han ble spesialist i nyresykdommer og bygget opp seksjon for nyresykdommer med eget forskningslaboratorium for eksperimentell nyremedisinsk forskning, en klinisk og eksperimentell enhet som ga miljøet en meget sterk faglig posisjon.

Jarle Ofstad var seksjonsoverlege i nyresykdommer fra 1972 til 1994, instituttstyrer ved Medisinsk avdeling A fra 1977, og avdelingsoverlege og professor ved Medisinsk avdeling fra 1977-87.

Listen over nyskapende initiativ, lederskap og styreverv er svært omfattende og reflekterer en uvanlig arbeidskraft og vidsyn langt utover det nyremedisinske faget. Ofstad var også opptatt av å styrke andre medisinske fagområder ved avdelingen og støttet opp om yngre legers kliniske utdannelse og forskningsopphold i utlandet. Han var Legerådsformann og var den drivende kraft bak opprettelsen av Felles Forskningssenter og Det strategiske forskningsprogrammet for Haukeland Universitetssykehus, som begge var avgjørende viktige nyskapninger for forskning og utvikling. Han satt en periode også som leder av Rådet i Bergens Forskningsstiftelse. Jarle Ofstad har vært formann for det nasjonale rådet for medisinsk forskning, Norges allmennvitenskapelige forskningsråd (NAVF) 1976-81 og formann i NAVF`s råd for medisinsk forskningsetikk som i 1990 ble nasjonal komité for medisinsk forskningsetikk. Han var også leder for NAVF`s forskningsprogrammer for undervannsmedisin og har vært representant for Nordisk forskningsråd for medisin og det Europeiske Råd for Medisinsk forskning. Han har vært formann i SINTEF Institutt for sykehusforskning og SINTEF`s gruppe for medisinsk forskning. I Bergen var Ofstad medlem av styret for Christian Michelsens Institutt fra 1973, formann i perioden 1983-94 og han ledet byggekomiteen for CMI`s nybygg på Fantoft.

Svein Ødegaard

For sin omfattende vitenskapelige virksomhet har Ofstad mottatt Søren Falchs pris for fremragende forskning. Han var medlem i Det Kongelige Norske Videnskabers selskab og æresmedlem i Norsk Nyremedisinsk Forening. Han ble Ridder av St Olavs Orden av første klasse i 1987. Han har skrevet ca. 100 vitenskapelige artikler, vesentlig innen nyrefysiologi. Som pensjonist arbeidet Ofstad inntil det siste med omfattende og krevende medisinsk-etiske spørsmål, og utga høsten 2006 boken "*Den siste hjelper. Dødshjelp - dette forvirrende spørsmål*". Boken omhandler eutanasi og gir en dyptgående beskrivelse av hvordan ulike samfunn forholder seg til personer med psykiske og fysiske handikap. Boken ble innkjøpt av Kulturdepartementet ved Kulturrådet. I februar 2014 utga han boken "*LEGEN – før og nå. Faget, litteraturen og forbrytelsen*". Ved sin død skrev han på en ny bok med tittelen "*Tilbakeblikk fra en blind*".



Jarle Ofstad var en stor inspirator, i arbeid og gode samtaler, som var opptatt av personlig og faglig utvikling for alle oss som arbeidet sammen med han. Kombinasjonen klinisk pasientrettet arbeid, forskning og innovasjon var en ledestjerne. Hans analytiske intellekt var dypt respektert i vide kretser, samtidig som han hadde romslighet og evne til å gi andre æren for arbeid som i beste fall skulle ha vært delt. Vi er svært mange som har mye å takke Jarle Ofstad for. Vi hedrer og lyser fred over Jarle Ofstad`s minne.

Reprint with permission

European Journal of Internal Medicine 24 (2013) 633–638

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

Original article

Postgraduate education in internal medicine in Europe

Mark Cranston [a], Monique Slee-Valentijn [b], Christopher Davidson [c], Stefan Lindgren [d], Colin Semple [e], Runolfur Palsson [f,*], for the European Board of Internal Medicine Competencies Working Group [1]

[a] West Suffolk Hospital, Bury St Edmunds, United Kingdom
[b] VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands
[c] Brighton & Sussex University Hospital Trust, Brighton, United Kingdom
[d] University Hospital Skane, Malmö, and Lund University, Lund, Sweden
[e] Southern General Hospital, Glasgow, United Kingdom
[f] Landspitali — The National University Hospital of Iceland and University of Iceland, Reykjavik, Iceland

ARTICLE INFO

Article history:
Received 1 April 2013
Received in revised form 29 July 2013
Accepted 6 August 2013
Available online 10 September 2013

Keywords:
Education
Europe
Internal medicine
Internist
Qualification
Training

ABSTRACT

Background: Limited information exists on the framework and content of postgraduate education in internal medicine in Europe. This report describes the results of a survey of postgraduate training in internal medicine in the European countries.
Methods: Two online questionnaire-based surveys were carried out by the European Board of Internal Medicine, one on the practice of internists and the other on postgraduate training in internal medicine. The national internal medicine societies of all 30 member countries of the European Federation of Internal Medicine were invited to participate. The responses were reviewed by internal medicine residents from the respective countries and summaries of the data were sent to the national societies for approval. Descriptive analysis of the data on postgraduate training in internal medicine was performed.
Results: Twenty-seven countries (90%) completed the questionnaire and approved their datasets. The length of training ranged from four to six years and was commonly five years. The majority of countries offered training in internal medicine and a subspecialty. A common trunk of internal medicine was frequently a component of subspecialty training programmes. Hospital inpatient service was the predominant setting used for training. A final certifying examination was in place in 14 countries.
Conclusion: Although some similarities exists, there appear to be significant differences in the organisation, content and governance of postgraduate training in internal medicine between the European countries. Our findings will prove invaluable for harmonisation of training and qualification in internal medicine in Europe.
© 2013 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Internal medicine has been referred to as the cornerstone of the health care system in Western societies [1]. Internists play a major role in the diagnosis and management of acute and chronic medical disorders of adults. A wide spectrum of knowledge and skills equips the internist with the necessary tools to provide comprehensive care to patients with multiple chronic conditions, which are so frequently observed in the elderly population. However, in many countries in Europe the fundamental role of internists has been supplanted by physicians practicing a subspecialty of internal medicine. The medical care provided by subspecialists has been criticised for being fragmented [2,3]. In recent years, the migration of physicians has become more common with the growing influence of the European Union [4]. European regulations and directives have been created to facilitate this development with mutual recognition of diplomas and specialist examinations between member nations (Directive 2005/36/EC of the European Parliament and of the Council, 7 September 2005, on the recognition of professional qualifications). The requirements for qualification and certification differs among countries and information on these differences is not readily available. This could potentially cause problems when certified internists move to a new country within the European Union and are expected to be competent in a number of

* Corresponding author at: Division of Nephrology, Office 14-F, Landspitali — The National University Hospital of Iceland, Hringbraut, 101 Reykjavik, Iceland. Tel.: +354 543 1000; fax: +354 543 6467.
E-mail address: runolfur@landspitali.is (R. Palsson).

[1] Members of the European Board of Internal Medicine Competencies Working Group: Colin Semple (Chairman), Werner Bauer, Maria Domenica Cappellini, Mark Cranston, Christopher Davidson, Roger Duckitt, Jan Willem Elte, Ramon Pujol Farriols, Margus Lember, Stefan Lindgren, Runolfur Palsson, Petra-Maria Schumm-Draeger, Monique Slee-Valentijn and Moshe Vardi.

0953-6205/$ – see front matter © 2013 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.
http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.08.006

tasks for which they have not received proper training. Hence, the coordination of postgraduate medical education and qualification in Europe has become more important than ever before.

In the past, qualification in internal medicine and other medical specialties has largely been determined by the time spent on training. Recently, it has become increasingly recognised that trainees must demonstrate adequate clinical competence. Reform of training programmes to meet these requirements have already been made in several European countries, including the United Kingdom [5] and the Netherlands [6]. New competency-based curricula have been developed and methods of assessment have been revised [7–10]. The European Board of Internal Medicine is devoted to promoting postgraduate training and qualification in internal medicine in Europe. The core competencies of the internist have already been defined [11] and current work focuses on characterising additional competencies. A European Board guidance for training centres in internal medicine was recently issued [12]. Finally, a European Board examination in internal medicine was introduced but failed due to poor attendance [13].

Published information on postgraduate training in internal medicine in Europe is very limited [14]. This is somewhat surprising in view of the extensive literature covering this area in the United States [8,10,15]. A report from Turkey published in this Journal [16], brought attention to challenges which are likely to be shared by other European countries such as the conflict between service and education and the lack of an effective national accreditation body. This report describes the results of a survey of the organisation and governance of postgraduate education in internal medicine in the European countries, carried out by the European Board of Internal Medicine.

2. Materials and methods

In 2008 and 2009, the European Board of Internal Medicine, which is formed jointly by the European Federation of Internal Medicine (EFIM) and the European Union of Medical Specialists (UEMS) Section of Internal Medicine, launched two online questionnaire-based surveys of internal medicine in Europe. The first survey focused on the practice of internists and their role within the health care system, and the other on postgraduate training in internal medicine. A detailed description of the design and organisation of the surveys and data collection and verification is provided in the report of the survey of the practice of internists in Europe [17]. In this paper, the results from the survey of postgraduate training in internal medicine are reported.

2.1. Outline of the survey of postgraduate training in internal medicine

Part 1. General issues
Part 2. Curriculum
Part 3. Assessment and certification

The following specialties were considered subspecialties of internal medicine: allergy and immunology, angiology (vascular medicine), cardiology, endocrinology and metabolism, gastroenterology and hepatology, geriatrics, haematology, infectious diseases, nephrology, medical oncology, respiratory medicine and rheumatology. These subspecialties were selected as they are recognised in most European countries. However, it should be noted that other subspecialties exist in some countries, for example clinical pharmacology, sleep medicine and palliative medicine.

All 3 parts of the survey were launched on 5 May 2009. The survey can be viewed as supplemental materials online at www.ejim.org.

2.2. Data analysis

The European Board of Internal Medicine Competencies Working Group examined and analysed the data. The data were exported into a Microsoft Excel® spreadsheet and descriptive analysis performed. The data are reported as percent, mean, or median and range. The percentages are rounded off to the nearest whole number. In the presentation of the data, the number of actual responses to each question is used as the denominator for calculation of percentages.

3. Results

Twenty-eight national internal medicine societies completed the questionnaire on postgraduate training, providing a response rate of 93%, and 27 countries (90%) approved their dataset and were included in the analysis. The response rate for individual questions averaged 85% (range, 30 to 100%).

3.1. Entry and application to postgraduate training programmes

Entry of medical graduates into internal medicine training programmes was on attainment of a medical degree in 12 countries (12/27, 44%) and following basic postgraduate training in 11 (41%), usually a 1 or 2 year internship which was obligatory in most cases. Application for internal medicine training programmes was at the national level in 16 of the 24 countries (67%) that responded to this question and locally in 8 countries (8/24, 33%). Selection of trainees was through an examination in 12 countries (12/27, 44%) and/or an interview in 17 countries (17/27, 63%). A sufficient number of posts for all internal medicine applicants were available in 48% (13/27) of the countries in Europe, but there was a serious shortage (>50%) of training posts in Greece, Italy, Romania and Slovenia. After acceptance into a training programme, the entire training required for specialty qualification could be completed at the same institution in 17 countries (17/27, 63%).

3.2. Duration of training

All but one of the 27 countries offered training in the specialty of internal medicine, the exception being Denmark where internal medicine has not been considered an official specialty since 2004, when a reform of postgraduate training in the medical specialties occurred. The length of training ranged from 4 to 6 years and was 5 years in more than half of the countries (16/27, 59%). Twenty-two countries (22/25, 88%) offered combined training in internal medicine and a subspecialty, while this was not an option in Lithuania, Portugal and Spain. In such training programmes, a median of 4 years (range, 2–6 years) were spent on internal medicine (Fig. 1a) and 3 years (range, 1–5 years) on the subspecialty (Fig. 1b). In most countries that responded to this question (18/21, 86%), the training programmes in internal medicine and a subspecialty were completed consecutively. The exceptions were Ireland, Israel, and the United Kingdom, where the training programmes were run concurrently. In France, Portugal and Spain, qualification as a specialist in internal medicine required 5 years of training and was usually not followed by subspecialty. In the Netherlands, only internal medicine was officially recognised as a medical specialty, whereas subspecialty training was considered added qualification that was only acknowledged by professional societies. In Germany, the training structure had recently been changed to the requirement of a 3-year common trunk in internal medicine for those who wish to become subspecialists, with 3 additional years of subspecialty training. Iceland was the only country that did not offer postgraduate education in the subspecialties of internal medicine which, therefore, had to take place abroad. Eighteen countries (18/26, 69%) incorporated a common trunk of internal medicine as a component of postgraduate education in the subspecialities. Austria, Estonia, Finland, France, Poland, Spain and Turkey did not offer a common trunk and subspecialty training was not available in Iceland. In the countries lacking a common trunk, some internal medicine was usually a feature of the subspecialty training programmes. The duration of the common trunk ranged from 1 to 4 years with an average of 2.1 years.

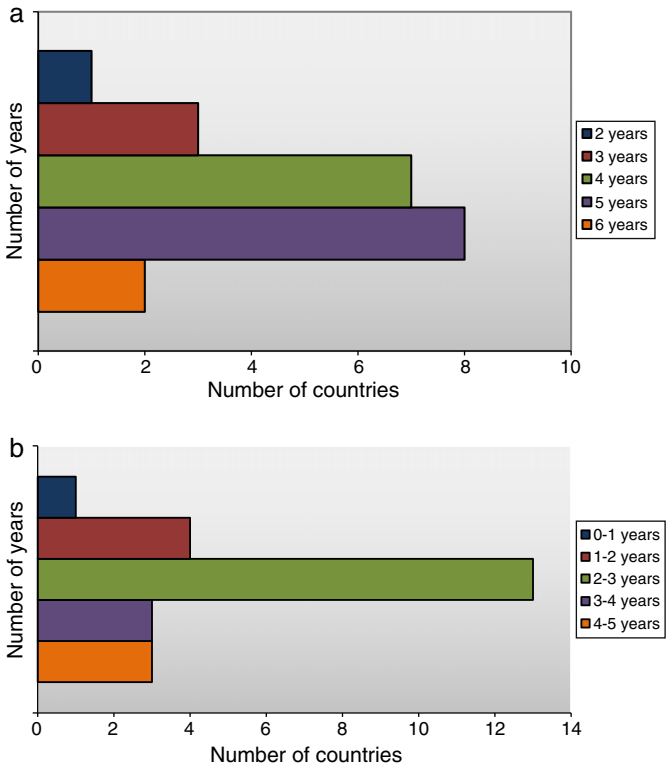


Fig. 1. a. Number of years spent on internal medicine in combined training programmes in internal medicine and a subspecialty. b. Number of years spent on a subspecialty in combined training programmes in internal medicine and a subspecialty.

3.3. Curriculum and educational activities

There was a formal curriculum for specialty education in internal medicine in 22 of 26 countries (85%) that responded to this question. A curriculum was lacking in Belgium, Greece, Iceland and Israel. The national societies were responsible for the curriculum in 18 countries (18/23, 78%), whereas the Ministry of Health was closely involved in 6 countries (6/23, 26%). The internal medicine training programmes included subspecialty rotations in all 25 countries (100%) that responded, which in some cases were mandatory (Fig. 2). While a rotation in geriatric medicine was an option in many countries, it was only compulsory in France, Iceland and Turkey. However, most programmes did not define a detailed training schedule. Table 1 shows the clinical setting used for training. Inpatient service was the main setting used in most countries and the majority of patients were admitted with acute illness.

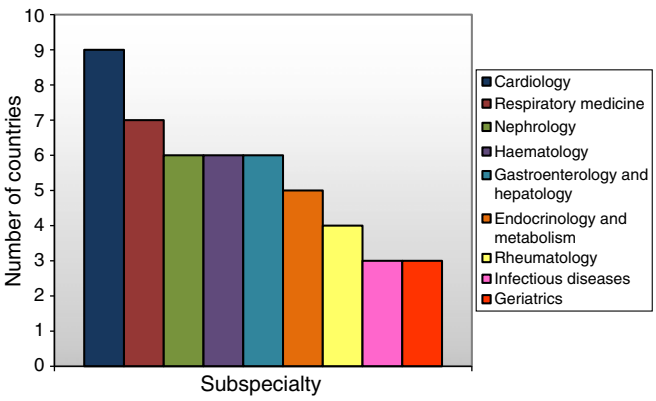


Fig. 2. Subspecialty rotations in internal medicine training programmes. Shown are subspecialties which are mandatory in some European countries.

Table 1
Learning environment in internal medicine training programmes.

Clinical setting and assignments	Percent or number of countries (%)
Proportion of time spent on inpatient care	86%[a]
Proportion of ward patients classified as acute admissions	75%[b]
Rotation in the intensive care unit required	21 countries (100%)[c]
Rotation in the emergency ward required	18 countries (86%)[c]
On-call duties required	24 countries (89%)[a]

[a] All 27 countries responded to this item.
[b] 26 of 27 countries responded to this item.
[c] 21 of 27 countries responded to this item.

Intensive care medicine was either an obligatory or strongly recommended component of internal medicine training programmes in most countries with the average duration being 3.6 months (range, 2–6 months). A rotation in the emergency ward, averaging 4.4 months (range, 1–12 months), was included in more than half of the countries. On-call duties during nights and weekends were required for completion of specialty training in internal medicine in all countries except Belgium, Germany and Italy. The average number of days per month for on-call duties was 4.6 (range, 2–8 days).

The type of supervised clinical work and learning opportunities available to internal medicine trainees is outlined in Table 2. An average of 4.3 h (range, 0–10 h) was devoted to formal teaching each week, although this varied widely between institutions within the same country. In addition, internal medicine trainees were granted official study leave in 20 countries (20/26, 77%), for a median of 11 days (range, 3–30 days) per year in 15 of the 20 countries (75%) that responded to this question. In several countries, regional or national educational conferences or symposia were organised for internal medicine trainees every year. It was common for internal medicine trainees to undertake research in 19 countries (19/27, 70%) and this was obligatory in 8 countries (8/27, 30%). There were examples of trainees spending up to one year on research in several countries, including France, Ireland, Lithuania, the Netherlands and the United Kingdom. Research was important for obtaining a permanent post upon completion of training in 19 countries (19/20, 95%), particularly in university hospitals.

The estimated number of hours that internal medicine trainees in Europe worked each week was 47.3 on average (range, 35–72 h). There was a limitation on the number of working hours in 23 countries (23/27, 85%). Half of the 18 countries that responded to this question, stated that the limitation of hours was generally adhered to. The 4 countries that reported no working time limit were Ireland, Israel, Norway and Turkey.

3.4. Assessment and qualification

Trainees in internal medicine were assessed through formal examinations and reports from supervisors (Table 3). Assessments were commonly made at the conclusion of training but some countries conducted periodic assessments, including Finland, Iceland, Italy, the Netherlands and Spain. Trainees were expected to achieve competence in performing certain procedures in all countries except Finland,

Table 2
Supervised clinical activities and learning opportunities in internal medicine training programmes.

Type of supervised clinical activity and learning opportunity	Number of countries (%)
Teaching rounds	27 (100%)
Supervised outpatient care	18 (67%)
Audit meetings	9 (33%)
Morbidity and mortality rounds	12 (44%)

All 27 countries responded to each of these items.

Table 3
Methods of assessment in internal medicine training programmes.

Type of assessment	Number of countries (%)
Report from supervisors	24 (89%)[a]
Formal examinations during training	21 (78%)[a]
Ascertainment of competence in performing procedures	23 (89%)[b]
Certifying examination at completion of training	14 (67%)[c]

[a] All 27 countries responded to this item.
[b] 26 of 27 countries responded to this item.
[c] 21 of 27 countries responded to this item.

Iceland, Israel and Romania. Trainees had to pass a final examination to become a certified specialist in 14 of 21 countries (67%) that responded to this question. There were other specific requirements in individual countries, for example comprehensive assessment 12 months before completion of training aimed at identifying any outstanding areas in the United Kingdom and Ireland, and an elaborate portfolio that included all formal assessments in the Netherlands.

3.5. Governance

Only 9 countries responded to the question "Which authoritative body was responsible for postgraduate medical education?" and of those, 8 (89%) reported universities as carrying this responsibility. In the Netherlands and the United Kingdom, this role belonged to a postgraduate institute. In some countries, the governance of postgraduate training varied between regions. In Germany, for instance, there are 15 states, each of which had its own board responsible for overseeing and regulating the training of physicians. In Greece, the Ministry of Health was responsible for the training programmes, examination and certification for all medical specialties. In Latvia, specialty certification required documentation of completion of training from the Latvian Medical Association. In 7 out of 17 countries (41%) that responded, medical chambers run by the profession ascertained specialist qualification and issued a diploma. In the remaining countries, specialist diplomas were issued by a national authority.

4. Discussion

The results of the survey of postgraduate education in internal medicine in Europe demonstrate some similarities as well as significant differences in the framework, content and governance of training between individual countries. The length of internal medicine training was broadly comparable, averaging 5 years. Most countries offered training in internal medicine followed by a subspecialty, and a common trunk of internal medicine was required for training and qualification in the subspecialties in the majority of countries. Hospital inpatient service was the predominant setting used for training.

Even though it was common for physicians in many European countries to train in both internal medicine and a subspecialty, in several countries, including France, Portugal and Spain, internal medicine was still a dominant specialty requiring 5 years of training which are usually not followed by a subspecialty. Moreover, the requirement of a 2- or 3-year common trunk of internal medicine in subspecialty training programmes in many countries in Europe reflects the necessity to ensure a broad competence of these physicians. Thus, the promotion of a common trunk by professional organisations [18,19] appears to have gained momentum.

A formal curriculum for postgraduate training in internal medicine was in place in most European countries and the national internal medicine societies were frequently responsible for its content. Interestingly, inpatient service remained the main setting used for training in internal medicine with only about 15% of the time devoted to ambulatory care. This suggests that recent changes in medical practice and hospital services aimed at avoiding inpatient admissions, increased patient flow and a reduced length of stay [20] have not been accompanied by a reform of training programmes. Inpatient rotations have traditionally been the main feature of internal medicine training. One possible explanation for limited exposure to ambulatory care is that internal medicine is predominantly a hospital specialty. This notion is supported by our survey of the practice of internists [17], demonstrating that the majority of internists are hospital-based. This trend is best exemplified by the development of acute medicine as a separate subspecialty in the United Kingdom [3].

The survey showed that rotations in emergency medicine and intensive care medicine were common features of internal medicine training programmes and that on-call duties during nights or weekends were required for completion of training in the majority of the countries. These assignments must be considered important components of modern training programmes in internal medicine. It is noteworthy that while rotations in the subspecialties of internal medicine were commonly a feature of training programmes, a rotation in geriatric medicine was mandatory in only 3 countries. Future internists will undoubtedly play a major role in providing comprehensive care to the rapidly growing ageing population which is frequently affected by multiple chronic conditions and polypharmacy. In fact, this monumental task may require contribution from the entire internal medicine workforce, including subspecialists. Therefore, it is important that all internal medicine trainees receive adequate training in geriatric medicine with emphasis on interdisciplinary team approach and multidimensional assessment, using standardised tools to evaluate key domains such as functional status, cognitive ability, medication use and social support [21,22]. It could be argued that more emphasis should be placed on outpatient medicine and chronic disease management which would be in line with current trends in health care delivery.

In addition to supervised clinical work, some formal learning activities occurred each week in most training programmes although the magnitude appeared quite variable, even within the same country. Furthermore, trainees in many countries got time off for a study leave. Learning activities generally did not appear to be well defined, however. The minimum requirement of formal teaching should be defined and preferably should comprise a variety of methods such as lectures, problem-based sessions and self-assessment study modules. In addition, it was common for internal medicine trainees to undertake research and this was compulsory in some countries. Unfortunately, there was a tendency for service demands to dominate over the educational needs of trainees. This calls for improvement as a proper balance between clinical work and educational activities is an essential feature of postgraduate training programmes in internal medicine.

The European Working Time Directive has reduced the number of hours that internal medicine trainees work. The overwhelming majority of European countries had a working hour limit in place though only half of the countries adhered to the limit. It may be a challenge to provide the necessary patient exposures within the confines of the working time limit in order to ensure adequate clinical experience. Hence, relying solely on the duration of training for qualification may be even less reliable than in the past. Recent emphasis on competency-based postgraduate medical education rather than the traditional time-based approach may facilitate overcoming this obstacle [7–10]. In fact, well-defined competencies should be a fundamental component of all postgraduate training programmes in internal medicine and trainees should be assessed with respect to these competencies. One option would be a common competency-based core curriculum in Europe with additional features relevant to clinical practice in individual countries. The Spanish Society of Internal Medicine has recently proposed a series of competencies for the European internist [23]. Such initiative by individual countries is an important contribution to the harmonisation process that has been advocated by professional internal medicine organisations in Europe [11].

There appears to be a considerable diversity in assessment instruments used in training programmes across Europe. The assessment methods most commonly used were formal examinations and reports from supervisors but competency-based assessment was scarce. Assessment of a broad range of competencies may prove useful for determining the qualification of graduates of training programmes in internal medicine. The Netherlands [9] and the United Kingdom [24] have developed advanced assessment systems which are based on defined competencies and are used for thorough evaluation of trainees prior to completion of training. A final certifying examination was in place in the majority of countries that responded to this question. Examinations remain an important assessment strategy in many countries. However, examinations have been a constant matter of debate, including whether attendance should be voluntary or obligatory. The key attributes of a satisfactory trainee relate to knowledge, skills and attitudes. While skills and attitudes can be measured by assessment of clinical performance, examinations remain the best way to assess knowledge. In spite of a previous failed attempt to establish a common European examination in internal medicine [13], we believe that such examination would be an important component in the harmonisation of the qualification of internists in Europe. Unfortunately, European examinations in the medical specialties have been criticised for not bearing any legal status and for not being recognised in individual countries in Europe [25].

The low response rate to the questions related to supervision of postgraduate medical education may suggest that governance is poorly developed in many European countries. Universities were responsible for postgraduate training in several countries but it is unclear if this reflects responsibility toward individual training programmes or overseeing postgraduate medical education in a region or a country. A national authority or a professional body, most frequently the Ministry of Health, issued a specialist certificate in most of the countries that responded. The governance of postgraduate medical education should be the responsibility of a national authority with support from academic institutions and professional societies, with the latter bodies contributing heavily to the content of the training programmes.

This survey is important as it is the first attempt to generate information on postgraduate education in internal medicine in Europe. Such information has become particularly important because increasing migration of physicians between countries in Europe has called for coordination of postgraduate training and qualification of physicians. However, the survey is associated with several notable limitations. The responses to the questionnaire were not based on information generated by systematic inquiry but rather the general knowledge of leaders of national internal medicine societies. In addition, there may be regional differences within countries in the organisation and governance of training programmes but it is unlikely that these will have had a significant impact. The contribution of the internal medicine trainees was useful as it enabled us to verify ambiguous responses from the national societies. Despite the limitation of the methodology, we believe that the information on postgraduate internal medicine training in the European countries is reasonably accurate. It could be viewed as a downside that 4 years have passed since this survey was launched as changes may have occurred since then. A considerable part of this time was spent on completing and verifying the datasets that were approved by the national societies in 2011. Thus, we believe that the survey provides a fairly good picture of the current situation in each country.

In conclusion, there appear to be some similarities as well as significant differences in the structural framework, content and governance of postgraduate training in internal medicine between individual countries in Europe. Harmonisation of the curriculum of training programmes and the requirements for specialty qualification in internal medicine in Europe would be highly desirable. The data generated by this survey will prove valuable for this important mission.

Learning points

- The length of internal medicine training in the European countries ranges from 4 to 6 years and is commonly 5 years.
- A 2- or 3-year common trunk of internal medicine is a component of subspecialty training programmes in most countries in Europe.
- Hospital inpatient service remains the predominant setting used for training in internal medicine in Europe.
- A final certifying examination is in place in approximately half of the countries in Europe.
- It should be feasible to harmonise training and qualification in internal medicine in Europe as has been proposed by professional organisations in recent years.

Conflict of interests

The authors state that they have no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors thank Adrian Stevens for his assistance in designing and managing the online surveys and Janet Stevens for providing secretarial support. We are also indebted to the internal medicine trainees attending the European School of Internal Medicine in 2010 and the members of the Young Internists Assembly for their assistance in completing and verifying the information generated by the questionnaires. Finally, we are grateful to the leaders of the national societies of internal medicine across Europe who completed the questionnaires and to the members of the EFIM Executive Committee for their valuable input during different stages of the work.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.08.006.

References

[1] Bauer W, Schumm-Draeger PM, Koebberling J, Gjoerup T, Garcia Alegria JJ, Ferreira F, et al. Political issues in internal medicine in Europe. A position paper. Eur J Intern Med 2005;16:214–7.
[2] Cassel CK, Reuben DB. Specialization, subspecialization, and subsubspecialization in internal medicine. N Engl J Med 2011;364:1169–73.
[3] Kellett J. Acute hospital medicine—a new sub-speciality or internal medicine re-born? Eur J Intern Med 2011;22:334–8.
[4] Garcia-Perez MA, Amaya C, Otero A. Physicians' migration in Europe: an overview of the current situation. BMC Health Serv Res 2007;7:201. http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-7-201 [Published online 2007 December 10].
[5] Hays RB. Reforming medical education in the United Kingdom: lessons for Australia and New Zealand. Med J Aust 2007;187:400–3.
[6] Borleffs JC, ten Cate TJ. Competency-based training for internal medicine. Neth J Med 2004;62:344–6.
[7] Frank JR, Danoff D. The CanMEDS initiative: implementing an outcomes-based framework of physician competencies. Med Teach 2007;29:642–7.
[8] Fitzgibbons JP, Meyers FJ. Redesigning training for internal medicine. Ann Intern Med 2006;145:865–6.
[9] Ten Cate O. Medical education in the Netherlands. Med Teach 2007;29:752–7.
[10] Weinberger SE, Pereira AG, Iobst WF, Mechaber AJ, Bronze MS. Competency-based education and training in internal medicine. Ann Intern Med 2010;153:751–6.
[11] Palsson R, Kellett J, Lindgren S, Merino J, Semple C, Sereni D. Core competencies of the European internist: a discussion paper. Eur J Intern Med 2007;18:104–8.
[12] Semple C, Gans R, Palsson R. European Board guidance for training centres in Internal Medicine. Eur J Intern Med 2010;21:e1–6.
[13] Semple CG, Lindgren S. European examinations in internal medicine. Eur J Intern Med 2010;21:1.
[14] Jotkowitz AB, Porath A. Internal medicine training in Europe. Eur J Intern Med 2005;16:543–4.
[15] Goroll AH, Sirio C, Duffy FD, LeBlond RF, Alguire P, Blackwell TA, et al. A new model for accreditation of residency programs in internal medicine. Ann Intern Med 2004;140:902–9.
[16] Sahin H, Akcicek F. Internal medicine residency training in Turkey. Eur J Intern Med 2005;16:590–5.

[17] Cranston M, Semple C, Duckitt R, Vardi M, Lindgren S, Davidson C, et al. The practice of internal medicine in Europe: organisation, clinical conditions and procedures. Eur J Intern Med 2012:23.
[18] Davidson C, Muller HP. European perspectives on general medicine. Lancet 1997;350:1645.
[19] Hillen HF. Education and training in internal medicine in Europe. Postgrad Med J 2001;77:727–31.
[20] Flanders SA, Wachter RM. Hospitalists: the new model of inpatient medical care in the United States. Eur J Intern Med 2003;14:65–70.
[21] Elsawy B, Higgins KE. The geriatric assessment. Am Fam Physician 2011;83:48–56.
[22] Covinsky KE, Pierluissi E, Johnston CB. Hospitalization-associated disability: "She was probably able to ambulate, but I'm not sure". JAMA 2011;306: 1782–93.
[23] Porcel JM, Casademont J, Conthe P, Pinilla B, Pujol R, Garcia-Alegria J. Core competencies in internal medicine. Eur J Intern Med 2012;23:338–41.
[24] Carr S. The Foundation Programme assessment tools: an opportunity to enhance feedback to trainees? Postgrad Med J 2006;82:576–9.
[25] Duckitt R, Tanriover MD, Bosanka L, Dagna L, Vardi M. The European Diploma of Internal Medicine—perspectives on the exam from across Europe. Eur J Intern Med 2010;21:46–7.

Full access to articles of a similar nature from the European Journal of Internal Medicine are available to the Norwegian Society of Internists by registering at www.EFIM.org.

SCANDINAVIAN SOCIETY FOR THE STUDY OF DIABETES

Scandinavian Society for the Study of Diabetes 50th Annual Meeting

Den 50. SSSD-kongress i Oslo, 24.-26. april 2015.

Kongressen starter umiddelbart etter Nasjonalt Diabetesforum på **Royal Christiania Hotel**.
Det er mulighet å delta med påmeldte presentasjoner av egen forskning, det blir utdeling av forskningspriser med prisforelesninger og inviterte nasjonale og internasjonale forelesere presenterer temaer bla. som
Diabetes og hjertet, Diabetes og nyrekomplikasjoenr, Nytt om svangerskapsdiabetes, Vaksine mot type 1 diabetes, Langtidsvirkende insulinanaloger – keiserens nye klær?.
I tillegg blir det presymposier torsdag kveld og fredag formiddag.

Hjertelig velkommen!
På vegne av organisasjonskomiteen
Påmelding og mer informasjon: www.oslodiabetes.no/sssd2015

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

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

Ny dobbel bronkodilatator til symptomlindrende vedlikeholdsbehandling av kols[1]

Til kolspasienter med symptomer (tungpust)[1]

ANORO® ELLIPTA®
(umeklidinium/vilanterol)

www.anoro.no

Bestill Ellipta placebo-inhalator.

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

▼ **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

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

Referanser: 1. Anoro preparatomtale (08.05.2014).

NOR/UCV/0029/14(2) - Mars 2015