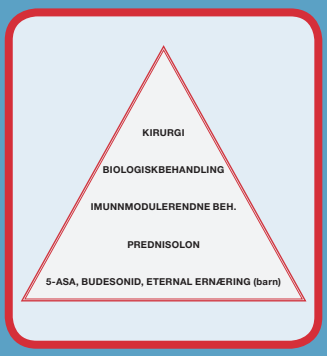
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 2 • 2016

Tema - Sepsis

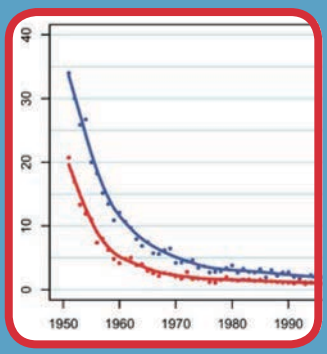
Nye internasjonale sepsisdefinisjoner

s. 28



Inflammatorisk tarmsykdom **s. 12**

Kardiologiske "device" **s. 18**



Fra pest og kolera til AIDS og Ebola **s. 54**

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

Bristol-Myers Squibb Pfizer

Eliquis®
apixaban

www.eliquis.no

PP-ELI-NOR-0360

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

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

Knut Lundin
OUS Rikshospitalet

Elisabeth K. Vesterbekkmo
St. Olavs Hospital

Vikas Sarna
OUS Rikshospitalet
Styremedlem for NYI

Bjørn Jørgensen
Drammen Sykehus
Spesialistkomiteen i indremedisin

Rune Andre Isene
Gastromedisinsk avdeling
- OUS, Ullevål
Høsmøtekomiteen

Stephen Hewitt
Medisinsk klinikk - OUS, Aker
Indremedisineren

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

Vikas Sarna
Oslo universitetssykehus
v.sarna@hotmail.com
T: 977 37 786

Ole Kristian H. Furulund
Statens Helsetilsyn
Avdeling for
spesialisthelsetjenester

Moh Paul Singh Kahlon
Notodden sykehus
moh.kahlon@gmail.com
T: 996 18 679

Indremedisineren er et fagtidsskrift rettet mot norske leger som arbeider innen fagområdet indremedisin, med dets ulike retninger. Indremedisineren sendes ut til alle medlemmer av Norsk indremedisinsk forening (Nif), som for tiden er ca 3 300, samt til andre med interesse for faget.

Indremedisineren vil presentere 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. 3 2016	15/9	15/10
Nr. 4 2016	15/11	15/12

Forsidebilde:
www.shutterstock.com

Annonsepriser

Bakside	16.600	1/1 side	13.600
Omslagsside	14.600	1/2 side	9.000

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås 20% rabatt.

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

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

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

Faste spalter

Redaktøren 4
Leder 5

Fagartikler

Omtale av fagartiklene 7
Hyppige eksaserbasjoner ved KOLS - fra forskning til klinikk 8
Inflammatorisk tarmsykdom – diagnostikk og behandling 12
Kardiologiske ”device” 18

Temaartikler

Sepsis – rustet for nye tider? 26
Nye internasjonale sepsisdefinisjoner vil påvirke hverdagen vår 28
Sepsis - forekomst og empirisk antibiotikabehandling 34
Mikrobiologiske prøver ved sepsis 42
Biomarkører ved sepsis 48

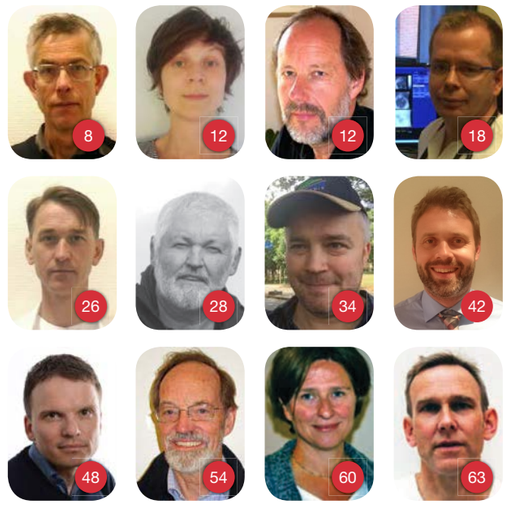
Indremedisinsk historie

Fra pest og kolera til AIDS og Ebola – Infeksjonsmedisin fortsatt viktig 54

Foreningsnytt

Arbeidsmiljø og pasientsikkerhetskultur 60
Nasjonal veileder i endokrinologi 63

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



Kjære kolleger

Vi kan her presentere et fyldig nummer av Indremedisineren. Ole Kristian Furulund omtaler de assorterte fagartiklene, som omhandler viktige temaer innen sine respektive fagområder. Videre er sepsis et relevant tema for oss alle.

Redaksjonen tenkte at sepsis er et tema som omfatter i praksis alle fagområdene og ville være et meget egnet tema for leserne. Vi er derfor svært takknemmelige til Steinar Skrede ved Haukeland universitetssykehus, som her har samlet sammen bidragsytere til temaet. I tillegg til at sepsis angår mange, er det en av de mest alvorlige tilstandene vi har på våre avdelinger. Nytt er også de nye sepsisdefinisjonene som utkom tidligere i år, og som gjør temaet spesielt aktuelt. Skrede omtaler de enkelte artiklene i sin innledning til temaet.

Den infeksjonsmedisinske historien blir gjennomgått av Johan Bruun. Utviklingen har vært fascinerende, samtidig som nye trusler innen fagområdet kommer til syne. Anders Jørgensen presenterer den nye nasjonale veilederen i endokrinologi, og Ellen Tveter Deilkås tar for seg teamarbeidsklima og sikkerhetsklima som viktige mål innen pasientsikkerhet.

Jeg kommer nettopp hjem fra den årlige europeiske fedmekongressen i Gøteborg, som i år var slått sammen med de europeiske fedmekirurgene. Fedme regnes blant de hyppigste og alvorligste kroniske sykdommer, og det er en påfallende stor indremedisinsk sykdomsbyrde i populasjonen. Vi kan nok ikke lukke øynene for dette altfor lenge. Dels sitter jeg igjen med inntrykk etter mange gode faglige innlegg, samtidig som jeg ser hvor viktig breddeperspektivet er.

I skrivende stund trykker varmen sterkt, og det er vanskelig å ikke se sommeren som er i anmarsj. Vi håper dere finner mye relevant sommerlektyre i dette nummeret.

Riktig god sommer!

På vegne av redaksjonen

Stephen Hewitt
Redaktør

Legeforeningens landsrådsmøte 24-26 mai 2016 – utdanningspolitikk og helsedebatt!

På landsrådsmøtene deltar NIF i delegatgruppen fra FaMe, den fagmedisinske søylen. Fra FaMe møter indremedisinske og kirurgisk fag med fire delegater hver. Allmennmedisin, medisinske fag, psykiatriske fag og medisinske servicefag har tre delegater hver, totalt er vi 20 klare stemmer blant totalt 145 delegater. Cecilie Risøe fra Norsk Cardiologisk Selskap leder FaMe denne perioden, fra NIF møtte både leder Hanne Thürmer, og leder for NYI, Vikas Kumar Sarna. De store delegasjonene på landsrådmøtet er ellers YLF med 24, Of med 27 og allmennlegeforeningen med 18 delegater. Fylkene har 1-3 delegater hver avhengig av størrelse. Sentralsstyret, medisiner¬studentene, eldre leger, leger i vitenskapelige stillinger m.fl er også med. Vi er en slagkraftig forening, nå er vi totalt 32 753 medlemmer!

Landsrådsmøtet er Legeforeningens høyeste organ. I tillegg til vanlige årsmøtesaker var det gode debatter om viktige tema for norske indremedisinere.

Helsepolitisk debatt

Vår egen president Marit Hermansen utfordret helseminister Bent Høie, Kjersti Toppe fra Senterpartiet og Torgeir Mikaelsen fra Ap. Tema var «15 mnd til Stortingsvalget – hvor går de politiske og ideologiske skillelinjene i norsk politikk?»
Som alltid når Legeforeningen inviterer til debatt, stiller politikere opp godt forberedt og med tydelige signaler. Det var tid til 24 forberedte innlegg fra salen, jeg tror Legeforeningens spørsmål og innspill blir notert. NIF tok opp den nye mottaksmedisineren (AMM-legen) for å høre om politikere tror en ny spesialitet løser utfordringene i norske akuttmottak. Andre tema var privatisering og todeling av helsetjenestene, om vi stjeler spesialister fra andre land i stedet for å utdanne våre egne, om fastlegene skal lede helseteam i kommunene, om fagmedisinsk kompetanse skal vektlegges sterkere enn pasientopplevelser. Det siste formulert humoristisk: Vil du helst bli operert av en erfaren kirurg, eller av en som har hatt blindtarmsbetennelse og vet hvor vondt det er?? Bakteppet var sosiale medier og blogger der faglige standpunkt latterliggjøres når man ikke er enig med pasienten. Det er viktig å ha gode relasjoner med pasientene, mediene og politikerne, men det er også viktig å holde på faglighet og integritet!

14 år med foretaksmodell – erfaringer og mulige alternativer

Her hadde Legeforeningen ved sentralstyret fått Jon Magnussen, Karsten Vrangbæk, Pål Martinussen og Jan Frich til å lage en rapport om organisering av spesialisthelsetjenesten. Jon Magnussen la fram sine resultater og vurderinger, og fikk mange til å tegne seg til debatt. Notatet «mellom politikk og administrasjon» er tilgjengelig på Legeforeningens hjemmesider. Notatet er anbefalt ferielesing for den engasjerte indremedisiner! Jeg er oppnevnt som medlem av Kvinnslandutvalget. Vi skal levere en NOU om dette i desember 2016, det er mange hensyn som skal veies mot hverandre!

Etterutdanning for leger med spesialistgodkjenning

En arbeidsgruppe ledet av Kristin Bjørndal la fram sin rapport og sine anbefalinger om etterutdanning av spesialister. Et femårig obligatorisk etterutdanningsprogram uten resertifisering foreslås. I løpet av perioden skal man oppnå 300 poeng. Det er utarbeidet konkrete forslag til poengberegning. Det foreslås en obligatorisk og en valgfri del. Nå må de ulike fagmiljøene selv legge føringer for hvilke etterutdanningsaktiviteter som bør godkjennes for kurs og møter. For noen spesialiteter vil det være behov for individuelle tilpasninger av de generelle reglene. NIF vil selvsagt delta aktivt!

Grunnutdanning for leger – utvikling og harmonisering

Dette var en sak som engasjerte forsamlingen. Universitetene må ha sin faglige frihet, samtidig som legene får en felles faglig plattform. Er det riktig å holde nasjonale prøver under eller etter ferdig utdanning? Hvordan sikre kompetansen hos leger utdannet i andre land? Kan/bør man ha en nasjonal prøve før turnustjenesten (del 1 av spesialistutdanningen)? Skal en slik prøve ha karakterer, og skal karakteren brukes når man vurderer søkere til turnusplasser? Hvor stor grad av akademisk frihet kan man ha uten at basiskompetanse hos legene blir ulik? Debattantene var engasjerte!

Hanne Thürmer

Veien videre…

NIF står foran store utfordringer, og jeg vil som alltid appellere til engasjement og innsats fra norske indremedisinere. Nå utarbeides nye læringsmål for turnusleger (del 1), LIS-leger i starten av utdanningen (del 2), og de nye hovedspesialitetene i indremedisin. Det som ikke er avklart er om indremedisin fortsatt skal være en egen hovedspesialitet, eller om den smelter sammen med AMM-spesialiteten (akutt og mottaksmedisin). Det kan altså bli 9 eller 10 hovedspesialiteter med felles indremedisinsk vaktkompetanse på norske sykehus og i norske akuttmottak. Som leder av NIF har jeg brukt mye tid og krefter på å beholde indremedisin som hovedspesialitet!

Hanne Thürmer, leder Nif

Vanlige bivirkninger: Hud: Kløe. Luftveier: Øvre luftveisplager inkl. smerter i munnhule og svelg, rennende nese, nysing. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet inkl. erytem/rødhet, kløe, hevelse, smerter/ømhet[5]

Ved symptomer på alvorlig allergisk reaksjon, skal behandlingen stanses og relevant symptomatisk behandling gis. Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon[6]

Indikasjoner: Til voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett: I kombinasjon med et statin eller statin med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-kolesterol- (LDL-C)-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller alene eller i kombinasjon med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. Effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ennå ikke fastslått[1]

1. PRALUENT SPC. 29.03.2016 punkt 4.1. 2.PRALUENT SPC 29.03.2016 punkt 5.1. 3. Cannon CP, Cariou B, Blom D et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015; 36(19):1186-94. 4. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2015;372:1489-99. 5. PRALUENT SPC 29.03.2016 punkt 4.8 6. PRALUENT SPC 29.03.2016 punkt 4.4* Sammenlignet med placebo eller ezetimib, som tillegg til statin.

SANO.ALI.16.05.0126

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

SANOFI

Omtale av fagartiklene

De fleste av oss har vært involvert i behandling av pasienter som kommer til akuttmottaket p.g.a. forverring av sin kronisk obstruktive lungesykdom (KOLS), og det kan fremstå som om noen kommer hyppigere inn med KOLS-ekseserbasjoner enn andre. Hva er det som karakteriserer disse pasientene? Finnes det noen måte å identifisere disse pasientene på, og hva sier forskningsresultater vedrørende behandling av denne pasientgruppen? Dette er sentrale spørsmål, som professor Per Bakke tar for seg i den første fagartikkelen i dette nummeret av Indremedisineren.

Inflammatorisk tarmsykdom (IBD) rammer stadig flere, og mange pasienter vil ha et mer komplisert forløp med behov for antiinflammatorisk behandling eller kirurgi. I løpet av de senere årene har det kommet flere immunmodulerende og biologiske legemidler som stiller økende krav til behandlingskompetanse. Lege i spesialisering (LIS) Lydia C. T. Buer og professor Bjørn Moum går gjennom dette i sin artikkel om IBD – diagnostikk og behandling, som gir en god oversikt over disse tema.

Implanterbare pacemakere og "hjertestartere" (ICD), såkalte kardiologiske device, har blitt mer vanlig på medisinske avdelinger etter hvert som flere har fått slike implantert. Dette øker betydningen av at også indremedisinere generelt har noe kunnskap om disse – det være seg om det er tradisjonelle pacemakere, CRT-P, CRT-D eller en ICD. Kardiolog Terje Hegard gir sin artikkel en oversikt over dette, som kan være verdifull for de fleste å lese.

Igjen vil vi takke alle bidragsyterne i dette nummeret av Indremedisineren for flotte artikler, som vi håper vil leses av indremedisinere i hele landet, og gi innsikt og kunnskap om viktige temaer i en travel hverdag.

Med vennlig hilsen redaksjonen
ved Ole Kristian H. Furulund

Ole Kristian H. Furulund

▼C Praluent «sanofi-aventis»
Lipidmodifiserende middel. ATC-nr.: C10AX

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning *75 mg/ml og 150 mg/ml: Hver ferdigfylt penn inneh.:* Alirokumab 75 mg, resp. 150 mg, histidin, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Til voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett: I kombinasjon med et statin eller statin med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-kolesterol- (LDL-C)-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller alene eller i kombinasjon med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. Effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ennå ikke fastslått. **Dosering:** Individualiseres ut fra utgangsnivå av LDL-C, behandlingsmål og respons. Lipidnivået kan vurderes 4 uker etter oppstart eller dosejustering, og dosen kan justeres deretter. Den laveste dosen som gir ønsket LDL-C-reduksjon bør brukes. *Voksne inkl. eldre:* Vanlig oppstartsdose er 75 mg 1 gang hver 2. uke. Hvis ønsket LDL-C-reduksjon er >60%, gis 150 mg 1 gang hver 2. uke. *Glemt dose:* Tas så raskt som mulig, neste dose tas 2 uker etter den dagen den glemte dosen egentlig skulle blitt administrert. *Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen data ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen data ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. *Barn og ungdom <18 år:* Ingen data. *Tilberedning/Håndtering:* Bør romtempereres før bruk. *Administrering:* Injiseres s.c. i abdomen, lår eller overarm, i frisk, uskadet hud. Injeksjonssted skiftes hver gang. Samme injeksjonssted skal ikke brukes samtidig for andre legemidler. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Ved tegn/symptomer på alvorlig allergisk reaksjon, skal behandlingen stanses og relevant symptomatisk behandling gis. Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon. **Interaksjoner:** Klinisk relevante interaksjoner forventes ikke. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data. Bør bare gis til gravide dersom absolutt påkrevd. *Amming:* Ingen data. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Kløe. Luftveier: Øvre luftveisplager inkl. smerter i munnhule og svelg, rennende nese, nysing. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet inkl. erytem/rødhet, kløe, hevelse, smerter/ømhet. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Hud: Urticaria, nummulat eksem. Immunsystemet: Hypersensitivitet, hypersensitivitetsvaskulitt. **Overdosering/ Forgiftning:** *Behandling:* Symptomatisk. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Humant monoklonalt antistoff (IgG_1). *Virkningsmekanisme:* PCSK9-hemmer. Hindrer binding av PCSK9 til LDL-reseptorer (LDLR) i leveren. Antall LDLR som kan binde LDL øker, og LDL-nivået senkes. *Absorpsjon:* T_{max} etter s.c. injeksjon av 50-300 mg er 3-7 dager. Biotilgjengelighet 85%, steady state nås etter 2-3 doser. *Fordeling:* V_d: 0,04-0,05 liter/kg. *Halveringstid:* Ved steady state 17-20 dager ved monoterapi, 12 dager ved samtidig behandling med et statin. *Metabolisme:* Nedbrytning til peptider og aminosyrer. **Pakninger, priser og refusjon:** *75 mg/ml:* 2 stk. (ferdigfylt penn) kr 5339,40. 6 stk. (ferdigfylt penn) kr 15 933,20. *150 mg/ml:* 2 stk. (ferdigfylt penn) kr 5339,40. 6 stk. (ferdigfylt penn) kr 15 933,20. Sist endret: 03.02.2016.

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

SANOFI

Hyppige eksaserbasjoner ved KOLS - fra forskning til klinikk

Pasienter med KOLS (kronisk obstruktiv lungesykdom) kan ha periodevise forverrelser av tilstanden (eksaserbasjoner). En undergruppe har hyppige forverrelser. Artikkelen beskriver hva som karakteriserer disse pasientene, hvordan de best kan identifiseres og hva nyere forskning har avklart med tanke på behandling av denne pasientgruppen.

Per Bakke. Professor Dr Med, Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen

Per Bakke

KOLS (Kronisk obstruktiv lungesykdom) er en sykdom som er karakterisert av en luftstrømsobstruksjon som ikke lar seg fullt reversere og normalisere. Luftstrømsobstruksjonen er langsomt progredierende og assosiert med en inflammatorisk reaksjon og strukturelle forandringer i små, perifere luftveier (obstruktiv bronkiolitt) og/eller destruksjon av lungeparenkym (emfysem). Ekstrapulmonale manifestasjoner og samtidige andre sykdommer (komorbiditeter) er medvirkende årsak til økt sykdomsbyrde (1).

Mange pasienter med KOLS opplever periodevise forverrelser av tilstanden, såkalte eksaserbasjoner. En forverring eller eksaserbasjon er økning av tungpusthet, hoste, oppspytt med eller uten farge og/eller andre symptomer fra øvre (tett nese, snue, nesesekresjon) og nedre luftveier (piping i brystet) hos en person med KOLS. Symptomene øker ofte i løpet av få dager og er mer uttalte enn den daglige symptomvariasjonen ved sykdommen (2). KOLS-eksaserbasjoner er forbundet med økt systemisk inflammasjon, økt fall i lungefunksjon, redusert livskvalitet og økt dødelighet (1). For samfunnet representerer KOLS-eksaserbasjoner en stor byrde i form av forbruk av helsetjenester og i indirekte kostnader (3).

KOLS-eksaserbasjoner, og spesielt de med hyppige eksaserbasjoner, har derfor vært gjenstand for stor forskningsoppmerksomhet de siste årene. Hensikten med denne artikkelen er å gi en kort oversikt over den kliniske nytten av denne forskningen.

Definisjon av hyppige eksaserbasjoner

Begrepet «hyppige eksaserbasjoner» ble første gang brukt i 1998 i en publikasjon fra East London COPD cohort (4). Man definerte der ”hyppig” som minst 3 eksaserbasjoner per år. Senere har en rekke studier brukt ulike operative definisjoner og ulike krav til antall eksaserbasjoner per år for at de skal kalles hyppige. GOLD (Global Inititiative for Chronic Obstructive Lung Disease) anfører 2 eller flere eksaserbasjoner per år som hyppig, og denne grensen har etter hvert fått aksept (1). Også graderingen av eksaserbasjonene har variert i ulike studier, men den inndelingen som er anført i tabell 1 er nå vanlig i kliniske og epidemiologiske studier (2).

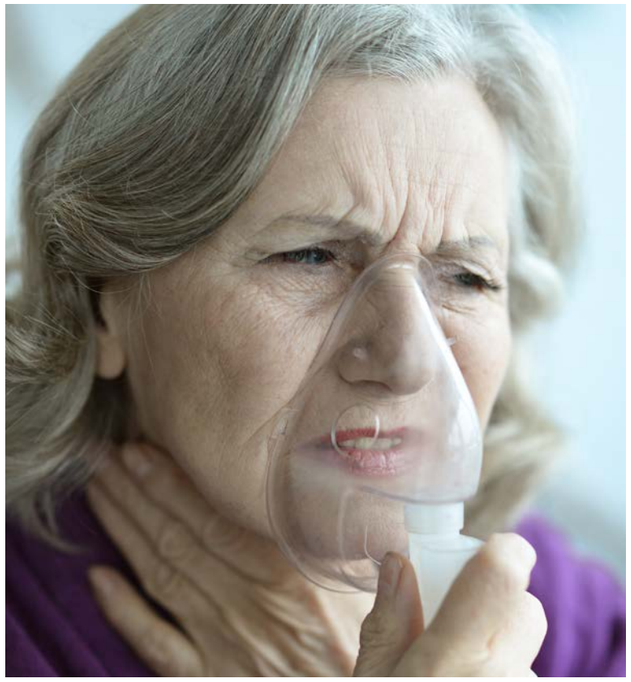
Tabell 1. Gradering av KOLS-eksaserbasjoner

Mild KOLS-forverring:	Behov for økt egenbehandling, dvs økt dose av bronkodilatatorer og/eller tillegg av legemidler som ikke benyttes regelmessig i stabil fase.
Moderat KOLS-forverring:	Behov for kontakt/behandling hos kommunehelse tjeneste/fastlege.
Alvorlig KOLS-forverring:	Behov for kontakt/behandling hos spesialisthelsetjeneste/sykehus.

Inndelingen er hentet fra referanse nr 2.

Hva karakteriserer pasienter med hyppige KOLS-eksaserbasjoner?

ECLIPSE-studien er kanskje den største studien av KOLS-pasienter som er fulgt regelmessig over 3 år. Den inkluderte til sammen 2450 pasienter med moderat til svært alvorlig KOLS som ble undersøkt hver 6. måned (5). I tillegg ble alle pasientene hver måned oppringt for å høre om de hadde hatt en eksaserbasjon de siste fire ukene. Eksaserbasjon ble her definert som at pasienten enten hadde blitt foreskrevet antibiotika og/eller prednisolon, eller at pasienten hadde vært innlagt på sykehus for en KOLS-forverrelse. To eller flere slike episoder per år ble definert som hyppige eksaserbasjoner. Dess lavere lungefunksjon i form av FEV1 (forsert ekspiratorisk volum i ett sekund) av forventet verdi, dess større risiko for at pasienten ville ha hyppige eksaserbasjoner. Blant de med moderat KOLS hadde 27% hyppige eksaserbasjoner, mens i gruppen med svært alvorlig KOLS var tallet 47%. Andre forhold som predikterte eksaserbasjoner var redusert livskvalitet og økt alder. Pasienter med dyspepsi hadde også en økt risiko for hyppige forverrelser uavhengig av sykdomsgrad (5). Den sterkeste prediktoren for hyppige eksaserbasjoner var imidlertid antall eksaserbasjoner forrige år (6). De som hadde hatt to eller flere eksaserbasjoner det første studieåret, hadde en 60%-80% sjanse for å få to eller flere slike episoder de neste ett og to årene. Motsatt hadde de som ikke hadde opplevd en forverrelse første året, 60% sjanse for å være uten en forverrelse år to og av disse igjen var 70% eksaserbasjonsfrie det tredje året av studien (6).



> Ekstrapulmonale manifestasjoner og samtidige andre sykdommer (komorbiditeter) er medvirkende årsak til økt sykdomsbyrde.

Tendensen til at de som hadde hatt hyppige eksaserbasjoner, fortsatte å ha det, er så konsistent i ulike studier, at man kan snakke om en egen fenotype eller undergruppe av KOLS-pasienter med hyppige eksaserbasjoner (7).

Den kliniske betydningen av disse funnene er at pasienter med to eller flere eksaserbasjoner det siste året, bør følges nøye opp både med tanke på behandling, KOLS rehabilitering og kanskje også med tanke på telemedisinsk intervensjon (1, 5). Viktig hos disse pasientene er også å sjekke inhalasjonsteknikk, medikamentetterlevelse samt vurdere andre årsaker til forverrelsene enn KOLS og da spesielt kardial årsak (1).

Biomarkører og hyppige KOLS-eksaserbasjoner

Selv om det altså er ulike karakteristika som kan si noe om hvem som vil ha økt sannsynlighet for å få en forverrelse, ville det ideelle være å finne en biomarkør som med stor sannsynlighet kunne forutsi en eksaserbasjon før den kommer, slik at man kan starte behandling for å forhindre eksaserbasjonen. I ECLIPSE-studien fant man at økt antall hvite blodceller var en uavhengig risikofaktor for hyppige eksaserbasjoner (5). I en stor dansk befolkningsstudie hvor man fulgte deltakerne i 5 år fant man at KOLS pasienter med økt nivå av fibrinogen, hvite blodceller og CRP (C reaktivt protein) hadde økt risiko for eksaserbasjoner uavhengig av sykdomsnivå (8). Man har altså i både kliniske og epidemiologiske studier funnet biomarkører som kan si noe om risiko for å få en forverrelse. Men dette er på gruppenivå. I møte med den enkelte pasient er biomarkørene fortsatt ikke anvendbare og kan ikke brukes til å forutsi eksaserbasjon i nær fremtid. Den beste måten å identifisere pasienter med økt risiko for forverrelser er fortsatt å spørre etter antall forverrelser de siste 12 månedene.

Konsekvenser for behandling

Det er velkjent at behandling med inhalasjonssteroider (ICS), langtidsvirkende beta-2 agonister (LABA) og langtidsvirkende muskarin antagonister (LAMA) virker til å redusere forverrelser hos pasienter med KOLS. Bruk av enkelte andre medikamentgrupper har vært testet hos KOLS pasienter med hyppige eksaserbasjoner:

Phosfodiesterase-4-hemmere er vist å kunne redusere inflammatoriske celler i sputum hos pasienter med KOLS. En posthoc analyse av data fra to placebo-kontrollerte, dobbel blinde, multisenterstudier viste at phosfodiesterasehemmeren roflumilast kunne flytte pasienter fra å være en fenotype med hyppige eksaserbasjoner over til en fenotype med ikke-hyppige eksaserbasjoner (9). Totalt ble 837 pasienter med hyppige eksaserbasjoner (minst 2 eksaserbasjoner siste året) undersøkt i de to studiene. Av de som fikk roflumilast var 32% fortsatt i denne gruppen etter ett år, mens av pasientene som fikk placebo var 41% fortsatt i gruppen med hyppige eksaserbasjoner. Det var altså en reduksjon på ca 20% for å ha hyppige forverrelser. Effekten var størst hos de med alvorlig KOLS. GOLD-retningslinjene anbefaler nå roflumi-

> Pasienter med to eller flere eksaserbasjoner det siste året, bør følges nøye opp.

last til KOLS-pasienter med hyppige eksaserbasjoner og med en FEV1 under 50% av forventet verdi (1).

Antibiotika

Azitromycin er et makrolid antibiotikum som har anti-inflammatoriske egenskaper i tillegg til sin antibiotiske effekt. En nylig Cochrane review gjennomgikk syv randomiserte kontrollerte studier gjennomført i perioden 2001 til 2011 og konkluderte med at profylaktisk bruk av makrolid antibiotika reduserte signifikant eksaserbasjonsfrekvensen hos pasienter med KOLS av moderat og alvorlig grad (10). En fersk studie fra Nederland undersøkte effekten av azitromycin på KOLS-pasienter med hyppige eksaserbasjoner (minst 3 eksaserbasjoner siste året) (11). Pasientene ble randomisert til azitromycin 500 mg tre ganger ukentlig eller placebo i 12 måneder. Gruppen med aktiv behandling reduserte eksaserbasjonsfrekvensen til halvparten i forhold til placebogruppen. Hvorvidt effekten av makrolid-antibiotika skyldes dets antiinflammatoriske eller antibiotiske effekt er ikke klart. Bekymring relatert til resistensutvikling ved kronisk bruk av azitromycin gjør at profylaktisk behandling ikke anbefales. Makrolider uten antibiotisk effekt, men med bare antiinflammatorisk effekt er under utprøving. Hvis de fortsatt skulle ha effekt med tanke på å redusere eksaserbasjoner, er dette et potensielt nytt medikament i vedlikeholdsbehandling av pasienter med hyppige KOLS-forverrelser.

Medikamenter mot dyspepsi.

Som nevnt over påviste man i ECLIPSE-studien at pasienter med dyspepsi hadde hyppigere eksaserbasjoner enn pasienter uten dyspepsi, også etter justering for en rekke potensielt forstyrrende faktorer. Om dyspepsibehandling vil kunne redusere KOLS-forverrelser krever randomiserte studier. Det finnes en slik japansk studie av 100 KOLS-pasienter fulgt over et år (12). De som fikk behandling med protonpumpehemmeren lansoprazol hadde i gjennomsnitt 0,34 forverrelser, mens placebogruppen hadde 1.18 i gjennomsnitt ($p < 0.001$). Basis karakteristika i de to gruppene var imidlertid ikke like. Placebogruppen hadde flere eksaserbasjoner året før randomisering enn lansoprazol-gruppen. Det er derfor ikke mulig å trekke en sikker konklusjon fra studien. Det er behov for flere randomiserte studier for å avklare om dyspepsibehandling faktisk virker til å forhindre eksaserbasjoner hos KOLS-pasienter.

Prednisolon

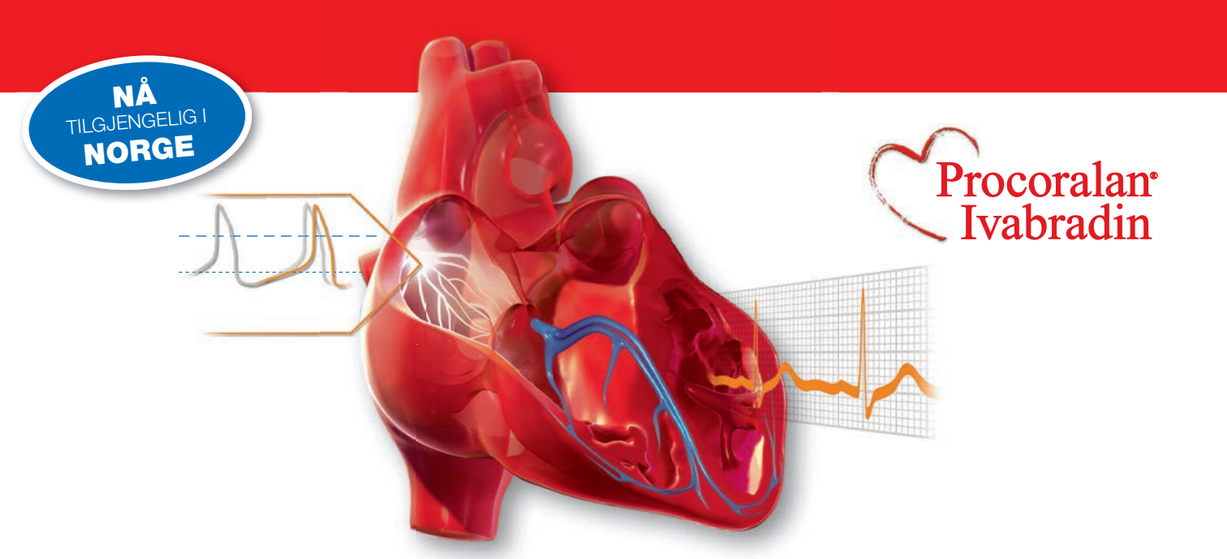
Det er velkjent at prednisolon per oralt har effekt i behandlingen av pasienter som har fått en eksaserbasjon. Det vanlige har vært en 2 ukers kur med 30-40 mg daglig. I en fersk studie ble pasienter med alvorlig KOLS-eksaserbasjon randomisert til en 5 dagers kur med prednisolon 40 mg daglig eller standard behandling med 40 mg daglig i 14 dager (13). Begge gruppene fikk i tillegg vanlig, øvrig behandling for en KOLS forverrelse. De to gruppene kom like godt ut på liggetid på sykehus, residiv av eksaserbasjonen og livskvalitetsendring. Studien har resultert i at man nå anbefaler 5 dagers kurer med prednisolon til pasienter med KOLS-forverrelser. Dette er en viktig endring spesielt for pasienter med hyppige eksaserbasjoner fordi de får redusert sin totale eksponering for prednisolon betraktelig. Vedlikeholdsbehandling med prednisolon til pasienter med hyppige eksaserbasjoner har ikke vist å ha effekt på antall forverrelser og anbefales ikke.

Konklusjon

KOLS-pasienter med 2 eller flere forverrelser per år som krever behandling med antibiotika og eller prednisolon, betraktes å ha hyppige eksaserbasjoner. De regnes som en egen fenotype av KOLS, og krever tett oppfølging. Den enkleste måten å identifisere disse pasientene er å spørre etter antall eksaserbasjoner siste året. Det finnes per i dag ingen biomarkører som kan brukes i klinikken for å forutsi en forverrelse. I tillegg til standardbehandling med inhalasjonssteroider og langtidsvirkende beta-2 agonister og muskarin antagonister er fosfodiesterasehemmer aktuell. Hos pasienter med dyspepsi er det mulig at protonpumpehemmer kan redusere eksaserbasjonsfrekvensen. Ved etablert eksaserbasjon kan prednisonkuren avsluttes etter 5 dager.

Referanser

1. GOLD. Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategi for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2016) 2016
2. Helsedirektoratet. KOLS. Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging. 2012.
3. Nielsen R, Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Askildsen JE, Gulsvik A. Excessive costs of COPD in ever-smokers. A longitudinal community study. Respir Med. 2011; 105: 485-93.
4. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1418-22
5. Vestbo J, Agusti A, Wouters EF, Bakke P, Calverley PM, et al. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE? A clinical perspective from the study team. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189:1022-30.
6. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010; 363: 1128-38.
7. Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. Clinics in chest medicine. 2014;35:1-6.
8. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory Biomarkers and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. JAMA. 2013;309: 2353-61.
9. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype. Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ, Bredenbröker D, Brose M, Goehring UM, Calverley PM. Chest. 2013; 143: 1302-11.
10. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database Syst Rev 2013; 11: CD009764.
11. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al . Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2014; 2: 361-8
12. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Ohrui T et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. J Am Geriatr Soc. 2009; 5: 1453-7
13. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. Jama. 2013 Jun 5; 309: 2223-31.



Procoralan® (Ivabradin)[1] reduserer kardiovaskulær død og sykehusinnleggelse ved forverret hjertesvikt[2]

Pasienter med kronisk hjertesvikt

- i NYHA klasse II til IV
- i sinusrytme
- med systolisk dysfunksjon (EF ≤ 35%)
- med hvilepuls ≥ 75 slag/minutt, i kombinasjon med standardbehandling inkludert betablokkere, eller når betablokkere er kontraindisert eller ikke tålt

Vedlikeholdsdose 7,5 mg.
1 tablett 2 x daglig

Procoralan® (ivabradin) er indisert til kronisk angina pectoris og hjertesvikt.

Procoralan «Les Laboratoires Servier» ***Middel for hjerteterapi.*** ATC-nr.: C01E B17
TABLETTER, filmdrasjerte ***5 mg og 7,5 mg:*** Hver tablett inneh.: Ivabradin 5 mg, resp. 7,5 mg, laktosemonohydrat 63,9 mg, resp. 61,2 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult og rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).
Indikasjoner: Symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris hos voksne med koronarsykdom og normal sinusrytme og puls ≥70 slag/minutt, som har en kontraindikasjon eller intoleranse overfor betablokkere, eller i kombinasjon med betablokkere hos pasienter som ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med optimal dose betablokkere. Behandling av kronisk hjertesvikt NYHA klasse II til IV med systolisk dysfunksjon, hos pasienter i sinusrytme og som har en puls på ≥75 slag/minutt, i kombinasjon med standardbehandling inkl. behandling med betablokkere, eller når behandling med betablokkere er kontraindisert eller ikke tålt. **Dosering:** ***Kronisk stabil angina pectoris:*** Beslutning om å starte eller titrere behandling bør finne sted med tilgjengelige seriemålinger av puls, EKG eller ambulatorisk 24-timersmonitorering. Startdosen skal ikke overskride 5 mg 2 ganger daglig. Dersom startdosen tolereres godt og pasienten fortsatt har symptomer og hvilepuls >60 slag/minutt etter 3-4 ukers behandling, kan dosen økes til neste høyere dose, men ikke overskride 7,5 mg 2 ganger daglig. Dersom symptomer ikke bedres innen 3 måneder, skal behandlingen seponeres. Seponering skal også vurderes ved kun begrenset symptomatisk respons uten klinisk relevant reduksjon i hvilepulsen innen 3 måneder. Ved hvilepuls <50 slag/minutt eller bradykardirelaterte symptomer som svimmelhet, tretthet eller hypotensjon, må dosen nedtitreres, inkl. ned til laveste dose 2,5 mg 2 ganger daglig ($^1/_2$ tablett à 5 mg 2 ganger daglig), eller seponeres dersom dette vedvarer til tross for dosereduksjon. ***Kronisk hjertesvikt:*** Behandlingen må bare initieres ved stabil hjertesvikt, og legen bør ha erfaring med behandling av kronisk hjertesvikt. Anbefalt startdose er 5 mg 2 ganger daglig. Etter 2 uker kan dosen økes til 7,5 mg 2 ganger daglig ved hvilepuls >60 slag/minutt, eller reduseres til 2,5 mg 2 ganger daglig ($^1/_2$ tablett à 5 mg 2 ganger daglig) ved hvilepuls <50 slag/minutt eller bradykardirelaterte symptomer som svimmelhet, tretthet eller hypotensjon. Ved en puls på 50-60 slag/minutt bør dosen på 5 mg 2 ganger daglig opprettholdes. Ved vedvarende hvilepuls under behandling <50 slag/minutt eller bradykardirelaterte symptomer, må dosen titreres ned til neste lavere dose. Ved vedvarende hvilepuls >60 slag/minutt kan dosen titreres opp til neste høyere dose, men ikke overskride 7,5 mg 2 ganger daglig. Behandlingen må seponeres ved vedvarende puls <50 slag/minutt eller bradykardisymptomer. ***Spesielle pasientgrupper:*** Nedsatt leverfunksjon: Det bør utvises forsiktighet ved moderat nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Nedsatt nyrefunksjon: Bør brukes med forsiktighet ved Cl_{CR} <15 ml/minutt. Barn og ungdom <18 år: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen doseringsanbefalinger kan gis. Eldre >75 år: En lavere startdose bør vurderes (2,5 mg 2 ganger daglig) før ev. opptitrering ved behov. ***Administrering:*** Tas morgen og kveld. Tas sammen med mat for å redusere intraindividuell variasjon, da matinntak forsinker absorpsjonen og øker plasmaeksponeringen med 20-30%. Tabletter 5 mg: Kan deles (delestrek). **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Hvilepuls <70 slag/minutt før behandling. Kardiogent sjokk. Akutt hjerteinfarkt. Alvorlig hypotensjon (<90/50 mm Hg). Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Syk-sinus-syndrom. SA-blokk. Ustabil eller akutt hjertesvikt. Pacemaker-avhengighet (puls styres utelukkende av pacemakeren). Ustabil angina. AV-blokk grad III. Kombinasjon med potente CYP3A4-hemmere som azolantimykotika (ketokonazol, itrakonazol), makrolidantibiotika (klaritromycin, erytromycin per os, josamycin, telitromycin), hiv-proteasehemmere (nelfinavir, ritonavir) og nefazodon. Kombinasjon med verapamil eller diltiazem som er moderate CYP3A4-hemmere med pulsreduserende egenskaper. Graviditet, amming og kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon. **Forsiktighetsregler:** Kun til symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris; har ikke effekt på kardiovaskulære utfall (f.eks. hjerteinfarkt og kardiovaskulær død). Da pulsen kan variere betydelig over tid, bør seriemålinger av puls, EKG eller ambulatorisk 24-timersmonitorering vurderes ved bestemmelse av hvilepuls før oppstart av behandling, og når titrering vurderes under behandling. Dette gjelder også pasienter med lav puls, spesielt puls <50 slag/minutt, og etter dosereduksjon. Hjertearytmier: Ikke effektivt ved behandling eller forebygging av hjertearytmier, og mister sannsynligvis effekt ved takyarytmi (f.eks. ventrikulær/supraventrikulær takykardi). Anbefales derfor ikke ved atrieflimmer eller andre hjertearytmier som påvirker sinusknutefunksjonen. Øker risikoen for atrieflimmer, særlig ved samtidig bruk av amiodaron eller potente klasse I antiarytmika. Regelmessig kontroll for forekomst av atrieflimmer (vedvarende eller paroksysmal) anbefales, inkl. EKG-kontroll hvis klinisk indisert (f.eks. ved forverret angina, palpitasjoner, uregelmessig puls). Pasienten bør informeres om tegn og symptomer på atrieflimmer og rådes til å kontakte lege dersom dette oppstår. Ved utvikling av atrieflimmer under behandling bør nytte-/risikobalansen ved fortsatt behandling vurderes nøye. Pasienter med kronisk hjertesvikt som har intraventrikulære ledningsfeil (venstre grenblokk, høyre grenblokk) og ventrikulær dyssynkroni bør kontrolleres nøye. Anbefales ikke ved AV-blokk grad II. Det er ingen holdepunkter for risiko for (uttalt) bradykardi ved tilbakegang til sinusrytme når farmakologisk hjertekonvertering startes under behandling, men i fraværer av data bør ikke-akutt elektrokonvertering vurderes 24 timer etter siste dose av ivabradin. Bør ikke brukes ved medfødt QT-syndrom eller behandling med QT-forlengende legemidler. Hvis kombinasjon er nødvendig må hjertefunksjonen overvåkes nøye. Pulsreduksjon forårsaket av ivabradin kan forverre QT-forlengelsen, og føre til alvorlige arytmier, særlig torsades de pointes. Brukes med forsiktighet hos hjertesviktpasienter med NYHA-klasse IV samt ved lett til moderat hypotensjon, pga. begrensede data. Etter behandlingsmodifikasjoner hos pasienter med kronisk hjertesvikt skal blodtrykket kontrolleres regelmessig. Anbefales ikke rett etter et slag pga. manglende data. Påvirker retinafunksjon. Det er ingen holdepunkter for toksisk effekt på retina. Ingen effekt ved langtidsbehandling >1 år er ukjent. Seponering bør vurderes ved uventet forverring av synet. Det bør utvises forsiktighet ved retinitis pigmentosa. Hjelpestoffer: Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Bilkjøring og betjening av maskiner: Mulig forekomst av forbigående lysfenomener, hovedsakelig fosfener (lysglimt), bør tas hensyn til ved bilkjøring og bruk av maskiner i situasjoner hvor det kan oppstå brå endringer i lysforhold, spesielt ved bilkjøring om natten. **Interaksjoner:** Økt plasmakonsentrasjon av ivabradin kan medføre uttalt bradykardi. Samtidig bruk kontraindisert: Potente CYP3A4-hemmere. Ketokonazol (200 mg 1 gang daglig) og josamycin (1 g 2 ganger daglig) kan øke ivabradins gjennomsnittlige plasmaeksponering 7-8 ganger. Verapamil eller diltiazem som er moderate CYP3A4-hemmere med pulsreduserende egenskaper, kan øke ivabradinekspponeringen 2-3 ganger, og gi en ytteligere pulsreduksjon på 5 slag/minutt. Samtidig bruk ikke anbefalt: Kardiovaskulære QT-forlengende legemidler og ikke-kardiovaskulære QT-forlengende legemidler, da QT-forlengelse kan forverres av pulsreduksjon. Grapefruktjuice, da ivabradineksponeringen kan dobles. Samtidig bruk med forsiktighet: Kaliumdrivende diuretika, da hypokalemi kan øke risikoen for arytmier. Da ivabradin kan forårsake bradykardi, er resulterende kombinasjon av hypokalemi og bradykardi en disponerende faktor for alvorlige arytmier, spesielt hos pasienter med langt QT-syndrom (medfødt eller substansindusert). Moderate CYP3A4-hemmere kan vurderes med startdose 2,5 mg 2 ganger daglig og pulsovervåkning ved hvilepuls >70 slag/minutt. CYP3A4-induktorer kan redusere ivabradinaktivitet og kreve justering av ivabradindosen. Samtidig inntak av johannesurt (prikkperikum) bør begrenses. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Kontraindisert ved graviditet. Kvinner i fertil alder skal bruke egnet prevensjon. Amming: Dyrestudier indikerer at ivabradin utskilles i melk. Kontraindisert ved amming. Kvinner som trenger behandling bør slutte å amme. Fertilitet: Påvirkning ukjent. **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Øye: Lysfenomener (fosfener, forbigående økt lysintensitet i et begrenset område av synsfeltet). Vanlige (≥1/100 til <1/10): Hjerte/kar: Bradykardi, AV-blokk 1. grad (EKG; forlenget PQ-intervall), ventrikulære ekstrasystoler, atrieflimmer, ukontrollert blodtrykk. Nevrologiske: Hodepine, vanligvis den første behandlingsmåneden, svimmelhet, muligens relatert til bradykardi. Øye: Tåkesyn. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Eosinofili. Gastrointestinale: Kvalme, forstoppelse, diaré, buksmerter. Hjerte/kar: Palpitasjoner, supraventrikulære ekstrasystoler, hypotensjon, muligens relatert til bradykardi. Hud: Angioødem, utslett. Luftveier: Dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Muskelkramper. Nevrologiske: Synkope, muligens relatert til bradykardi. Stoffskifte/ernæring: Hyperurikemi. Undersøkelser: Forhøyet blodkreatinin, forlenget QT-intervall. Øre: Vertigo. Øye: Diplopi, synshemming. Øvrige: Asteni og/eller fatigue, muligens relatert til bradykardi. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Hud: Erytem, pruritus, urticaria. Øvrige: Malaise, muligens relatert til bradykardi. Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent: Hjerte/kar: AV-blokk grad II eller III, syk-sinus-syndrom. **Overdosering/ Forgiftning:** Symptomer: Alvorlig og langvarig bradykardi. Behandling: Symptomatisk på spesialavdeling. Ved bradykardi med dårlig hemodynamisk toleranse, kan symptomatisk behandling inkl. i.v. betastimulerende legemidler som isoprenalin vurderes. Midlertidig elektrostimulering av hjertet kan utføres ved behov. **Pakninger og priser (ESP):** ***5 mg:*** 56 stk. 516,20 NOK (blister) 041086. 112 stk. 991,10 NOK (blister) 041096. ***7,5 mg:*** 56 stk.516,20 NOK (blister) 041105. 112 stk. 991,10 NOK (blister) 041114.
Sist endret: 25.09.2015

1) Procoralan® (Ivabradin) European Medecines Agency Summary of product characteristics
2) Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. Lancet. 2010; 376:875-885.

Inflammatorisk tarmsykdom – diagnostikk og behandling

Inflammatoriske tarmsykdommer rammer ofte unge mennesker og forekomsten i vestlige land er tydelig økende. Tidlig diagnose og identifisering av risikofaktorer for alvorlig sykdom er viktig for å kunne gi tilpasset behandling.

Lydia CT Buer, LiS, Gastromedisinsk avdeling, OUS
Bjørn A Moum, overlege og professor, gastromedisinsk avd, OUS og UIO

Lydia CT Buer

Bjørn A Moum

Introduksjon

Inflammatorisk tarmsykdom (IBD) er en samlebetegnelse på kroniske betennelsessykdommer som rammer tarmkanalen. Betegnelsen omfatter Crohns sykdom (CD), ulcerøs kolitt (UC), og uklassifiserbar IBD-kolitt (1). De fleste IBD-pasientene er unge ved diagnosetidspunktet (15-25 år for CD og 25-35 år for UC) og kommer til å leve med sin kroniske sykdom gjennom et langt liv. Sykdomsforløpet er svært varierende; fra milde og sjeldne forverringer til utbredt og alvorlig tarmbetennelse som krever gjentatte, kirurgiske inngrep. Sykdommen er i stor grad uforutsigbar, hvorfor det er viktig å tilpasse behandling og oppfølging individuelt.

Epidemiologi

IBD forekommer med store geografiske variasjoner i insidens og prevalens. Høyest prevalens er beskrevet i Nordvest-Europa (2) og i Nord-Amerika (3, 4). Norske tall viser en årlig insidens på 5,8/100.000 for CD (5) og 13,6/100.000 for UC (6). De siste tiårene har man sett en økende forekomst av IBD, sterkest i vestlige land (7). I Norge har prevalensen for CD økt med 110 % mellom 1999 og 2014, dette tilsvarte i 2014 en prevalens på 185/100.000. For UC er økningen på 80 %, noe som i 2014 tilsvarte en prevalens på 250/100.000(8).

Tabell 1. Montrealklassifikasjonen for Crohns sykdom

Alder ved diagnose	A1 under 16 år A2 mellom 17 og 40 år A3 over 40 år
Lokalisasjon	L1 tynntarm L2 tykktarm L3 tynn- og tykktarm L4 øvre GI-traktus*
Sykdomstype	B1 inflammatorisk B2 strikturerende B3 penetrerende B4 perianalsykdom*

* L4 og B4 kan brukes i tillegg til L1-L3 og B1-B3.

Etiologi

Patogenesen bak IBD er ikke kjent, men den ledende hypotesen er at det oppstår en feilaktig immunrespons mot tarmens mikrobiota i genetisk predisponerte individer. Den raskt økende forekomsten av IBD i vestlige land indikerer at miljøfaktorer kan spille en viktig rolle. Røyking er en av de mest konsistent rapporterte risikofaktorene for CD, samtidig som det beskytter mot UC (9).

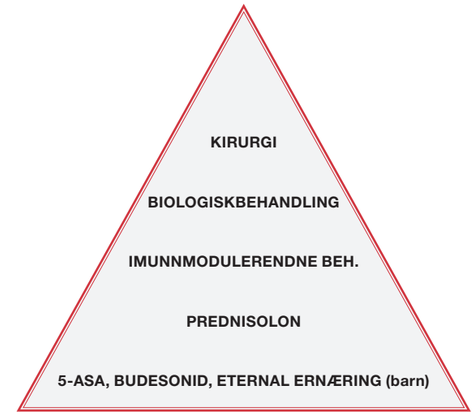
Diagnoser

CD kan ramme hele tarmkanalen, fra munnhule til endetarmsåpning. Typisk er transmural betennelse, granulomer og fisteldannelse. Ved UC er betennelsen i prinsippet lokalisert til tykktarm og begrenset til mucosa og submucosa. Diagnosen baseres derfor på en kombinasjon av kliniske symptomer, endoskopiske funn og bildediagnostikk. MR er ofte nyttig i kartlegging av CD da dette kan avdekke sykdom i tynntarm, samt fremstille fistler eller abscesser (både intraabdominalt og perianalt). For både CD og UC kan tarmbetennelsen gi symptomer som diaré med blod og slim, magesmerter og plutselig avføringstrang. Ved mer alvorlig sykdom sees ofte allmennsymptomer som feber, vekttap og utmattelse.

Pasienter med CD kan også ha plager fra fistler og strikturer. IBD kan ledsages av såkalte ekstraintestinale manifestasjoner som kan ramme ledd (artritter og artralgier), hud (erytema nodosum, pyoderma gangrenosum), øye (iridocyklitt, uveitt), eller lever.

Klassifisering i undergrupper

UC og CD kan inndeles i undergrupper basert på alder ved diagnose, lokalisering, utbredelse, alvorlighetsgrad og eventuell tilstedeværelse av fistler. Montrealklassifikasjonen brukes i klinisk praksis (tabell 1-3) (10). For eksempel vil en pasient som debuterte med Crohns sykdom i terminale ileum i en alder av 20 år, og som har fått påvist trange partier i tynntarm, klassifisere som A2, L1, B2. Ved diagnosetidspunktet har omtrent 40 % av alle med CD sykdom i kolon alene, 30 % har affeksjon av både tynn- og tykktarm, og 30 % har kun sykdom i tynntarm. Utbredelsen er som regel stabil over tid. For UC er utbredelsen tilnærmet tredelt ved diagnose: distal kolitt (kun sykdom i rektum), venstresidig kolitt (sykdom begrenset til rektum og kolon distalt for venstre fleksur) og totalkolitt (sykdom som strekker seg proksimalt for venstre fleksur). Ulikt fra CD progredierer utbredelsen i tarmen gjerne over tid ved UC (11). Omlag 17 % av alle med IBD opplever ekstraintestinale manifestasjoner ila de første 10 årene med sykdom, dobbelt så ofte hos pasienter med CD som med UC (12). Til tross for klart økt morbiditet i gruppen er det ikke vist økt dødelighet eller økt forekomst av kreft for pasienter med IBD (13, 14).



Figur 1. Behandlingspyramide for ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Sykdommens alvorlighetsgrad avgjør behandlingsnivå. 5-aminosalisylsyre (5-ASA) = po eller lokal behandling (stikkpiller). Immunmodulerende behandling = azatioprin og metotreksat. Biologisk behandling = infliksimab, adalimumab, golimumab, vedolizumab.

Prediktorer for alvorlig sykdom

Tidlig behov for steroider, høy CRP eller SR ved diagnose, sykdomsdebut i ung alder og utbredelse er viktige faktorer som kan peke mot et alvorlig sykdomsforløp (15-17). Det er viktig med god sykdomskontroll, for eksempel med biologisk behandling tidlig i sykdomsforløpet, som er mer avgjørende for langtidsprognose. Man ser en tendens til mindre sykehusinnleggelser og lavere kolektomifrekvens og trolig kan dette ha sammenheng med økende bruk av immunsuppressiv behandling og biologisk behandling(18).

IBD-konsultasjonen

Mange av de samme prinsippene gjelder for både nyoppdaget IBD som ved oppfølging av pasienter med stabil eller ustabil sykdom. Ved diagnosetidspunktet er det viktig å karakterisere sykdommens utbredelse og alvorlighetsgrad ved endoskopiske undersøkelser og eventuelt bildediagnostikk (fortrinnsvis MR) av affiserte områder. Dette bør gjentas ved alvorlige forverringer, hvor det er mistanke om progresjon av sykdom, eller for å vurdere effekt av behandling. Blodprøver (spesielt viktig er Hb, CRP, lever-/galleprøver) og fekaltest bør tas jevnlig og kan bistå i å monitorere sykdomsaktiviteten. Tabell 4 illustrerer viktige momenter ved IBD-konsultasjonen.

Behandling

Behandlingen av pasienter med IBD avhenger av flere faktorer. Klassifikasjon i henhold til Montrealkriteriene er viktig da den forteller noe om alvorlighetsgrad og utbredelse. Videre er pasientens symptombelastning viktig. Dette må understøttes av objektive parametre som CRP, hvite, leukocytmåling, temperatur, fekaltest, endoskopi og radiologi. Dette forteller om risiko for å utvikle alvorlig sykdom i det videre forløpet. Hos pasienter med alvorlig sykdom ved diagnose, eller høy risiko for å utvikle alvorlig sykdom, vil det være naturlig å starte høyere oppe i behandlingspyramiden (Figur 1).

Man skiller mellom induksjonsbehandling, hvor målet er å dempe pågående inflammasjon, og vedlikeholdsbehandling av pasienter for å hindre tilbakefall.

Pasienter med mild til moderat UC behandles med 5-Aminosalisylsyre(5-ASA). Dette brukes både som induksjons -og vedlikeholdsbehandling. 5-ASA er den terapeutisk aktive substansen mot inflammasjon i alle disse midlene og omfatter virkestof-

Tabell 2. Montrealklassifikasjonen for utbredelse av ulcerøs kolitt.

UTBREDELSE	ANATOMI
E1 Proktitt	Kun rektum involvert
E2 Venstresidig kolitt	Betennelse opp til venstre fleksur
E3 Totalkolitt	Betennelse forbi venstre fleksur

Tabell 3. Montrealklassifikasjonen for alvorlighetsgrad av ulcerøs kolitt.

Alvorlighetsgrad	Definisjon
S0 Klinisk remisjon	Asymptomatisk
S1 Mild UC	4 eller færre avføringer per dag. Kan inneholde blod/slim. Ingen systempåvirkning* eller forhøyet SR/CRP.
S2 Moderat UC	Over 4 avføringer per dag. Lite systempåvirkning*.
S3 Alvorlig UC	Minst 6 blodige avføringer per dag. Systempåvirkning*.

*Systempåvirkning: anemi (Hb < 10.5), takykardi (puls > 90), febrilia (temp > 37.5 °C) og SR eller CRP over 30.

fene mesalazin, balsalazid, olsalazin, sulfasalazin. Disse kan administreres peroralt eller rektalt (stikkpille og klystér) og har hovedsakelig virkning på kolonslimhinnen. Ved distal kolitt kan lokale midler være tilstrekkelige, alternativt i kombinasjon med systemisk behandling. Døgndosen kan med fordel gis på én gang. Virkningen på CD er høyst usikker.

Budesonid brukes ved mild til moderat aktiv kolitt. Det er et glukokortikoid med lite systemiske bivirkninger. Middelet kan administreres peroralt (Entocort®, Cortiment®, Budenofalk®) eller rektalt som (Entocort®).

Hos UC- og CD-pasienter med moderat til alvorlig aktiv tarmbetennelse vil ofte perorale steroider være nødvendig for å oppnå sykdomskontroll (19). Ved alvorlig sykdom og allment medtatt pasient er innleggelse med intravenøs behandling nødvendig. På grunn av bivirkningene av glukokortikoider er det et mål at pasienter med IBD skal bruke minst mulig av disse.

Immunmodulerende behandling

Hos pasienter med aktiv tarmbetennelse til tross for behandling med systemiske steroider, eller der inflammasjonen blusser opp så fort steroiddosen reduseres, vil det være naturlig å introdusere immunmodulerende eller biologisk behandling. Immunmodulerende midler er i denne sammenheng azatioprin eller metotreksat. De brukes hovedsakelig for å opprettholde remisjon og kan være «steroidbesparende», det vil si redusere eller helt unngå behovet for steroider hos pasienten (19). Azatioprin er et cytostatikum, en antimetabolitt, som har antiinflammatorisk effekt. Bivirkninger (pankreatitt, beinmargspåvirkning, leverutfall), som nødvendiggjør seponering hos 10-20 %. Derfor er det viktig med tett klinisk oppfølging og monitorering av blodprøver (hematologi, lever, amylase). Azatioprin bør ikke brukes av pasienter over 60-65 år på grunn av økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom. MTX har en sterkere antiinflammatorisk effekt enn azatioprin, og en noe svakere immunsuppressiv virkning. Metotreksat er embryotoksisk og må under ingen omstendigheter brukes av gravide eller kvinner som planlegger graviditet. Både menn og kvinner som står på metotreksat bør ha stoppet behandlingen minst 3 måneder før.

> Ulikt fra CD progredierer utbredelsen i tarmen gjerne over tid ved UC

Biologisk behandling

De fleste medikamentene nevnt over kan gi bedring av symptomer og dempe betennelsen, men griper ikke inn i den underliggende sykdomsårsaken. Biologiske medisiner har vært i bruk som behandling av pasienter med IBD i snart 20 år, og viser seg å ha potensiale til å bedre sykdomsforløpet. Tumornekrosefaktor alfa (TNF-α)-hemmere brukes nå i utstrakt grad hos pasienter med moderat til alvorlig CD og UC. Dette er monoklonale antistoffer som binder seg med høy affinitet til løselig membranassosiert TNF-α og hemmer aktiviteten av TNF-α. De viktigste bivirkningene er hyppigere infeksjoner og infusjonsrelaterte reaksjoner. I Norge er infliksimab (Remicade®, Remsima®, Inflectra®) og adalimumab (Humira®) mest brukt. Disse administreres henholdsvis intravenøst og subcutant. Golimumab (Simponi®) er godkjent til bruk hos pasienter med UC og administreres subcutant. Nylig har vedolizumab (Entyvio®) blitt godkjent til bruk hos pasienter som ikke responderer eller har mistet effekten av TNF-α-hemmere. På grunn av sin tarmspesifisitet har vedolizumab lite bivirkninger sammenlignet med anti-TNF-α(20).

Dessverre er det en del som ikke responderer på biologisk behandling (primær non-responder), mens andre mister effekt over tid pga antistoffer eller av årsaker vi ikke kjenner (sekundær non-responder). Initial respons sees hos i overkant av 2/3 av pasientene, og ca 1/3 går i endoskopisk remisjon. Det anslås at rundt 10 – 12 % stopper behandling eller bytter per år pga tap av effekt eller intoleranse. De til nå godkjente biologiske medisinene er svært dyre og har i løpet av få tiår blitt den største utgiftsposten innen IBD-omsorgen. I 2014 kom det første biotilsvarende infliximab (Remsima®) på markedet i Norge. Med en prisreduksjon på 69 % sammenlignet med originalpreparatet Remicade®, hadde Remsima® ved utgangen av 2015 nesten overtatt markedet fullstendig. Prisreduksjonen vil trolig endre den kliniske bruken av biologiske medisiner i retning av at flere pasienter får dette, tidligere og i mer tilpassede doser. Man så allerede en klar økning i total bruk av infliksimab i 2015 (21).

For pasienter med CD vil 30 – 50 % trenge IBD-rettet intraabdominal kirurgi ila de første 10 årene med sykdom (13). Sykdom i terminale ileum, strikturerende eller penetrerende sykdom og tidlig sykdomsdebut øker risiko for kirurgi. For UC blir omtrent 10 % kolektomert ila 10 år, med høyest sannsynlighet de første 2 årene etter diagnose (14). Her er totalkolitt og høy alder ved diagnose viktige risikofaktorer.

Avslutning

Inflammatorisk tarmsykdom rammer stadig flere i den vestlige verden. Opp mot halvparten av pasientene får et komplisert sykdomsforløp, og mange vil trenge kraftig antiinflammatorisk behandling eller kirurgi. Uførhet og sykefravær er høyere for pasienter med IBD, men det sees ikke økt dødelighet. Individuell oppfølgning fra diagnosetidspunktet, med vekt på spesielle prognostiske faktorer, kan styre sykdomsforløpet i en mildere retning. Stadig nye behandlingsalternativer (inkludert biologisk behandling) gir flere muligheter for pasienter med alvorlig sykdom, men stiller også økende krav til behandlers kompetanse.

En modifisert utgave av artikkelen trykkes parallelt i Best Practice gastroenterologi, juni 2016.

Tabell 4. Sjekkliste ved konsultasjonen.

SYKDOMSAKTIVITET
- *CROHNS SYKDOM:*
Harvey Bradshaw Index – skår (poeng i parentes.)
Allmenntilstand: God (0), Litt nedsatt (1), Nedsatt (2), Dårlig (3), Svært dårlig (4).
Magesmerter: Ingen (0), svake (2), Moderat (3), Sterke (4).
Antall løse avføringer: 1 poeng pr avføring.
Infiltrat i abdomen: Ikke (0), Mulig (1), Sikkert (2), Sikkert og ømt (3).
Komplikasjoner (1poeng pr komplikasjon):
- Ledd, uveitt, erytema nodosum.
- Pyoderma gangrenosum, aftøse munnsår.
- Analfissurer, fistel, abscess.

SYKDOMSAKTIVITET
- *ULCERØS KOLITT:*
Forenklet Mayo – skår (poeng i parentes)
Lege/spl vurdering av sykdomsaktivitet: Normal (0), Mild (1), Moderat (2), Alvorlig (3).
Antall avføringer mer enn normalt: ingen (0), 1-2 (1), 3-4 (2), >=5 (3)
Blødning fra endetarmen: Ingen (0), Synlig blod av og til (1), Synlig blod ved nesten hver avføring (2), Tømninger med bare blod (3).

Medikamenter
Oppdatering medikamentliste: navn/doser/intervall.

Undersøkelser
Vekt, høyde, BMI, BT, puls, temp

Blodprøver. Medikamentkonsentrasjoner målt?
(ved bruk av azatioprin og biologiske midler).

Fecaltest – få med prøveutstyr, avtale prøvetidspunkt. Hvis mistanke om gastrointestinal infeksjon : sjekk for clostridium difficile, patogene tarmbakterier, enteropatogene E.coli, ev adeno/rota/norovirus eller parasitter.

Vaksinestatus:
Pneumokokk- og influensavaksine er anbefalt til pasientgruppen under immunosuppressiv behandling. Obs, pasienter som behandles med immunhemmende medikamenter skal ikke ha levende vaksiner (varicella/zoster, MMR, BCG, oral polio, oral tyfoid, gulfeber).

Behandlingseffekt og bivirkninger
Føler pasienten at medikamentet virker?
Fornøyd med behandlingen?
Spørsmål om behandlingen?

- Infeksjoner – luftveier, urinveier, magetarm, hud.
- Medikamentallergi/intoleranse – hud, luftveier, GI.
- Malignitetssuspekte symptomer.

Andre momenter
Mental helse / psyke
Bruk av alternativ behandling? Kostrestriksjoner?
Andre spørsmål/bekymringer om tarmsykdommen og prognose, fremtid, jobb, trygd, graviditet/barneønske mm.

Referanser

1. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl. 1989;170:2-6; discussion 16-9.
2. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. Gut. 2014;63(4):588-97.
3. Loftus CG, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, 3rd, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. Inflamm Bowel Dis. 2007;13(3):254-61.
4. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2006;101(7):1559-68.
5. Moum B, Vatn MH, Ekbom A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, et al. Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. Scand J Gastroenterol. 1996;31(4):355-61.
6. Moum B, Vatn MH, Ekbom A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, et al. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. Scand J Gastroenterol. 1996;31(4):362-6.
7. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.
8. Hoivik ML. Norwegian Gatroenterology Forum; Lillehammer, Norway2016.
9. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Jr., Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. Gut. 2013;62(4):630-49.
10. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55(6):749-53.
11. Moum B, Hovde O, Hoivik ML. What have we learnt about the role of the environment and natural course of IBD in the new millennium? 20-year follow-up of the IBSEN cohort. Dig Dis. 2014;32 Suppl 1:2-9.
12. Isene R, Bernklev T, Hoie O, Munkholm P, Tsianos E, Stockbrugger R, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. Scand J Gastroenterol. 2015;50(3):300-5.
13. Hovde O, Smastuen MC, Hoivik ML, Bernklev T, Huppertz-Hauss G, Hoie O, et al. Mortality and Causes of Death in Ulcerative Colitis: Results from 20 Years of Follow-up in the IBSEN Study. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(1):141-5.
14. Hovde O, Kempski-Monstad I, Smastuen MC, Solberg IC, Henriksen M, Jahnsen J, et al. Mortality and causes of death in Crohn's disease: results from 20 years of follow-up in the IBSEN study. Gut. 2014;63(5):771-5.
15. Solberg IC, Hoivik ML, Cvancarova M, Moum B. Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study). Scand J Gastroenterol. 2015;50(12):1456-62.
16. Solberg IC, Cvancarova M, Vatn MH, Moum B. Risk matrix for prediction of advanced disease in a population-based study of patients with Crohn's Disease (the IBSEN Study). Inflamm Bowel Dis. 2014;20(1):60-8.
17. Hoivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. Gut. 2013;62(3):368-75.
18. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, Jess T, Langholz E. Impact of New Treatments on Hospitalisation, Surgery, Infection, and Mortality in IBD: a Focus Paper by the Epidemiology Committee of ECCO. Journal of Crohn's & colitis. 2016;10(2):216-25.
19. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2006;130(3):940-87.
20. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 2016.
21. Available from: https://farmastat.no/tall/tnf-hemmere.

Entyvio «Takeda»

C **Immunsuppressivt middel.**

ATC-nr.: L04A A33

Står ikke på WADAs dopingliste

PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning *300 mg: Hvert hetteglass inneh.:* Vedolizumab 300 mg, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, sakkarose, polysorbat 80.1

Indikasjoner: Voksne med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt eller moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor konvensjonell behandling eller en TNFα-antagonist.

Dosering: Igangsettes og følges opp av helsepersonell med erfaring med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom. Pasienten bør få utlevert pakningsvedlegg og pasientkort. ***Ulcerøs kolitt: Voksne:*** 300 mg ved uke 0, 2, og 6, deretter hver 8. uke. Fortsettelse revurderes nøye hos pasienter som ikke viser effekt innen uke 10. Noen pasienter med redusert respons kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvens til 300 mg hver 4. uke. Hos pasienter som responderer kan kortikosteroider reduseres/seponeres. ***Crohns sykdom: Voksne:*** 300 mg ved uke 0, 2, 6, deretter hver 8. uke. Pasienter som ikke har vist respons kan ha nytte av en dose ved uke 10. Fortsett behandling hver 8. uke fra uke 14 hos responderende pasienter. Behandling bør ikke fortsettes hvis det ikke er sett effekt innen uke 14. Noen pasienter som har fått redusert respons kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvens til 300 mg hver 4. uke. Hos pasienter som har respondert kan kortikosteroider reduseres/seponeres. ***Fornyet behandling (begge indikasjoner): Voksne:*** Ved avbrutt behandling og behov for gjenoppstart, kan dosering hver 4. uke vurderes. Perioden med behandlingsavbrudd i kliniske studier varte inntil 1 år og effekt ble gjenvunnet uten økning i uønskede hendelser. ***Spesielle pasientgrupper: Nedsatt nyre-/leverfunksjon:*** Ikke undersøkt, doseanbefalinger kan ikke gis. ***Barn og ungdom 0-17 år:*** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. ***Eldre:*** Ingen dosejustering nødvendig. ***Tilberedning/Håndtering:*** Skal rekonstitueres og fortynnes før administrering, se pakningsvedlegg. Må ikke blandes med andre legemidler. ***Administrering:*** Gis som i.v. infusjon over 30 minutter. Pasienten overvåkes under og etter infusjon. ***Kontraindikasjoner:*** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Aktive alvorlige infeksjoner som tuberkulose, sepsis, cytomegalovirus, listeriose og opportunistiske infeksjoner som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Forsiktighetsregler: Skal bare administreres av helsepersonell med tilgang på utstyr for å håndtere akutte overfølsomhetsreaksjoner, inkl. anafylaksi. Egnet overvåkning og medisinske støttetiltak skal være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk. Pasienten observeres kontinuerlig under hver infusjon. Ved de 2 første infusjonene bør de også observeres i 2 timer etter at infusjonen er avsluttet. For alle påfølgende infusjoner bør pasienten observeres i ca. 1 time etterpå. ***Infusjonsrelaterte reaksjoner:*** Hvis alvorlig infusjonsrelatert, anafylaktisk eller lignende reaksjoner forekommer, skal administrering avbrytes umiddelbart og egnet behandling igangsettes. Ved mild til moderat infusjonsrelatert reaksjon, kan infusjonshastigheten reduseres eller avbrytes, og egnet behandling igangsettes. Så fort en mild til moderat infusjonsrelatert reaksjon gir seg, skal infusjonen fortsette. Forbehandling vurderes før neste infusjon ved tidligere mild til moderat infusjonsrelatert reaksjon. ***Infeksjoner:*** Behandling skal ikke startes opp ved aktive alvorlige infeksjoner før infeksjonene er under kontroll. Ved alvorlig infeksjon under vedolizumabbehandlingen, skal det vurderes om vedolizumab ikke skal gis. Forsiktighet utvises ved vurdering av behandling hos pasienter med kontrollert, kronisk, alvorlig infeksjon eller tidligere tilbakevendende alvorlige infeksjoner. Pasienter følges nøye opp mht. infeksjoner før, under og etter behandling. Før behandling må pasienter tuberkulosescreenes. Hvis latent tuberkulose diagnostiseres, må anti-tuberkulosebehandling startes før vedolizumab. Hos pasienter diagnostisert med tuberkulose under vedolizumabbehandling, skal vedolizumab seponeres inntil tuberkuloseinfeksjonen er opphørt. Noen integrinantagonister og immunsuppressiver er forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), en sjelden og ofte fatal opportunistisk infeksjon. PML er ikke rapportert med vedolizumab. Pasienten skal imidlertid overvåkes for nye eller forverrede nevrologiske symptomer, som beskrevet i opplæringsmateriell, og nevrologisk henvisning vurderes ved symptomer. Pasienten skal få et pasientkort. Hvis PML mistenkes, må vedolizumab avbrytes midlertidig. Hvis det bekreftes, må behandling avsluttes permanent. Maligniteter: Immunmodulerende midler kan øke risikoen for malignitet. Studier antyder så langt ikke økt risiko for malignitet ved vedolizumabbehandling. ***Tidligere og samtidig bruk av biologiske preparater:*** Ingen vedolizumabdata er tilgjengelig for pasienter tidligere behandlet med natalizumab eller rituksimab og forsiktighet utvises. Pasienter som tidligere har vært eksponert for natalizumab bør vente minimum 12 uker før vedolizumabbehandling, hvis ikke annet er indisert. Ingen kliniske data på samtidig bruk av vedolizumab og biologiske immunsuppressiver er tilgjengelig og vedolizumab anbefales ikke hos disse pasientene. Levende og orale vaksiner: Individer eksponert for vedolizumab hadde lavere serokonversjonsrater etter å ha fått inaktivert oral koleravaksine, mens raten av beskyttende immunitet mot hepatitt B-virus hos individer som fikk 3 doser i.m. rekombinant hepatitt B-antigen ikke ble redusert. Påvirkning på andre orale og nasale vaksiner er ukjent. Det anbefales at alle pasienter oppdateres med all immunisering før vedolizumabbehandling. Ikke-levende vaksiner kan gis under behandling. Det finnes ikke data på sekundær overføring av infeksjon av levende vaksiner hos pasienter som får vedolizumab. Influensavaksinering bør skje på linje med rutine i klinisk praksis. Andre levende vaksiner kan administreres samtidig med vedolizumab kun hvis nytten klart overveier risikoen. ***Induksjon av remisjon ved Crohns sykdom:*** Dette kan ta 14 uker og skal tas i betraktning, særlig hos pasienter med alvorlig aktiv sykdom og som ikke tidligere er behandlet med TNFα-antagonister. Vedolizumab administrert uten samtidig kortikosteroider kan være mindre effektiv for induksjon av remisjon ved Crohns sykdom, enn når gitt til pasienter som allerede får kortikosteroider (uavhengig av samtidig behandling med immunmodulatorer). ***Bilkjøring/maskinbruk:*** Kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, siden svimmelhet er rapportert hos et lite antall pasienter.

Interaksjoner: Levende vaksiner, særlig orale, skal brukes med forsiktighet. Data antyder at samtidig inntak av kortikosteroider, immunmodulatorer (azatioprin, 6-merkaptopurin og metotreksat) og aminosalisylater ikke har effekt av klinisk betydning på vedolizumabs farmakokinetikk. Vedolizumabs effekt på farmakokinetikken til legemidler som ofte administreres samtidig, er ikke undersøkt.

Graviditet, amming og fertilitet: ***Graviditet:*** Begrensede data. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter. Skal kun brukes hvis nytten klart oppveier potensiell risiko både for mor og foster. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under, og i minst 18 uker etter avsluttet behandling. ***Amming:*** Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Da antistoffer (IgG) fra mødre utskilles i morsmelk, anbefales det å enten avbryte amming eller avbryte/avstå fra vedolizumabbehandling. Nytten av amming for barnet og nytten av behandling for kvinnen må tas betraktning. ***Fertilitet:*** Ingen data.

Bivirkninger: ***Svært vanlige (≥1/10):*** Infeksiøse: Nasofaryngitt. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi. Nevrologiske: Hodepine. ***Vanlige (≥1/100 til <1/10):*** Gastrointestinale: Analabscess, analfissur, kvalme, dyspepsi, obstipasjon, abdominal utspiling, flatulens, hemoroider. Hjerte/kar: Hypertensjon. Hud: Utslett, kløe, eksem, erytem, nattesvette, akne. Infeksiøse: Bronkitt, gastroenteritt, øvre luftveisinfeksjoner, influensa, sinusitt, faryngitt. Luftveier: Orofaryngeale smerter, nesetetthet, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Muskelspasmer, ryggsmerter, muskelsvakhet, fatigue, smerter i ekstremiteter. Nevrologiske: Parestesi. Øvrige: Pyreksi. ***Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):*** Hud: Follikulitt. Infeksiøse: Luftveisinfeksjoner, vulvovaginal candidiasis, oral candidiasis. Øvrige: Reaksjoner på infusjonsstedet, infusjonsrelatert reaksjon, frysninger, kuldefølelse.

Overdosering/Forgiftning: Doser opptil 10 mg/kg (ca. 2,5 ganger anbefalt dose) er gitt. Ingen dosebegrensende toksisitet ble sett.

Egenskaper: ***Klassifisering:*** Tarmselektivt immunsuppressivt humanisert monoklonalt antistoff. ***Virkningsmekanisme:*** Binder seg spesifikt til $\alpha_4\beta_7$-integrin, som fortrinnsvis uttrykkes i tarmsøkende T-hjelpelymfocytter. Ved binding til $\alpha_4\beta_7$ hos visse lymfocytter, hemmer vedolizumab adhesjon av disse cellene til mukosalt addressincelleadhesjonmolekyl-1 (MAdCAM-1) i slimhinner, men ikke til vaskulærcelleadhesjonmolekyl-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 utrykkes hovedsakelig i endotelceller i tarmen og spiller en kritisk rolle i transport av T-lymfocytter til vev i mage-tarmkanalen. Vedolizumab binder ikke til, eller hemmer funksjonen til $\alpha_4\beta_1$- og $\alpha_E\beta_7$-integriner. ***Proteinbinding:*** Ikke undersøkt, men forventer ingen binding. ***Fordeling:*** V_d trolig ca. 5 liter. Passerer ikke blod-hjerne-barrieren. ***Halveringstid:*** Totalclearance ca. 0,157 liter/dag. Serumhalveringstid på 25 dager. ***Metabolisme:*** Lineær farmakokinetikk ved serumkonsentrasjoner >1 µg/ml. ***Utskillelse:*** Eksakt eliminasjonsvei er ukjent.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C) i ytteremballasjen beskyttet mot lys. Rekonstituert eller fortynnet oppløsning skal ikke fryses. Kjemisk og fysikalsk bruksstabilitet av rekonstituert og fortynnet opplløsning er påvist i 12 timer ved 20-25°C og 24 timer ved 2-8°C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet benyttes umiddelbart. Hvis det ikke benyttes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser, som ikke kan overstige 24 timer. Denne 24-timers perioden kan inkludere opptil 12 timer ved 20-25°C, og ytterligere tid må være ved 2-8°C.

Pakninger og priser (pr. 18.02.2016): 1 × 20 ml (hettegl.) 431978. pr. 30.08.2015: 1 × 20 ml (hettegl.) kr. 28 391,80

Basert på SPC godkjent av SLV: 27.11.2015

Referanser
1. SPC Entyvio (27.11.2015), punkt 5.1. www.legemiddelverket.no
2. SPC Entyvio (27.11.2015), punkt 4.1. www.legemiddelverket.no

Takeda

www.takeda.no www.entyvio.no

Entyvio® vedolizumab

R16021

artell.no (15063)

ENTYVIO ER SKREDDERSYDD FOR IBD-PASIENTENE

Behandling med presisjon

Entyvio er den første tarmselektive biologiske behandlingen med en målrettet virkningsmekanisme ulik den systemiske immunsuppressive virkningen til TNFα-hemmerne.

Etter 52 ukers oppfølging hadde 42 % av pasientene med ulcerøs kolitt og 39 % av pasientene med Crohns sykdom oppnådd **klinisk remisjon.**[1]

Indikasjoner

Entyvio er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller en TNFα antagonist.[2]

Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Alle pasienter som får Entyvio skal tildeles pasientkort og pakningsvedlegg. Brosjyre til lege og pasientkort er utarbeidet i samarbeid med Statens Legemiddelverk

Takeda

www.takeda.no www.entyvio.no

Entyvio® vedolizumab

Kardiologiske ”device”

Kardiologiske ”device” er en samlebetegnelse for ulike typer implanterbare pacemakere og hjertestartere (ICD). Like viktig som detaljkunnskap er en oversikt over de store linjene. Nedenfor følger et kortfattet overblikk over dette feltet, som man vil ha nytte av som generell indremedisiner.

Terje Hegard, overlege/kardiolog, EHRA certified cardiac device specialist, Sykehuset Telemark, Notodden

Terje Hegard

Pacemaker

En pacemaker har som mål å sikre adekvat puls men også å bevare synkronien mellom atriene og ventriklene der det er mulig. Selve pacemakeren består av en boks (generator) som inneholder hardware og software og 1 eller 2 elektrodeledninger. De distale ledningsendene festes i henholdsvis høyre atrium og/eller høyre ventrikkel. Ledningen har evnen til å stimulere hjertet ved elektriske impulser (pace), samt oppdage egenslag (sense).

Nomenklatur

Et eget system av nomenklatur beskriver en pacemakers basale funksjon (tabell 1). Eksempelvis vil en DDD 60-130 pacemaker pace og sense i begge kamre, den vil både inhiberes av et egenslag og trigges av en utløpt atrioventrikulær tid (AV-tid). Målet er å holde en minimumspuls (basefrekvens) på 60 og en maksimumspuls på 130. Tilsvarende vil en VVI-pacemaker pace og sense i ventrikkelen, pacing hemmes av egenslag og det paces når slaget uteblir. En VVI-pacemaker er typisk aktuelt for en pasient med atrieflimmer, hvor man trenger kun en ledning i ventrikkelen for å unngå symptomgivende bradykardi.

Testing

Å teste en pacemaker vil kreve en del basiskunnskap og skal i utgangspunktet gjøres av kardiolog (evt. kardiologisk sykepleier). Selv om hver enkelt pacemakerleverandør har sin egen avleser og eget testingssystem, er prinsippene nokså like. De fleste gir selvforklarende diagrammer og trender over tid. Det viktigste i testingen er å se på gjenstående batterilevetid, impedanse (elektrodemotstand), terskler for at elektroden skal sense og pace og pulstrender som en funksjon av tid, symptomer og fysisk aktivitet. I tillegg kommer vurdering av eventuelle lagrede rytmehendelser, der man i tillegg til vanlig EKG (elektrokardiogram) gjør bruk av EGM (elektrogram) og markørkanal. Elektrogrammet fremstiller den elektriske impulsen avgitt fra myokardcellene i nærheten av elektrodetuppen. Dens styrke i mV sier noe om terskelen som skal til for at elektroden skal sense et egenslag. Markørkanalen gjengir blant annet når pacemakeren har oppfattet at et slag har vært pacet eller senset (f. eks AS; atriesense; VP; ventrikkelpace).

Tabell 1: Nomenklatur for pacemakersystemer. NBG-systemet*

POSISJON	1	2	3	4
Kategori	Kammer som paces	Kammer som senses	Respons på sensing	Rate respons
Bokstav	O=Ingen	O=Ingen	O=Ingen	O=Ingen
	A=Atrium	A=Atrium	T= Trigget	R=Tilstede
	V=Ventrikkel	V=Ventrikkel	I=Inhibert	
	D=Begge	D=Begge	D=Begge	

*NBG; The NASPE/BPEG Generic (NBG) Pacemaker Code.

Pacing

Et overordnet mål for en pacemaker er kun å pace når nødvendig, siden unødvendig pacing av høyre ventrikkel kan være uheldig. Dette gir usynkron pumping av hjertet og kan potensielt føre til eller forverre en hjertesvikt. Moderne pacemakere har programmert inn algoritmer, som stadig søker etter en akseptabel egenrytme for pasienten.

Et eksempel på en slik algoritme er rate respons, som gjør at pacemakeren kan øke pulsen når det er behov for pulsstigning f. eks ved fysisk aktivitet. Her finnes forskjellige løsninger, men den vanligste er en innebygd krystall som vibrerer ved bevegelse og/eller ved registrering av respirasjon. En annen viktig funksjon ved en pacemaker er å kjenne igjen et anfall med atriearrytmi, for å unngå at pacemakeren overfører en atriefrekvens på f. eks 200 til ventriklene. Dette unngås ved funksjonen modeswitch. Den fungerer ved at pacemakeren automatisk skifter til en annen modus (f. eks fra DDD til DDI) når en atriearrytmi oppstår. I DDI overføres sensede atrieslag til ventriklene ikke via pacing. Når atriearrytmien er over, endres modus tilbake til den opprinnelige innstillingen. Det er viktig å merke seg at en pacemaker aldri vil kunne dempe tachyarrytmier og egenslag i atriet, selv om den kan unnlate å overlede de til ventriklene. For å forebygge at disse oppstår, trenger pasienten med pacemaker fortsatt frekvensdempende medisiner (betablokker, kalsiumblokker osv.) på vanlig måte.

Leadless pacing i fremtiden?

Gjennomsnittsalderen hos pasienter som får en pacemaker er 75 år. Omtrent halvparten får den pga

Figur 1. Medtronic Micra (til høyre). «Kapselen» inneholder batteri og software. Man trenger derfor ikke noen generator eller ledninger. Med tillatelse fra Medtronic

forskjellige grader av AV-blokk. Deretter følger syk sinusknute med ca. en fjerdedel. Det legges nå overveiende flest 2-kammersystemer, selv om et 1-kammersystem i høyre ventrikkel brukes hos en fjerdedel. Et 2-kammersystem er vist å kunne gi mindre forekomst av atrieflimmer. I tillegg gir det pasientene bedre arbeidskapasitet og færre tilfeller av pacemakersyndrom, som er symptomer som syncope, palpitasjoner og dyspnoe blant annet fordi atriene og ventriklene ikke slår synkront.

Leadless pacing er siste nytt. Pacemakeren føres inn i hjertet via vena femoralis, festes i hjerteveggen og etterlates der uten ledninger (Figur 1). Foreløpig erstatter den kun 1-kammer pacemakere, og er derfor mest aktuell for pasienter med kronisk atrieflimmer.

Indikasjoner og vurderinger

Det er mange kliniske situasjoner der det er åpenbart behov for en permanent pacemaker, som f.eks ved AV-blokk grad 3 med sirkulasjonskollaps. Ofte tolereres imidlertid en forbigående bradyarrytmi, som ved f.eks ved akutt høyresidig hjerteinfarkt, kardial borreliose eller medikamentintoksikasjon. Temporær (midlertidig) pacing vil i slike situasjoner være et mer riktig valg i påvente av bedring.

For andre indikasjoner vil vurderingen av om det foreligger en ustabil rytme være avgjørende for om man vil velge permanent pacing. Dette vil gjelde AV-blokk grad 2, Wenckebach (Mobitz type 2), skiftende venstre og høyre grenblokk, trifasikulære blokk med synkope eller asymptomatiske pauser over 6 sekunder. I tillegg kan noen ha symptomgivende intermitterende bradyarytmi. Her vil målet med utredningen være å fastslå en sammenheng mellom symptomer og arrytmi. I denne gruppen vil særlig eldre pasienter med uforklarige syncoper være en utfordring som er hyppig forekommende. Grundig utredning med langvarig rytmeregistrering kontra tidlig pacemakerimplantasjon påvirkes i stor grad av alvorligheten av slike syncoper.

ICD

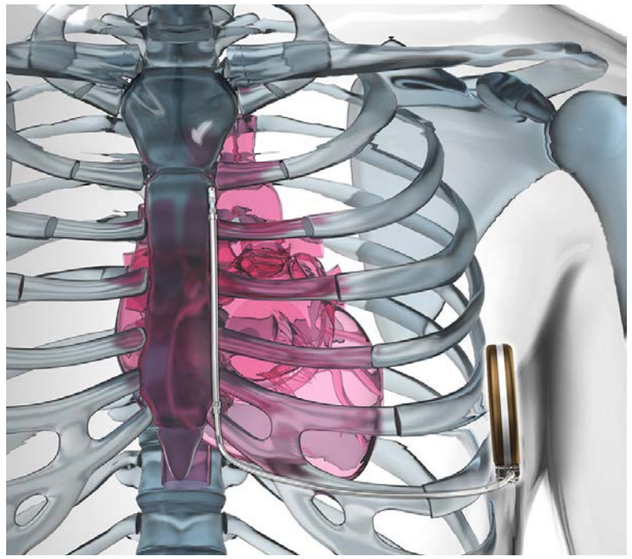
En implanterbar kardioverter defibrillator (ICD) består i sin enkle form av en enkelt ledning til i høyre ventrikkel, men kan også være integrert i et vanlig 2-kammer system eller i en kronisk resynkroniseringsterapi (CRT). Som navnet tilsier, gir ICD'en kraftige elektriske støt med defibrilleringsevne. Det er ganske utrolig at et batteri på drøye 3 V i en ICD i løpet av 10 sekunder kan samle opp og levere et støt på nær 600 V.

Bare i Europa og USA dør ca. 400 000 mennesker årlig som følge av plutselig hjertedød. Ved alder over 35 år er kardial årsak den vanligste årsaken til plutselig død, og koronar hjertesykdom er den hyppigste bakenforliggende etiologien. 90% er arrytmibetinget, og ventrikulær takykardi dominerer med 60%. Det er en stor utfordring at de fleste plutselige dødsfall skjer utenfor sykehus.

Indikasjoner

Når vi snakker om indikasjoner for ICD, skiller vi mellom primær- og sekundærprofylakse. Sekundær profylaktisk ICD vil typisk være etter en overlevd hjertestans eller strukturell hjertesykdom med vedvarende VT, hvor man har utelukket forbigående årsaker. Studiene har ikke vist effekt av å legge ICD rett etter et hjerteinfarkt. Direkte ICD-implantasjon under en ACB operasjon har heller ikke vist effekt. Derav er anbefalingen å vente med vurderingen av ICD til minst 6 uker etter infarktet.

Det finnes kun 3 studier på verdensbasis som tar for seg sekundærprofylaktisk ICD. Ifølge en meta-analyse av disse, forlenger en ICD levetiden med ca. 5 måneder over en periode på 6 år. Analyser viste ingen signifikant effekt hos de med EF (ejeksjonsfraksjon) >35 %.



Figur 2. Plassering av en subcutan ICD generator med ledning til defibrillator-coilen, som ligger langs sternum. Egnet bl.a til yngre pasienter, ved høy infeksjonsfare eller problemer med venøs tilgang. Generatoren er en del større enn en vanlig ICD generator. Trykkes med tillatelse fra Boston Scientific.

På primærprofylaktisk indikasjon finnes imidlertid en rekke studier. Disse danner grunnlaget for anbefalingen om ICD til pasienter med EF ≤35 % som er i NYHA klasse II eller høyere. I bunn ligger et mål om minst 3 måneder med optimal sviktmedikasjon før implantasjon. I tillegg er Cordarone godt egnet til symptomatisk kontroll av arytmier dersom bivirkninger tolereres. Komorbiditeter, alder og forventet levetid er også viktige faktorer i vurderingen, der forventet levetid på minst 1 år til nå har vært et vanlig krav.
En nyere opsjon er ICD der defribillatorledningen legges parallelt med sternum til en generator som legges subcutant i thorax (Figur 2). Fordelen med dette er at man slipper å legge et fremmedlegeme i det venøse systemet, som kan være uheldig og medføre økt infeksjonsrisiko. Denne typen ICD har foreløpig ikke alle funksjoner som de mest brukte ICD'ene idag.

Innslag av ICD

I vaktsituasjoner blir man av og til konfrontert med pasienter som har fått ICD-støt. Dersom det kun er avgitt ett støt, og pasienten ellers er i fysisk god form, kan ICD'en avleses neste dag. Det er ikke grunn til å alarmere stans-teamet i en slik situasjon. Ved flere avgitte støt etter hverandre, bør den imidlertid avleses straks. Mye informasjon kan hentes ut av en ICD. Det skal godt gjøres å gjøre noe galt dersom man bare leser av. ICD'ene kontrolleres av samme testingssystem som pacemakerne av samme fabrikant. Det at enkelte systemer lager en pipelyd når avleseren legges på ICD'en, betyr bare at man har med en ICD å gjøre, og er ikke en feilmelding.

Det er viktig å huske at avleseren er en magnet, som vil deaktivere støt, og du skal derfor ikke forlate en pasient med denne liggende på. I alle akuttmottak bør det finnes rundmagneter, slik at man kan deaktivere ICD'er dersom det er fornuftig.

Ved undersøkelse etter at det er avlevert støt, vil spørsmålet først være om støtet var rettmessig eller urettmessig. Har det vært et rettmessig støt, kan konklusjonen være at ICD'en har gjort jobben sin og ferdig med det. Urettmessige støt kan være betinget i supraventrikulære arrytmier som ICD'en har feiltolket, eller støy som følge av problemer med elektrodeledningen. Dette kan fordre endringer i innstillinger for å forebygge at dette skjer igjen.

ICD og algoritmer

Den viktigste oppgaven til en ICD er å kjenne igjen en malign arrytmi og gi behandling med støt. For å for eksempel kunne skille store utslag ved en ventrikkeltakykardi fra et fint ventrikkelflimmer, er en viktig egenskap til en ICD at den har en syklisk justering av følsomheten. Det er programmert inn mange algoritmer for å diskriminere mellom forskjellige arrytmier. Her kan man godt tenke seg en parallell til når man selv vurderer QRS-komplekser på et EKG med en rask rytme. Vi ser kanskje først på selve komplekset og sammenlikner det med et normalslag dersom det foreligger. ICD'en gjør det samme, ved at den sammenligner alle QRS-komplekser med et såkalt template (basiskompleks). Dette er ansett som det mest robuste diskrimineringsverktøyet for en ICD. Dernest vil man på et EKG kanskje se på hvor regelmessig rytmen er og om det var plutselig start. Det samme gjør en ICD. Videre finnes algoritmer som kan skille ventrikkelkomplekser fra atriekomplekser og se på forholdet mellom atrie- og ventrikkelkompleksene. Nyere ICD'er har også algoritmer for å detektere atrieflimmer. De spesifikke algoritmene blir utenfor målet med denne artikkelen.

Antitakykardipacing og støt

En ICD kan behandle en arrytmi på 2 måter; antitakykardipacing (ATP) og støt. Ved ATP prøver den å pace raskere enn arrytmien, noe som kan føre de elektriske strømmene tilbake til de normale ledningsbanene igjen, og slik bryte arytmien. Fordelen med ATP er at den er smertefri, effektiv i 80 % av tilfellene og kan spare et unødvendig støt. For hvert støt tappes batteriet for strøm tilsvarende 1 måneds bruk.

Hva slags behandling ICD'en velger er avhengig av den såkalte sonen som den plasserer arrytmien i. Sonen bestemmes av frekvensen på arrytmien. Det er som regel 3 soner: Slow VT (VT1), Fast VT (FVT) og VF. Behandling ved ATP vil oftest være effektivt nok ved VT, mens VF vil kreve støt. Dersom man stiller inn for lav frekvensgrense for VF-sonen, kan en rask VT oppfattes som en VF. Dette er bare en av innstillingene som må vurderes under testing av ICD. Ofte vil ATP under samtidig støt være effektivt for å bryte en arrytmi. Slik kan noen ICD'er "lære", og ved neste arrytmi kan den prøve kun ATP for å spare batteri. Ved første sjokk kontrollerer en ICD alltid rytmen før den leverer støtet. Hvis det er behov for flere sjokk etter hverandre, vil imidlertid rytmen etter det første støtet ikke bli kontrollert, selv om det like før støtet kan foreligge en normal rytme. Dette kan ha uheldige konsekvenser og gi pasienten unødvendige symptomer. Imidlertid gir ikke en ICD mer enn 6 støt for en og samme episode.

Kardial resynkroniseringsterapi

Kardial resynkroniseringsterapi (CRT) inngår nå i ca. 15 % av alle deviceimplantasjoner i Europa. Slik behandling gis i dag ved hjertesvikt med behov for bedre synkronisering av hjertets kontraktile faser. CRT med pacemakeregenskaper betegnes CRT-P. CRT kan også kombineres med en hjertestarter (CRT-D, der D står for defibrillator). Implantasjon av et slikt system er som regel aldri en akutt prosedyre, men baserer seg på en grundig utredning av pasienter med hjertesvikt.

Hjertesvikt

CRT-behandling tas i bruk i økende grad ved hjertesvikt og kommer i tillegg til standard optimal sviktmedikasjon. Da CRT-behandlingen kan gi stor symptombedring og mortalitetsgevinst, er det essensielt å finne de rette pasientene i tide.

Patofysiologisk vil elektrisk dyssynkroni utvikle seg til en mekanisk dyssynkroni, hvilket gjør at hjertet arbeider uøkonomisk med økt tilbøyelighet for hjertesvikt. Man skiller mellom to former; interventrikulær dyssynkroni der høyre og venstre hjertekammer slår i utakt, og intraventrikulær dyssynkroni med en ustemt kontraksjon mellom de forskjellige segmentene innad i venstre ventrikkel. En CRT vil ha en ekstra ledning i venstre hjertehalvdel, i tillegg til ledningene i et vanlig pacemakersystem. Den ekstra ledningen legges via sinus koronarious til venesystemet og ligger slik utenpå hjertet. Ledningselektroden plasseres over det senest kontraherende segment. En begrensende faktor ved dette er arr etter myokardinfarkt som vanskeliggjør riktig plassering. Målet er å samstemme de ulike segmentene i venstre ventrikkel best mulig, såkalt konkordant plassering. Ledningen på venstre side kan dermed pace venstre ventrikkel til å tilpasse seg høyre ventrikkel. Enten ved å pace synkront i ventriklene eller ved adaptiv pacing. Det siste er når pacingen skjer fra venstre, "hengende" på høyre side. Dette igjen for å gi en mer fysiologisk pumpefunksjon i hjertet.

Dyssynkroni

Den elektriske dyssynkronien gjenspeiles i pasientens EKG ved et grenblokkmønster; jo bredere QRS, desto mer dyssynkroni. Effekten av CRT synes å være tilstede fra en QRS-bredde over 120 ms, men flater mer eller mindre ut fra en QRS-bredde på 170 ms eller mer. European Society of Cardiology (ESC) anbefaler CRT hos de med en QRS-bredde fra 130 ms eller mer. Studier ha imidlertid vist at hjertets geometri også kan bidra til dyssynkroni, og ikke bare grenblokk. I CRT sammenheng snakker man derfor nå om en større QRS-bredde som "cut-off" (>140 ms hos menn og >130 ms hos kvinner). Denne definisjonen av grenblokk er sannsynligvis mer riktig når vi snakker om indikasjonen for CRT.

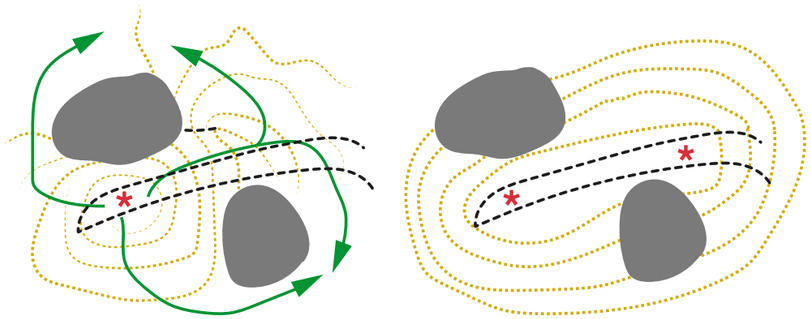
CRT-respons

Pasienter som er kandidater for CRT er en heterogen gruppe. Siden enkelte synes å respondere bedre på CRT-behandling, skiller man mellom såkalte respondere og non-respondere. CRT er ofte mer effektivt hos pasienter med ikke-iskemisk kardiomyopati og hos kvinner. Ser man på de forskjellige grenblokkmønstrene, er det venstre grenblokk som tydeligst assosieres med behandlingseffekt. Atrieflimmer er ikke et eksklusjonskriterium for CRT. Selv om evidensen er lav, dreier pendelen i retning av å gi CRT til aktuelle hjertesviktpasienter med atrieflimmer. I noen tilfeller vil disse pasientene også være kandidat for HIS-ablasjon, hvor man "brenner" bort forbindelsen mellom atriene og ventriklene og lar pacemakeren styre rytmen.

CRT i fremtiden

Det er til nå inkludert over 10 000 pasienter i studier på CRT. De aller fleste har satt som inklusjonskriterium EF ≤35 %. CRT er foreløpig

> Ved alder over 35 år er kardial årsak den vanligste årsaken til plutselig død



Figur 3. Figuren viser skjematisk hvordan en multipointpacing kan se ut. Grå felt indikerer arr etter infarkt. Ved å pace to steder (røde stjerner) kan en mer ordnet impulsutbredelse skje.

ikke anbefalt hos pasienter med en høyere EF, selv om man kan tenke seg at også denne pasientgruppen vil kunne dra fordel av behandlingen. Pågående studier ser bl.a på effekt av CRT hos pasienter med bradyarrytmier som er avhengig av mye pacing i høyre ventrikkel. Som artikkelen har vært inne på, kan unødvendig pacing fra en 1- eller 2-kammer pacemaker i høyre ventrikkel være uheldig. Om det i fremtiden blir mer utbredt bruk av CRT i denne gruppen for å unngå dette, gjenstår å se. Dette vil i så fall åpne for nye pasientpopulasjoner for CRT, som til nå har vært forbeholdt de med grenblokk.

Oppfølging

Etter en vellykket CRT-implantasjon følger regelmessige kontroller, som regel hver 3-6 mnd. Et sentralt mål vil være å forsikre seg om at CRT-pacemakeren styrer nær 100% av pulsen, for å få full effekt (såkalt biventrikulær pacing). Lavere grad av biventrikulær pacing betyr ikke nødvendigvis non-response, og det er viktig å undersøke hva som ligger bak. Målrettede tiltak er ofte nødvendige.

Dislokasjon av den venstre ledningen er en viktig mulighet til sviktende CRT funksjon. Har man fulgt en CRT-pasient lenge, må man også tenke på om nye faktorer har kommet inn i bildet, som for eksempel koronarsykdom, som kan forklare økende symptomer. Ved store arr etter myokardinfarkt kan ett enkelt pacingfokus i venstre ventrikkel være utilstrekkelig for optimal synkronisering, og det kan være behov for flere. Multipointpacing (Figur 3) er en spennende, men batterikrevende affære.

Fremtiden

Et vanlig pacemakersystem, enten som 1- eller 2-kammer, vil fortsatt være det vanligste tilbudet fremover. Stadig mindre generatorer med bedre batteri og mer avanserte algoritmer er å vente. Med leadless pacing kan kanskje antall ledninger reduseres. En bedre risikomarkør for maligne arytmier hos pasienter med høyere EF kan åpne for flere ICD-implantasjoner. På verdensbasis legges flest 1-kammer ICD. Dette har nok et økonomisk perspektiv, men også mindre komplikasjoner med færre ledninger. Et utvidet indikasjonsområde for CRT kan også komme. Nær alle nye anlegg som legges, er under visse forutsetninger MR-kompatible. Flere av de eldre anleggene vil nok vise seg også å være det, ettersom man får testet de ulike kombinasjonene. Telemedisin gjør det mulig å kontrollere ICD- og CRT-pasienter over mobilnettverket, og dermed redusere antall besøk på poliklinikken. Slike system vil også automatisk alarmere sykehuset om noe er galt. Kommunikasjon med pasientens smarttelefon kan også åpne for nyttige tilbakemedlinger til pasienten.

Referanser

1. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: European Heart Journal 2013; 34: 2281-2329.
2. Additional diagnostic value of very prolonged observation by implantable loop recorder in patients with unexplained syncope. J. Cardiovasc Electrophysiol 2012; 23: 67-71.
3. SCD Foundation (online)
4. Herlitz J et al. Characteristics of cardiac arrest and resuscitation by age group: an analysis from the Swedish Cardiac Arrest Registry. Am J. Emergency Med (2007) 25: 1025-1031.
5. Myerbuerg RJ. Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials: design features and population impact. Circulation 1998; 97: 1514-1521.
6. Conolly et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J 2000; 21: 2071-2078.
7. Hohnloser et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2004; 351: 2481-1.
8. Wilber et al. Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. Circulation. 2004; 109: 1082-1084.
9. Bigger JT jr et al. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. ; N Eng J Med 1997; 337: 1569-75.
10. Theuns et al. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Europace 2010; 12: 1564-1570.
11. www.eucomed.org/medical-technology/facts-figures
12. Goldenberg. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. N Engl J med 2014; 370: 1694-701
13. Cleland. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart Journal 2013; 34: 3547-56.
14. Zareba. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). Circulation 2011; 123: 1061-72.
15. Sipahi. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials Am Heart J 2012; 163: 260-7.
16. Strauss. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2011; 107: 927-34.
17. Barsheshet. Response to preventive cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic and nonischaemic cardiomyopathy in MADIT-CRT). Eur Heart J 2011; 32: 1622-30.
18. Aldenstein. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patient outcomes following cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J 2011; 32: 93-103
19. Hayes D. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. Heart Rythm 2011; 8: 1469-1475.
20. Ganesan. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. J Am Coll Cardiol; 2012:59:719-26.
21. BioPace Trial. JJ . Blanc ESC 2014.
22. ESC Guidelines 2015. Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death.

Indremedisinsk høstmøte 2016

NB! Endret sted og tid!

Sted: Hotell Bristol, Kristian IVs gate 7, Oslo
Dato: Torsdag 13.10. og fredag 14.10. kl. 08.30-16.00

Program

Torsdag 13.10.
Tema: Akutt indremedisin
Debatt: Hvordan skal akuttmottakene i Norge organiseres?

Fredag 14.10.
Nytt fra de indremedisinske grenene
Årsmøte Norsk indremedisinsk forening

- Ingen forhåndspåmelding, registrer deg på møtet
- Gir 15 tellende timer som valgfritt kurs til spesialiteten indremedisin, og som klinisk emnekurs i allmennmedisin
- Kursbevis utdeles ved registrering begge dager og innbetalt kursavgift kr. 500,-
- Lunsjservering begge dager

Vel møtt på hotell Bristol 13.-14. oktober 2016!

▼ **Incruse «GlaxoSmithKline»**

C ***Langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (antikolinergikum).*** ATC-nr.: R03B B07

T **INHALASJONSPULVER *55 µg i Ellipta:*** *Hver dose inneh.:* Umeklidiniumbromid 65 µg tilsv. umeklidinium 62,5 µg (tilsv. avgitt dose 55 µg), laktosemonohydrat ca. 12,5 mg, magnesiumstearat. **Indikasjoner:** Regelmessig bronkodilaterende behandling for å kontrollere symptomer hos voksne med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). **Dosering:** ***Voksne inkl. eldre:*** Anbefalt dose er 1 inhalasjon 1 gang daglig, helst til samme tid hver dag. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, da dette ikke er undersøkt. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering. ***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 data. Preparatet seponeres umiddelbart ved paradoksal bronkospasme, og alternativ behandling påbegynnes om nødvendig. Ikke indisert til behandling av akutt 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 effekt). Bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se R03B B07(utvid) Er ikke blitt vurdert for interaksjoner. Samtidig bruk av andre langtidsvirkende muskarinantagonister (alene eller som del av kombinasjonsbehandling) er ikke studert, og er ikke anbefalt da det kan forsterke bivirkninger. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har ikke vist direkte eller indirekte reproduksjonstoksisitet. Bør kun brukes dersom forventet nytte for moren oppveier potensiell risiko for fosteret. *Amming:* Utskillelse i morsmelk er ukjent. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. *Fertilitet:* Data mangler. Dyrestudier indikerer ingen effekter på fertilitet. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hjerte/kar: Takykardi. Infeksiøse: Urinveisinfeksjon, sinusitt, nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon. Luftveier: Hoste. Nevrologiske: Hodepine. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Forstoppelse, munntørrhet. Hjerte/kar: Atrieflimmer, supraventrikulær takykardi, idioventrikulær rytme, supraventrikulære ekstrasystoler. Hud: Utslett. Infeksiøse: Faryngitt. Nevrologiske: Dysgeusi. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Sannsynligvis tilsv. bivirkninger (f.eks. munntørrhet, synsforstyrrelser og takykardi). *Behandling:* Støttende, inkl. tilstrekkelig monitorering om nødvendig. Se Giftinformasjonens anbefalinger for antikolinergika R03B B. **Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Umeklidinium er et kinuklidinderivat med aktivitet på flere subtyper av muskarinreseptoren. Gir bronkodilatasjon ved kompetitiv hemming av binding av acetylkolin til muskarinreseptorer på glatt muskulatur i luftveiene. *Absorpsjon:* C_{max} nås etter 5-15 minutter. Absolutt biotilgjengelighet: 13% av dosen, minimalt bidrag fra oral absorpsjon. Steady state nås innen 7-10 dager. *Proteinbinding:* 89% *in vitro. Fordeling:* V_d: 86 liter. *Halveringstid:* Plasmahalveringstid etter inhalert dose i 10 dager er 19 timer. Plasmaclearance etter i.v. administrering er 151 liter/time. *Metabolisme:* Hovedsakelig via CYP2D6, og er et P-gp-substrat. *Utskillelse:* Via feces og urin. 3-4% utskilles uforandret i urin etter inhalasjon. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved høyst 30°C. Inhalatoren bør oppbevares i den forseglede folieboksen for å beskytte mot fuktighet frem til førstegangs bruk. Holdbarhet etter åpning av folieboksen er 6 uker. **Pakninger og priser:** 30 doser kr 436,50. 3 × 30 doser kr 1224,50. **Refusjon:** Refusjonsberettiget bruk: Refusjon ytes kun til pasienter med moderat til alvorlig kols (FEV_1 mindre eller lik 65% av forventet verdi). Refusjonskoder: ICD J43-Emfysem, J44-Annen kronisk obstruktiv lungesykdom, ICPC R95-Kronisk obstruktiv lungesykdom. Vilkår: 90. Refusjon ytes kun til pasienter med etablert kols. Diagnosen må være verifi sert ved spirometri. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres. **Sist endret:** 05.01.2016

▼ **Relvar Ellipta «GlaxoSmithKline»**

C ***Adrenergikum + kortikosteroid.*** ATC-nr.: R03A K10

T **INHALASJONSPULVER *92 µg/22 µg i Ellipta og 184 µg/22 µg i Ellipta:*** *Hver dose inneh:* Flutikasonfuroat 100 µg (tilsv. avgitt dose 92 µg), resp. 200 µg (tilsv. avgitt dose 184 µg), vilanterol (som trifenatat) 25 µg (tilsv. avgitt dose 22 µg), laktosemonohydrat ca. 25 mg, magnesiumstearat. **Indikasjoner:** ***Astma:*** *92 µg/22 µg og 184 µg/22 µg:* Regelmessig behandling av voksne og unge >12 år, hvor bruk av et kombinasjonspreparat (langtidsvirkende $beta_2$-agonist og kortikosteroid til inhalasjon) er egnet; pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av kortikosteroider til inhalasjon og bruk av korttidsvirkende $beta_2$-agonister til inhalasjon ved behov. ***Kols:*** *92 µg/22 µg:* Symptomatisk behandling av voksne med kols med en FEV_1 <70% av forventet normalverdi (post-bronkodilatator) som tidligere har hatt eksaserbasjoner til tross for regelmessig bronkodilaterende behandling. **Dosering:** Tas 1 gang daglig til samme tid hver dag. Legen bør avgjøre om dosen skal tas morgen eller kveld. Dersom en dose blir glemt, bør neste dose tas til vanlig tid neste dag. Må brukes regelmessig, også i symptomfrie perioder, for optimal behandlingseffekt. Bedret lungefunksjon oppnås normalt innen 15 minutter etter inhalasjon ved astma, og 16-17 minutter etter inhalasjon ved kols. Dersom symptomer oppstår i perioden mellom dosene, bør en dose korttidsvirkende $beta_2$-agonist inhaleres for øyeblikkelig effekt. ***Astma:*** *Voksne og unge >12 år:* 1 inhalasjon 92 µg/22 µg 1 gang daglig. Dersom pasienten ikke oppnår tilstrekkelig kontroll med 92 µg/22 µg, kan dosen økes til 184 µg/22 µg. Pasienten bør gis den styrken som inneholder egnet dose flutikasonfuroat (FF), tilpasset sykdommens alvorlighetsgrad. FF 92 µg 1 gang daglig gir tilnærmet lik effekt som flutikasonpropionat (FP) 250 µg 2 ganger daglig, mens FF 184 µg 1 gang daglig gir tilnærmet lik effekt som FP 500 µg 2 ganger daglig. Dosen bør titreres til laveste dose som opprettholder symptomkontroll. ***Kols:*** 1 inhalasjon 92 µg/22 µg 1 gang daglig. 184 µg/22 µg er ikke indisert ved kols. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Forsiktighet bør utvises pga. økt risiko for systemiske bivirkninger assosiert med kortikosteroider. Ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er maks. dose 92 µg/22 µg. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering. *Barn <12 år:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. *Eldre:* Ingen dosejustering. ***Administrering:*** Til inhalasjon vha. inhalatoren Ellipta. Ellipta har en doseteller som angir hvor mange doser som er igjen. Ved oppbevaring i kjøleskap, bør inhalatoren ligge i romtemperatur i minst 1 time før bruk. Når lokket åpnes, klargjøres dosen automatisk. For instruksjon, se pakningsvedlegg. Etter inhalasjon anbefales munnskylling med vann uten å svelge. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes i behandling av akutte astmasymptomer eller ved akutt eksaserbasjon ved kols. I disse tilfellene er en korttidsvirkende bronkodilatator nødvendig. Økende bruk av korttidsvirkende bronkodilatatorer for å lindre symptomer indikerer redusert sykdomskontroll, og pasienten bør undersøkes av lege. Pasienten bør ikke avslutte behandlingen uten tilsyn av lege, da symptomer kan komme tilbake etter seponering. Astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan oppstå under behandling. Pasienten bør informeres om å fortsette behandlingen, men oppsøke lege dersom astmasymptomene forblir ukontrollerte eller forverres etter behandlingsoppstart. Paradoksal bronkospasme kan oppstå med umiddelbar økende tungpust etter inhalasjon. Dette bør behandles umiddelbart med en korttidsvirkende bronkodilatator til inhalasjon. Relvar Ellipta må seponeres umiddelbart, pasienten må vurderes, og alternativ behandling må påbegynnes om nødvendig. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig kardiovaskulær sykdom, hjerterytmeforstyrrelser, tyreotoksikose, ukorrigert hypokalemi og predisponering for lave serumkaliumnivåer. Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon bør doseres med 92 µg/22 µg, og følges opp i forhold til systemiske kortikosteroidrelaterte bivirkninger. Systemiske effekter kan forekomme, spesielt ved høye doser brukt over lang tid. Faren for slike effekter er langt mindre ved inhalasjon enn ved oral kortikosteroidbehandling. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, eller karakteristiske kjennetegn på Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon, redusert bentetthet, hemmet vekst hos barn og ungdom, katarakt og glaukom, og mer sjeldent, ulike psykiatriske og atferdsrelaterte bivirkninger, inkl. psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (særlig hos barn). Forsiktighet bør utvises ved lungetuberkulose eller ved kroniske eller ubehandlede infeksjoner. Det er rapportert økning i blodsukkerverdier hos pasienter med diabetes. Dette bør vurderes ved forskrivning til pasienter som har/har hatt diabetes mellitus. Legen bør være oppmerksom på ev. utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, siden de kliniske symptomene på en slik infeksjon kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved kols. Risikofaktorer for å utvikle pneumoni hos pasienter med kols inkluderer nåværende røyking, tidligere pneumoni, kroppsmasseindeks <25 kg/m^2 og FEV_1 (forsert ekspirasjonsvolum) <50% av forventet verdi. Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner er lite sannsynlig pga. den lave plasmakonsentrasjonen som oppnås etter inhalerte doser. Samtidig bruk av både ikke-selektive og selektive betablokkere bør unngås, med mindre tungtveiende grunner foreligger. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av potente CYP 3A4-hemmere, grunnet mulig økt systemisk eksponering for både flutikasonfuroat og vilanterol. Samtidig bruk bør unngås. Samtidig bruk av andre sympatomimetiske legemidler (alene eller som del av en kombinasjonsbehandling) kan potensere bivirkninger av Relvar Ellipta. Bør ikke brukes i kombinasjon med andre langtidsvirkende $beta_2$-adrenerge agonister. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet som ikke er klinisk relevant ved eksponering. Det er ingen eller begrensede data fra bruk hos gravide. Behandling av gravide bør kun vurderes dersom forventet nytte for moren oppveier potensiell risiko for fosteret. *Amming:* Tilstrekkelig informasjon om utskillelse i morsmelk foreligger ikke, men andre kortikosteroider og $beta_2$-agonister er påvist i morsmelk. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. *Fertilitet:* Data mangler. Dyrestudier har ikke vist effekter på fertilitet. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Luftveier: Nasofaryngitt. Nevrologiske: Hodepine. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Abdominal smerte. Infeksiøse: Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, influensa, candidainfeksjoner i munn og svelg. Luftveier: Orofaryngeal smerte, bihulebetennelse, faryngitt, rhinitt, hoste, heshet. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, muskelspasmer, ryggsmerter, frakturer. Øvrige: Feber. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Ekstrasystoler. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Hjerte/kar: Hjertebank, takykardi. Immunsystemet: Hypersensitivitetsreaksjoner inkl. anafylakse, angioødem, utslett og urticaria. Nevrologiske: Tremor. Psykiske: Angst. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* En overdose kan gi tegn og symptomer på hvert av virkestoffenes effekter, inkl. de sett ved overdosering av andre $beta_2$-agonister, og i samsvar med kjente klasseeffekter av kortikosteroider til inhalasjon. *Behandling:* Ingen spesifikk behandling. Generell støttende behandling og tilstrekkelig monitorering. Kardioselektiv betablokkering bør kun vurderes ved omfattende effekter av vilanteroloverdose, hvor symptomene er av klinisk betydni ng og ikke responderer på støttende tiltak. Kardioselektive betablokkerende legemidler bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har hatt bronkospasme. Ytterligere håndtering bør skje som klinisk indisert, eller som anbefalt av Giftinformasjonen. Se Giftinformasjonens anbefalinger for glukokortikoider H02A B side c og selektive $beta_2$-agonister R03C C side c. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Kombinasjonspreparat av kortikosteroid (flutikasonfuroat) og selektiv langtidsvirkende $beta_2$-agonist (vilanterol). *Virkningsmekanisme:* Flutikasonfuroat er et syntetisk trifluorinert kortikosteroid med en potent antiinflammatorisk effekt pga. effekter på flere celletyper involvert i inflammasjon. Vilanterol stimulerer det intracellulære enzymet adenylsyklase som katalyserer omdannelsen av ATP til syklisk AMP. Økt syklisk AMP-nivå forårsaker relaksering av glatt muskulatur i bronkiene, og hemmer frigjøring av mediatorer forbundet med øyeblikkelig hypersensitivitet fra cellene, spesielt fra mastcellene. *Absorpsjon:* Absolutt biotilgjengelighet for flutikasonfuroat og vilanterol til inhalasjon er i gjennomsnitt hhv. 15,2% og 27,3%. Oral biotilgjengelighet for flutikasonfuroat og vilanterol er i gjennomsnitt hhv. 1,26% og <2%. Gitt den lave orale biotilgjengeligheten, skyldes systemisk eksponering etter inhalasjon primært absorpsjon av dosen som avgis til lungene. *Proteinbinding:* Flutikasonfuroat i plasma: >99,6% i gjennomsnitt. Vilanterol i plasma: 93,9% i gjennomsnitt. Det er ingen reduksjon i plasmaproteinbinding hos forsøkspersoner med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. *Fordeling:* Gjennomsnittlig Vd_{ss}: Flutikasonfuroat: 661 liter. Vilanterol: 165 liter. *Halveringstid:* Plasmahalveringstid av vilanterol etter 1 enkelt inhalasjon av flutikasonfuroat/vilanterol er i gjennomsnitt 2,5 timer. Etter gjentatte doser med inhalasjon av vilanterol 25 µg er effektiv $t_{1/2}$ 16 timer hos personer med astma, og 21,3 timer hos personer med kols. *Metabolisme:* Flutikasonfuroat: Hovedsakelig i lever via CYP 3A4 gjennom hydrolyse av S-fluormetylkarbotioat-gruppen til metabolitter med betydelig redusert kortikosteroidaktivitet. Vilanterol: Primært O-dealkylering til en rekke metabolitter med betydelig redusert β_1- og β_2-agonistaktivitet. *Utskillelse:* Flutikasonfuroat: Hovedsakelig i feces, <1% i urin. Vilanterol: Urin (70%) og feces (30%). **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet. Holdbarhet etter åpning av beholder er 6 uker. **Pakninger og priser:** ***92 µg/22 µg i Ellipta:*** 30 doser kr 390,00. 3 × 30 doser kr 1084,90. ***184 µg/22 µg i Ellipta:*** 30 doser kr 442,90. 3 × 30 doser kr 1243,60. **Refusjon:** Refusjonsberettiget bruk astma: *92 µg/22 µg og 184 µg/22 µg:* Vedlikeholdsbehandling av bronkialastma, der en kombinasjon av langtidsvirkende $beta_2$-agonist og inhalasjonssteroid er indisert. Refusjonskoder: ICD J45, ICPC R96. Vilkår: 92. Diagnosen astma må være verifisert ved hjelp av spirometri hos barn over 8 år og voksne. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres. Refusjonsberettiget bruk kols: *92 µg/22 µg:* 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: 22.01.2016

Ved uønskede medisinske hendelser, kontakt GlaxoSmithKline på telefon: 22 70 20 00.

GSK, Postboks 180 Vinderen, 0319 Oslo, Telefon 22 70 20 00. Telefaks: 22 70 20 04, E-post: firmapost@gsk.no, www.gsk.no, helse.gsk.no ©2016 GlaxoSmithKline group of companies. All rights reserved

Referanser: **1.** Svedsater H, Dale P, Garrill K *et al.* Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA™ dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. BMC Pulm Med 2013; 13: 72. doi: 10.1186/1471-2466-13-72. **2.** Incruse preparatomtale (12.11.2015) **3.** Relvar preparatomtale (17.12.2015)

NOR/INC/0018/15(2) Februar 2016

Theravance

Relvar® Ellipta® er utviklet i samarbeid med Theravance, Inc.

NORI/INC/0018/15(2) Februar 2016

Sepsis – rustet for nye tider?

Sepsis definerer våre alvorligste infeksjoner. I nye sepsiskriterier er organsvikt et avgjørende kriterium for diagnosen.

Steinar Skrede, seksjonsoverlege infeksjonsmedisinsk seksjon, Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus, 1.amanuensis Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen.

Steinar Skrede

I dette nummeret av Indremedisineren er den røde tråden sepsis, et tema der det i flere sammenhenger har vært kontroverser og faglig uenighet. Sepsis er den viktigste årsaken til død ved infeksjon, og alvorlig infeksjon med organsvikt er den hyppigste årsaken til død i sykehus. Temaet fortjener derfor oppmerksomhet fra fagpersoner og beslutningstakere. Sepsishåndtering krever mange aktører, fra legevakt i sykehusopphold, frem til den offentlige hjelpen mange behøver etter sykehusopphold til dem som overlever.

Fra legekunstens opprinnelse har man forsøkt å gi enhetlige og forståelige beskrivelser av infeksjonssykdommer med høy risiko for død. Terminologien har variert og å nå enighet har vist seg vanskelig. For 25 år siden ble de første internasjonale konsensusdefinisjonene av sepsis utarbeidet og testet (Sepsis-1). For 15 år siden ble de revidert første gang (Sepsis-2). Det tok lang tid å få klassifisert pasienter med kriteriene for systemisk inflammatorisk respons (SIRS, Sepsis-1), og det var mangelfull tilslutning til forslagene i Sepsis-2 til valg av biomarkører og organsviktdefinisjoner.

I dette nummeret beskriver og kommenterer Steinar Skrede og Hans Flaatten ved Haukeland universitetssjukehus de nye internasjonale sepsisdefinisjonene, Sepsis-3, som ble presentert i slutten av februar etter langvarige forberedelser og med nøye orkestrering. Nitten menn, men ingen kvinner eller pasientorganisasjoner, har presentert sine forslag om viktige endringer i sepsisforståelse.

Endringene er kommet og allerede iverksatt mange steder internasjonalt, også i medisinsk faglige redaksjoner. Det blir slutt på SIRS-kriteriene, så pasienter med SIRS, men uten organsvikt, defineres ikke lenger å ha sepsis. Dette oppleves kanskje av de fleste indremedisinere som hensiktsmessig. Samtidig kan det å forlate gamle algoritmer kanskje utløse et sikkerhetsproblem, med fare for nedsatt overvåkning av infeksjonspasienter som ennå ikke har utviklet organsvikt? Organsvikt skal nå kategoriseres ved bruk av score-systemet sequential organ failure assessment score (SOFA). For indremedisinere og andre utenfor intensivavdelinger blir det en utfordring å klassifisere organsvikter med bruk av et innfløkt verktøy som benyttes i intensivavdelinger. For intensivleger er det en utfordring at ikke alle intensivavdelinger benytter dette scoringssystemet

Definisjonene har vært kritisert fra de ble innført. Hovedankepunktene mot de 25 år gamle kriteriene har vært at man har definert alvorlig infeksjon uten å gjenspeile biologiske prosesser, og det har vært for høyt fokus på inflammasjon. Det har også vært store svakheter med SIRS. Bare spør lungespesialister om de finner SIRS anvendelige ved eksaserbasjoner av KOLS? I Sepsis-2 la man vekt på bruk av (ikke-validerte) biomarkører og organsviktdefinisjoner, som i begrenset grad fikk tilslutning. Man forsøkte å bringe definisjonene nærmere en biologisk forståelse, uten særlig suksess.

I dette nummeret redegjør vi for den nye definisjonen av sepsis. De største internasjonale aktørene i intensivmedisin har allerede sluttet seg til disse, og studier er i gang med bruk av de nye kriteriene. I den nye versjonen omtales sepsis konseptuelt, og det gis et klinisk verktøy (SOFA). Vi tilbys videre et validert verktøy til bruk utenfor intensivavdelinger. Dette er døpt quickSOFA og er ment til hurtigidentifikasjon av pasienter med høy risiko for død. Systemet er basert på retrospektive data. Mer om dette i nevnte artikkel.

Det er også nytt at man beveger seg i retning av et sett med nye definisjoner med konsekvenser vi foreløpig bare kan ane konturene av. De vil lede mot spesifikke definisjoner av det store mangfold av biologiske responser, som fremtidens medikamenter kan bryte eller stimulere ved spesifikke infeksjoner. Før vi kan nå dit behøves en utvikling av lett tilgjengelige, mer sensitive og spesifikke biomarkører til bruk ved alvorlig infeksjon, der svarene er raskt tilgjengelige. En tilsvarende utvikling har skjedd i andre fagkretser og ført til betydelige endringer i for eksempel utvikling av målrettet onkologisk behandling. Enn så lenge er vi ikke der i infeksjonssammenheng.

Fortsatt er det mest effektive tiltaket ved sepsisbehandling rask antibiotikabehandling og tilstrekkelig støttetiltak for å bevare sirkulasjon, ventilasjon og metabolisme hos sepsispasienter. Bjørn Blomberg og Steinar Skrede beskriver derfor forekomst av mikrober og relevante resistensforhold som

Bildet viser disseminert intravaskulær koagulasjon, her med ekkymoser, ved meningokokksepsis med sirkulasjonssvikt. *Trykkes med tillatelse fra pasient.*

> I nye sepsiskriterier er organsvikt avgjørende kriterium for diagnosen

ligger til grunn for valg empiriske valg av antimikrobielle midler ved infeksjon oppstått i samfunnet.

Ved alvorlig infeksjon er det en sterk sammenheng mellom valg av antibiotika og død. Blant gode verktøy er mikrobiologisk diagnostikk, som stadig gir raskere og mer presis informasjon til klinikere om hva det er som skal behandles. Fredrik Grøvan ved Mikrobiologisk avdeling skriver utførlig om dette i temanummeret og bringer oss nærmere fremtiden. Kanskje går vi inn i en æra der mikrobiologiske metoder baner vei for nye behandlingstiltak, slik vi har sett det eksplosjonsaktig innen virologi?

Til sist følger en artikkel ved indremedisiner og stipendiat Knut Anders Mosevoll. Han har i sitt arbeid studert biomarkører ved blant annet sepsis. Ved sepsis som tilstand(er) leter vi etter en eller flere biomarkører. Gullstandard mangler fremdeles. Han omtaler gamle og nye biomarkører til bruk i fremtidig diagnostikk.

Disse to siste artiklene omtaler tema av stor betydning for neste generasjons tiltak ved sepsis («Sepsis-4»?). Utvikling av mikrobiologiske og klinisk biokjemiske analyser vil trekke legemiddelindustrien tyngre inn i utvikling av spesifikke intervensjoner ved enkelttilstander, som utløser det vi nå skal forstå med sepsis. Vi har vært gjennom en fase i 10-15 år med mislykkete forsøk på intervensjon rettet mot veldefinerte biologiske mål, velbeskrevet i patofysiologien. Kanskje midlene var riktige, men datidens inklusjonskriterier feil? Nye markører kan bane vei for målrettete tiltak. Det bør være interesse for å utvikle alt det som skal til. Sepsis er dødsårsak nummer en i sykehus.

De økonomiske kostnadene er svære. Dette mer enn antyder at det er økonomisk gevinst å hente også for kommersielle aktører i slik utvikling; ikke minst i velstående land, der de nye sepsiskriteriene er testet ut for øvrig.

Vi håper at du finner dette temanummeret nyttig. Sepsis er et tema med litt temperatur i de faglige debattene i det (i denne sammenhengen) lille landet vårt. Vi håper å stimulere til debatt, og vi oppfordrer til arbeid med utvikling av lokale metodebøker, flytskjema eller kanskje til og med utvikling av kunnskapsgrunnlag i din egen institusjon eller forening, slik at vi i fremtiden kan føre debatt der vi argumenterer med norske data som basis? God lesning.

Steinar Skrede
Temaredaktør

Nye internasjonale sepsisdefinisjoner vil påvirke hverdagen vår

I februar 2016 ble det publisert nye internasjonale konsensusdefinisjoner for sepsis og septisk sjokk.

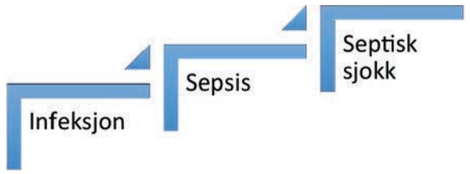
Steinar Skrede, seksjonsoverlege infeksjonsmedisinsk seksjon, Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus, 1.amanuensis Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen.
Hans K. Flaatten, overlege Intensivmedisinsk seksjon, Kirurgisk serviceklinikk, Haukeland universitetssykehus, professor Klinisk institutt 1, Universitet i Bergen

Steinar Skrede

Hans K. Flaatten

Endringene som beskrives er omfattende. Sepsis skal forstås som syndrom, med ulike faser og ulike biologiske forløp avhengig av en rekke faktorer, ikke som et kontinuum av reaksjoner med enhetlig forløp. Det anbefales at bruk av SIRS kriteria forlates, og at man screener pasienter ved et enkelt verktøy for å identifisere organdysfunksjon kalt quickSOFA. Det må organdysfunksjon til for at man skal kategorisere pasienter med sepsis. Enhetlig bruk av SOFA score som verktøy i identifikasjon av organsvikt anbefales. Alvorlig sepsis utgår som enhet, mens sepsis benyttes for pasienter som tidligere tilhørte denne kategorien, det vil si pasienter med infeksjon og organsvikt.

Etter 25 år med anvendte kriterier for sepsis (1), som ble utvidet i 2003 (2), startet prosesser langs ulike akser for å komme videre med definisjonene. I 2014 etablerte den europeiske (ESICM) og den amerikanske (SCCM) intensivforeningen en uavhengig, tverrfaglig ekspertgruppe på 19 personer som fikk i oppdrag å utarbeide et nytt rammeverk rundt sepsis og foreslå oppdateringer av definisjoner av sepsis og septisk sjokk. Arbeidet inkluderte også en gjennomgang av pasientregistre og ulike sepsiskohorter. Gruppen kom frem til en anbefaling som fikk tilslutning etter høringsrunder i 31 fagorganisasjoner rundt om i hele verden. Under den amerikanske intensivkongressen i februar 2016 ble så detaljene offentliggjort og nye definisjoner ble presentert i JAMA den 23. februar i år (3).



Figur 1. Med sepsis forstås infeksjon der organdysfunksjon i alle grader knyttes til selve definisjon av sepsis. Med dette valget har begrepet alvorlig sepsis utgått. Begrepet septisk sjokk er beholdt og beskriver en mindre gruppe spesielt dårlige pasienter med sepsis med > 40% dødelighet i sykehus.

Konsensusgruppen har utarbeidet definisjoner og kliniske kriteria til bruk ved sepsis og septisk sjokk.

Definisjon av sepsis

Med sepsis som sykdomskonsept forstås infeksjon der en ubalansert vertsrepons fører til livstruende organdysfunksjon (Figur 1).

- Sepsis må betraktes som et syndrom med akutt organdysfunksjon som skyldes en påvirkning av vertsfaktorer og -responser og mikrobefaktorer som utvikler seg over tid, der vertsresponsen er ubalansert og dødeligheten er mer enn 10%.

Det som da skiller sepsis fra infeksjon er denne dysregulerte vertsreaksjonen og utvikling av organdysfunksjon.

Kliniske sepsiskriterier

Det nye kliniske verktøyet til å kategorisere organdysfunksjon er scoringssystemet Sequential (sepsis related) organ failure assessment (SOFA). Grensen for organsvikt defineres som økning i SOFA-score på to poeng eller mer. Hos pasienter med sepsis er den beregnete risikoen for død under sykehusoppholdet > 10 %.

Definisjon av septisk sjokk

Med septisk sjokk forstår man en subgruppe av pasienter med sepsis som har alvorlig sirkulasjonssvikt og avvik i cellulære responser og i metabolisme.

Kliniske kriterier for septisk sjokk

Den kliniske kategoriseringen tar utgangspunkt i behov for vasopressor for å opprettholde middelarterietrykk >65 mm Hg og der serum-laktat konsentrasjonen er > 2 mmol/l hos pasienter som ikke er hypovoleme. Pasienter med septisk sjokk har beregnet risiko for død i sykehus > 40 %.

Nytt, enkelt scoringssystem - quick-SOFA («qSOFA»)

Til bruk utenfor sykehus, i mottaksavdelinger og i ordinære sengeposter kan voksne med mistenkt sepsis raskt risikovurderes ved bruk av en forenklet versjon av SOFA score. Den forenklete versjonen har fått navnet quick-SOFA (qSOFA, tabell 1). Ulikt full SOFA score, er denne uavhengig av klinisk biokjemiske prøvesvar for identifikasjonen av pasienter. qSOFA defineres som tilstedeværelse av minst to av de følgende kjennetegnene:

I februar 2016 ble nye internasjonale konsensusdefinisjoner for sepsis og septisk sjokk publisert. Det anbefales at SIRS-kriteriene forlates, og at man heller screener pasientene med quick-SOFA. SOFA-kriteriene inkluderer organsvikt og synes å være bedre prognostisk.

Konsensuskonferansen går ikke inn på hvordan en skal definere en infeksjon, men det er en premiss for bruk av definisjonene at infeksjonsårsak er sannsynlig. Ved sepsis kan organdysfunksjon være ukjent, og må ofte aktivt avdekkes hos pasienter som har infeksjoner. Omvendt har mange med organdysfunksjon infeksjon. Dette må man lete etter klinisk, når årsaken til organsvikten ikke er kjent. **Identifisering av pasienter med sepsis blir inndelt i to:**

1. Hos alvorlig syke, eksempelvis på overvåkings/intensivavdelinger, med tilgang på utvidet blodprøvetagning
2. Utenfor sykehus og i akutt mottak, uten umiddelbar tilgang på blodprøver

I første gruppe foreslås bruk av en systematisk evaluering av et organsviktskår: SOFA-score (tabell 2).

Denne organsviktevalueringen ble utviklet i 1996 (4), og skårer ulike grader av organdysfunksjon i seks vitale organsystem. SOFA ble i forbindelse med revisjon av kriteriene retrospektivt testet i en stor populasjon med bekreftet infeksjon og funnet å fungere godt for å identifisere organsvikt ved infeksjoner, altså sepsis. Det foreslås at en endring på 2 poeng eller mer skal kunne identifisere en ny eller økende organdysfunksjon. Det foreslås videre at pasienter der det ikke er kjent å foreligge etablert organsvikt fra før skal ha score 0.

Bruk av full SOFA score forutsetter bruk av klinisk kjemiske biomarkører og Glasgow Coma Scale (GCS), som er gjengitt i lokalt tilpasset form i tabell 3. GCS er vanlig i bruk i Norge ved håndtering av pasienter med akutt innsettende bevissthetsreduksjon.

Behovet for nye sepsiskriterier

Oppdragsgiverne til arbeidet med nye konsensusdefinisjoner har begrunnet

Tabell 1: Quick SOFA (qSOFA)

KLINISK INFEKSJON OG MINST 2 AV KRITERIENE:
- Respirasjonsfrekvens ≥ 22
- Endret mental status
- Systolisk blodtrykk ≤ 100 mm Hg

Tabell 2: Sequential Organ Failure Assessment Score*

		SCORE				
		0	1	2	3	4
Organsystem						
Respirasjon						
	PaO2/FiO2 (kPa)	>53,3	<53,3	<40	<26,7[a]	<13,3[a]
Koagulasjon						
	trombocyttall ($x10^3$/µl)	≥150	<150	<100	<50	<20
Hepatisk						
	bilirubin (µM)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Sirkulatorisk						
	MAP (mm Hg)	>70	<70	DA < 5 DB	DA 5,1-15 A≤0,10 N≥0,10	DA >15 A>0,10 NA>0,10
Sentral-nervesystem						
	Glasgow koma skala (15/15)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Nyrer						
	kreatinin (µM)	110	110-170	171-299	300-400	>440
	urinproduksjon (mL/døgn)				<500	<200

*adaptert fra (4) slik den er presentert i (3). Forkortelser: PaO_2 arterielt partialtrykk surstoff, FiO_2 fraksjon inspirert surstoff, MAP middelarterietrykk, DA dopamin, DB dobutamin, A adrenalin, NA noradrenalin. For alle katekolaminer angis dosering i µg/kg/minutt i ≥ 60 minutter. For DB enhver dose. [a]Med ventilasjonsstøtte.

behovet for en oppdatering med manglene ved tidligere definisjoner.

En av de viktigste årsakene har vært at de gamle sepsisdefinisjonene har hatt overdrevent fokus på inflammasjon. Videre har man begrunnet behovet med at den tidligere sepsisdefinisjonen har vektlagt at sepsis patofysiologisk er en reaksjon der sepsis i forverring utvikler i et biologisk kontinuum gjennom alvorlig sepsis til septisk sjokk (5). Denne biologiske forklaringsmodellen er siden den gang forlatt, og det er avdekket et behov for å etablere en definisjon og en forståelse av «selve tilstanden», i erkjennelse av at sepsis ikke en tilstand i seg selv. Sepsis er et «syndrom», det har ulike faser og ulike biologiske forløp, som avhenger av medfødte og utviklete vertsfaktorer (kirurgi, medikamentell behandling mm), så vel som mikrobefaktorer. I tidlig fase aktiveres pro- og anti-inflammatoriske reaksjonsveier, slik det er belyst i en av de øvrige artiklene i dette temanummeret. Et annet argument, har vært, ikke å bruke de sterkt kritiserte målene på systemisk inflammatorisk respons (SIRS). Leukocytter, kroppstemperatur og hjertefrekvens er ikke gode mål for en vertsrespons på infeksjon som er i ubalanse. En betydelig andel av pasienter som har vært screenet for inklusjon i en rekke sepsisstudier har ikke hatt alvorlig infeksjon, men fylt 2 eller mer av 4 SIRS-kriterier. Å fylle SIRS-kriteria når man har infeksjon betyr heller ikke automatisk at responsen som oppstår er ukontrollert. I Australia og New Zealand har man gjennom 14 år identifisert sepsispasienter gjennom vurderinger av mer enn 90 % av oppholdene i intensivavdelingene. I denne kohorten hadde 1/8 av de voksne pasientene ikke oppfylt noe SIRS-kriterium (6). Pasientgrunnlaget i denne er så stort som 110.000 pasienter. I tillegg til at SIRS har vært lite sensitive og spesifikke mål, har vi en opplevelse av at bruk av SIRS til kategorisering, har ført til svekket søken etter primærfokus der de har vært oppfylt. Videre har vi opplevd det som potensielt ugunstig at SIRS kriteria kan være fraværende selv hos pasienter med infeksjon og fare for ugusntig forløp.

Tabell 3. Glasgow Koma Skala

	RESPONS	SCORE
Øynerespons	Spontant	4
	Ved tiltale	3
	Ved smerte	2
	Ingen	1
Verbal respons	Orientert	5
	Forvirret (setninger)	4
	Usammenhengende (ord)	3
	Uforståelig (grynt/lyder)	2
	Ingen	1
Motorisk respons	Adlyder ordre	6
	Lokaliserer smerte	5
	Avverge ved smerte	4
	Fleksjon ved smerte	3
	Ekstensjon ved smerte	2
	Ingen	1
Total score		Maks. score 15 (4+5+6) Min. score 3 (1+1+1)

SOFA score anbefalt

Med nye definisjoner har man søkt å utvikle kriterier som inkluderer alle karaktertrekkene ved sepsis; infeksjon (ikke definert, men en premiss), vertsrespons og organdysfunksjon (målt som respirasjonsrate, Glasgow Coma Scale score og systolisk blodtrykk). Man har ønsket at kriteriene skal være enkle, billige og tilgjengelige uten forsinkelse. Et av målene med dette er at behandlingstiltakene kan settes i verk raskt. Videre har man ønsket målenheter som er testbare, til bruk både i og utenfor enheter der ressursene til å håndtere alvorlig infeksjon er svært store. Bruk av qSOFA sammenlignet mot SOFA eller infeksjon + SIRS er vurdert og utgjør grunnlagsdata i konsensusgruppen sitt arbeid (2). Med nye definisjoner har man ønsket å stimulere enhetlig bruk av kriterier for organsvikt. Ved entydig å anbefale bruk av SOFA-score, vil man overkomme vanskene studier av «alvorlig sepsis» og septisk sjokk har hatt, ved at det har vært benyttet flere forskjellige definisjoner av organsvikt. Dette vil gjøre fremtidige studier mer enhetlige i fremstillingen av en ellers heterogen pasientpopulasjon. Det er gjennomført en rekke studier der behandlingsutfall har vært sterkt påvirket av hvilke definisjoner og kliniske verktøy man har brukt i kategoriseringen. Ved å anbefale identifikasjon av pasienter med risiko for alvorlig forløp ved bruk av scoringssystemet qSOFA, som er fritt for biokjemiske parametere, har man også tatt konsekvensen av det ikke finnes etablerte biomarkører med høy sensitivitet og spesifisitet til bruk i den kliniske hverdagen. Den gamle kategorien sepsis, infeksjon og to av fire SIRS kriterier, er forlatt. Sepsis i dag er avgrenset til det som før het «alvorlig sepsis»; sepsis med organsvikt. Likende forhold berører definisjonen av septisk sjokk, som er beholdt som kategori i de reviderte definisjonene.

Rask implementering av nye definisjoner i Norge?

Budskapet som konsensusgruppen har kommet med er fanget opp i en rekke miljø nasjonalt. Det er grunn til å tro at mange enheter betrakter moderniseringen av sepsisforståelse, definisjoner og kliniske kriterier med positive øyne. Det er vår anbefaling at man i alle relevante avdelinger raskt tar stilling i dette spørsmålet og at arbeidet settes i gang med å ta i bruk nye definisjoner i revisjon/utvikling av daglige rutiner, slik vi er i gang med ved vårt sykehus. Det er imidlertid en svakhet at testene som ligger til grunn for anbefalingen er basert på retrospektive data. Man bør derfor lokalt evaluere innføring av disse endringene gjennom forskings- og utviklingsarbeid. Mens tidligere algoritmer har innbefattet oppfølging av organstatus hos pasienter med «sepsis» slik det var definert i 1992, utelukker de nye definisjonene pasienter uten organsvikt. I denne gruppen er dødeligheten lavere enn i kategoriene gitt med nye definisjoner, men det er like fullt viktig at lokale handlingsplaner inkluderer forløpsvurderinger av god kvalitet også for disse. Slike rutiner er etablert av mange og de anbefales opprettholdt som ledd i pasientsikkerhetsarbeidet vårt.

For medarbeidere i en intensivavdeling er det daglig rutine å score pasienters sykdomsgrad. Flere verktøy kan brukes til dette, men det er fullt mulig å innføre daglig SOFA-scoring i slike avdelinger, noe som enkelte norske avdelinger allerede har gjort.

For indremedisinere vil en qSOFA raskt kunne tas i bruk. Avstanden fra primærevaluering med avkrysning av tre markører på sykdom som legen får ved å stå ved pasientsengen, til å tilby en daglig full SOFA-score kan derimot bli arbeidskrevende. En løsning vil eksempelvis være å gå videre med en full SOFA-score hos de som er qSOFA-positive, spesielt utenfor intensivenheter. Scoring utføres sekvensielt og forutsetter at man ufører blodgassanalyser og måler trombocyttall, kreatinin og bilirubin. Dette er analyser som inngår i håndtering av alvorlig infeksjon. Potensielt blir antallet pasienter man identifiserer stort, men det blir trolig mindre enn ved bruk av gamle definisjoner. Dette kan bidra til mer rasjonell bruk av begrensete ressurser i overvåkning og forløpskontroll av slike pasienter. Likeledes kan bruk av qSOFA og funn av organdysfunksjon stimulere til at man leter etter utløsende infeksjon blant pasienter der det ennå ikke er påvist.

Samtidig er det både ønskelig og nødvendig at kliniske avdelinger tar ansvar for størsteparten av pasienter med alvorlig infeksjon, eller med infeksjon der det er potensiale for vesentlig forverring. Et begrenset antall indremedisinske avdelinger har allerede egne overvåkningsenheter med erfaring i behandling og overvåking av pasienter med store medisinske behov. I slike enheter er antallet av pasienter med sepsis etter ny definisjon noe større enn i tilsvarende intensivavdelinger, slik vi har vist i en prospektiv studie av sepsis oppstått utenfor sykehus, som lå til grunn for utvikling av Medisinsk avdeling sin overvåkingsenhet ved Haukeland universitetssjukehus (HUS) (7).

De nye kriteriene er støttet av en lang rekke intensiv og akuttmedisinske foreninger i hele verden, og det er sannsynlig at de kommer til å definere den nye standarden. Hvor gode de nye kriteriene egentlig er, må vi trolig vente med svar på til det foreligger prospektive studier, ikke minst med tanke på bruk av den enkle qSOFA. Dette vil føre til endrede epidemiologiske vurderinger av forekomst av sepsis. De nye kriteriene vil nok definere en langt mindre gruppe pasienter som har sepsis enn tidligere, og forekomsten vil nok ligge omtrent på den vi har hatt for "alvorlig sepsis", dvs for voksne > 18 år et sted rundt 1,0/1000 innbygger per år.

Til sist er revisjonen bestilt for å gi en definisjon som er lettere til bruk i epidemiologiske og kliniske behandlingsstudier. Stadig flere mennesker dør i sykehus, og den største kategorien dødsårsak synes å være alvorlig infeksjon. Omfanget av alvorlig infeksjon blant pasienter i sykehus er altfor stort til at man kan ha en avventende holdning i dette spørsmålet. Nasjonale data mangler, men dette ser en gruppe i HUS nærmere på for tiden.

Et spørsmål som melder seg er hvorledes bruken av de nye definisjonene skal iverksettes. Statens helsetilsyn har en forståelse av hvilke standarder sykehusene skal følge i sepsishåndtering. Det første av to dokumenter som legges til grunn er kapitlet om sepsis i Helsedirektoratets Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus (8). Det andre er kapitelet om sepsis i Norsk legemiddelhåndbok (9). Vi deltar for tiden i slik revisjonsarbeid av begge disse dokumentene, og slik revisjon kan representere en begynnelse.

> Ved entydig å anbefale bruk av SOFA-score, vil man overkomme vanskene studier av «alvorlig sepsis» og septisk sjokk har hatt, ved at det har vært benyttet flere forskjellige definisjoner av organsvikt.

Referanser

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992, 101:1644-55.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003, 31:1250-6.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315: 801-10.
4. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996 Jul;22(7):707-10
5. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, et al. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antisepsis agents Clin Infect Dis 1998;27:185-190
6. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N Engl J Med 2015; 372:1629-38
7. Nygård ST, Langeland N, Flaatten H, et al. Aetiology, antimicrobial therapy and outcome of patients with community acquired severe sepsis: a prospective study in a Norwegian university hospital. BMC Infectious Diseases 2014; 14: 121.
8. http://sites.helsedirektoratet.no/sites/antibiotika-bruk-i-sykehus/terapikapitler/sepsis/Sider/default.aspx
9. Skrede S, Blomberg B, Flatten H. T1.10* Sepsis. 2016. I Norsk legemiddelhåndbok (T.Skjelmerud, red.) http://legemiddelhandboka.no/Terapi/549463#i549474

▼**Anoro «GlaxoSmithKline»**

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, magnesiumstearat. **Indikasjoner:** Regelmessig bronkodilaterende behandling for å kontrollere symptomer hos voksne med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). **Dosering:** ***Voksne inkl. eldre:*** Anbefalt dose er 1 inhalasjon 1 gang daglig, helst til samme tid hver dag. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, da dette ikke er undersøkt. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering. ***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 data. Preparatet seponeres umiddelbart ved paradoksal bronkospasme, og alternativ behandling påbegynnes om nødvendig. Ikke indisert til behandling av akutt 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 effekt). 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. Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Samtidig bruk av både ikke-selektive og selektive betablokkere bør unngås, med mindre tungtveiende grunner foreligger. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere grunnet mulig økt systemisk eksponering for vilanterol. Samtidig bruk av andre langtidsvirkende muskarinantagonister eller langtidsvirkende beta$_2$-agonister (alene eller som del av 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 oppveier potensiell risiko for fosteret. *Amming:* Utskillelse i morsmelk er ukjent, men andre beta$_2$-agonister er påvist i morsmelk. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. *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, palpitasjon (hjertebank). Hud: Utslett. Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner inkl. utslett. Nevrologiske: Tremor, dysgeusi. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Immunsystemet: Anafylaksi, angioødem, urticaria. *Ukjent frekvens:* Øye: Glaukom. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Sannsynligvis tilsv. bivirkninger av inhalerte muskari nantagonister (f.eks. munntørrhet, synsforstyrrelser og takykardi) eller overdoseringssymptomer med andre beta$_2$-agonister (f.eks. arytmi, tremor, hodepine, palpitasjoner, kvalme, hyperglykemi og hypokalemi). *Behandling:* Støttende, inkl. tilstrekkelig monitorering om nødvendig. Se Giftinformasjonens anbefalinger se selektive beta$_2$-agonister R03C C side c og antikolinergika R03B B side c. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Kombinasjonspreparat av langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (umeklidinium) og selektiv langtidsvirkende beta$_2$-agonist (vilanterol). *Virkningsmekanisme:* Umeklidinium er et kinuklidinderivat med aktivitet på flere subtyper av muskarinreseptoren. Gir bronkodilatasjon ved kompetitiv hemming av 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. 13% og 27% av dosen, minimalt bidrag fra oral absorpsjon. Steady state nås for umeklidinium innen 7-10 dager, og for vilanterol innen 6 dager. *Proteinbinding:* Umeklidinium: 89% *in vitro*. Vilanterol: 94% *in vitro*. *Fordeling:* V_d: Umeklidinium: 86 liter. Vilanterol: 165 liter. *Halveringstid:* Plasmahalveringstid av umeklidinium og vilanterol etter inhalert dose i 10 dager er hhv. 19 timer og 11 timer. Plasmaclearance av umeklidinium og vilanterol etter i.v. administrering er hhv. 151 og 108 liter/time. *Metabolisme:* Umeklidinium: Hovedsakelig via CYP2D6, og er et P-gp-substrat. Vilanterol: Hovedsakelig via CYP3A4, og er et P-gp-substrat. *Utskillelse:* Umeklidinium: Feces (92%) og urin (<1%). Vilanterol: Urin (70%) og feces (30%). **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved høyst 30°C. Inhalatoren bør oppbevares i den forseglede folieboksen for å beskytte mot fuktighet frem til førstegangs bruk. Holdbarhet etter åpning av folieboksen er 6 uker. **Pakninger og priser:** 30 doser; kr. 597,30. 3 × 30 doser; kr. 1706,80. **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: 12.04.2016

Ved uønskede medisinske hendelser, kontakt GlaxoSmithKline på telefon: 22 70 20 00.

Referanser: 1. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N *et al.* Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med* 2014 Dec;108(12):1752-60. **2.** Maltais F, Singh S, Donald AC *et al.* Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease - two randomized double-blind clinical trials. *Ther Adv Respir Dis* 2014; Dec;8(6):169-181. **3.** Anoro preparatomtale (30.03.2016).

*I den største av tre studier (n=905). Primært endepunkt: gjennomsnittlig endring fra baseline i trough FEV_1 på dag 169: Spiriva 93 ml, Anoro Ellipta 205 ml, forskjell 112 ml (p<001).

§Exercise Endurance Time (EET) økte med 62,9 sek fra en baseline på 307 sek (21%) i en *post hoc* analyse av to studier (n=246). Forskjell i økning sammenlignet med placebo var 43,7 sek (*p*=0.001).

NOR/UCV/0044/15(2) April 2016

Dobbel bronkodilatator til symptomlindrende vedlikeholdsbehandling av kols[3]

gsk

ANORO® ▼ ELLIPTA®
umeklidinium/vilanterol

Gi dine kolspasienter med tungpust dobbel bronkodilatasjon og muligheter for et mer aktivt liv[1,2]

Gir dobbelt så stor bedring i lungefunksjon vs. Spiriva (tiotropium)*[1]

Større fysisk utholdenhet med muligheter for et mer aktivt liv[§2]

Klar-til-bruk Ellipta inhalator[3]

x1

1 inhalasjon daglig[3]

Den mest vanlig rapporterte bivirkningen med Anoro Ellipta var nasofaryngitt (9 %). Kardiovaskulære effekter som hjertearrytmier, f.eks atrieflimmer og takykardi, kan sees etter bruk av muskarinreseptor-antagonister og sympatomimetika, inkludert Anoro Ellipta og bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom[3].

ANORO ELLIPTA er utviklet i samarbeid med Theravance

gsk

©2016 GSK group of companies. All Rights Reserved.

For mer informasjon - besøk **helse.gsk.no**

NOR/UCV/0044/15(2) April 2016

Sepsis - forekomst og empirisk antibiotikabehandling

Alvorlig infeksjon med organdysfunksjon er svært vanlig og årsak til eller medvirkende årsak til svært mange dødsfall i sykehus. Det mest effektive behandlingstiltaket er antibiotika-behandling utført med minst mulig forsinkelse. Forekomsten av mikrober med problematisk resistens er høyere i sykehus enn utenfor, så vi støtter at aminoglykosider fremdeles inngår i det empiriske regimet for ukjent infeksjonsfokus ved sepsis oppstått utenfor sykehus.

Bjørn Blomberg, overlege, 1.amanuenis II
Steinar Skrede, seksjonsoverlege, 1.amanuensis II, Infeksjonsseksjonen, Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssjukehus. Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen

Bjørn Blomberg

Steinar Skrede

Selv om de nye internasjonale sepsisdefinisjonene fra 2016 avgrenser sepsis til pasienter med infeksjon og organsvikt, er sepsis svært vanlig i sykehus. Man må identifisere pasienter med infeksjon der det er sannsynlig at det kan bli alvorlig forløp, eller der det allerede er inntrådt organsvikt. Det mest effektive tiltaket i behandling av alvorlige infeksjoner, er infeksjonskontroll gjennom behandling med baktericide antimikrobielle midler, og eventuelt kirurgisk sanering av infeksjonsfokuset. Antimikrobiell behandling må startes uten forsinkelse, den må dekke aktuelle mikrobe og da må infeksjonsårsaken identifiseres. Den hyppigste årsaken til sepsis er pneumoni. Den hyppigste mikroben ved bakteriemi og ved sepsis er E. coli, fulgt av Staphylococcus aureus og Klebsiella species. Forekomsten av problematisk resistens er størst blant gram-negative stavbakterier, der fluorokinolonresistens, induserbar kefalosporinresistens og ESBL-produksjon er økende problemer. Fremdeles er resistensen mot aminoglykosider, de hurtigst virkende bactericide midlene, lav. Forekomsten av infeksjoner forårsaket av mikrober med problematisk resistens er lavere ved samfunnservervet enn ved nosokomial sepsis. Vi støtter at aminoglykosider fremdeles inngår i det empiriske regimet ved sepsis. Det er behov for vurdering av individuelle tilpasninger ved valg av antimikrobiell behandling.

I de oppdaterte definisjonene forstår man i dag sepsis som en livstruende organdysfunksjon utløst av en ubalansert vertsrespons på infeksjon. Risikoen for død ved sepsis er > 10 % og ved septisk sjokk > 40 % (1). Definisjonene er nylig endret blant annet med tanke på å gi en mer enhetlig fremstilling av epidemiologiske forhold ved sepsis. De siste årene er dødeligheten av alvorlig infeksjon i sykehus gått ned. Dette har bakgrunn i en rekke tiltak, blant annet iverksettingen av forhåndsdefinerte forløp som favner diagnostikk, behandling og oppfølging. Samtidig viser studier at det er sannsynlig at det mest effektive tiltaket er rask, målrettet behandling av alvorlig infeksjon. I det følgende går vi gjennom betraktinger om forekomst, etiologi, resistensforhold som ligger til grunn for de nasjonale behandlingsanbefalingene våre for valg av empirisk behandling i den kliniske hverdagen i avdelinger som håndterer pasienter med sepsis.

Forekomst av sepsis

Pasienter som tidligere ble definert å ha sepsis uten organsvikt basert på tilstedeværelse av 2 av 4 SIRS-kriterier (systemisk inflammatorisk respons syndrom) blir ekskludert fra sepsis-begrepet etter de nye definisjonene fra 2016. Den gamle kategorien «alvorlig sepsis», altså sepsis med organsvikt, er identisk med det vi nå kaller ”sepsis”, mens kategorien «septisk sjokk» videreføres.

Med denne kategoriseringen synes forekomsten å ligge på rundt 1,0/1000 innbygger per år. Halvparten av tilfellene vil oppstå utenfor sykehus, resten vil være nosokomiale. Forekomsten av sepsis er større blant spedbarn enn blant barn og ungdom, før den igjen øker kraftig med økende pasientalder, slik det er vist i den eneste norske epidemiologiske studie av sepsis [1]. I en studie av mer enn 10 millioner sepsispasienter innlagt i amerikanske sykehus, utgjorde personer som var 65 år eller eldre 65 % av sepsistilfellene, noe som tilsvarer en relativ risiko på 13 sammenlignet med de som er yngre enn 65 [2]. Pasienter med sepsis har ofte underliggende sykdom (tabell 1). Hjertekarsykdom, hypertensjon, diabetes mellitus, maligne tilstander, psykiatrisk sykdom og rusmiddelmisbruk er viktige risikofaktorer for alvorlig infeksjon [2].

Data på hvilke organsvikter som dominerer varierer betydelig mellom ulike studier og hvilke omsorgsnivå pasientene behandles på [3]. Respirasjonssvikt er jevnt over den hyppigste organsvikten (rapportert fra 18 til 90 % i ulike studier). Sirkulasjonssvikt er også vanlig (7-100 %), og særlig hyppig i intensivavdelinger. Nyresvikt er også svært vanlig (15-77 %) og kanskje den hyppigste organsvikten blant sepsispasienter som behandles utenfor intensivavsnitt. Samtidig er alvorlig infeksjon den vanligste årsaken til nyresvikt, ARDS og DIC blant intensivpasienter. I en studie av sepsis i intensivavdelinger i USA og Europa ble det inkludert vel 25.000 pasienter [4]. Blant de europeiske pasientene i denne studien hadde nær 90 % utfall med sirkulasjonssvikt. Færre hadde hadde respirasjonssvikt eller nyresvikt (omtrent 40% hver), og 2/3 ble respiratorbehandlet.. Mer enn halvparten hadde svikt i to eller tre organsystemer.

Infeksjonsfokus

Selv om sepsis i henhold til nye definisjoner skal oppfattes som et syndrom med dysregulert respons på infeksjon, så er det i diagnostisk og behandlingsøyemed viktig å identifisere primærfokuset som utløser vertsreaksjonene. For pasienter med sepsis er nedre luftveier det vanligste primærfokuset (40-60 %), fulgt av intraabdominale infeksjoner (10-30 %), urinveisfokus eller bløtvevsinfeksjoner (5-10 % for hver). Primær bakteriemi, eller ”sepsis med ukjent fokus” (< 5 %), og akutt bakteriell meningitt og andre infeksjoner i sentralnervesystemet er sjeldne (< 1 %) årsaker.

Tabell 1. Underliggende sykdom (%) blant over 10 millioner pasienter med sepsis innlagt i 500 sykehus i USA mellom 1979 og 2002.

	<65 ÅR (n=3.654.421)	>65ÅR (n=6.767.880)	ALLE (n=10.422.301)
Diabetes	17,7	19,1	18,6
Hjertesvikt	8,1	23,7	18,2
Kreft	19,2	16,0	17,1
Hypertensjon	14,0	18,0	16,6
Koronarsykdom	6,3	18,1	14,0
Kronisk nyresvikt	13,1	12,1	12,5
Kronisk obstruktiv Lungesykdom	7,6	13,1	11,2
Cirrhose	5,8	2,0	3,3
Hivinfeksjon	5,5	0,02	1,9

Adaptert etter Martin [4]. Forskjellen mellom aldersgruppene er statistisk signifikant med P<0.01 for alle risikofaktorene.

Prognose

De fleste pasienter som dør i sykehus dør trolig av infeksjoner. I Australia og New Zealand har man påvist stabilt nedadgående absolutt dødelighet av sepsis fra 35 til 18 % i tidsrommet 2000-2012 [5]. Til tross for rapportert fremgang er det samtidig publisert data fra USA som indikerer at sepsis er direkte eller medvirkende årsak til så mye som 37-56 % av alle dødsfall i sykehus [6]. Dødeligheten ved sepsis varierer betydelig fra moderat sykdom til septisk sjokk og multiorgansvikt. Dødelighet ved infeksjon uten organsvikt eller i fravær av SIRS-kriterier er i størrelsesorden 7-10 % [1, 5]. Ved sepsis med organsvikt var dødeligheten i den australske studien 14 %, mens den ved septisk sjokk var 22 % [5]. Dødeligheten øker betydelig med antall organer som svikter [1, 3].

Det er økt dødelighet ved høy alder og underliggende sykdom [1, 2, 5], slik det er vist i en amerikansk studie der den var 18 % hos de under 65 års alder, og 28% blant de eldre, jevnt økende med alderen [2].

Tilstander som har vist seg å øke risikoen for dødelig utgang ved sepsis inkluderer røyking, alkoholoverforbruk, kreft, diabetes, nylig gjennomgått akutt hjertesykdom, samt nylig gjennomgått operasjon eller antibiotikabehandling [7]. Infeksjonsfokus kan også ha betydning for risiko for død. Det er trolig noe lavere dødelighet ved urinveisfokus enn ved andre infeksjoner, mens ved abdominalsepsis er det dokumentert høyere behov for intensivbehandling enn ved andre infeksjoner.

Etiologiske agens

Sepsis skyldes oftest bakterier, men også sopp og parasitter forekommer. Basert på en rekke epidemiologiske og behandlingsstudier kan vi regne med at etiologisk agens påvises i blodkultur hos en tredjedel av pasientene, den neste tredjedelen får påvist agens gjennom annen infeksjonsdiagnostikk, mens den forblir ukjent hos resten. I denne sammenhengen er det viktig å være klar over at man kan ha positive blodkulturer hos pasienter som har infeksjon med mindre uttalte symptomer. Generelt sett varierer forekomsten avhengig av pasientens alder. Hos nyfødte er gram-negative stavbakterier, med E.coli som den hyppigste, samt gruppe B streptokokker og Listeria monocytogenes viktige årsaker til sepsis. Hos eldre barn er pneumokokker og gule stafylokokker viktige. Blant de eldste (>65år) er gram-negative stavbakterier, gule stafylokokker, pneumokokker og streptokokker viktige årsaker til invasiv bakteriell infeksjon. Ved nosokomiale infeksjoner er stafylokokker og Enterobacteriaceae med vanskelige restistensforhold hyppigst, men også fattigforgjærende gram-negative stavbakterier, enterokokker og gjærsopp er aktuelle mikrobeårsaker.

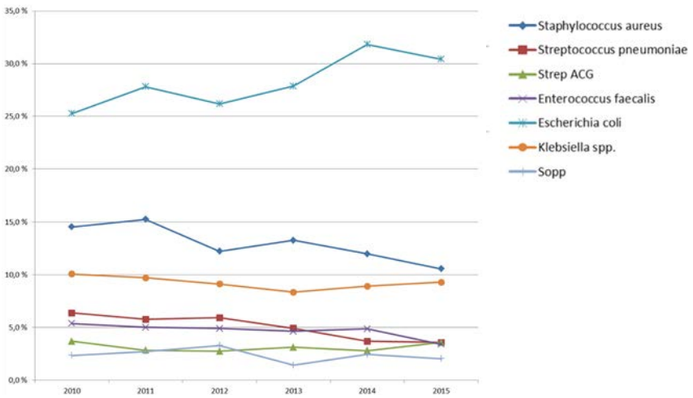
Nasjonale kunnskapskilder til forekomst av mikrober som årsak til alvorlige infeksjon:

MSIS, Folkehelseinstituttet

Folkehelseinstituttet (FHI) registrerer og publiserer oppdatert informasjon om insidensrater for en rekke invasive infeksjoner basert på Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) og Nasjonal laboratorieovervåking av et antall spesifikke bakterier [8]. Fordelen med MSIS-baserte data er at de viser forekomst av kliniske sykdomsbilder for viktige enkeltmikrober som pneumokokker, meningokokker og gruppe A streptokokker. En begrensning er at det meldes med utgangspunkt i mikrobefunn. Meldingene er ikke syndromspesifikke, så data for etiologi ved all «akutt bakteriell meningitt» eller «nekrotiserende fasciitt» foreligger ikke. Kvaliteten på MSIS-data avhenger også i betydelig grad av at det støttes opp om meldesystemet. Eksempler på nyttige data er at det har vært en halvering av antallet systemiske pneumokokkinfeksjoner det siste tiåret. Reduksjonen er særlig tydelig blant småbarn etter introduksjon av pneumokokkvaksine i barnevaksineprogrammet, men det er også reduksjon blant eldre over 65 år, selv om forekomsten fremdeles er høy i denne gruppen (38/100.000 per år). Videre svinger insidensen av invasiv gruppe A streptokokksykdom rundt 3/100.000 innbygger per år, mens fallet i forekomst av invasiv meningokokksykdom fortsetter og er i 2014 ned på 3,5/million innbygger per år (9).

NORM-VET (UNN/Veterinærinstituttet/Folkehelseinstituttet)

Den årlige NORM-rapporten utarbeides ved Universitetssykehuset i Nord-Norge i et samarbeid med en rekke nasjonale institusjoner. Denne rapporten gir en oversikt over forhold vedrørende antibiotikaresistens for blodkulturisolater fra pasienter i norske sykehus [9]. NORM er et godt system for resistensovervåking, men beskriver ikke alle sider av de epidemiologiske forholdene ved sepsis. Blant forbehold ved tolkning av forekomst ved bruk av NORM-data er at det ikke skilles mellom blodkulturer fra pasienter med og uten sepsis. Det skilles heller ikke mellom samfunnservervete og sykehusoppståtte infeksjoner. Innsamlingsmetodikken tar ikke utgangspunkt i å beregne forekom-



Figur 1: Oversikt over hyppigste mikrober i blodkulturer ved Haukeland Universitetssykehus for perioden 2010-2014. Gjengitt med tillatelse av Avd for Mikrobiologi og Immunologi. *http://www.helse-bergen.no/no/OmOss/ Avdelinger/mikrobiologisk/Sider/Resistens.aspx*

ster av spesifikke agens eller tilstander. Ikke desto mindre oppleves mange data som relevante når det gjelder forekomst. For organismer som inngår i blodkulturer i NORM, er E. coli hyppigst med omlag 32 % av isolater, når man ekskluderer normalflora. Dernest følger Staphylococcus aureus (14 %), streptokokker gruppe A/B/C/G (11 %), Klebsiella spp. (9 %), enterokokker (7 %), pneumokokker (<5 %) og candida (<2 %).

Lokale data

En annen viktig kilde til oversikt over forekomsten av invasive infeksjoner er lokale data. Ved vårt sykehus tilbyr Mikrobiologisk avdeling oversiktlig fremstilling av hvilke mikrober som er funnet i blodkulturer (Figur 1) og data for forekomst av resistens (se egen artikkelen om Mikrobiologi i dette nummeret).

I tillegg kan lokal forskning bidra med epidemiologiske data. I vårt sykehus har det eksempelvis blitt påvist at forekomsten lokalt av invasiv sykdom forårsaket av gruppe A streptokokker (GAS) varierer fra år til år, uten at det er noen stor endring over tid, samtidig som forekomsten av gruppe G og C streptokokker har økt statistisk signifikant de siste årene og nå passert den for GAS [10]. Likeledes har vi i en lokal, prospektiv studie beskrevet mikrobiologiske årsaker til sepsis og septisk sjokk oppstått utenfor sykehus hos voksne gjennom hele 2008 [11]. De hyppigste mikrobene vi fant var E. coli, pneumokokker og Staphylococcus aureus.

Nasjonale forhold med tanke på antibiotikaresistens

Det viktigste funnet i NORM-rapportene de siste årene er påvisningen av økende forekomst nasjonalt av omfattende antibiotikaresistens i gram-negative stavbakterier [9]. Om lag halvparten av alle bakteriemier er forårsaket av gram-negative stavbakterier. E. coli utgjør om lag halvparten av disse, mens Klebsiella står for omlag 15 %. ESBL (Extended spectrum betalactamase) er resistensmekanismer som bryter ned betalaktamantibiotika som penicilliner og kefalosporiner. ESBL-resistens er ofte koblet til multiresistens mot flere andre aktuelle midler, og resistens mot multiple antibiotika kan spres raskt, først og fremst ved plasmidmediert overføring. I følge NORM-data for 2015 har 6.5 % av blodkulturisolater av E. coli resistens av ESBL-type, mens 2.9 % av Klebsiella pneumoniae har ESBL. Dessverre har økningen i ESBL-resistens vært størst ved de alvorligste sykdommer der mikroben er isolert fra blodkultur (se figur 2) [9], men det skilles ikke mellom infeksjoner oppstått utenfor eller inne i sykehus i oversikten. Resistens mot gentamicin, en hjørnestein i sepsisbehandling, er nå 6.4% i E. coli og 2.8% i klebsiella, noe som er marginalt lavere forekomsten av ESBL resistens. Fluorkinolonresistens har økt betydelig det siste tiåret i takt med bruken av midlene, og 11,9 % av E. coli isolater i blodkultur er motstandsdyktige mot ciprofloksasin [9].

Bruk av bredspektret antibiotika som fluorkinoloner og kefalosporiner gir et antibiotikapress som favoriserer fremvekst av bakterier med ESBL-resistens. Siste årene er det påvist gram-negative mikrober med ESBL-type resistens som nøytraliserer karbapenemer, våre mest bredspektrete midler mot Gram-negative mikrober. I 2014 var det mer enn 30 tilfeller av karbapenmaser presentert i NORM-rapporten, stort sett ved import fra utlandet [9]. Dette er en særlig problematisk utvikling, ettersom karbapenemer tilhører siste skanse i behandlingen av gram-negative infeksjoner. Ved infeksjoner forårsaket av karbapenemeaseproduserende Klebsiella pneumoniae (KPC-KP), kan siste utvei være bruk av polymyxiner som colistin, tigecyclin, fosfomycin, aminoglykosid, eller kombinasjoner av karbapenemene doripenem og ertapenem [12].

Mens S. aureus er blant de viktigste årsakene til bakteriemi i Norge, er det svært lav forekomst av invasiv sykdom med meticillinresistente Staphylococcus aureus (MRSA). I Norge er 99,3 % av blodkulturisolater følsomme for kloksacillin [9]. Invasiv sykdom med pneumokokker er i tilbakegang, men nå har cirka 5 % av isolatene nedsatt følsomhet eller resistens for penicillin, noe som kan være av betydning for effekten av antibiotikabehandling hos et mindretall [8].

Det pågår lavgradige utbrudd i institusjoner av vancomycinresistente Enterococcus faecium (VRE) i Norge, men forekomsten av vancomycinresistens er under 0,3 % ved invasiv enterokokksykdom. Beta-hemolytiske streptokokker er naturlig penicillinfølsomme. Forekomsten av resistens mot klindamycin og makrolider er lav. Noen viridansstreptokokker er mindre følsomme for penicillin. Klinisk er dette noe som må med i betraktning i valg av behandling og evaluering av effekt ved særlig akutt infeksiøs endokarditt. Selv om invasiv meningokokksykdom er blitt sjelden, skal man være oppmerksom på at i dag påvises nedsatt følsomhet for penicillin i flesteparten av isolatene (70 %). Candida albicans, den vanligste soppen som gir blodbaneinfeksjon, er følsom for flukonazol i 99,3 % av tilfellene.

For pasienter som nylig er kommet fra utlandet, særlig dersom de har vært innlagt på sykehus utenfor Norden, er det viktig å tenke gjennom mulighetene for infeksjon med resistente mikrober og vurdere å gi antibiotika med bredere dekning.

Lokale resistensforhold

Nasjonale data er viktige, men det er sterkt ønskelig at alle sykehus har oversikter over sine lokale resistensforhold. På samme måte som vi mottar data over hvilke mikrober som påvises, tilbyr Mikrobiologisk avdeling ved HUS oversikt over forekomst av resistensforhold. Et relevant eksempel er at i E. coli er forekomsten av resistens mot gentamicin lokalt 6,8 % i 2015. Lokale resistensforhold er viktige av flere årsaker. De er av betydning for tilpasninger til terapianbefalinger. Slike oversikter vil også fange opp endringer ved det enkelte sykehus mye raskere enn f.eks. NORM-rapporten. Til sist kan det være et verktøy til å skille infeksjoner oppstått utenfor sykehus fra nosokomiale infeksjoner, en problemstilling vår mikrobiologiske avdeling ser nærmere på nå.

Behandling

Rask start av antibiotikabehandling ved sepsis

Flere studier viser at rask behandling med antibiotika ved sepsis kan redde liv, slik det for eksempel er vist i en retrospektiv studie fra databasen i Surviving Sepsis Campaign. Blant 28.000 pasienter med sepsis med organsvikt(er) og septisk sjokk ble det påvist en signifikant økning i dødelighet ved forsinket oppstart av antibiotikabehandling fra første time [13]. Subgruppen sepsis med hypotensjon og sjokk (n=2700) hadde økt dødelighet med anslagsvis 7 % for hver times forsinkelse i antibiotikabehandling [14]. Dette er også bakgrunnen for at det er viktig med oppstart av antibiotika raskt etter at blodkulturer er tatt .

Bakteriedrepende effekt

Ved oppstart av antibiotikabehandling må man vurdere antibiotikas forventete effekt mot aktuelle mikrober, resistensforhold, bivirkningsprofil, vevsdistribusjon/biotilgjengelighet, og samtidig ha økologiske ringvirkninger in mente. Først og fremst må man velge antibiotika med hurtig bakteriedrepende effekt, som aminoglykosider. Fluorkinoloner er også bactricide, og et alternativt valg. Penicillinene og andre betalaktamantibiotika gir tidsavhengig bakteriedrap og er noe mindre hurtigvirkende. Langsomtvirkende "bakteristatiske" antibiotika som linezolid, makrolider (erytromycin) og tetracycliner har liten plass i behandling av sepsis. Unntaket her er bruk av tetracycliner ved rickettsioser som kan presentere som sepsis hos pasienter som har vært i endemiske områder.

Riktig dosering

Like viktig som å velge riktige antibiotika, er å gi korrekte doser med rette intervaller. Beta-laktamantibiotika skal doseres hyppig nok, fordi effekten avhenger av tid over minste inhibitoriske konsentrasjon (MIC) i blodet. Penicilliner for eksempel, skal doseres 4 ganger i døgnet, gjerne 6 ganger. Noen steder bruker man kontinuerlig infusjon med samme argumentasjon. En studie av S. aureus bakteriemi fra København viste at for lave doser av dikloksacillin (<4 gram daglig) resulterte i dobbelt så høy dødelighet (28 vs 14%) selv om stafylokokkene var følsomme for midlet [15]. Aminoglykosider er eksempel på antibiotika med høy postantibiotisk effekt, der man vil få størst nytte av behandlingen med høye toppkonsentrasjoner og mindre bivirkninger ved sjeldnere doseringer. Aminoglykosider som gentamicin doseres derfor 1 gang daglig og justeres etter serum-konsentrasjonsmålinger.

> Nasjonale data er viktige, men det er sterkt ønskelig at alle sykehus har oversikter over sine lokale resistensforhold.

Sammenheng mellom infeksjonsfokus, klinisk bilde og mikrober

For å sikre seg at valgte antibiotika har et virkningsspektrum som dekker mest sannsynlige mikrober, må man vite både hvilke mikrober som er mest sannsynlige og samtidig kjenne til sannsynlig resistensforhold for aktuelle mikrober.

Sepsispasientens sjanse for å overleve øker om man klarer å påvise infeksjonsfokus så tidlig som mulig i forløpet [11]:

- Vi styrer empirisk behandling mot mikrober som er sannsynlige utfra infeksjonsfokus og klinisk bilde
- Vi kan sanere fokus som abscesser, pyonefrose og alvorlige bløtvevsinfeksjoner (se *Kildekontroll* under)
- Det kan tas representative mikrobiologiske prøver direkte fra infeksjonsfokus, inkludert hurtigdiagnostikk med Gram-preparat, til støtte for valg av riktig antibiotika i akuttfasen

Ved fokus i nedre luftveier er pneumokokker viktigste agens å dekke. Ved bløtvevsfokus er penicillinfølsomme beta-hemolytiske streptokokker hyppigste årsak, mens gule stafylokokker mistenkes ved pussdannelse, anaerober ved gassgrangren og gram-negative stavbakterier ved nærhet til perineum. Ved urinveisfokus bør man ta høyde for E. coli og tidvis enterokokker, mens man ved intraabdominale infeksjoner i tillegg bør sikre dekning for anaerober og vurdere soppbehandling. Videre må antibiotika styres etter om infeksjonen er oppstått utenfor eller i sykehus (tabell 3).

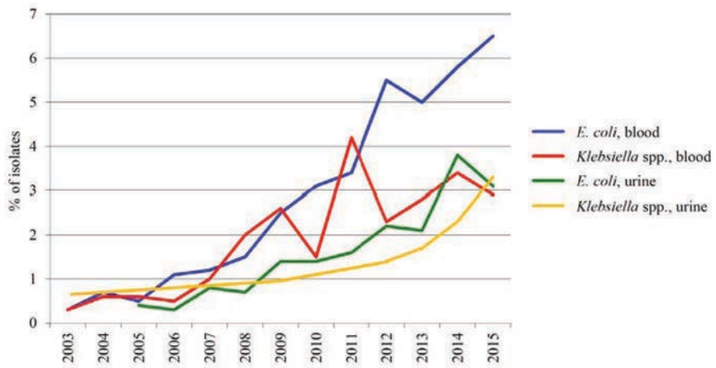
Noen pasienter har infeksjoner med mer resistente mikrober. Pasienter som kommer fra sykehus utenfor Norden kan ha behov for mer bredspektret behandling. Fordi det er økt reiseaktivitet til områder der risikoen for kolonisering med ESBL-produserende mikrober er reell, kan det komme behov for å definere særlige empiriske regimer for pasienter med sepsis etter hjemkomst fra slike områder.

Sepsis innebærer et stort spekter av alvorlighetsgrader, og dette bør ha innflytelse på antibiotikavalg. Ved alvorlig sepsis med sjokk og svikt i flere organer er det svært viktig å treffe riktig med første antibiotikavalg, og dette forsvarer valg av mer bredspektrete regimer, slik det er vanlig i intensivavdelinger. De sykeste pasientene er også relativt sjeldnere og vil i antall ikke utgjøre en stor økologisk trussel med tanke på seleksjon av resistente mikrober. Samtidig vil mange pasienter, selv i tråd med nye definisjoner, ha mindre systemisk påvirkning. For denne store gruppen er det ved samfunnservervet sepsis hensiktsmessig å velge antibiotika avhengig av organfokus, slik det rådes til i Den nasjonale retningslinjen vår [19].

Empirisk behandlingsregime

I Norge er det tradisjon å behandle sepsis empirisk med penicilliner kombinert med et aminoglykosid, som gentamicin. Begrunnelsen er at dette er hurtigvirkende, baktericide antibiotika som med stor sannsynlighet dekker de mest aktuelle mikrobene. Utenfor Norden er det større problemer med multiresistente bakterier og tradisjon for hyppigere bruk av bredspektrete beta-laktamantibiotika, som kefalosporiner eller karbapenemer. Ved mindre alvorlige infeksjoner vil overdreven bruk av bredspektrete midler ha uheldig økologisk påvirkning. Vi støtter tradisjonell norsk valg av empirisk sepsisbehandling med et penicillin i kombinasjon av aminoglykosid, som i liten grad påvirker tarmflora.

Forekomsten av aminoglykosidresistens er betydelig mindre enn ciprofloksacinresistens, og også marginalt



Figur 2. Forekomst av resistens av typen ESBL (extended spectrum beta-lactamase) i norske blodkulturisolater 2003-2015. Tillatelse er gitt fra Overlege Gunnar Skov Simonsen, leder for Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM). [www.antibiotikaresistens.no].

lavere enn ESBL-resistens. I tillegg er det økende forekomst av kefalosporinaser som induseres under behandlingen og fører til terapisvikt. I praksis er det derfor ved gram-negativ sepsis sannsynligvis større fare for terapisvikt ved behandling med kefalosporiner eller ciprofloxacin enn med aminoglykosider. Karbapenemer (meropenem m.fl) er effektive mot ESBL-produserende gram-negative stavbakterier, men overdreven karbapenembruk har enda større økologiske implikasjoner.

En internasjonal meta-analyse [16] konkluderte med at bredspektrede beta-laktamer bør foretrekkes foran kombinasjon med aminoglykosid på grunn av sistnevntes nyretoksisitet. Studiene som er inkludert i meta-analysen har store svakheter. Kun et fåtall av artiklene har metodikk til å vurdere sammenheng mellom styrt behandling og behandlingsutfall. Artikkelen problematiserer ikke potensielle økologiske bivirkninger av bredspektret behandling.

Selv om analysen kom noe tilbake i tid, er det av betydning at forfatterne påpeker at konklusjonen ikke nødvendigvis er gyldig for områder som Skandinavia, der det er gunstigere resistensforhold. Det har vært uenighet i landet om hvorvidt det tradisjonelle empiriske regimet med et penicillin pluss aminoglykosid burde vike. Bekymringen for nyresvikt og annen organsvikt ved bruk av aminoglykosider har i denne sammenhengen vært fremhevet som større enn resistensproblemene og faren for ikke å dekke aktuelle mikrober.

Aminoglykosider er nefrotoksiske. Vi er enige i at bredspektret beta-laktamer kan være et fornuftig valg ved etablert nyresvikt eller annen kontraindikasjon mot aminoglykosider. Når det gjelder pasienter uten preeksisterende kontraindikasjon mot aminoglykosider, mener vi at tradisjonelt norsk penicillin-og aminoglykosidregime fremdeles er å foretrekke.

Hovedårsaken til akutt nyresvikt hos sepsispasienter er vanligvis ukontrollert infeksjon og ikke medikamentell bivirkning. Aminoglykosidene er svært potente blodbanemidler som hurtig dreper bakteriene og kan bidra til å få pasienten raskt "over kneiken", slik at man kan unngå nyresvikt på grunn av ukontrollert sepsis med hypotensjon. Flere autoriteter, inkludert den svenske legeforeningen, anbefaler aminoglykosider spesifikt ved septisk sjokk [17]. Erfaring fra Haukeland sykehus tyder på at vår seleksjon av sepsispasienter som får aminoglykosidbasert behandling er trygg for pasienten og ikke medfører nyresvikt [11, 18]. Risiko for bivirkninger øker med lengden på behandlingen. Man må justere doser etter serumspeil, og vurdere fortløpende om aminoglykosidet kan seponeres etter som pasienten blir bedre. Når mikrobe er identifisert og resistensbestemt, kan man vurdere om det er mulig å snevre inn behandlingen.

De anbefalte antibiotikaregimer for sepsis i henhold til Den nasjonale retningslinjen (tabell 4) er basert på ovenstående vurderinger og har penicillin-gentamicin-kombinasjon som empirisk førstevalg [19]. For tiden gjennomgår en bredt sammensatt gruppe disse behandlingsanbefalingene ved sepsis, slik at ny versjon kan ventes i dette året.

Den globale økningen av antibiotikaresistente sykdomsframkallende bakterier true med å gjøre våre viktigste antibiotika uvirksomme. Behandling av sepsis med antibiotika som mikroben ikke er følsom for, medfører stor risiko for dødelig utgang [20]. Foreløpig er Norge og de andre nordiske landene mindre rammet av antibiotikaresistens enn resten av verden, sannsynligvis delvis på grunn av vår tradisjon med restriktiv antibiotikapolitikk med fokus på bruk av smalspektrete antibioitka med minimal økologisk påvirkning. Likevel har totalforbruket i Norge økt frem til 2012, og nasjonal handlingsplan har målsetning om at det nasjonale totalforbruket skal ned 30 % frem til 2020. Det er et paradoks i sepsisbehandlingen at det å gi kombinasjoner av bredspektrete antibiotika, som dekker nær sagt alle tenkelige mikrober, på sikt vil bidra til å fremelske resistente mikrober, som i neste omgang kan gjøre det vanskelig eller umulig å behandle infeksjoner i fremtiden. I tillegg til å behandle enkeltindividet må vi forvalte bruken av antibiotika med et langsiktig samfunnsperspektiv.

Tabell 2. Hyppigste mikrobielle årsaker til samfunnserhvervet og nosokomial sepsis etter lokalisasjon av primærinfeksjon.

	NEDRE LUFTVEIER	ABDOMEN	HUD OG BLØTVEV	URINVEIER	CNS
	40-60%	10-30%	5-10%	5-10%	<1%
Samfunn 40-60%	Pneumokokker H. influenzae Mycoplasma Chlamydoph. Legionella	Enterobacteriaceae Bacteroides	Gruppe A, C, G streptokokker (Staph. aureus) (Polymikrob.)	E. coli, Klebsiella sp. Enterobacter sp. Proteus, Enterokokker	Pneumokokker, Meningokokker Listeria monocyt , Gruppe B strep., H.influenzae, E.Coli
Nosokomial 40-60%	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae, Anaerobe, Gjærsopp	Staph. aureus Enterobacteriaceae Polymikrobiell	Enterobacteriaceae Enterokokker	Staph.species Enterobacteriaceae

Kildekontroll

Grundig klinisk undersøkelse kan avsløre et infeksjonsfokus eller en infeksjonskilde som kan fjernes. Rask fjerning av infeksjonskilden kan gjøre at man får kontroll over infeksjonen og kan bety forskjell på liv og død. Kildekontroll kan være så enkelt som å fjerne et infisert inneliggende fremmedlegeme som et kateter eller en sentralvenøs linje som er blitt infisert. Kilden kan også være en alvorlig bløtvevsinfeksjon, en abscess eller en infeksjon som trenger øyeblikkelig kirurgisk behandling. I mange studier påvises ugunstig forløp ved forsinket kildekontroll ved alvorlige tilstander, slik som ved nekrotiserende fasciitt [21].

Konklusjon

Sepsis er en vanlig medisinsk hastetilstand som alle klinikere må kunne håndtere. Sepsis og septisk sjokk har høy dødelighet. Forsinkelser i behandlingen øker risikoen for dødelig utgang. Grundig klinisk undersøkelse med påvisning av infeksjonsfokus øker sjansen for korrekt behandling og at pasienten overlever. Selv om problemet med antibiotikaresistens har moderat omfang i Skandinavia, er det en urovekkende utvikling siste årene særlig med multiresistente gram-negative stavbakterier. Begrensninger i bruk av bredspektrete antibiotika kan bremse resistensutviklingen. Empirisk bruk av smalspektret penicillin i kombinasjon med aminoglykosid er økologisk gunstigere og per i dag en effektiv behandling i de fleste samfunnservervete tilfellene.

Tabell 3. Anbefalte antibiotikaregimer ved sepsis (Kilde: Nasjonal retningslinje for antibiotikabruk i sykehus, Helsedirektoratet)

	MEDIKAMENTER	DOSERING	KOMMENTAR	ANBEFALING
Standardregime	Benzylpenicillin iv + gentamicin* iv	3 g x 4 5-7 mg/kg x 1	NB! Observer kontraindikasjoner og forsiktighetsregler for aminoglykosider. Ved alvorlig sepsis/septisk sjokk skal serumkonsentra-sjonsmålinger vurderes før evt. dose nummer to gis.	**Sterk** for valg av regime **Betinget** for bruk ved alvorlig sepsis/ septisk sjokk
Cave amino-glykosid grunnet alvorlig nyresvikt	1. Benzylpenicillin iv + ciprofloksacin iv 2. Piperacillin/tazobactam iv 3. Cefotaksim iv	Doseres etter nyre-funksjonen. (Se Anti-biotika ved redusert organfunksjon)	Ciprofloksacin kan doseres peroralt ved moderat alvorlig infeksjon.	**Sterk**
Alternative regimer** f.eks. ved høy lokal forekomst av gentamicin-resistens	1. Piperacillin/ tazobactam iv 2. Cefotaksim iv	4 g x 3-4 2 g x 3	Ved alvorlig sepsis og septisk sjokk bør piperacillin/tazobactam kombineres med et aminoglykosid gitt i én tilstrekkelig høy døgndose. NB! Serumkonsentrasjonsmålinger før evt. dose nummer to!	**Betinget**
Penicillin straksallergi (type I)	Klindamycin iv + gentamicin* iv	600-900 mg x 3-4 5-7 mg/kg x 1		**Sterk**
Penicillinallergi, ikke type I	Cefotaksim iv	2 g x 3	Ved septisk sjokk og mistenkt gram-negativ etiologi kan vurderes lagt til gentamicin eller ciprofloksacin initialt.	**Sterk**

* Se Antibiotika konsentrasjonsmålinger for medikamentmonitorering. Tobramycin foretrekkes ved mistanke om Pseudomonas spp.
** Ved høy lokal forekomst av ESBL-produserende Enterobacteriaceae bør et karbapenem (monoterapi) vurderes i det empiriske primærregimet.

Referanser

1. Flaatten H: Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. Crit Care 2004, 8:R180-184.
2. Martin GS, Mannino DM, Moss M: The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. Crit Care Med 2006, 34:15-21.
3. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, et al: The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Intensive Care Med 2010, 36:222-231.
4. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, Vincent JL, Townsend S, Lemeshow S, Dellinger RP: Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. Lancet Infect Dis 2012, 12:919-924.
5. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R: Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA 2014, 311:1308-1316.
6. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, Iwashyna TJ: Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. JAMA 2014, 312:90-92.
7. Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM: Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. Intensive Care Med 1993, 19:265-272.
8. Årsrapport for 2014. Invasive infeksjoner. Folkehelseinstituttet. [http://www.fhi.no/dokumenter/8b6b5e8a95.pdf]
9. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM). [http://www.antibiotikaresistens.no]
10. Oppegaard O, Mylvaganam H, Kittang BR: Beta-haemolytic group A, C and G streptococcal infections in Western Norway: a 15-year retrospective survey. Clin Microbiol Infect 2015, 21:171-178.
11. Nygard ST, Langeland N, Flaatten HK, Fanebust R, Haugen O, Skrede S: Aetiology, antimicrobial therapy and outcome of patients with community acquired severe sepsis: a prospective study in a Norwegian university hospital. BMC Infect Dis 2014, 14:121.
12. Nabarro LE, Veeraraghavan B: Combination therapy for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: increasing evidence, unanswered questions, potential solutions. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015, 34:2307-2311.
13. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM: Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med 2014, 42:1749-1755.
14. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006, 34:1589-1596.
15. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Frimodt-Moller N: Treatment and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia: a prospective study of 278 cases. Arch Intern Med 2002, 162:25-32.
16. Paul M, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L: Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD003344.
17. Vårdprogram. Svår sepsis och septisk chock – tidig identifiering och initial handläggning. Svenska infeksjonsläkarföreningen. [http://infektion.net/sites/default/files/pdf/final_svar sepsis och septisk chock 151103.pdf]
18. Skrede S, Nygard ST, Langeland N, Flaatten HK: Aminoglykosider kan redusere risiko. Tidsskr Nor Laegeforen 2013, 133:1554.
19. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus. Helsedirektoratet. [https://sites.helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus/Sider/default.aspx]
20. Blomberg B, Manji KP, Urassa WK, Tamim BS, Mwakagile DS, Jureen R, Msangi V, Tellevik MG, Holberg-Petersen M, Harthug S, et al: Antimicrobial resistance predicts death in Tanzanian children with bloodstream infections: a prospective cohort study. BMC Infect Dis 2007, 7:43.
21. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO: Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. J Bone Joint Surg Am 2003, 85-A:1454-1460.

MED ELIQUIS® KAN DU OPPNÅ BEGGE DELER*

* hos voksne pasienter med ikke-valvulær AF (NVAF) med èn eller flere risikofaktorer[1]

PP-ELI-NOR-0356. 432NO15PR13445-01.

Eliquis®: faktor Xa-hemmer som har vist **færre slag/systemisk emboli** med **færre alvorlige blødninger** vs. warfarin.[2]

Viktig sikkerhetsinformasjon ved bruk av Eliquis:

- Før oppstart av Eliquis bør nyre- og leverfunksjonen bestemmes.
- Skal brukes med forsiktighet av pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon og er ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal Eliquis brukes med forsiktighet ved behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE. Eliquis anbefales ikke til pasienter med kreatininclearance < 15 ml/min eller til pasienter på dialyse.
- Eliquis er kontraindisert ved aktiv, klinisk signifikant blødning eller ved tilstand som gir økt risiko for alvorlige blødninger.
- Samtidig bruk av Eliquis og platehemmere øker risikoen for blødning. Eliquis skal ikke brukes sammen med andre antikoagulantia, unntak er omtalt i preparatomtalen. Eliquis er ikke anbefalt hos pasienter med mekaniske hjerteklaffer.
- Vanlige bivirkninger er neseblødning, kontusjon, gastrointestinale blødninger, andre blødninger, hematom og hematuri.[1]

Bristol-Myers Squibb Pfizer

www.eliquis.no

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

C **TABLETTER, filmdrasjerte *2,5 mg og 5 mg***: Hver tablett inneh.: Apixaban 2,5 mg, resp. 5 mg, laktose 51,43 mg, resp. 102,86 mg. Fargestoff: 2,5 mg: Gult jernoksid (E 172), t itandioksid (E 171). 5 mg: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner**: *Tabletter 2,5 mg og 5 mg*: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder ≥75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse ≥II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av residiverende DVT og LE (VTEt) hos voksne (se forsiktighetsregler for hemodynamisk ustabile LE-pasienter). Tabletter 2,5 mg: Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. **Dosering**: ***Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF)***: Normaldosering: 5 mg 2 ganger daglig. Behandlingen bør fortsettes over en lang periode. ***Behandling av DVT og LE***: Normaldosering: 10 mg tatt oralt 2 ganger daglig i de første 7 dagene, etterfulgt av 5 mg tatt oralt 2 ganger daglig. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør være basert på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig gjennomgått kirurgi, traumer, immobilisering). ***Forebygging av residiverende DVT og LE (VTEt)***: Normaldosering: 2,5 mg 2 ganger daglig. Når forebygging av residiverende DVT og LE er indisert, bør dosen på 2,5 mg 2 ganger daglig initieres etter fullført 6 måneders behandling med Eliquis 5 mg 2 ganger daglig eller med en annen antikoagulant (se SPC for mer informasjon). Samlet behandlingsvarighet bør tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordel med behandling mot risiko for blødning. ***Forebygging av VTE hos voksne ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi***: Normaldosering: 2,5 mg 2 ganger daglig. 1. dose 12-24 timer etter kirurgisk inngrep. Tidspunkt må bestemmes ut fra vurdering av potensiell fordel av tidlig antikoagulasjon som VTE-profylakse og risiko for post-kirurgisk blødning. Etter elektiv hofteprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 32-38 dager. Etter kneprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 10-14 dager. Overgang fra/til andre preparater: Endring fra parenterale antikoagulantia til Eliquis (og omvendt) kan gjøres ved neste plan-lagte dose; disse legemidlene bør ikke administreres samtidig. Ved endring av behandling fra vitamin K-antagonist (VKA) til Eliquis skal warfarin eller annen VKA-behandling seponeres og Eliquis igangsettes når internasjonal normalisert ratio (INR) er <2,0. Ved endring fra Eliquis til VKA-behandling fortsettes administrering av Eliquis i minst 2 dager etter start av VKA-behandling. Etter 2 dagers samtidig administrering tas en INR-prøve før neste planlagte dose av Eliquis. Samtidig administrering fortsettes inntil INR er ≥2,0. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Ingen dosejustering nødvendig. Brukes med forsiktighet ved forhøyede leverenzymer eller forhøyet totalbilirubin. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering nødvendig ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR15-29 ml/minutt) gjelder følgende anbefalinger: Ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF): Laveste dose, 2,5 mg 2 ganger daglig. For behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av residiverende DVT og LE (VTEt) eller ved forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp): Apixaban brukes med forsiktighet. Pasienter med serumkreatinin ≥133 µmol/liter forbundet med alder ≥80 år eller kroppsvekt ≤60 kg bør også bruke laveste dose av apixaban, 2,5 mg 2 ganger daglig. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med CICR <15 ml/minutt, eller hos pasienter på dialyse, og apixaban er derfor ikke anbefalt. Barn og ungdom <18 år: Ingen data tilgjengelig. Eldre: NVAF: Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se Dosereduksjon ved spesielle kriterier). VTEt og VTE: Ingen dosejustering nødvendig. Konvertering (NVAF): Pasienter kan fortsette behandling med apixaban i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. Dosereduksjon ved spesielle kriterier: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med NVAF: Til pasienter med minst to av følgende karakteristika; alder ≥80 år, kroppsvekt ≤60 kg, eller serumkreatinin ≥133 µmol/liter, anbefales 2,5 mg 2 ganger daglig. Administrering: Svelges med et glass vann. Kan tas med eller uten mat. Kan knuses ved behov. **Kontraindikasjoner**: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Aktiv, klinisk signifikant blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Lesjoner eller tilstand som vurderes som signifikant risikofaktor for alvorlige blødninger. Dette kan inkludere gjeldende eller nylig gastrointestinal blødning, tilstedeværelse av ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig hjerne-, spinal- eller øyekirurgi, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller store intracerebrale vaskulære misdannelser. Samtidig behandling med noen andre antikoagulantia f.eks. ufraksjonert heparin (UHF), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, dabigatran etc.) unntatt under spesifikke forhold rundt bytte av antikoagulantbehandling, eller når UHF er gitt ved doser som gjør det nødvendig å opprettholde et åpent sentralvenøst eller arterielt kateter. **Forsiktighetsregler**: Blødningsrisiko: Pasienter overvåkes nøye for tegn til blødning. Brukes med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødninger. Behandling må avbrytes ved alvorlige blødninger. Kombinasjon med acetylsalisylsyre må anvendes med forsiktighet pga. potensielt høyere blødningsrisiko. Selv om behandling med apixaban ikke krever rutinemessig monitorering av eksponering, kan en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-analyse være nyttig ved spesielle tilfeller hvor informasjon om apixabanekspponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. overdose og akuttkirurgi. Mekaniske hjerteklaffer: Bruk av Eliquis er ikke anbefalt. Kirurgi og invasive prosedyrer: Apixaban bør seponeres minst 48 timer før elektiv kirurgi eller elektive prosedyrer ved moderat eller høy risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor sannsynligheten for klinisk signifikant blødning ikke kan ekskluderes eller hvor risikoen for blødning er uakseptabel. Apixaban bør seponeres minst 24 timer før elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer ved lav risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor enhver blødning som oppstår er forventet å være minimal, på et ukritisk område og som kan enkelt håndteres. Dersom kirurgi eller invasive prosedyrer ikke kan utsettes, bør forsiktighet utvises mht. økt blødningsrisiko. Denne blødningsrisikoen bør veies opp mot behovet for operasjonen. Apixaban bør igangsettes på nytt så fort som mulig etter invasive prosedyrer eller kirurgisk operasjon forutsatt at den kliniske situasjonen tillater det og tilstrekkelig homeostase er etablert. Midlertidig seponering: Seponering av apixaban pga. aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer øker risikoen for trombose. Avbrytelse av behandling bør unngås, og dersom apixaban må seponeres midlertidig for noen grunn, bør behandlingen gjenopptas så raskt som mulig. Spinal/epiduralanestesi eller punksjon: Når nevroaksial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunksjon utføres, er pasienter som behandles med antitrombotiske midler for forebygging av tromboemboliske komplikasjoner i faresonen for å utvikle epiduralt- eller spinalt hematom, som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av innlagt epiduralkateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Innlagt epidural eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av apixaban. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienter må jevnlig overvåkes for tegn og symptomer på nevrologisk svekkelse (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, dysfunksjon i tarm eller blære). Dersom nevrologiske utfall blir registrert, er umiddelbar diagnose og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen vurdere mulig nytte mot risiko hos antikoagulerte pasienter eller hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av apixaban samtidig med innlagt epidural eller intratekalkateter. I tilfeller hvor det er et slikt behov, og basert på generelle PK-data, skal det være et tidsintervall på 20-30 timer (dvs. 2 × halveringstiden) mellom siste dose av apixaban og fjerning av kateter, og minst én dose bør utelates før fjerning av kateter. Neste dose med apixaban kan gis minst 5 timer etter at kateteret er fjernet. Erfaring med nevroaksial blokade er begrenset, og ekstra forsiktighet anbefales ved bruk ved nevroaksial blokade. Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi: Ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller pulmonal embolektomi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått under disse kliniske forholdene. Pasienter med aktiv kreft: Effekt og sikkerhet ved behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av residiverende DVT og LE (VTEt) ved aktiv kreft er ikke fastslått. Nedsatt nyrefunksjon: Se Dosering. Eldre: Økende alder kan øke blødningsrisikoen. Forsiktighet utvises ved samtidig administrering av acetylsalisylsyre hos eldre, pga. økt risiko for blødningsrisiko. Kroppsvekt: Lav kroppsvekt (<60 kg) kan øke blødningsrisikoen. Nedsatt leverfunksjon: Apixaban er ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Bør brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Pasi-enter med forhøyede leverenzymer ALAT/ASAT >2 × ULN eller total bilirubin ≥1,5 × ULN var ekskludert i kliniske studier. Brukes med forsiktighet i denne populasjonen. Før behandlingsstart bør det utføres en leverfunksjonstest. Hoftebruddskirurgi: Ingen data foreligger, og bruk er ikke anbefalt. Laboratorieparametre: Små og varierende forandringer i koagulasjonstester ved forventet terapeutisk dose. Hjelpestoffer: Inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner**: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Hemmere av CYP3A4 og P-gp: Samtidig behandling med preparater som er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, som azolantimykotika (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) og hiv-proteasehemmer (f.eks. ritonavir) anbefales ikke, da det kan føre til en fordobling i AUC og 1,6 ganger økning i Cmax for apixaban. Aktive substanser som ikke anses som sterke hemmere (f.eks diltiazem, naproksen, amiodaron, verapamil, kinidin) av CYP3A4 og P-gp forventes å øke plasmakonsentrasjonen av apixaban i mindre grad. Ingen dosejustering er nødvendig ved administrering samtidig med mindre potente hemmere av CYP3A4 og/eller P-gp. Induktorer av CYP3A4 og P-gp: Samtidig administrering med sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer (rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av apixaban. Hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp, bør apixaban brukes med forsiktighet for forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, for forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF, og for forebygging av residiverende DVT og LE. Apixaban er ikke anbefalt for behandling av DVT og LE hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp, da effekten kan bli påvirket. Antikoagulantia, plateaggregasjonshemmere og NSAID: Pga. økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert. Samtidig bruk av platehemmere øker risikoen for blødning. Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling med NSAID, inkl. acetylsalisylsyre. Etter operasjoner er andre midler som hemmer blodplateaggregering eller andre antitrombotiske midler ikke anbefalt ved samtidig bruk av apixaban. Hos pasienter med atrieflimmer og tilstander som krever mono- eller dobbelterapi med platehemmer, bør en nøye vurdering av potensiell fordel mot potensiell risiko utføres før denne behandlingen kombineres med apixaban. Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apixaban. Legemidler forbundet med alvorlige blødninger som ikke er anbefalt samtidig med apixaban, er f.eks. trombolytiske agens, GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tienopyridin, dipyridamol, dekstran, sulfinpyrazon, vitamin K-antagonister og andre orale antikoagulantia. Aktivt kull: Administrering av aktivt kull reduserer apixabanekspponering.**Graviditet, amming og fertilitet**: Graviditet: Ingen data på bruk hos gravide. Anbefales ikke under graviditet. Amming: Utskilles i melk hos dyr. Det er ukjent om apixaban eller metabolitter utskilles i human morsmelk. Risiko for nyfødte og spedbarn kan ikke utelukkes. En beslutning må tas om ammingen skal opphøre eller behandlingen med apixaban skal avsluttes. Fertilitet: Studier på dyr viste ingen effekt på fertilitet. **Bivirkninger**: Forebygging av VTE hos voksne som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp): Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Kvalme. Hjerte/kar: Blødning, hematom. Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Gastrointestinale blødning, hematochezi. Hjerte/kar: Hypotensjon (inkl. hypotensjon i forbindelse med operasjoner). Immunsystemet: Pruritus. Lever/galle: Økte transaminaser, økt ASAT, økt γ-GT, unormal leverfunksjonstest, økt alkalin fosfatase i blod, økt bilirubin i blod. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Blødninger etter operasjon (inkl. hematom etter operasjon, sårblødning, hematom på punksjonssted og blød-ning på innstikksted for kateter), sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkl. hematom på snittstedet), operasjonsblødninger. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Rektalblødning, tannkjøttblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, allergisk ødem og anafylaksi. Luftveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Øye: Blødning i øyet. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med NVAF: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, rektalblødning, tannkjøttblødning. Hjerte/kar: Blødninger, hematom. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øye: Blødning i øyet (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Hemoroideblødninger, blødning i munn, hematochezi. Hjerte/kar: Intraabdominal blødning. Hud: Hudutslett. Immunsystemet: Hypersensitivitet, allergisk ødem, anafylaksi, pruritus. Kjønnsorganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Hjerneblødning. Undersøkelser: Okkult blod. Øvrige: Blødning på administreringsstedet, traumatisk blødning, postoperativ blødning, blødning på snittstedet. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Retroperitoneal blødning. Luftveier: Blødning i luftveiene. Behandling av DVT og LE, og forebygging av residiverende DVT og LE (VTEt): Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, rektalblødning, tannkjøttblødning. Hjerte/kar: Blødninger, hematom. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Kontusjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Hematochezi. Immunsystemet: Pruritus. Kjønnsorganer/bryst: Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning. Luftveier: Hemoptyse. Undersøkelser: Okkult blod. Øye: Blødning i øyet (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Traumatisk blødning, postoperativ blødning, blødning på snittstedet. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Luftveier: Blødning i luftveiene. Nevrologiske: Hjerneblødning. **Overdosering/Forgiftning**: Overdose kan føre til økt blødningsrisiko. Ved blødningskomplikasjoner må behandling avsluttes og årsaken utredes. Passende behandling, f.eks. kirurgisk hemostase eller transfusjon av friskt, frossent plasma bør vurderes. Hvis livstruende blødning ikke kan kontrolleres ved disse metodene, kan administrering av rekombinant faktor VIIa vurderes. Ved alvorlige blødninger bør det vurderes å konsultere en koagulasjonsspesialist, avhengig av lokal tilgjengelighet. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A F02 side c. **Pakninger og priser**: ***2,5 mg***: 10 stk.[1] (blister) kr 153,40. 20 stk.[1] (blister) kr 275,60. 60 stk.[1] (endose) kr 723,10. 168 stk.[1] (blister) kr 1950,30. ***5 mg***: 14 stk.[2] (blister) kr 204,80. 28 stk.[2] (blister) kr 375,30. 56 stk.[2] (blister) kr 677,60. 100 stk.[2] (endose) kr 1177,60. 168 stk.[2] (blister) kr 1950,30. 168 stk. blisterpakning (2,5 mg) og 14 stk. og 56 stk. blisterpakning (5 mg) har sol/måne-symbol på brettene, 100 stk. blisterpakning er en institusjonspakning.

Refusjon: ***[1]B01A F02_1 Apiksaban - 2,5 mg.*** *Refusjonsberettiget bruk*: Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått hofte- eller kneprotesekirurgi. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder f.o.m. 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (f.o.m. NYHA klasse II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter.

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr
-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136
K78	Atrieflimmer/flutter	-
K93	Lungeemboli	-
K94	Dyp venetrombose	-

ICD		Vilkår nr
-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136
I26	Lungeemboli	-
I48	Atrieflimmer og atrieflutter	-
I80	Flebitt og tromboflebitt	-
I82	Annen emboli og trombose i vener	-

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

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

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr
K78	Atrieflimmer/flutter	-
K93	Lungeemboli	-
K94	Dyp venetrombose	-

ICD		Vilkår nr
I26	Lungeemboli	-
I48	Atrieflimmer og atrieflutter	-
I80	Flebitt og tromboflebitt	-
I82	Annen emboli og trombose i vener	-

Vilkår: Ingen spesifisert.

Sist endret: 08.09.2015

Mikrobiologiske prøver ved sepsis

Mikrobiologisk diagnostikk ved sepsis skal bidra til å sikre adekvat antibiotikabehandling, hindre unødvendig bredspektret behandling, samtidig som den kan bidra i klinisk diagnostikk. Dyrkningsprøver fra blod er fortsatt viktigste enkeltundersøkelse, men tar relativt lang tid. Nyere metoder for påvisning av etiologisk agens og resistensbestemmelse er i utvikling og vil kunne gi betydelig gi raskere diagnostikk.

Fredrik Grøvan, lege i spesialisering i infeksjonsmedisin, for tiden på mikrobiologisk avdeling, Haukeland sykehus

Fredrik Grøvan

Sepsis er en alvorlig tilstand forbundet med betydelig mortalitet (1). Studier har vist at mortalitet øker ved forsinket behandling (2) og at inadekvat initial antibiotikabehandling forverrer utkomme hos pasienter med sepsis (3). En prospektiv studie av alvorlig sepsis ved Haukeland sykehus fra 2013 viste at overlevelse er redusert hos pasienter der mikrobiologisk etiologi ikke kan påvises (4).

Tidlig påvisning av sykdomsgivende agens er viktig for å sikre adekvat antibiotikabehandling. Særlig viktig er dette ved infeksjoner med resistente mikrober der empirisk behandling ikke er dekkende. Med økende resistens, særlig blant gram-negative stavbakterier, vil tidlig påvisning av spesifikke resistensgener gi støtte til relativt smalspektrede empiriske behandlingsregimer. Rask diagnostikk kan også bidra til rasjonell bruk av enerom og isolat, som er en knapphetsressurs i mange norske sykehus.

Det er derfor viktig at indremedisineren, som har ansvar for det største antallet pasienter i sykehus med alvorlige infeksjoner, investerer tid til rask og god mikrobiologisk diagnostikk.

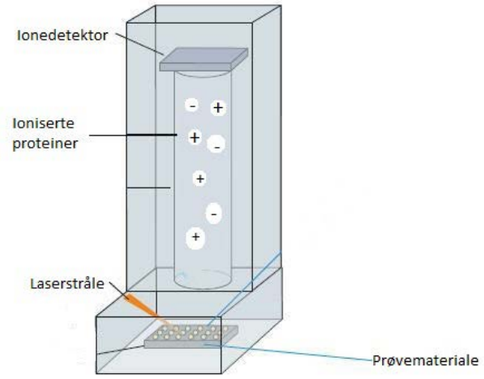
Dyrkning og molekylærbiologisk diagnostikk

Mikrobiologisk diagnostikk ved sepsis er i stor grad basert på å dyrke frem patogene mikrober i vekstmedier. Dette er tidkrevende. I tillegg kan antibiotikabehandling gitt før prøvetaking hemme bakterievekst og redusere sensitiviteten av undersøkelsene.

Nyere metoder har de senere år gitt mulighet for hurtigere mikrobiologisk diagnostikk. PCR-baserte undersøkelser kan identifisere mikrobers arvemateriale direkte – uten forutgående dyrkning. Dette kan gi raskere svar, samtidig som forutgående antibiotikabehandling i mindre grad reduserer sensitiviteten. I tillegg forenkles det tid- og ressurskrevende arbeidet med dyrkning i selektive medier på laboratoriet. PCR-diagnostikk er i stor grad innført for påvisning av luftveispatogener, men innføres også for andre prøvematerialer som fæces, spinalvæske og brukes til en viss grad ved blodbaneinfeksjoner. PCR-basert undersøkelse har også fått økende anvendelse i sykehushygiene der metoden er særlig egnet for screeningundersøkelse av for eksempel meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA), vancomycinresistente enterokokker (VRE) og influensa. Prøvesvar foreligger i løpet av kort tid og kan gjøre at man får en mer optimal bruk av isolatplasser. Både sensitivitet og spesifisitet ved PCR-diagnostikk er høy, men svakheten med metoden er at bare de agens som testen leter etter kan påvises.

Tabell 1. Tilgjengelig mikrobiologisk diagnostikk

MATERIALE	AKTUELLE METODER	SPESIELLE AGENS
Blodkultur	Dyrkning	
Urin	Dyrkning	
Dyp neseprøve	PCR	Chlamydophila, mycoplasma, pertussis, influensa, RS-virus, humant metapneumovirus, Pneumocystis jirovecii
Halsprøve	Dyrkning / PCR	Meningokokk, streptokokk, luftveispatogener
Ekspektorat, BAL, steril børste	Dyrkning / PCR	Luftveispatogener, pneumocystis jirovecii
Spinalvæske	Mikroskopi, dyrkning	Meningokokker, pneumokker, listeria, GBS, andre bakterier
	PCR	Virus (entero-, herpes-, varicella virus), bakterier (pneumokokker, meningokokker, listeria, e coli, evt andre)
	Antigen	Bakterier (pneumokokker, meningokokker, GBS, haemophilus influenza)
Avføring	Dyrkning, PCR	Tarmpatogene bakterier, clostridium difficile
Drenert abscess / lokulament	Dyrkning, mikroskopi	



Figur 1. skisse MALDI-TOF - virkningsprinsipp. skissen viser prinsipp for MALDI-TOF; prøvematerialet ioniseres av en laserstråle. Ribosomale proteiner akselereres i røret og avleses på detektorplaten. Det dannes et spesifikt mønster der mikrobene kan identifiseres.

Blodkultur

Det skal tas 2 sett blodkulturer av alle voksne pasienter med mistenkt alvorlig infeksjon. For enkelte pasienter (endokarditt, mistanke om fremmedlegemeinfeksjoner) bør det tas flere sett. Bakteriemi er forbundet med betydelig mortalitet (5). Identifikasjon av mikrobe kan rettlede klinisk diagnostikk. For eksempel kan vekst av Bacteroides, som først og fremst ses hos pasienter med indre abscesser, gjøre at man leter mer målrettet etter abscess. I tillegg gir dyrkning mulighet for resistenstesting, slik at man sikrer adekvat antibiotikabehandling. Dette kan også bidra til at man unngår unødvendig bruk av bredspektrede antibiotikaregimer.

Laboratoriediagnostikk

Flere laboratoriesystemer er i bruk. Felles er at det dyrkes under aerobe og anaerobe betingelser. Blodkulturene tas direkte på flasker med dyrkingsmedium og inkuberes i varmeskap med et automatisk deteksjonssystem. Ved bakterievekst vil sensorer reagere på CO2-produksjon i flasken som da tas ut av inkubatoren. Identifisering av mikrobe starter vanligvis med gramfarging og mikroskopisk vurdering av morfologi.

Ved mange laboratorier gjøres deretter en artsbestemmelse direkte fra blodkulturflasken ved hjelp av MALDI-TOF (Matrix-Absorption-Laser-Desorption-Ionisation-Time of Flight) (figur 1). Bakteriene identifiseres basert på en spesifikk peptidprofil som sammenholdes med en database og gir sikker identifikasjon av de fleste bakterier. Selve MALDI-TOF analysen tar bare et par minutter og svaret er som oftest klart innen 30 minutt etter at blodkulturflasken har slått ut som positiv.

Enkelte bakterier skilles dårligere ved bruk av MALDI enn ved de etablerte, mer tidkrevende analysene. Eksempler på slike er streptokokker og pneumokokker. For sikker identifikasjon av disse kreves ytterligere undersøkelser. Likevel gjør bruk av MALDI at man som oftest får rask identifikasjon, uten å måtte bruke ett ekstra døgn på at bakteriene skal vokse i mediet, såes om på faste vekstmedier, danne kolonier, for så å identifiseres.

Resistentstesting

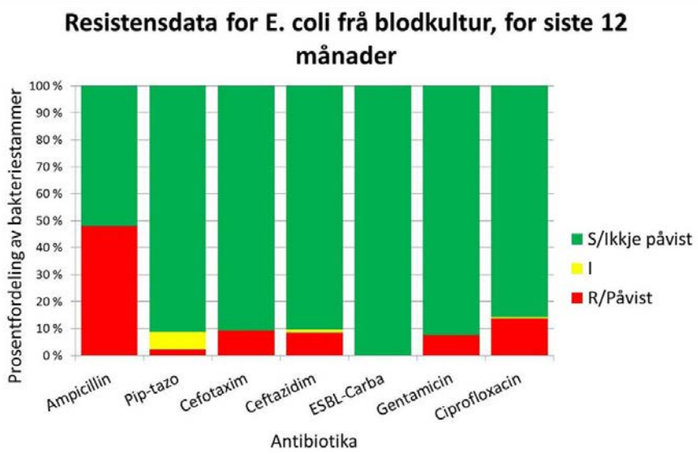
Resistenstesting skjer vanligvis med lappediffusjonsmetode. Bakteriene såes ut på skåler med antibiotikalapper og veksthemmingssonene leses av etter 1-2 døgns inkubasjon. Fordi riktig resistensbestemmelse er avhengig av en bestemt bakteriekonsentrasjon, må bakteriene først såes ut fra blodkulturflaskene (flytende medium) og dyrkes på nytt på faste medier der de danner synlige kolonier. Disse koloniene slemmes så opp til ønsket konsentrasjon og benyttes i selve resistenstestingen. Samlet tar det derfor 2-4 dager fra blodkulturen har blitt positiv til endelig resistensbestemmelsen foreligger.

For gram-negative stavbakterier er det vist at resistenstesting basert på direkte utsæd fra blodflasken gir tilnærmet likt svar som det endelige svaret. Med slik direkte utsæd kan man få et foreløpig svar i løpet av 1 døgn. Det finnes også andre systemer (blant annet Vitek ®) som kan gi et foreløpig resistenssvar ila 6-12 timer.

Med MALDI-TOF får man tidligere identifikasjon av mikrobene. Det kan gå 1-2 døgn fra man har identifisert mikroben til resistenssvar foreligger og dette gjør at kjennskap til lokale resistensforhold blir viktigere.

“

Med MALDI-TOF får man tidligere identifikasjon av mikrobene. Det kan gå 1-2 døgn fra man har identifisert mikroben til resistenssvar foreligger, og dette gjør at kjennskap til lokale resistensforhold blir viktigere.



Figur 2: Resistensdata for E coli i blodkultur ved Haukeland universitetssjukehus i 2015. S sensitiv, I intermediær følsomhet R resistent.

Flere mikrobiologiske avdelinger i landet fører fortløpende statistikk basert på lokale resistensdata. Dette bør brukes som støtte for valg av antibiotikabehandling inntil endelig resistenssvar foreligger.

Et eksempel på bruk av slik statistikk er gitt i figur 2, som viser resistensforhold i den mikroben vi påviser hyppigst i blodkultur, E.coli. Figuren viser andel isolater med resistens og følsomhet for relevante antimikrobielle midler. Klinikere vil da kunne legge til grunn for sine empiriske valg at det for denne mikroben er lavere forekomst av aminoglykosidresistens enn for 3. generasjons kefalosporiner med mye av det samme anvendelsesområdet.

Spesifikk PCR mot resistensgener – redningen for det norske sepsisregimet?

Andelen av isolater med aminoglykosid- eller kefalosporin-resistens er 5-10 % i norske blodkulturisolater. Samtidig er det foreløpig kjent relativt få gener som koder for slik resistens i E. coli og Klebsiella (6). Etter at identitet er fastslått ved MALDI, har man ved Haukeland sykehus innført en PCR undersøkelse for påvisning av genetisk resistens mot aminoglykosider og kefalosporiner hos E.coli og Klebsiella (påviser resistensgenene AAC-3, CTX-m, SHV5/12 og CMY2). Ifølge lokale data har testen en negativ prediktiv verdi på 99,1 og 99,5 % for henholdsvis 3. generasjons kefalosporiner og gentamicin. PCR-svaret på resistens kan foreligge allerede en time etter at det er påvist vekst i blodkulturflasken og gir god støtte til videre antibiotikabehandling.

Den nye metoden er tilgjengelig på dag- og kveldstid og har halvert tiden fra prøvetaking til foreløpig resistenssvar (fra omtrent 45 til 25 timer ifølge egen studie på Haukeland sykehus). Ved påvisning av ett eller flere av disse genene vil man kunne skifte antibiotikabehandling – enten fra gentamicin til kefalosporin eller om resistensgener mot begge antibiotikaklasser påvises, fra empirisk behandling til karbapenembaserte regimer. Det raske testresultatet gjør at fortsatt bruk av empirisk penicillin/gentamicin eller cefotaxim kan forsvares.

Kommersielt tilgjengelige nye systemer for hurtigere deteksjon eller resistensbestemmelse

Det finnes nyere, kommersielt tilgjengelige blodkultursystemer som kan forkorte tiden fra prøvetaking til identifikasjon og resistensbestemmelse. I ett av disse systemene, Septifast®, brukes PCR-teknologi direkte på udyrket blod for å påvise et panel av de vanligste mikrobene som gir bakteriemi. Sensitivitet sammenlignet med vanlig dyrkning ligger på rundt 70 % (7), og systemet kan være nyttig til å «rule in», men ikke «rule out» ettersom sensitiviteten er for lav. Systemet har aldri fått noen utbredelse fordi det er svært tungvint å bruke.

Et annet system, Iridica®, bruker kombinasjon av PCR-teknikk og massespektrometri. Sensitivitet sammenlignet med vanlig blodkultur er angitt å være 83-91 % (8). I tillegg til identifikasjon påviser systemet resistensgener direkte og svar foreligger allerede etter 6 timer. Iridica har et bredere mikrobiologisk panel og kan være særlig nyttig hos pasienter med pågående antibiotikabehandling. Imidlertid krever det innkjøp av en dedikert, kostbar og plasskrevende plattform med begrenset kapasitet.

Specific technologies fra California har utviklet en teknologi kalt SpecIDTM der bakteriene identifiseres direkte i blodkultursystemet ved påvisning av ulike metabolske produkter. En slipper da gramfarging og MALDI-TOF. I tillegg er deteksjonssystemet mer sensitivt enn dagens systemer slik at vekst kan påvises 30 % tidligere ifølge produsenten. Metoden er enda ikke kommersielt tilgjengelig.

På grunn av høy pris og begrenset kapasitet er ingen av de ovenfor nevnte systemene i bruk i rutinediagnostikk ved norske sykehus.

> PCR-svaret på resistens kan foreligge allerede en time etter at det er påvist vekst i blodkulturflasken og gir god støtte til videre antibiotikabehandling.

Luftveisprøver

Prøver fra øvre luftveier undersøkes hovedsakelig med PCR-basert diagnostikk og vil raskt kunne påvise de vanligste agens som gir infeksjon. Ved vårt laboratorium er det tilgjengelig PCR-diagnostikk på dag og ettermiddag på hverdager samt på dagtid i helger. Rekvirenten vil vanligvis få svar på prøver i løpet av en arbeidsdag. Prøvene tas med pensel fra nasofarynks og hals og sendes på virustransportmedium til laboratoriet.

Det er etablert paneler for påvisning av de hyppigst forekommende agens (influensavirus, parainfluensavirus, Bordetella pertussis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, RS-virus og humant metapneumovirus) i tillegg til Pneumocystis jirovecii og Legionella pneumophila. Ettersom disse mikrobene vil kreve intracellulært virkende antibiotikabehandling er dette viktig diagnostikk.

PCR har den ulempen at det ikke vil kunne påvise andre agens enn de man leter etter og kjennskap til epidemiologi og klinikk blir derfor viktigere enn ved tradisjonell dyrkning. Dessuten vil testen kunne påvise arvemateriale i små mengder som ikke nødvendigvis er uttrykk for aktiv infeksjon. Det er ikke uvanlig å påvise flere agens i samme prøve og svarene må tolkes ut fra klinisk tilstand.

Ekspektorat

Verdien av å dyrke ekspektorat er omdiskutert. Undersøkelsen kan være nyttig hos selekterte pasienter, for eksempel ved alvorlig nedre luftveisinfeksjon der man ikke har mulighet til å sikre prøver fra nedre luftveier, eller fra immunsupprimerte, der uvanlige agens kan gi infeksjon. Denne diagnostikken har flere svakheter. Ekspektoratet må først bedømmes som representativt. Dernest tar dyrkningsprøver relativt lang tid. Fordi prøver fra ikke-sterile områder som øvre luftveier og GI-traktus ofte vil kontamineres av normalfloraen, kan tolkningen av resultatene også være utfordrende.

Prøver fra nedre luftveier

Prøver tatt nærmere infeksjonsfokuset i nedre luftveier (BAL, steril børste) er i mindre grad kontaminert av normalflora, og her vil både dyrkning og PCR-basert undersøkelse være aktuelt. Hos immunsupprimerte pasienter vil PCR med tanke på Pneumocystis jirovecii også være aktuelt. Det best validerte prøvematerialet for PCR er sekret fra nedre luftveier, men påvisning i øvre luftveier kan også være grunn til å vektlegge (9, 10).

Avslutning / konklusjon

Fortsatt er dyrkning av blod viktigste undersøkelse ved sepsis. Ulempen med at dyrkning tar lang tid og at forbehandling med antibiotika gir redusert sensitivitet, er nå mindre enn før. Nye analyser med PCR-basert metodikk vil kunne gi raskere analysesvar samt øket sensitivitet hos pasienter som har fått antibiotika. Genetisk påvisning av resistens er en relativt ny metode som kan bidra til å bevare relativt smalspektret empirisk antibiotikabehandling. Samtidig stiller innføring av PCR-baserte analyser større krav til kunnskap om lokal epidemiologi og resistens.

Det finnes kommersielt tilgjengelige systemer for raskere påvisning og resistenstesting av bakterier i blod, men på grunn av lav sensitivitet, lav kapasitet og høy pris er de i liten grad innført. En «blodskanner» som kan teste et panel med de viktigste mikrobene og resistensgenene er en besnærende tanke. Teknologien finnes delvis allerede, men ingen tilgjengelige systemer har vist gode nok resultater ennå.

Referanser

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama. 2016;315(8):801-10.
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Critical care medicine. 2006;34(6):1589-96.
3. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest. 2000;118(1):146-55.
4. Nygard ST, Langeland N, Flaatten HK, Fanebust R, Haugen O, Skrede S. Aetiology, antimicrobial therapy and outcome of patients with community acquired severe sepsis: a prospective study in a Norwegian university hospital. BMC infectious diseases. 2014;14:121.
5. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. Reviews of infectious diseases. 1983;5(1):54-70.
6. Ginn AN, Zong Z, Wiklendt AM, Thomas LC, Merlino J, Gottlieb T, et al. Limited diversity in the gene pool allows prediction of third-generation cephalosporin and aminoglycoside resistance in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. International journal of antimicrobial agents. 2013;42(1):19-26.
7. Dark P, Blackwood B, Gates S, McAuley D, Perkins GD, McMullan R, et al. Accuracy of LightCycler((R)) SeptiFast for the detection and identification of pathogens in the blood of patients with suspected sepsis: a systematic review and meta-analysis. Intensive care medicine. 2015;41(1):21-33.
8. Bacconi A, Richmond GS, Baroldi MA, Laffler TG, Blyn LB, Carolan HE, et al. Improved sensitivity for molecular detection of bacterial and Candida infections in blood. Journal of clinical microbiology. 2014;52(9):3164-74.
9. Guigue N, Alanio A, Menotti J, Castro ND, Hamane S, Peyrony O, et al. Utility of adding Pneumocystis jirovecii DNA detection in nasopharyngeal aspirates in immunocompromised adult patients with febrile pneumonia. Medical mycology. 2015;53(3):241-7.
10. Tasaka S, Tokuda H. Recent advances in the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected adults. Expert opinion on medical diagnostics. 2013;7(1):85-97.

▼ **Relvar Ellipta «GlaxoSmithKline»**

C ***Adrenergikum + kortikosteroid.*** ATC-nr.: R03A K10

T **INHALASJONSPULVER *92 µg/22 µg i Ellipta og 184 µg/22 µg i Ellipta:*** *Hver dose inneh.:* Flutikasonfuroat 100 µg (tilsv. avgitt dose 92 µg), resp. 200 µg (tilsv. avgitt dose 184 µg), vilanterol (som trifenatat) 25 µg (tilsv. avgitt dose 22 µg), laktosemonohydrat ca. 25 mg, magnesiumstearat. **Indikasjoner:** ***Astma:*** *92 µg/22 µg og 184 µg/22 µg:* Regelmessig behandling av voksne og unge >12 år, hvor bruk av et kombinasjonspreparat (langtidsvirkende $beta_2$-agonist og kortikosteroid til inhalasjon) er egnet; pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av kortikosteroider til inhalasjon og bruk av korttidsvirkende $beta_2$-agonister til inhalasjon ved behov. ***Kols:*** *92 µg/22 µg:* Symptomatisk behandling av voksne med kols med en FEV_1 <70% av forventet normalverdi (post-bronkodilatator) som tidligere har hatt eksaserbasjoner til tross for regelmessig bronkodilaterende behandling. **Dosering:** Tas 1 gang daglig til samme tid hver dag. Legen bør avgjøre om dosen skal tas morgen eller kveld. Dersom en dose blir glemt, bør neste dose tas til vanlig tid neste dag. Må brukes regelmessig, også i symptomfrie perioder, for optimal behandlingseffekt. Bedret lungefunksjon oppnås normalt innen 15 minutter etter inhalasjon ved astma, og 16-17 minutter etter inhalasjon ved kols. Dersom symptomer oppstår i perioden mellom dosene, bør en dose korttidsvirkende $beta_2$-agonist inhaleres for øyeblikkelig effekt. ***Astma:*** *Voksne og unge >12 år:* 1 inhalasjon 92 µg/22 µg 1 gang daglig. Dersom pasienten ikke oppnår tilstrekkelig kontroll med 92 µg/22 µg, kan dosen økes til 184 µg/22 µg. Pasienten bør gis den styrken som inneholder egnet dose flutikasonfuroat (FF), tilpasset sykdommens alvorlighetsgrad. FF 92 µg 1 gang daglig gir tilnærmet lik effekt som flutikasonpropionat (FP) 250 µg 2 ganger daglig, mens FF 184 µg 1 gang daglig gir tilnærmet lik effekt som FP 500 µg 2 ganger daglig. Dosen bør titreres til laveste dose som opprettholder symptomkontroll. ***Kols:*** 1 inhalasjon 92 µg/22 µg 1 gang daglig. 184 µg/22 µg er ikke indisert ved kols. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Forsiktighet bør utvises pga. økt risiko for systemiske bivirkninger assosiert med kortikosteroider. Ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er maks. dose 92 µg/22 µg. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering. *Barn <12 år:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. *Eldre:* Ingen dosejustering. ***Administrering:*** Til inhalasjon vha. inhalatoren Ellipta. Ellipta har en doseteller som angir hvor mange doser som er igjen. Ved oppbevaring i kjøleskap, bør inhalatoren ligge i romtemperatur i minst 1 time før bruk. Når lokket åpnes, klargjøres dosen automatisk. For instruksjon, se pakningsvedlegg. Etter inhalasjon anbefales munnskylling med vann uten å svelge. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes i behandling av akutte astmasymptomer eller ved akutt eksaserbasjon ved kols. I disse tilfellene er en korttidsvirkende bronkodilatator nødvendig. Økende bruk av korttidsvirkende bronkodilatatorer for å lindre symptomer indikerer redusert sykdomskontroll, og pasienten bør undersøkes av lege. Pasienten bør ikke avslutte behandlingen uten tilsyn av lege, da symptomer kan komme tilbake etter seponering. Astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan oppstå under behandling. Pasienten bør informeres om å fortsette behandlingen, men oppsøke lege dersom astmasymptomene forblir ukontrollerte eller forverres etter behandlingsoppstart. Paradoksal bronkospasme kan oppstå med umiddelbar økende tungpust etter inhalasjon. Dette bør behandles umiddelbart med en korttidsvirkende bronkodilatator til inhalasjon. Relvar Ellipta må seponeres umiddelbart, pasienten må vurderes, og alternativ behandling må påbegynnes om nødvendig. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig kardiovaskulær sykdom, hjerterytmeforstyrrelser, tyreotoksikose, ukorrigert hypokalemi og predisponering for lave serumkaliumnivåer. Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon bør doseres med 92 µg/22 µg, og følges opp i forhold til systemiske kortikosteroidrelaterte bivirkninger. Systemiske effekter kan forekomme, spesielt ved høye doser brukt over lang tid. Faren for slike effekter er langt mindre ved inhalasjon enn ved oral kortikosteroidbehandling. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, eller karakteristiske kjennetegn på Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon, redusert bentetthet, hemmet vekst hos barn og ungdom, katarakt og glaukom, og mer sjeldent, ulike psykiatriske og atferdsrelaterte bivirkninger, inkl. psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (særlig hos barn). Forsiktighet bør utvises ved lungetuberkulose eller ved kroniske eller ubehandlede infeksjoner. Det er rapportert økning i blodsukkerverdier hos pasienter med diabetes. Dette bør vurderes ved forskrivning til pasienter som har/har hatt diabetes mellitus. Legen bør være oppmerksom på ev. utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, siden de kliniske symptomene på en slik infeksjon kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved kols. Risikofaktorer for å utvikle pneumoni hos pasienter med kols inkluderer nåværende røyking, tidligere pneumoni, kroppsmasseindeks <25 kg/m^2 og FEV_1 (forsert ekspirasjonsvolum) <50% av forventet verdi. Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner er lite sannsynlig pga. den lave plasmakonsentrasjonen som oppnås etter inhalerte doser. Samtidig bruk av både ikke-selektive og selektive betablokkere bør unngås, med mindre tungtveiende grunner foreligger. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av potente CYP 3A4-hemmere, grunnet mulig økt systemisk eksponering for både flutikasonfuroat og vilanterol. Samtidig bruk bør unngås. Samtidig bruk av andre sympatomimetiske legemidler (alene eller som del av en kombinasjonsbehandling) kan potensere bivirkninger av Relvar Ellipta. Bør ikke brukes i kombinasjon med andre langtidsvirkende $beta_2$-adrenerge agonister. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet som ikke er klinisk relevant ved eksponering. Det er ingen eller begrensede data fra bruk hos gravide. Behandling av gravide bør kun vurderes dersom forventet nytte for moren oppveier potensiell risiko for fosteret. *Amming:* Tilstrekkelig informasjon om utskillelse i morsmelk foreligger ikke, men andre kortikosteroider og $beta_2$-agonister er påvist i morsmelk. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. *Fertilitet:* Data mangler. Dyrestudier har ikke vist effekter på fertilitet. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Luftveier: Nasofaryngitt. Nevrologiske: Hodepine. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Abdominal smerte. Infeksiøse: Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, influensa, candidainfeksjoner i munn og svelg. Luftveier: Orofaryngeal smerte, bihulebetennelse, faryngitt, rhinitt, hoste, heshet. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, muskelspasmer, ryggsmerter, frakturer. Øvrige: Feber. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Ekstrasystoler. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Hjerte/kar: Hjertebank, takykardi. Immunsystemet: Hypersensitivitetsreaksjoner inkl. anafylakse, angioødem, utslett og urticaria. Nevrologiske: Tremor. Psykiske: Angst. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* En overdose kan gi tegn og symptomer på hvert av virkestoffenes effekter, inkl. de sett ved overdosering av andre $beta_2$-agonister, og i samsvar med kjente klasseeffekter av kortikosteroider til inhalasjon. *Behandling:* Ingen spesifikk behandling. Generell støttende behandling og tilstrekkelig monitorering. Kardioselektiv betablokkering bør kun vurderes ved omfattende effekter av vilanteroloverdose, hvor symptomene er av klinisk betydni ng og ikke responderer på støttende tiltak. Kardioselektive betablokkerende legemidler bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har hatt bronkospasme. Ytterligere håndtering bør skje som klinisk indisert, eller som anbefalt av Giftinformasjonen. Se Giftinformasjonens anbefalinger for glukokortikoider H02A B side c og selektive $beta_2$-agonister R03C C side c. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Kombinasjonspreparat av kortikosteroid (flutikasonfuroat) og selektiv langtidsvirkende $beta_2$-agonist (vilanterol). *Virkningsmekanisme:* Flutikasonfuroat er et syntetisk trifluorinert kortikosteroid med en potent antiinflammatorisk effekt pga. effekter på flere celletyper involvert i inflammasjon. Vilanterol stimulerer det intracellulære enzymet adenylsyklase som katalyserer omdannelsen av ATP til syklisk AMP. Økt syklisk AMP-nivå forårsaker relaksering av glatt muskulatur i bronkiene, og hemmer frigjøring av mediatorer forbundet med øyeblikkelig hypersensitivitet fra cellene, spesielt fra mastcellene. *Absorpsjon:* Absolutt biotilgjengelighet for flutikasonfuroat og vilanterol til inhalasjon er i gjennomsnitt hhv. 15,2% og 27,3%. Oral biotilgjengelighet for flutikasonfuroat og vilanterol er i gjennomsnitt hhv. 1,26% og <2%. Gitt den lave orale biotilgjengeligheten, skyldes systemisk eksponering etter inhalasjon primært absorpsjon av dosen som avgis til lungene. *Proteinbinding:* Flutikasonfuroat i plasma: >99,6% i gjennomsnitt. Vilanterol i plasma: 93,9% i gjennomsnitt. Det er ingen reduksjon i plasmaproteinbinding hos forsøkspersoner med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. *Fordeling:* Gjennomsnittlig Vdss: Flutikasonfuroat: 661 liter. Vilanterol: 165 liter. *Halveringstid:* Plasmahalveringstid av vilanterol etter 1 enkelt inhalasjon av flutikasonfuroat/vilanterol er i gjennomsnitt 2,5 timer. Etter gjentatte doser med inhalasjon av vilanterol 25 µg er effektiv $t_{1/2}$ 16 timer hos personer med astma, og 21,3 timer hos personer med kols. *Metabolisme:* Flutikasonfuroat: Hovedsakelig i lever via CYP 3A4 gjennom hydrolyse av S-fluormetylkarbotioat-gruppen til metabolitter med betydelig redusert kortikosteroidaktivitet. Vilanterol: Primært O-dealkylering til en rekke metabolitter med betydelig redusert β_1- og β_2-agonistaktivitet. *Utskillelse:* Flutikasonfuroat: Hovedsakelig i feces, <1% i urin. Vilanterol: Urin (70%) og feces (30%). **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet. Holdbarhet etter åpning av beholder er 6 uker. **Pakninger og priser:** ***92 µg/22 µg i Ellipta:*** 30 doser kr 390,00. 3 × 30 doser kr 1084,90. ***184 µg/22 µg i Ellipta:*** 30 doser kr 442,90. 3 × 30 doser kr 1243,60. **Refusjon:** Refusjonsberettiget bruk astma: *92 µg/22 µg og 184 µg/22 µg:* Vedlikeholdsbehandling av bronkialastma, der en kombinasjon av langtidsvirkende $beta_2$-agonist og inhalasjonssteroid er indisert. Refusjonskoder: ICD J45, ICPC R96. Vilkår: 92. Diagnosen astma må være verifisert ved hjelp av spirometri hos barn over 8 år og voksne. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres. Refusjonsberettiget bruk kols: *92 µg/22 µg:* 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:** 22.01.2016.

Referanser:

1. Relvar preparatomtale (17.12.2015). **2.** Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM *et al.* Fluticasone furoate-vilanterol 100-25 mcg compared with fluticasone furoate 100 mcg in asthma: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014 2(5): 553-61. **3.** Svedsater H, Dale P, Garrill K *et al.* Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA™ dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 72. doi: 10.1186/1471-2466-13-72. **4.** Svedsater H, Jacques L, Goldfrad C *et al.* Ease of use of the ELLIPTA dry powder inhaler: data from three randomised controlled trials in patients with asthma. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014 26; 24: 14019. doi: 10.1186/1471-2466-13-72.

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

NOR/FFT/0045/15a(3) Januar 2016

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

Relvar® Ellipta® er utviklet i samarbeid med Theravance

©2016 GlaxoSmithKline group of companies. All rights reserved

Astma

Relvar® Ellipta® er indisert for regelmessig behandling av astma hos voksne og unge over 12 år, hvor bruk av et kombinasjonspreparat (langtidsvirkende $beta_2$-agonist og kortikosteroid til inhalasjon) er egnet: Pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av kortikosteroider til inhalasjon og bruk av korttidsvirkende $beta_2$-agonister til inhalasjon ved behov.[1]

Relvar® Ellipta®

- **... gir vedvarende 24-timers effekt[1,2]**
- **... med dosering én gang daglig[1,2]**
- **... i en enkel og klar-til-bruk inhalator[1,3,4]**

Relvar Ellipta bør ikke brukes i behandling av akutte astmasymptomer. I disse tilfellene er en korttidsvirkende bronkodilatator nødvendig. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig kardiovaskulær sykdom.[1]

RELVAR® ▼ ELLIPTA®

(flutikasonfuroat/vilanterol)

www.relvar.no

NOR/FFT/0045/15a(3) Januar 2016

Biomarkører ved sepsis

Riktig og tidlig antibiotikabehandling er avgjørende for å redusere mortaliteten ved sepsis. Inflammasjonsmarkører ved sepsis er en støtte til vurderingen, men kan ikke erstatte en grundig klinisk undersøkelse. Vi vil her gå gjennom de viktigste tradisjonelle markørene samt gi en kort oversikt over mulige nye markører.

Knut Anders Mosevoll, stipendiat Klinisk institutt 2, UIB og B-gren i infeksjonsmedisin, Haukeland universitetssykehus.

Knut Anders Mosevoll

Innledning

Sepsis er ingen enhetlig sykdomstilstand. Det er en syndrombetegnelse som favner vidt. Sepsis er hyppig, rammer unge, gamle, begge kjønn og kan oppstå som følge av infeksjoner oppstått i nær sagt alle organsystemer. Pasientgruppen er uensartet og denne heterogeniteten har gjort det vanskelig og komplisert å utvikle gode biomarkører (1, 2).

Det er mange utfordringer ved valget av biomarkører til bruk i diagnostikk og forløpskontroll ved alvorlig infeksjon. Kunnskapen om patofysiologien ved sepsis er fremdeles mangelfull. Det er økende oppmerksomhet på forløpet ved alvorlig infeksjoner, der vertsresponser er svært ulike i tidlige og sene faser. Tidspunkt i sykdomsutviklingen vil derfor ha stor påvirkning på markørene (3). Sepsis som syndrom har vært definert ulikt, slik at sammenligning mellom ulike studier ikke alltid har vært enkelt (1). Pasientgruppene i denne sammenhengen er ofte så forskjellig at en ikke nødvendigvis kan overføre kunnskaper fra en studiepopulasjon til en annen. For eksempel er det stor klinisk forskjell mellom pasientkohorter i akuttmottak og på kirurgiske intensivavdelinger. Ulike studier ser også på ulike diagnostiske problemstillinger som infeksjonsdiagnostikk (bakteriell/infeksiøs/ikke-infeksiøs), risikostratifisering og forløpsmonitorering/antibiotikastyring (2).

De mest brukte markører i klinisk virksomhet i Norge for å beskrive den inflammatoriske responsen i dag, er leukocytter med differensialtelling samt akuttfaseproteinet C-reaktivt protein (CRP). Procalcitonin (PCT) benyttes i tillegg på en del sykehus (4). Videre er laktat en markør som benyttes i vurdering av alvorlighetsgrad og som markør på septisk sjokk (1). Disse markørene er presentert i tabell 1. Det kommer stadig nye studier på enkeltmarkører, men så langt har ingen vist tilstrekkelig sensitivitet og spesifisitet. Flere studier har nå undersøkt om kombinasjoner av flere enkeltmarkører kan ha en rolle i sepsis diagnostikk, hittil først og fremst med tanke på prognostisk verdi.

Aktuelle biomarkører

Leukocytter

Måling av leukocytter og differensialtelling er sentralt ved infeksjonsdiagnostikk, og var tidligere regnet som del av de diagnostiske kriteriene for den systemiske inflammatoriske responsen (SIRS) ved sepsis, men har lavere sensitivitet og spesifisitet enn både CRP og PCT (1). Akutt stigning av nøytrofile sees ved stressrespons, inflammasjon, infeksjon, leukemi, og er ved sepsis i første rekke uttrykk for mobilisering av marginaliserte nøytrofile. Redusert antall nøytrofile granulocytter sees også ved sepsis og i tillegg ved toksisk beinmargsdepresjon og maligne prosesser i beinmarg. Differensialtelling av lymfocytter, monocytter, eosinofile og basofile kan videre være til nytte for vurdering av ikke-bakterielle årsaker til leukocytosen uten at vi vil gå detaljert inn på det her.

CRP

CRP er et 120 kDa stort akuttfaseprotein som produseres i leveren. Det tilhører gruppen pentraksiner og har overveiende antiinflammatoriske egenskaper. CRP er fortsatt den mest brukte enkeltmarkøren ved mistanke om infeksjon og sepsis. Som akuttfaseprotein produsert av leveren ser vi stigning av CRP 6-8 timer etter inflammasjonsstart med toppkonsentrasjon i løpet av 36-50 timer. En kan oppleve normale CRP verdier på ett tidlig tidspunkt og deretter stigning i løpet av neste 1-2 døgn ved hyperakutte sepsisforløp (som kan forekomme med blant annet Gruppe A streptokokk-, E-coli-, klebciella- og pneumokokk-infeksjoner). Halveringstiden er konstant på 19 timer, så ved bortfall av stimulus kan en forvente fall til normal verdi etter fire døgns tid. (5). CRP fremmer gjenkjenning og nøytralisering av patogener. I tillegg har den funksjoner også ved ikke-infeksiøse tilstander, slik som stimulering til fjerning av nekrotiske og apoptotiske celler. Produksjonen stimuleres av tilstander som infeksjoner, inflammatoriske sykdommer eller ved neoplasmer og følgelig er spesifisiteten dårlig. Den fremste rollen den har er trolig i vurdering av forløp av tilstander som utløser produksjon.

Procalcitonin

PCT er ett prohormon som frigis av alle celler ved infeksjon og stiger etter 6-12 timer med halveringstid på 24 timer (6). I tillegg til at PCT stiger ved infeksjoner, så øker konsentrasjonene i sirkulasjonen av PCT også postoperativt, særlig etter større abdominalkirurgi, ved ARDS, alvorlige mekaniske traumer, ved svær brannskade, samt ved neoplasmer som cancer thyroidea, carcinoid og småcellet lungecancer. PCT er forhøyet hos nyfødte inntil 3. levedøgn. Den har fordel av at den ikke påvirkes slik som CRP av immunosuppressiva som glukokortikoider, men som for CRP er det utfordringer med spesifisitet.

Laktat

Hypoperfusjon med dårlig vevsoksygenering sees ved økende alvorlighetsgrad av sepsis, og dette øker laktatproduksjonen. Laktat brukes i tillegg til de andre vevskademarkørene som benyttes til vurdering av organsvikt (kreatinin, bilirubin og plater), se eget avsnitt om disse omtalt under de nye sepsis-definisjonene. Laktacidose sees i tillegg ved andre årsaker til sjokk og hypoksi, hjertesvikt, diabetes mellitus, uremi, leversvikt eller ved intoksikasjoner (etanol, metanol, etylenglykol, salisylater). Moderat økning sees ved kraftig og langvarig muskelaktivitet, hyperventilering, glykogenlagringssykdommer og uttalt anemi. Noe økning i p-laktat kan også forekomme ved relativt liten fysisk aktivitet.

Diagnostikk av bakterielle infeksjoner

Både sensitivitet og spesifisitet er svært avhengig av hvilken grenseverdi en benytter og hvilken pasientpopulasjon en benytter markørene på. I nylige studier hvor CRP og PCT sammenlignes direkte ved sepsis, synes PCT å ha større diagnostisk verdi (sensitivitet/spesifisitet) enn CRP, mens det motsatte er tilfelle ved infeksjon generelt (7, 8). I samme studie er PCT i akuttmottak bedre på å diagnostisere bakteriemi (7). Metaanalyser av PCT viser en overvekt av studier som inkluderer pasienter på intensivavdelinger, og både spesifisitet og sensitivitet økes når intensivpopulasjoner med en større andel av septisk sjokk inkluderes (6). PCT er vist å kunne ha en rolle av diagnostikk ved nosokomiale infeksjoner, mens CRP er funnet å være mer sensitiv ved endokarditt, appendicitt og infeksjon ved stamcelletransplantasjon (9). Endrede leukocytter (LKP), enten høye eller lave, har vært ett av fire SIRS-definerende kriterier men det har vært få nylige studier på diagnostisk verdi av kriteriet alene.

Ved de siste retningslinjene ble SIRS-kriteriene forlatt da de manglet tilstrekkelig prediktiv verdi etter vurdering med multippel regresjon i sepsis-databaser, samt at en større studie viste at en av åtte pasienter med infeksjon og organsvikt ikke oppfylte SIRS-kriteriene (1, 10).

Veiledning av antibiotikabehandling og prognostisk bruk

Forløpet av både CRP og procalcitonin er vel så viktig som den absolutte verdien. CRP er foreslått som en markør for å vurdere behandlingsrespons, stigende CRP to dager etter oppstart av antibiotikabehandling er vist å korrelere med behandlingssvikt (11). PCT er foreslått som en markør på respons, samt som en markør for når en kan avslutte antibiotikabehandling, for dermed å kunne avslutte behandlingen tidligere og redusere bruk av antibiotika (12). Flere vevskademarkører gir økt mortalitetsrisiko, og laktat er en av de mest benyttede. I de siste sepsis retningslinjene er hypotensjon sammen med laktatverdier ≥2 mmol/l (i en situasjon med adekvat væske behandling) inkludert som kriterier for septisk sjokk, og indikerer mortalitet på 40%(1, 13). Kombinasjonen av disse to parameterene gjenspeiler både en kardiell (hypotensjon) og cellulær (økt laktat) dysfunksjon.

Nye markører – litt om biologien bak

I tillegg til de etablerte, men uspesifikke markørene vi har i dag, så arbeides det intensivt med å etablere nye biomarkører ved sepsis. Felles for disse er at de har en rolle i patofysiologien ved alvorlig infeksjon eller påvirkes av dette. Blant moderne eller kommende biomarkører til akuttdiagnostikk undersøker man potensialet til cytokiner, akuttfaseproteiner, kjemokiner, adhesjonsmolekyler og enkelte hormoner, enten alene eller i kombinasjoner (2, 9). Potensielle nye markører er presentert i tabell 2.

Bakgrunnen for valgene av biomarkørkandidatene er illustrert i figur 1. Etter at invaderende mikrober gjenkjennes av patogen-gjenkjennende-reseptorer (PRR), frigjøres cytokiner (som IL-1, IL-6, TNF) som initierer en rekke prosesser. Akuttfaseproteiner (som CRP) og hormoner (som procalcitonin) frigjøres. En rekke immunceller aktiveres, blant annet monocytter, nøytrofile B- og T-celler slik at både medfødte og adaptive immunresponser kan initieres (ulike overflatemarkører kan benyttes for å beskrive slike aktiveringer). Endotel aktiveres og frigjør kjemokiner og adhesjonsmolekyler som tiltrekker og leder leukocytter slik at disse kan migrere ut i vev for å bekjempe infeksjoner. Vasoaktive mediatorer (som angiopoietin) kan øke karpermeabiliteten. Ved infeksjoner vil en også se en koagulasjonsaktivering

> Ved de siste retningslinjene ble SIRS-kriteriene forlatt da de manglet tilstrekkelig prediktiv verdi

Tabell 1. Tradisjonelle markører

	BIOLOGI	FORDELER	ULEMPER
CRP	Akuttfaseprotein Stiger etter 6-8 t Toppkonsentrasjon 36-50t Konstant halveringstid 19t	Mer sensitiv enn PCT ved enkelte infeksjoner	Stiger ved de fleste inflammasjonstilstander. Mindre spesifikk for bakteriemi og sepsis enn PCT.
Procalcitonin	Prohormon Stiger etter 6-12t Halveringstid 24t	Mer spesifikk enn CRP med hensyn til sepsis og bakteriemi. Flertall av studier på intensivavdeling	Forhøyet postoperativt, ved ARDS, traumer, brannskade, neoplasmer og hos nyfødte inntil 3. levedøgn. Kan mangle sensitivitet for å utelukke enkelte infeksjoner. Mindretall av studier utført i akuttmottak.
Laktat	Produseres ved hypoperfusjon og hypoksi ved septisk sjokk	Økte verdier prediktiv på mortalitet Verdier >2 mmol/L sammen med hypotensjon (MAP<65) diagnostisk kriterium på septisk sjokk (ved adekvat væske behandling)	Sees også ved andre årsaker til sjokk og hypoksi, hjertesvikt, diabetes mellitus, uremi, leversvikt eller ved intoksikasjoner (etanol, metanol, etylenglykol, salisylater).

> Felles for alle studier av enkeltfaktorer er likevel at ingen markører kan erstatte en grundig god klinisk undersøkelse og mistanke om alvorlig infeksjon, og at de er støtte til den kliniske vurderingen.

via aktiverte monocytter, nøytrofile, blodplater og endotel. Nedsatt perfusjon med redusert oksygen-leveranse er ett sentralt kjennetegn ved septisk sjokk, og ulike vevsskade-markører (som laktat) er også aktuelle som markører. Forløpet ved sepsis er svært varierende, men det er økende oppmerksomhet på at mange pasienter i løpet av sepsisforløpet utvikler en immunosuppressiv fase som gir økt risiko for sekundære infeksjoner.

Potensielle løselige faktorer

Cytokiner er viktige både for lokal og systemisk regulering ved en inflammatorisk reaksjon, og nettoeffekten er alltid en likevekt mellom pro- og anti-inflammatoriske cytokiner og andre mediatorer. Immunceller, som blant annet monocytter, makrofager og dendrittiske celler gjenkjenner invaderende mikrober gjennom PRR. Aktivering av PRR gir initial frisetting av blant annet IL-1 og IL-18 og starter en videre kaskade, som blant annet inkluderer IL-6 og TNF , som er pro-inflammatoriske cytokiner og gir aktivering av både andre immunceller, endotel og akuttfase-proteiner. Anti-inflammatoriske cytokiner som IL-1ra og IL-10 bidrar til å balansere reaksjonen. Kjemokiner er en gruppe cytokiner som er viktige for å lede leukocytt-trafikk både over endotelbarrierer og i ut vev.

Endotelfaktorer, som blant annet adhesjonsmolekyler, er viktige ved leukocyttmigrering over endotel. I tillegg er det undersøkt en rekke andre faktorer som påvirker endotelet, for eksempel angiopoietin som er en viktig regulator av både blodåre permeabilitet, integritet og aktivering (14).

Koagulasjonsaktivering sees ved infeksjoner, og det er foreslått at koagulasjon er en viktig komponent i forsvaret mot bakterielle infeksjoner ved at bakterier kan fanges og fagocyteres i trombene (15). Flere koagulasjonsmarkører blir påvirket ved sepsis, og kan potensielt spille en rolle ved tidlig påvisning av progresjon under infeksjon.
I det hele er endret mikrosirkulasjon med medfølgende hypoperfusjon ett av hovedtrekkene en ser ved septisk sjokk, og derfor er laktat tatt med i den diagnostiske vurderingen som tidligere nevnt.

Andre grupper markører som også er undersøkt er blant annet: hormoner som er viktig for systemiske responser, enzymer som blant annet modifiserer cytokiner og adhesjonsmolekyler, løselige reseptorer som kan være viktige immunmodulatorer, ulike vevskademarkører og sirkulerende microRNA (2).

Potensielle cellulære markører

En rekke cellulære overflatemarkører for aktivering av ulike leukocytter, er undersøkt og kan ha diagnostisk verdi. Aktiverte nøytrofile granulocytter (CD40, CD64, TREM-1), monocytter (CD40, CD 48, TREM-1) og T-celler (CD80, CD69, CX3CR1) får uttrykk av overflatemolekyler ved aktivering, og dette er vist å kunne ha både diagnostisk og prognostisk verdi. En bedre forståelse av de videre cellulære immunreaksjonene vil være viktig ikke bare i diagnostisk øyemed, men også for å avdekke potensielle nye mål for behandling. Mens en tidligere har hatt hovedfokus på immundempende behandling, har en ved økende forståelse av en immunosuppressiv fase ved sepsis åpnet for tanken at immunstimulerende behandling kan være aktuelt senere i forløpet (16). Eksempler på immunsuppresive prosesser ved sepsis er redusert antigenpresentasjon, redusert T, B og NK-celle mediert immunitet, reduserte immunoglobulinnivå og endringer av neutrofile granulocytter (både kvantitative og kvalitative).

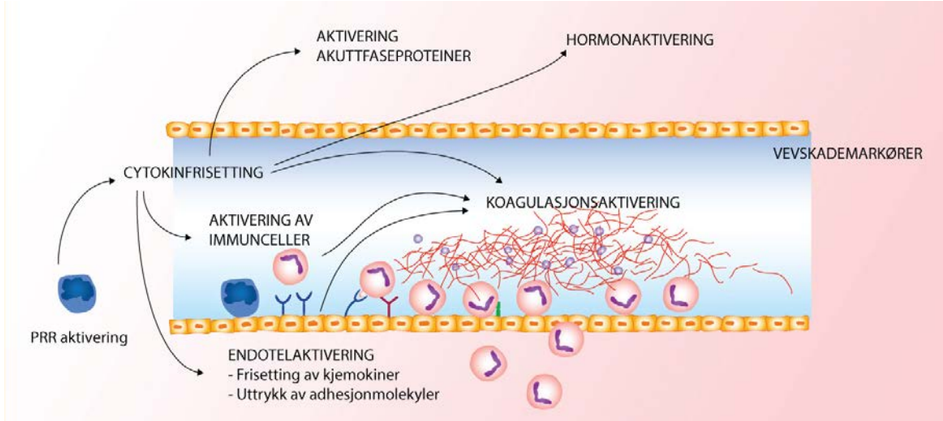
Kombinasjoner av markører kan være fremtiden

Nyere analyseverktøy som multiplexanalyser og massespektrometri gjør det mulig å måle en rekke faktorer samtidig i små prøvevolum. Inflammasjonsreaksjonen ved sepsis er svært kompleks, og sammen med nye analysemetoder innen bioinformatikk åpner dette for en ny innfallsvinkel hvor en kan se på brede inflammasjonsprofiler som grunnlag for å danne hypoteser som forklarer sepsis patogenesen og deretter danne grunnlag for bedret diagnostikk. Da ingen enkeltmarkører har vist ønsket sensitivitet og spesifisitet er det nå flere studier som ser på kombinasjoner av flere markører, blant annet er det sett på prediktiv verdi av biomarkørpaneler og integrerte metabolitt/cytokin data (17-19). Ett eksempel på biomarkørpaneler er kombinasjonen av neutrofil gelatinase-assosiert lipocalin (NGAL), interleukin-1ra (IL-1ra) og Protein C som viste prediktiv verdi for alvorlig sepsis, septisk sjokk og død. På Haukeland Universitetssjukehus undersøker vi potensiell bruk av biomarkørkombinasjoner innen diagnostikk hos sepsis pasienter (20), men betydelig forskning gjenstår før en kan benytte disse modellene i klinisk praksis.

Tabell 2. Potensielle biomarkører for bruk ved sepsis.

GRUPPER AV MARKØRER	EKSEMPLER PÅ MARKØRER SOM HAR VÆRT UNDERSØKT*
Cytokiner - Pro-inflammatoriske - Anti-inflammatoriske - Kjemokiner	 IL-1β^{P}, IL-6^{P}, IL-8^{D}, IL-18^{D},TNF^{P}, IL-1ra^{P}, IL-10^{D,P}, IL-12^{D} CXCL8^{D,P}, CXCL10^{D} , CCL2-5^{D,P}
Akuttfase proteiner	CRP^{D,P,A,} Procalcitonin^{D,P,A}
Endotelfaktorer	sICAM-1^{P}, sVCAM-1^{P}, E-selectin^{D,P}, L-selectin^{P}, Endocan^{D,P}, angiopoientin^{P}
Koagulasjonsfaktorer	aPTT^{D}, Antithrombin^{P}, Protein C^{P}, D-dimer^{P},
Hormoner	Leptin, vasopressin, testosteron,
Celleoverflate markører	CD14^{P}, CD25^{D,P}, CD40^{P}, CD64^{D,P}, CD69^{P}, CD80^{P}, Løselige reseptorer; sTREM-1^{D}, sCD163^{P}, sIL-2^{P}
Andre	Vevskademarkører; Laktat^{P}, ANP^{P}, BNP^{P}, Troponin^{P}. MicroRNA Enzymer; ADAM17^{P} MMP9^{P}, TIMP1/2^{P}

*Eksempler på noen markører i hver gruppe presenteres (2, 9). Det er angitt om studiene har undersøkt diagnostisk bruk (D), prognostisk bruk (P) eller bruk ved antibiotikastyring/forløpskontroll (A). Se figur og tekst for ytterligere beskrivelse.



Figur 1: **Ulike trinn ved inflammasjonsreaksjonen er undersøkt som mulige markører ved sepsis.** Se tabell for nærmere angivelse av aktuelle enkeltmarkører. En cytokin-reaksjon følger raskt som følge av initial gjenkjenning av infeksiøse mikrober. Pro-inflammatoriske cytokiner gir initial aktivering av immunceller både lokalt og etter hvert systemisk akuttfaseprotein frisetting, endotel aktivering, koagulasjons aktivering, hormonell aktivering og aktivering av sentralnervesystemet.

Ennå en lang vei å gå

Tidlig og riktig antibiotika behandling er det viktigste ved behandling av alvorlige infeksjoner, og betydelige fremskritt innenfor mikrobiologisk diagnostikk har gjort at tiden før identifikasjon av mikrobe har blitt drastisk redusert de siste årene (21). Likevel kan det fortsatt ta tid før eventuelle mikrobiologiske svar foreligger og ofte klarer vi ikke å påvise det aktuelle agens. Målinger av vertsresponsen er derfor fortsatt en viktig støtte til vurdering av behandling ved mistanke om infeksjonssykdom. Aktuelle markører som kunne vært brukt er mange, men fortsatt er CRP og procalcitonin de mest undersøkte selv om de ikke har ønskelig sensitivitet og spesifisitet. Den kliniske kontekst, erfaringer og hvordan de benyttes i pasientforløp på det enkelte sykehus være av stor betydning. CRP synes å bedre sensitiviteten i enkelte situasjoner i akuttmottak og når noen spesifikke infeksjonssykdommer er undersøkt separat, mens procalcitonin er mest studert ved intensivavdelinger. På medisinsk avdeling ved Haukeland Universitetssjukehus bruker vi fortsatt den kliniske vurderingen sammen med CRP og leukocytter med differensialtelling rutinemessig innen sepsisdiagnostikk da vi har størst erfaring med dette, mens PCT er i større grad benyttet på intensivavdelingen og på pasienter ved økende alvorlighetsgrad i akuttmottak hvor en ellers er i tvil om diagnosen. I denne sammenheng må en også være oppmerksom på at en i fremtiden må vurdere biomarkørene i lys av de nye sepsis-definisjonene.

Det er ett problem at patogenesen ved sepsis ikke er klarlagt tilstrekkelig. Heterogeniteten ved sepsis som ett syndrom understrekes ved at mange av studiene på vertsresponsen ved sepsis ofte gir ulike svar på samme spørsmål, avhengig av pasientpopulasjonen som blir studert (1). Felles for alle studier av enkeltfaktorer er likevel at ingen markører kan erstatte en grundig god klinisk undersøkelse og mistanke om alvorlig infeksjon, og at de er støtte til den kliniske vurderingen.

Referanser

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315: 801-10.
2. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. Crit Care 2010; 14: R15.
3. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. Lancet Infect Dis 2013; 13: 260-8.
4. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus. 2013.
5. Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K et al. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. Biomed Res Int 2013; 2013: 124021.
6. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2013; 13: 426-35.
7. Tsalik EL, Jaggers LB, Glickman SW et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. J Emerg Med 2012; 43: 97-106.
8. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutierrez-Pizarraya A et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. Crit Care 2014; 18: R116.
9. Parlato M, Cavaillon JM. Host response biomarkers in the diagnosis of sepsis: a general overview. Methods Mol Biol 2015; 1237: 149-211.
10. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. The New England journal of medicine 2015; 372: 1629-38.
11. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. Infection 2008; 36: 213-9.
12. Agarwal R, Schwartz DN. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review. Clin Infect Dis 2011; 53: 379-87.
13. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. Intensive Care Med 2007; 33: 970-7.
14. Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? Biomarkers 2011; 16 Suppl 1: S11-21.
15. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol 2013; 13: 34-45.
16. Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R et al. Defining immunological dysfunction in sepsis: A requisite tool for precision medicine. J Infect 2016.
17. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. Crit Care Med 2009; 37: 96-104.
18. Mickiewicz B, Tam P, Jenne CN et al. Integration of metabolic and inflammatory mediator profiles as a potential prognostic approach for septic shock in the intensive care unit. Crit Care 2015; 19: 11.
19. Fjell CD, Thair S, Hsu JL et al. Cytokines and signaling molecules predict clinical outcomes in sepsis. PLoS One 2013; 8: e79207.
20. Mosevoll K, Reikvam H, Fanebust H et al. In sepsis, 88% of bacteraemia patients are discriminated by unsupervised hierarchical cluster analysis of 5 inflammatory mediators. Intensive Care Medicine Experimental 2015; 3: 1-2.
21. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. Crit Care Med 2011; 39: 1886-95.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon om Simponi

INDIKASJONER:

Revmatoid artritt (RA): I kombinasjon med metotreksat for behandling av moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt hos voksne når responsen på sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), inkl. metotreksat, har vært utilstrekkelig og ved behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som tidligere ikke er behandlet med metotreksat. Golimumab har i kombinasjon med metotreksat vist å kunne redusere progresjonsraten av leddskade.

Psoriasisartritt (PsA): Alene eller i kombinasjon med metotreksat for behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt hos voksne, når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) har vært utilstrekkelig. Golimumab har vist å redusere progresjonsraten av perifer leddskade målt ved hjelp av røntgen hos pasienter med polyartikulære symmetriske subtyper av sykdommen og å bedre den fysiske funksjonen.

Aksiell spondyloartritt: Ankyloserende spondylitt (AS) - Simponi er indisert for behandling av alvorlig, aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling. Ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt (nr-Axial SpA) - Simponi er indisert for behandling av voksne med alvorlig, aktiv ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon påvist ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnettomografi (MRI), som ikke har respondert tilfredstillende på eller ikke tåler ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Ulcerøs kolitt (UC): Behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling inkl. kortikosteroider og 6-merkaptopurin eller azatioprin, eller som ikke tåler eller har medisinske kontraindikasjoner for slik behandling.

Kontraindikasjoner:
Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (Sorbitol (E420), L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, Polysorbat 80, Vann til injeksjonsvæsker). Aktiv tuberkulose (TB) eller andre alvorlige infeksjoner som sepsis og opportunistiske infeksjoner. Moderat eller alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV).

Forsiktighetsregler:
Etter oppstart av Simponi skal pasientene overvåkes for anafylaktiske eller andre alvorlige allergiske reaksjoner (og behandlingen avsluttes). Simponi bør ikke gis til pasienter med aktiv infeksjon. Forsiktighet bør utvises ved behandling med Simponi hos pasienter med kronisk infeksjon eller historie med tilbakevendende infeksjoner. Pasienter bør rådes til å unngå potensielle risikofaktorer for infeksjon. Simponi bør seponeres hos pasienter som utvikler alvorlig infeksjon eller sepsis, og behandling med antibiotika bør initieres. Regelmessig hudundersøkelser med tanke på hudkreft anbefales, spesielt for pasienter som har risikofaktorer for hudkreft. Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (f. eks. pasienter med langvarig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende gallegangsbetennelse) eller som tidligere har hatt dysplasi eller kolonkarsinom bør screenes for dysplasi med jevne melomrom før behandling og under sykdomsforløpet. Denne evalueringen bør inkludere koloskopi og biopsier i henhold til lokale anbefalinger. Hos pasienter med nylig diagnostisert dysplasi som behandles med Simponi, bør fordeler og risiko for den individuelle pasient gjennomgås nøye og det bør overveies om behandlingen skal fortsette. Vis forsiktighet ved bruk av Simponi hos unge, mannlige pasienter med inflammatorisk tarmsykdom som også behandles med azatioprin eller 6-merkaptopurin på grunn av risiko for hepatosplenisk T-celle lymfom (rapportert ved bruk av andre tumornekrosefaktor alfa-hemmende preparater i denne pasientpopulasjonen). Det er begrenset erfaring med bruk av Simponi hos pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep, inkludert artroplastisk kirurgi. Simponi er ikke anbefalt for bruk under graviditet og amming.

Viktige interaksjoner:
Det anbefales at levende vaksiner ikke gis samtidig med Simponi. Det er ikke anbefalt å kombinere Simponi med anakinra, abatacept eller andre biologiske preparater. Forsiktighet bør utvises ved skifte mellom to biologiske preparater ettersom overlappende effekt kan øke risiko for uønskede hendelser inkludert infeksjoner.

Viktige bivirkninger:
Anafylaktiske eller andre alvorlige allergiske reaksjoner, infeksjoner inkludert tegn til tuberkulose, hepatitt-B virus, og sepsis, nyoppstått eller forverring av hjertesvikt, abnormale leververdier, hematologiske reaksjoner, nevrologiske forandringer inkludert demyeliniserende sykdommer, maligniteter, lymfoproliferative sykdommer og autoimmune prosesser (lupus-liknende syndrom).

Før forskrivning av Simponi® se preparatomtalen.

---

c **Simponi** Janssen Biologics
Immunsuppressivt middel. ATC-nr.: L04A B06

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning *50 mg:* *Hver ferdigfylte penn/sprøyte (0,5 ml) inneh.:* Golimumab 50 mg, sorbitol 20,5 mg, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning *100 mg:*** *Hver ferdigfylte penn/sprøyte (1 ml) inneh.:* Golimumab 100 mg, sorbitol 41 mg, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** *Revmatoid artritt (RA):* I kombinasjon med metotreksat for behandling av moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt hos voksne når responsen på sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD), inkl. metotreksat, har vært utilstrekkelig og ved behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som tidligere ikke er behandlet med metotreksat. Golimumab har i kombinasjon med metotreksat vist å kunne redusere progresjonsraten av leddskade målt ved hjelp av røntgen og å bedre den fysiske funksjonen. *Psoriasisartritt (PsA):* Alene eller i kombinasjon med metotreksat for behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt hos voksne, når responsen på tidligere behandling med DMARD har vært utilstrekkelig. Golimumab har vist å redusere progresjonsraten av perifer leddskade målt ved hjelp av røntgen hos pasienter med polyartikulære symmetriske subtyper av sykdommen og å bedre den fysiske funksjonen. *Ankyloserende spondylitt (AS):* Behandling av alvorlig, aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling. *Ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt (nr-axial SpA):* Behandling av voksne med alvorlig, aktiv ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon påvist ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnettomografi, som ikke har respondert tilfredsstillende på eller ikke tåler NSAID. *Ulcerøs kolitt (UC):* Behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling inkl. kortikosteroider og 6-merkaptopurin eller azatioprin, eller som ikke tåler eller har medisinske kontraindikasjoner for slik behandling. **Dosering:** Igangsettes og følges opp av kvalifisert lege med erfaring i diagnostisering og behandling av revmatoid artritt, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt, ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt eller ulcerøs kolitt. Pasienten skal få utlevert det spesielle pasientkortet. Klinisk respons oppnås vanligvis innen 12-14 ukers behandling (etter 3-4 doser). Fortsatt behandling bør revurderes hos pasienter som ikke viser tegn til bedring innen denne tidsperioden. ***Revmatoid artritt:*** 50 mg gis 1 gang i måneden (samme dato hver måned). Bør gis i kombinasjon med metotreksat. Hos pasienter >100 kg som ikke oppnår tilstrekkelig klinisk respons etter 3 eller 4 doser, kan det vurderes å øke dosen til 100 mg 1 gang i måneden. Fortsatt behandling bør revurderes ved manglende tegn til terapeutisk bedring etter ytterligere 3-4 doser à 100 mg. ***Psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt:*** 50 mg gis 1 gang i måneden (samme dato hver måned). Hos pasienter >100 kg som ikke oppnår tilstrekkelig klinisk respons etter 3 eller 4 doser, kan det vurderes å øke dosen til 100 mg 1 gang i måneden. Fortsatt behandling bør revurderes ved manglende tegn til terapeutisk bedring etter ytterligere 3-4 doser à 100 mg. ***Ulcerøs kolitt:*** *Voksne med kroppsvekt <80 kg:* Gis som en startdose på 200 mg, fulgt av 100 mg ved uke 2, deretter 50 mg hver 4. uke. *Voksne med kroppsvekt ≥80 kg:* Gis som en startdose på 200 mg, fulgt av 100 mg ved uke 2, deretter 100 mg hver 4. uke. Under vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider trappes ned iht. klinisk praksis. Uteblitt dose: Den glemte dosen injiseres så snart pasienten husker det. Man skal ikke injisere dobbel dose for å erstatte en glemt dose. Neste dose administreres etter følgende retningslinje: Dersom dosen er <2 uker på etterskudd, injiseres den glemte dosen, og deretter holdes den opprinnelige doseringsplanen. Dersom dosen er >2 uker på etterskudd, injiseres den glemte dosen, og deretter etableres en ny doseringsplan for injisering fra denne datoen. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt nyre- og leverfunksjon:* Ikke undersøkt. *Barn (<18 år):* Ikke anbefalt. *Eldre (≥65 år):* Ingen dosejustering er nødvendig. ***Administrering:*** Skal injiseres s.c. Etter trening i s.c. injeksjonsteknikk kan pasienten injisere golimumab selv, dersom legen vurderer dette som hensiktsmessig. Hele mengden golimumab skal injiseres iht. instruksjonene i pakningsvedlegget. Dersom flere injeksjoner er nødvendig, bør disse settes på forskjellige steder på kroppen. **Kontraindikasjoner:** Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infeksjoner som sepsis og opportunistiske infeksjoner. Moderat eller alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV). Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** *Infeksjoner:* Pasienter som får TNF-hemmere er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner, sammenlignet med pasienter som kun får konvensjonell behandling. Potensielle risikofaktorer for infeksjon bør unngås. Pasienten må overvåkes nøye for infeksjoner inkl. tuberkulose før, under og i 5 måneder etter behandling (eliminasjonen av golimumab kan ta opptil 5 måneder). Pasienter som utvikler en ny infeksjon under behandling skal overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisk utredning. Bør ikke gis ved en aktiv infeksjon av klinisk betydning. Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med kronisk infeksjon eller som har hatt tilbakevendende infeksjoner. Bakterielle (inkl. sepsis og pneumoni), mykobakterielle (inkl. tuberkulose), invasive soppinfeksjoner og andre opportunistiske infeksjoner, inkl. dødelige, er sett. Både immunsuppressiv behandling og underliggende sykdom kan predisponere for infeksjoner. Behandling skal avsluttes dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, og egnet antimikrobiell eller antifungal behandling skal iverksettes inntil infeksjonen er under kontroll. For pasienter som har vært bosatt i eller reist til områder hvor invasive soppinfeksjoner som histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose er endemiske, skal nytte/risikoforholdet ved golimumabbehandling overveies nøye før behandlingsstart. Hos pasienter i risikogruppen bør invasiv soppinfeksjon mistenkes ved alvorlig systemisk sykdom. Ved bytte fra en biologisk behandling til en annen skal pasienten overvåkes for tegn på infeksjon, ettersom overlappende biologisk aktivitet kan øke risikoen for bivirkninger, inkl. infeksjon. *Tuberkulose:* Tuberkulose er rapportert hos pasienter som får golimumab, primært ekstrapulmonal, beskrevet som lokal eller disseminert sykdom. Før oppstart med golimumab skal alle pasienter undersøkes for både aktiv og latent tuberkulose. Undersøkelsen skal inneholde en detaljert anamnese med tanke på tidligere forekomst av tuberkulose eller mulig tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Relevante screening-tester dvs. tuberkulin hud- eller blodtest og lungerøntgen skal utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan benyttes). Det anbefales at gjennomføringen av disse testene noteres i pasientkortet. Forskrivere påminnes risikoen for falsk negativ tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte. Dersom aktiv tuberkulose diagnostiseres, kan ikke golimumabbehandling startes opp. Dersom latent tuberkulose mistenkes, bør lege med ekspertise i tuberkulosebehandling konsulteres. I alle situasjoner beskrevet under skal nytte/risikoforholdet ved golimumabbehandling vurderes svært nøye. Dersom latent tuberkulose diagnostiseres skal behandling startes iht. lokale retningslinjer før oppstart av golimumab. Ved flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose og negativ test for latent tuberkulose, eller ved tidligere latent eller aktiv tuberkulose hvor adekvat behandling ikke kan bekreftes, bør antituberkulosebehandling vurderes før oppstart med golimumab. Alle pasienter skal informeres om å søke medisinsk hjelp dersom tegn/symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vekttap, lav feber) oppstår under eller etter golimumabbehandling. *Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV):* Sett hos kroniske bærere av viruset. Noen tilfeller har hatt dødelig utfall. Pasienter skal testes for HBV før oppstart. Ved positiv test anbefales henvisning til lege med ekspertise på HBV. Bærere av HBV skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og i flere måneder etter avsluttet behandling. Ved reaktivering av HBV skal golimumab seponeres og effektiv antiviral behandling med egnet støttebehandling igangsettes. *Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer:* Forsiktighet må utvises ved vurdering av TNF-hemmende behandling til pasienter med tidligere malignitet eller som utvikler malignitet. Mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi, hepatosplenisk T-cellelymfom eller andre maligniteter kan ikke utelukkes. Mulig risiko for malignitetet hos barn som behandles med TNF-hemmere kan ikke utelukkes. *Andre maligniteter:* Forsiktighet bør utvises i behandlingen av kols-pasienter. Dette gjelder også ved økt risiko for maligniteter som skyldes omfattende røyking. *Kolondysplasi/karsinom:* Ved nylig diagnostisert dysplasi bør det for den individuelle pasienten nøye overveies om behandlingen skal fortsette. *Hudkreft:* Melanom og merkelcellekarsinom er rapportert hos pasienter behandlet med TNF-hemmere. Regelmessig hudundersøkelse er anbefalt, spesielt ved risikofaktorer for hudkreft. *Hjertesvikt:* Bør brukes med forsiktighet ved mild hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Pasienten bør overvåkes nøye, og behandling skal seponeres ved utvikling av nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt. *Nevrologiske tilstander:* Bruk av golimumab har vært forbundet med tilfeller av debut eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende lidelser i sentralnervesystemet, inkl. multippel sklerose og perifere demyeliniserende lidelser. Nytte/risiko må derfor vurderes nøye før oppstart med golimumab ved eksisterende eller nylig inntrufket debut av demyeliniserende tilstander. Dersom noen av disse lidelsene utvikles skal seponering av golimumab vurderes. *Kirurgi:* Det foreligger begrenset sikkerhetserfaring fra kirurgi inkl. artroplastikk. Den lange halveringstiden bør tas i betraktning dersom kirurgi er planlagt. En pasient som trenger kirurgi bør overvåkes nøye for infeksjoner, og passende tiltak bør iverksettes. *Immunsuppresjon:* TNF-hemmende legemidler kan påvirke vertsforsvaret mot infeksjoner og maligniteter, siden TNF medierer inflammasjon og modulerer den cellulære immunresponsen. *Autoimmune prosesser:* Det relative underskuddet av TNFα forårsaket av anti-TNF-behandling kan utløse en autoimmuniseringsprosess. Dersom en pasient utvikler symptomer som indikerer et lupuslignende syndrom etter behandling, og pasienten utvikler antistoffer mot dobbelttrådet DNA, må behandlingen avsluttes. *Hematologiske reaksjoner:* Det er rapportert pancytopeni, leukopeni, nøytropeni, aplastisk anemi og trombocytopeni hos pasienter behandlet med TNF-hemmere. Med golimumab er cytopenier inkl. pancytopeni rapportert sjelden. Pasienter bør anbefales å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom de utvikler tegn og symptomer på bloddyskrasier (f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødning, blekhet). Ved bekreftede signifikante hematologiske abnormaliteter skal seponering vurderes. *Samtidig behandling med andre biologiske legemidler:* Samtidig bruk av golimumab og andre biologiske legemidler som brukes mot de samme sykdommene, anbefales ikke, pga. muligheten for økt risiko for infeksjoner, og andre potensielle farmakologiske interaksjoner. *Vaksinasjoner:* Pasienten kan vaksineres, men ikke med levende vaksiner. Administrering av levende vaksiner til spedbarn som har vært utsatt for infliksimab i livmoren, er ikke anbefalt de første 6 måneder etter morens siste infusjon under svangerskapet. *Infeksiøse agens:* Behandling med infeksiøse agens, som f.eks. levende, svekkete bakterier (f.eks. instillasjon av tuberkulosevaksine i urinblære til kreftbehandling), kan resultere i kliniske infeksjoner, inkl. systemiske infeksjoner. Samtidig behandling med golimumab er ikke anbefalt. *Allergiske reaksjoner:* Alvorlige systemiske hypersensitivitetsreaksjoner (inkl. anafylaktisk reaksjon) er sett. Noen har oppstått etter 1. administrering av golimumab. Dersom en anafylaktisk reaksjon eller annen alvorlig allergisk reaksjon oppstår, skal golimumab seponeres umiddelbart og nødvendig behandling igangsettes. Svimmelhet kan forekomme etter administrering og kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. *Lateksoverfølsomhet:* Beskyttelsehetten på den ferdigfylte sprøyten og pennen inneholder lateks og kan forårsake allergiske reaksjoner hos individer som er overfølsomme for lateks. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta preparatet da det inneholder sorbitol. *Eldre (≥65 år):* Forsiktighet bør utvises og man skal være spesielt oppmerksom på infeksjoner. *Nedsatt nyre- og leverfunksjon:* Ikke undersøkt. Bør brukes med forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se L04A B06. Alvorlige infeksjoner og nøytropeni er sett ved samtidig bruk av anakinra og anti-TNF-behandling. Samtidig bruk med andre biologiske legemidler som brukes til behandling av de samme sykdommene, inkl. anakinra og abatacept, er assosiert med økt risiko for infeksjoner, inkl. alvorlige infeksjoner. Kombinasjon med abatacept eller anakinra anbefales derfor ikke. Levende vaksiner bør ikke gis samtidig med golimumab. Samtidig behandling med infeksiøse agens og golimumab er ikke anbefalt. Selv om kombinert bruk med metotreksat resulterer i høyere steady state through-konsentrasjoner av golimumab hos pasienter med RA, PsA eller AS, er det ingen data som støtter behovet for dosejustering av hverken golimumab eller metotreksat. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Risiko kan ikke utelukkes pga. begrenset erfaring. Bruk hos gravide anbefales ikke; skal kun gis dersom det foreligger et klart behov. Golimumab hemmer TNFα og det er derfor mulig at bruk under graviditet kan påvirke normale immunresponser hos den nyfødte. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under og i minst 6 måneder etter siste behandling. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent, men golimumab utskilles i morsmelk hos aper, og humane immunglobuliner skilles ut i melk. Amming frarådes under og i minst 6 måneder etter siste behandling. **Bivirkninger:** ***Svært vanlige (≥1/10):*** Infeksiøse: Øvre luftveisinfeksjon (nasofaryngitt, faryngitt, laryngitt og rhinitt). *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Dyspepsi, gastrointestinal smerte, buksmerte, kvalme, gastrointestinale inflammatoriske sykdommer (f.eks. gastritt og kolitt), stomatitt. Hjerte/kar: Hypertensjon. Hud: Kløe, utslett, alopesi, dermatitt. Immunsystemet: Allergiske reaksjoner (bronkospasme, hypersensitivitet, urticaria), autoantistoff-positiv. Infeksiøse: Bakterieinfeksjoner (f.eks. cellulitt), nedre luftveisinfeksjon (f.eks. pneumoni), virusinfeksjoner (f.eks. influensa og herpes), bronkitt, sinusitt, overflatiske soppinfeksjoner, abscess. Lever/galle: Økt ALAT og ASAT. Luftveier: Astma og relaterte symptomer (f.eks. pipende pust og bronkial hyperaktivitet). Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine, parestesi. Psykiske: Depresjon, insomni. Øvrige: Feber, asteni, reaksjon på injeksjonsstedet (erytem på injeksjonsstedet, urticaria, indurasjon, smerte, blåmerker, pruritus, irritasjon, parestesi), ubehag i brystet, benfrakturer. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni. Endokrine: Thyreoideaforstyrrelse (f.eks. hypotyreoidisme, hypertyreoidisme og struma). Gastrointestinale: Forstoppelse, gastroøsofageal refluks. Hjerte/kar: Arytmi, iskemiske koronare arteriesykdommer, trombose (f.eks. dyp venetrombose eller aortatrombose), rødming. Hud: Bulløse hudreaksjoner, psoriasis (nyoppstått eller forverring av eksisterende psoriasis, palmar/plantar og pustuløs), urticaria. Infeksiøse: Sepsis inkl. septisk sjokk, pyelonefritt. Kjønnsorganer/bryst: Brystsykdommer, menstruasjonsforstyrrelser. Lever/galle: Gallesten, leversykdommer. Luftveier: Interstitiell lungesykdom. Nevrologiske: Balanseforstyrrelser. Stoffskifte/ernæring: Økt blodglukose, økte lipider. Svulster/cyster: Svulster (f.eks. hudkreft, plateepitelkarsinom og melanocyttnevus). Øye: Synsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn og svekket synsskarphet), konjunktivitt, allergi i øyet (f.eks. kløe og irritasjon). *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Aplastisk anemi. Hjerte/kar: Hjertesvikt (nyoppstått eller forverret), Raynauds fenomen. Hud: Hudavflassing, vaskulitt (kutan). Immunsystemet: Alvorlige systemiske hypersensitivitetsreaksjoner (inkl. anafylaktisk reaksjon), vaskulitt (systemisk), sarkoidose. Infeksiøse: Tuberkulose, opportunistiske infeksjoner (f.eks. invasive soppinfeksjoner (histoplasmose, koksidioidomykose, pneumocystose), bakterielt, atypisk mykobakteriell infeksjon og protozoiske), hepatitt B-reaktivering, bakteriell artritt, infeksiøs bursitt. Muskel-skjelettsystemet: Lupuslignende syndrom. Nevrologiske: Demyeliniserende lidelser (sentrale og perifere), smaksforstyrrelse, Nyre/urinveier: Sykdommer i urinblære, nyresykdommer. Svulster/cyster: Lymfom, leukemi, melanom. Øvrige: Svekket tilheling. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Svulster/cyster: Merkelcellekarsinom, hepatosplenisk T-cellelymfom. **Overdosering/Forgiftning:** Enkeltdoser ≤10 mg/kg gitt i.v. har ikke medført toksiske effekter. Ved overdose skal pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger og symptomatisk behandling iverksettes umiddelbart. Se Giftinformasjonens anbefalinger L04A B06. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Humant $IgG_1\kappa$ monoklonalt antistoff. *Virkningsmekanisme:* Tumornekrosefaktor alfa (TNFα)-hemmer. Bindes med høy affinitet til både løselige og transmembrane bioaktive former av humant TNFα, og forhindrer binding av TNFα til dens reseptorer. Nøytraliserer TNFα-indusert ekspresjon av adhesjonsmolekylene E-selektin, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) og ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) på celleoverflaten til humane endotelceller. In vitro hemmes også TNF-indusert utskillelse av interleukin-6 (IL-6), IL-8 og GM-CSF (granulocytt-makrofag-kolonistimulerende faktor) fra humane endotelceller. *Absorpsjon:* T_{max} = 2-6 dager. Biotiligjengelighet 51%. *Fordeling:* V_d = 115 ± 19 ml/kg. *Halveringstid:* Terminal $t_{1/2}$ = 12 ± 3 dager. Steady state nås etter ≤12 uker. Clearance = 6,9 ± 2 ml/dag/kg. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Skal ikke ristes. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. **Pakninger og priser:** ***50 mg:*** 1 stk. 0,5 ml (ferdigfylt penn) kr 10953,50, Startpakn.: 3 × 0,5 ml (ferdigfylt sprøyte) kr 32775,50,1 stk. 0,5 ml (ferdigfylt sprøyte) kr 10953,50 ***100 mg:*** 1 stk. 1 ml (ferdigfylt penn) kr 10953,50, Startpakn.: 3 × 1 ml (ferdigfylt sprøyte) kr 32775,50, 1 stk. 1ml (ferdigfylt sprøyte) kr 10953,50.
Simponi forskrives på H-resept.
Sist endret: 07.01.2016. **Basert på SPC godkjent av SLV:** 19.11.2015.

MSD **MSD (Norge) AS,** Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10.

SIMPONI (golimumab)

Behandling av ulcerøs kolitt

SIMPONI: Effekt som varer

Kontinuerlig klinisk respons gjennom 54 uker[1a]

- **Rask respons:** Simponi har vist signifikant klinisk respons, klinisk remisjon, slimhinnetilheling og bedring i livskvalitet (IBDQ) etter bare 2 induksjonsdoser[1]
- **Kontinuerlig respons:** Simponi har vist kontinuerlig klinisk respons gjennom 54 uker[1]
- **Utviklet med tanke på pasienten:** Vedlikeholdsbehandling med **dosering hver 4. uke.**

Simponi dosering:

	For pasienter <80 Kg	For pasienter ≥80 Kg
uke 0	200 mg	200 mg
uke 2	100 mg	100 mg
hver 4. uke	50 mg	100 mg

* SIMPONI er godkjent for behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling med kortikosteroider, 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjon mot slike behandlinger. Fra før er SIMPONI godkjent ved revmatoid artritt (RA), ankyloserende spondylitt (AS) og psoriasis artritt (PsA). Se preparatomtalen for fullstendig indikasjonstekst.

Ved utstedelse av H-resept er den nasjonale særkode WL000 – koden for Simponi er 4AB06
Helsedirektoratet – Innsatsstyrt finansiering 2013

Før forskrivning av Simponi®, se preparatomtalen

[a] Sykdomsaktivitet hos UC-pasientene ble vurdert hver 4. uke ved bruk av partiell Mayo score (tap av effekt ble bekreftet med endoskopi).[1]

TNF= tumor necrosis factor
IBDQ= Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

Referanse: 1. SIMPONI SPC avsnitt 5.1 22.06.2015

Simponi® golimumab

MSD

MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10, www.msd.no
Copyright © 2016 MSD (Norge) AS. All rights reserved. GAST-1153215-0013 03/16

Fra pest og kolera til AIDS og Ebola – *Infeksjonsmedisin fortsatt viktig*

Infeksjonssykdommer er den sykdomsgruppe som har spilt størst rolle opp igjennom historien med store dødelige epidemier og innvirkning på kriger og politikk. De siste 100-150 år har dramatiske fremskritt når det gjelder økt motstandskraft på grunn av bedret ernæring, bedret diagnostikk, smitteverntiltak, utvikling av vaksiner og behandling av infeksjonssykdommer, gitt en sterk reduksjon i sykelighet og dødelighet fra infeksjoner, og en betydelig økning av levealderen.

Johan N. Bruun, Professor emeritus, Universitetet i Oslo

Johan N. Bruun

Figur 1. Paviljong på Infeksjonsavdelingen ved Ullevål sykehus – Avdeling 1 åpnet i 1887. Miasmetårn ses til venstre i bildet.

Tabell 1. Bakgrunn for økt forståelse av infeksjonssykdommene og grunnlag for utvikling på 1900-tallet

ÅRSTALL	OPPDAGELSE	OPPDAGER
1675	Bakterier	Antoine van Leeuvenhoek
1796	Koppevaksine	Edward Jenner
1847	Håndhygiene	Ignaz Semmelweiss
1863	Pasteurisering - drap av bakterier ved oppvarming	Louis Pasteur
1863 - 83	Bakterier som årsak til sykdom (miltbrann, tuberkulose, kolera)	Louis Pasteur og
1867	Desinfeksjon - karbolsyre	Joseph Lister
1876 - 81	Bakterievaksiner - miltbrannvaksine	Louis Pasteur og Robert Koch
1881	Rabies fremkalt av filtrabelt agens (virus) - rabiesvaksine fra svekket virus	Louis Pasteur
1890	Antitoksin/serum i behandling av difteri og tetanus	Emil Behring og Shibasaburo Kitasato

Tidligere tiders oppfatning

Allerede i oldtiden ble poliomyelitt, tuberkulose og kopper oppfattet som sykdommer som kunne overføres ved kontakt eller via luften, og det var klart at man kunne bli immun etter gjennomgått sykdom. I middelalderen varierte oppfatningen om årsaker fra at epidemier var et uttrykk for «Gudenes vrede» eller «Onde makter» til at det skyldtes overføring av «Contagion» og «Miasmer» – dunster fra råtnende lik (1, 2). Selv om bakteriene ble oppdaget i 1675 av Antoine van Leeuvenhoek, ble det videre grunnlag for moderne infeksjonsmedisin først lagt på 1800-tallet (3). I tabell 1 er de viktigste milepeler som danner grunnlaget for forståelsen av infeksjonssykdommene og fremskritt i diagnostikk og behandling på 1900-tallet listet opp:

Effekten av koppevaksine - poding med kukopper - ble beskrevet av Jenner lenge før koppeviruset ble oppdaget. Semmelweiss demonstrerte nytten av håndvask mot smitte av barselfeber på fødeavdelinger, og Pasteur viste at oppvarming drepte bakterier og at svekkete bakterier kunne brukes som vaksine. Sammen med Robert Koch la han grunnlaget for moderne mikrobiologi med identifisering av ulike mikroorganismer som årsak til sykdom og for effektive tiltak for å hindre smitte (3).

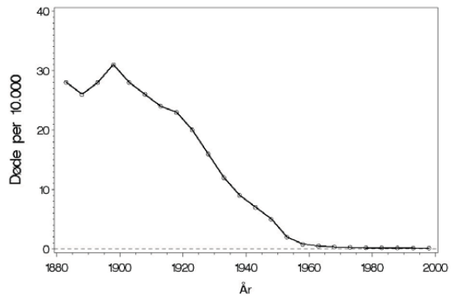
Pest og kolera

Pest er en av de sykdommer som har hatt størst betydning i historien. Svartedauden kom til Norge i 1349 og spredte seg over hele landet, og det antas at 2/3 av befolkningen døde som følge av gjentatte utbrudd fram til 1400-tallet (4). Pesten ble bekjempet med isolasjon og karantene for å blokkere smitteveiene inklusive utrydding av rottene som spredde smitten.

I våre dager har vi i tillegg fått vaksine og antibiotika med god effekt. Pest finnes fortsatt endemisk i en rekke områder i verden både i Asia, Afrika og Sør-Amerika, og kan fra disse spres og gi opphav til nye epidemier.

Fra 1817 var det gjen tatte epidemiske utbrudd av kolera i Europa. Ved det siste store utbruddet i Norge i 1853 døde nesten 2500. Ett nytt stort utbrudd i Europa fra 1863 gjorde at bygging av ny infeksjonsavdeling på Ullevål ble forsert. Dette utbruddet nådde ikke Norge, og ved åpning av avdelingen i 1887 (figur 1) ble den brukt til isolering av pasienter med skarlagensfeber og difteri, som da ga alvorlige epidemier (5).

I 1849 påviste John Snow at kolerasmitten kunne spres gjennom forurenset drikkevann, men denne teorien ble ikke anerkjent i det medisinske miljø før kolerabakterien ble påvist av Robert Koch i 1883 (2).

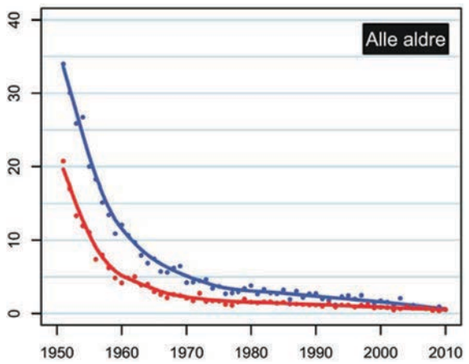


Figur 2. Dødelighet av tuberkulose i Norge 1880-2000. Liestøl K & al Historisk helsestatistikk - Tuberkulose 1880-1960. SSB. Gjengitt med tillatelse.

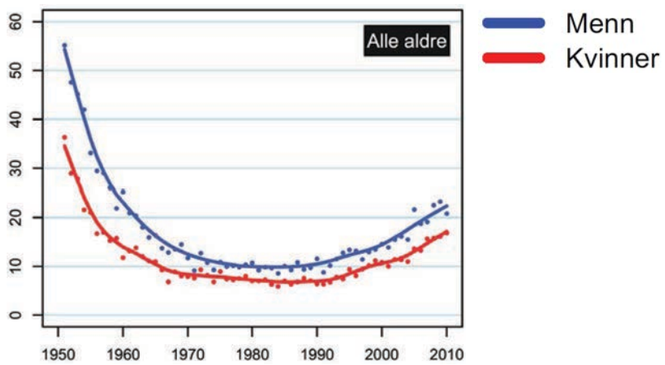
Sykelighet og dødsfall.

Infeksjonssykdommer var på 1800-tallet den dominerende dødsårsak i verden (6).

Dødeligheten av infeksjoner ble redusert på siste halvdel av 1800-tallet, men ved århundreskiftet var fortsatt infeksjoner årsak til halvparten av alle dødsfall i Norge, i hovedsak på grunn av tuberkulose, pneumoni og andre epidemiske infeksjonssykdommer. På 1900-tallet fikk vi en ytterligere kraftig nedgang i antall dødsfall



Figur 3a. Dødsfall av tuberkulose 1951-2010. Fra Folkehelseinstituttet. Rapport 2012:4 (7). Gjengitt med tillatelse.

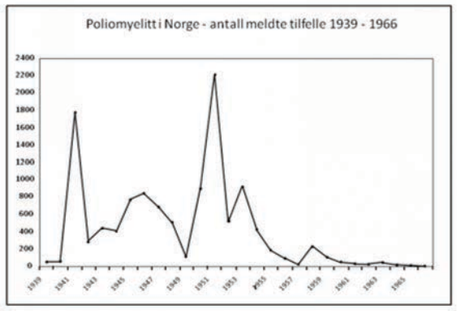


Figur 3b. Dødsfall av infeksjonssykdommer 1951-2010. Fra Folkehelseinstituttet. Rapport 2012:4 (7). Gjengitt med tillatelse.

som skyldes infeksjoner. Nå er infeksjoner årsak til under 10 % av alle dødsfall i Norge. Selv om dødelighet av tuberkulose ble kraftig redusert (figur 2), var tuberkulose i 1950 fortsatt årsak til halvparten av alle dødsfall på grunn av infeksjon.

Dødelighet av tuberkulose har fortsatt gått ned, og utviklingen etter 1950 er vist i figur 3a (7).

Det totale antall dødsfall av infeksjoner har imidlertid økt igjen etter 1990 fordi mange overlever andre sykdommer som gir svekket infeksjonsforsvar på grunn av blant annet moderne behandling med cytostatika og immunosuppressive midler. Disse pasientene dør da til slutt av en infeksjon (figur 3b)(7).



Figur 4. Antall meldte tilfeller av poliomyelitt 1939 – 1966. Data fra SSB (9). Gjengitt med tillatelse.

I utviklingsland er infeksjoner fortsatt den dominerende dødsårsak med pneumoni og luftveisinfeksjoner, HIV/AIDS og diaresykdommer som de 3 hyppigste dødsårsaker, og malaria og tuberkulose er også med i 10 på topp listen (8).

Årsaker til reduksjon i infeksjonssykdommer

Tabell 2 viser de viktigste grunner til bedret prognose og redusert forekomst av infeksjonssykdommer.

For noen sykdommer som for eksempel tuberkulose og meslinger var bedret ernæringstilstand med økt motstandskraft mot infeksjoner hovedårsaken til en reduksjon i dødeligheten før 2. verdenskrig. Kunnskap om smitteveier og desinfeksjon ga ytterlige nedgang i mange infeksjoner, og med utviklingen av vaksiner klarte man å få kontroll med mange sykdommer. Kopper er eliminert, og poliomyelitt og meslinger gir i Vesten få eller ingen alvorlige infeksjoner. Under siste polioepidemi i Norge på 1950-tallet ble det meldt over 2000 tilfeller i 1951, og 670 av disse var paralytisk poliomyelitt (9). Etter at skolevaksinasjon og vaksinasjon av spebarn ble innført fra 1956 er poliomyelitt eliminert i Norge (figur 4), og WHO håpet det kunne bli neste sykdom etter kopper som ble utryddet globalt, noe som imidlertid er vanskelig på grunn av motstand og konspirasjonsteorier i enkelte utviklingsland.
Av viktige fremskritt p.g.a. vaksinasjon de siste 10-årene er HIB-vaksinen, som har gitt en kraftig reduksjon av alvorlig/invasiv sykdom med Hemofilus influenzae hos barn (10). Alvorlig pneumokokkinfeksjon er også betydelig reduserte etter innføring av pneumokokkvaksine i 2006 som del av barnevaksinasjonsprogrammet.

For infeksjonssykdommer vi ikke har fått effektive vaksiner mot, er utviklingen av antimikrobielle midler fra 1940-50 viktigste årsak til en ytterligere reduksjon i dødeligheten (figur 3a og b). Starten på effektiv behandling av infeksjoner med antibiotika kom med oppdagelsen av protosil i 1932, men det var først etter 2. verdenskrig vi fikk et stort antall midler først og fremst mot bakterier, men etter hvert også effektive systemiske midler mot sopp, virus og parasittinfeksjoner (tabell 3).

Fortsatt er infeksjonssykdommer viktig.

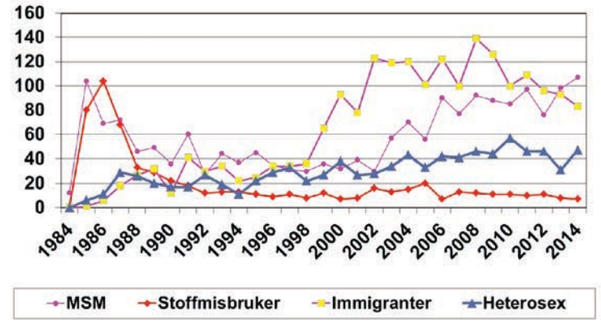
I utviklingsland er infeksjoner fortsatt viktigste dødsårsak. Både i u-land og i-land er viktige trusler resistensutvikling hos mikrobene og stadig nye infektiøse agens.

Tabell 2. Årsaker til nedgang i infeksjonssykdommer

TILGRUNNE-LIGGENDE ÅRSAK	EFFEKT	INFEKSJONER HVOR DET HAR GITT REDUSERT DØDELIGHET OG FORKOMST
Bedret ernæring	Økt motstandskraft generelt bedret immunforsvar	Tuberkulose og Meslinger
Bedret hygiene	Bedret hygiene – isolasjon – blokkering av smittevei	Kolera, Tyfoidfeber, Kopper, Barselfeber og andre alvorlige streptokokkinfeksjoner og sårinfeksjoner, Meningokokkinfeksjoner, Kjønnssykdommer
Vaksinasjon -immunterapi	Vaksinasjon	Kopper, Meslinger, Andre barnesykdommer (kikhoste), Poliomyelitt, Hepatitt A, Infeksjoner med pneumokokker og Hemofilus influensae hos barn
	Serumbehandling – behandling med immunglobuliner	Difteri, Stivkrampe. Pneumokokkkinfeksjoner
Antimikrobielle midler	Antibakterielle midler Antivirale midler	Lungebetennelse, Sepsis(blodforgiftning), HIV, herpesvirusinfeksjoner

Resistensutvikling har gjort at man ikke lenger har effektive midler mot enkelte stammer av tuberkelbasillen. Dette skyldes først og fremst uvettig bruk og en mangelfull oppfølging og tilgang på enkelte midler (11). For andre mikrober skyldes resistensutviklingen først og fremst et høyt forbruk. For eksempel er resistens hos pneumokokker vist å være direkte korrelert med et lands forbruk av penicillin (12). For enkelte stafylokokkstammer og multiresistente gram-negative stavbakterier har man noen steder ikke lenger effektive midler; eventuelt bare midler med betydelig toksisitet. For tuberkulose og HIV hvor mutasjonsfrekvensen er høy, er det også essensielt at man gir kombinasjonbehandling med flere effektive midler samtidig. Selv om forbruket av antibiotika i Norge er lavere enn i de fleste andre land, bruker også vi antibiotika langt oftere enn nødvendig og på uklare indikasjoner. I tillegg til at det utvikles resistens på grunn av bruken i Norge, importeres ofte multiresistente stammer fra land hvor antibiotika er tilgjengelig uten resept eller foreskrives på uklare og unødvendige indikasjoner.

Andre alvorlige trusler er infeksjoner med nyoppståtte agens og mikrober med andre endrete egenskaper. Nye infeksjonsagens oppdages med få års mellomrom (tabell 4).



Figur 5. Meldte tilfeller av HIV-infeksjon etter risikogruppe 1984 – 2014. MSM: menn som har sex med menn. Immigranter: Personer som er smittet før ankomst til Norge. Data fra MSIS, Folkehelseinstituttet. Gjengitt med tillatelse.

Influensavirus er et av de viktigste agens som endrer egenskapene på en måte som kan gjøre eksisterende vaksine ineffektiv. Spanskesyken ga et stort antall dødsfall over hele verden og antas i Norge å ha gitt opptil 15000 dødsfall (13). Hvis vi ikke klarer å utvikle ny vaksine mot nye stammer med sterkt endrete egenskaper, og hvor de eksisterende vaksiner har liten effekt, kan en ny pandemi også nå gi mange dødsfall.

HIV-infeksjon er vel den infeksjon som har fått størst oppmerksomhet de siste 30 årene, og den gir fortsatt et stort antall dødsfall i utviklingsland.

Store forskningsresurser ble satt inn mot infeksjonen bl.a. fordi den spredte seg i høyere sosiale lag og engasjerte pressgrupper i USA, Frankrike og Storbritannia med stor inflytelse, slik at vi på få år fikk relativt raske resultater når det gjaldt diagnostikk og kunnskap om sykdomsutvikling, og ved endring og forkortning av godkjenningsprosedyrene ble de første midlene tatt i bruk i behandlingen i 1987, 6 år etter at sykdommen ble beskrevet. Effektiv behandling med kombinasjoner fra 1996 har hos de som får behandling nå redusert sykdommen til en kronisk sykdom med tilnærmet normal levetid (14), og sammen med profylaktiske tiltak mot smittespredning har det gjort at en har fått kontroll med epidemien i mange land. Antall nye HIV-tilfeller er fra 2008 sunket fra 3,1 millioner til 2 millioner i 2015 på tross av at antallet som lever med HIV har økt fra 31 millioner til 37 millioner i samme periode (15). Dette skyldes i hovedsak at et økende antall, særlig i Afrika syd for Sahara er satt på trippelbehandling, noe som både øker levetiden og reduserer spredningen. I Norge har imidlertid antall nye HIV-smittete hvert år holdt seg forholdsvis uendret i hovedsak p.g.a. fortsatt smittespredning blant menn som har sex med menn og

Tabell 3. Antimikrobielle midler - Milepeler

ÅR	MIDDEL	EFFEKT
1737	Kinin	Malaria
1932	Prontosil-sulfaprep	Bakterielle infeksjoner
1941	Penicillin	Bakterielle infeksjoner
1943	Streptomycin	Bakterielle infeksjoner
1943-44	Streptomycin + PAS	Tuberkulose
1952	Trippelbehandling ved tuberkulose	Langtidseffekt mot tbc uten resistensutvikling
1977	Acyclovir	Herpes virus
1987	Zidovudin	HIV
1996	Trippelbehandling mot HIV	Langtidseffekt mot HIV uten resistensutvikling

innvandrere som oftest har blitt smittet før ankomst til Norge (Figur 5). Globalt har Ebola og Zikavirus de siste årene gitt store problemer. Ebolavirus ble oppdaget allerede i 1976 som årsak til begrensete epidemier i Afrika med stor dødelighet. Den høye dødeligheten var antakelig medvirkende til at sykdommen tidligere ikke spredte seg utenfor begrensete områder. Fra 2013 fikk vi imidlertid større epidemier i flere vest-afrikanske land med eksport av enkelttilfeller til både Europa og USA. WHO var mangelfult forberedt, og epidemien fikk et stort omfang i Vest-Afrika før effektive tiltak mot smittepredning fra 2015 har begrenset epidemien. Moderne forskning har også ført til rask utvikling av en sannsynlig effektiv vaksine (16). Epidemien avslørte den ofte mangelfulle innsats som blir gjort før en sykdom truer vestlige land. Med tidligere innsats ville sikkert epidemien fått et mye mindre omfang. Zikavirus-infeksjon er også en sykdom som ikke fanget interesse da den holdt seg i U-land. I 2013 fikk vi ett større utbrudd i Fransk Polynesia, og fra 2015 i Brasil, hvor man ble oppmerksom på alvorlige nevrologiske komplikasjoner inklusive fosterskade med mikrokefali. Det er fortsatt uklart om dette skyldes nye stammer med endrete egenskaper, eller om vår interesse for nøye studier av sykdommen har vært begrenset da heller ikke denne sykdom ble oppfattet som en trussel for vår del av verden.

Konklusjon.
Fokus på smitteforebyggende tiltak og en tidlig god forskningsinnsats ved nye agens, utvikling av raske og effektive metoder for diagnostikk, utvikling av antimikrobielle midler og vaksiner, samt rett bruk av antimikrobielle midler på en måte som motvirker resistensutvikling, vil være viktig for at vi fortsatt skal få kontroll med alvorlige infeksjoner og epidemier. Dette krever et større engasjement fra WHO og nasjonale helsemyndigheter, men også fra private organisasjoner og legemiddelindustrien, både for forskning på mulig nye agens som ofte oppstår i utviklingsland, og for utvikling av nye antimikrobielle midler. Vi kan neppe stole på at den famasøytiske industri alene vil satse på områder hvor utsiktene til profitt er dårlige. Vaksiner og immunterapi vil også kunne få økende betydning ved infeksjoner hvor agens er blitt resistent.

Tabell 4. Alvorlige infeksjoner pga nyoppdagete mikroorganismer eller mikroorganismer med endrete egenskaper

ÅR	MIKROBE	SYKDOM
1947	Zikavirus	1952: Human infeksjon 2013-16: Storeutbrudd
1976	Ebolavirus	Hemorrhagisk feber Store utbrudd 1995 og 2014-15
1982	Toksinproduserende S. aureus	Toksisk sjokk syndrom («Tampongsyke»)
	E. coli - O157:H7	Hemorrhagisk colitt-HUS (hemolytisk uremisk syndrom)
	Borrelia burgdorferi	Lyme borreliose
1983	HIV	HIV-infeksjon – AIDS
1986	BSE ny variant	Ny variant Creutzfelt-Jakobs sykdom
1989	Hepatitt C virus	Hepatitt C
1997	Influensa A - H5N1	Fugleinfluensa
2003	SARS assosiert coronavirus	SARS-severe acute respiratory syndrome
2009	Influensa A - H1N1	Pandemisk svineinflensa
2012	Nytt coronavirus - MERS	Alvorlig akutt respirasjonssvikt-(Middle East Respiratory Syndrome)

Referanser

1. Holst, Peter M: Våre akutte folkesykdommer epidemiologi og klinikk. H. Aschehoug & Co, Oslo 1954.
2. Larsen Ø: Epidemihåndtering når årsakene er uklare – noen historiske eksempler. Michael 2009; 6:293-303.
3. Friedman M, Friedland GW: Medicine's greatest discoveries. Yale University Press. New Haven & London 1998.
4. Brogger J: Epidemier. En natur og kulturhistorie. N.W.Damm & sønn. 2002.
5. Kristiansen K, Larsen Ø: Ullevål sykehus i 100 år. Oslo Kommune, Ullevål sykehus 1987.
6. Pedersen, AG: Dødelighetsmønstret I endring: Fra infeksjoner til livsstil. Statistisk sentralbyrå. Dødsårsaker 1850-2004. Historisk helsestatistikk.

http://www.ssb.no/emner/03/00/sa94/del-ii-1.pdf

7. Folkehelseinstituttet: Dødelighet og dødsårsaker i Norge gjennom 60 år 1951-2010. Rapport 2012:4.
8. WHO: The top 10 causes of death. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ updated May 2014
9. Folkehelseinstituttet: Vaksinasjonsboka http://www.fhi.no/artikler/?id=68702.
10. Folkehelseinstituttet: Vaksinasjonsboka http://www.fhi.no/artikler/?id=68691.
11. Manjelievskaiaa J, Erckb D, Pirachab S, Schragerc L: Drug-resistant TB: deadly, costly and in need of a vaccine. Trans R Soc Trop Med Hyg 2016; 110: 186–191 doi:10.1093/trstmh/trw006
12. Goossens H, Ferech M, Stichele R van der, Elseviers M: Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005; 365: 579-87.
13. Borza T: Spanskesyken i Norge 1918-19. Tidskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3551.
14. Bruun JN, Skeie L, Mæland A, Dudman SG, Sannes M, Ormaasen V: Hiv/aids. Fra dødelig syndrom til kronisk sykdom. Tidskr Nor Laegeforen. 2006; 126: 3121-4.
15. WHO 2016:http://www.who.int/hiv/data/en/
16. Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M et al: Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. Lancet. 2015 Aug 29; 386(9996):857-66. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61117-5. Epub 2015 Aug 3.

Arbeidsmiljø og pasientsikkerhetskultur

Sikkerhetsklima og teamarbeidsklima er viktige indikatorer på pasientsikkerhet. Landsomfattende undersøkelser har vist stor variasjon innen og mellom helseforetakene. Registrering av arbeidsmiljø og pasientsikkerhetskultur må undersøkes på en måte som styrker gyldighet og bruk av resultatene.

Ellen Tveter Deilkås, Overlege og seniorforsker, Akershus universitetssykehus HF

Ellen Tveter Deilkås

Helsepersonells opplevelse av trygghet til å snakke om uønskede hendelser i pasientbehandlingen kan måles [1]. Målingene bygger på validerte spørreskjema som kartlegger sikkerhetsklima og teamarbeidsklima (Tabell 1). Sikkerhetsklima og teamarbeidsklima er målbare utrykk for pasientsikkerhetskultur, som er hvordan ledere og ansatte samarbeider om å redusere risiko for uønskede hendelser. Resultatene måles per organisatoriske enhet (sengepost, poliklinikk, osv.) og er assosiert med risiko for uønskede hendelser [2-5]. Større risiko antas å foreligge i enheter der færre enn 60 % av medarbeiderne rapporterer godt sikkerhetsklima eller teamarbeidsklima. Antagelsene baseres på internasjonale erfaringer [6]. Når 60 % eller mer av medarbeiderne rapporterer høyt (faktorskår = 75 eller høyere) om sikkerhetsklima eller teamarbeidsklima, regnes det for å være modent.

Nasjonale målinger

Sikkerhetsklima og teamarbeidsklima ble målt på sengeposter og poliklinikker i alle norske helseforetak i 2012 og 2014 [7]. Prosentandel medarbeidere som opplevde godt sikkerhetsklima, og prosentandel som opplevde godt teamarbeidsklima var parameterne. Det var stor variasjon blant enhetene internt i helseforetakene. Andel enheter med modent sikkerhetsklima og teamarbeidsklima varierte også mye mellom helseforetakene, og mellom regionene (Figur 1).

Sikkerhetsklima	Teamarbeidsklima
1. Jeg ville føle meg trygg hvis jeg var pasient her	8. Mine innspill blir godt mottatt her
2. Her blir medisinske feil håndtert riktig	9. Her er det vanskelig å si fra om jeg oppdager et problem i pasientbehandlingen
3. Jeg vet hvilke kanaler jeg skal bruke for å stille spørsmål om pasientsikkerhet her	10. Her blir uenighet håndtert riktig (dvs. ikke ut fra hvem som har rett, men ut fra hva som er best for pasienten)
4. Jeg får passende tilbakemelding om arbeidet mitt (korrekt, tilstrekkelig og fra rett person)	11. Jeg får den støtte jeg trenger fra andre sykehusansatte for å ta meg av pasientene
5. Det er vanskelig å diskutere feil	12. Her er det lett for ansatte å spærre når det er noe de ikke forstår
6. Kolleger oppmuntrer meg til å si fra om enhver sikkerhetsbekymring som jeg måtte ha	13. Legene og de andre ansatte her samarbeider som et velkoordinert team
7. Kulturen her gjør det lett å lære av andres feil	

Tabell 1. Spørsmål i faktorene Sikkerhetsklima og Teamarbeidsklima

Sikkerhetskultur

Helseministeren ga 16. Mars 2016 følgende oppdrag i et brev til helseforetakene:

- Utvikle strategier for å få frem kunnskap om vilkårene for en kultur preget av åpenhet og læring, og følge opp med tiltak for å endre kulturen der det avdekkes behov for dette
- Anvende kunnskapen fra pasientsikkerhetsprogrammet "I trygge hender", hvor man har kartlagt pasientsikkerhetskulturen gjennom måling av sikkerhetsklima og teamarbeidsklima på alle avdelinger/seksjoner i helseforetakene
- Presentere status fra arbeidet i felles oppfølgingsmøter i juni og i oktober i år

Hva som er trygg pasientbehandling kan oppfattes ulikt mellom faggrupper [8]. Innad i et operasjonsteam vil operasjonssykepleier kunne oppleve det utrygt å avvike fra en prosedyre, mens kirurgen kan mene at avvik fra prosedyren er nødvendig, for ikke å sette pasientens liv i fare. For å skape felles forståelse og prioritering av rutiner, trengs informasjon om omstendigheter som kan medføre avvik fra prosedyrene. Felles arenaer for å snakke om hvordan behandlingsprosedyrer praktiseres og prioriteres kan motvirke motsetninger som i verste fall kan medføre at faggrupper motarbeider hverandre.

Tiltak

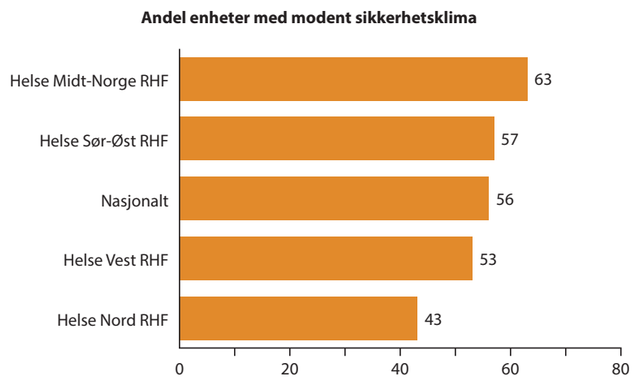
Forbedringstavler kan være utgangspunkt for systematisk og regelmessig dialog om hvordan praksis og resultater kan forbedres på for eksempel en sengepost. Tavlemøtene gir overblikk over status for forbedringsarbeid og kan tilrettelegge for at helsepersonell prioriterer, tester og vurderer forbedringsideer fra medarbeidere, pasienter eller pårørende. Pasientsikkerhetsvisitter kan gi toppledelsen førstehåndsinformasjon om helsepersonell sine sikkerhetsbekymringer. Ved pasientsikkerhetsvisitter drøfter direktøren hvilke omstendigheter og forhold som lokale ledere og medarbeidere opplever bidrar til risiko i pasientbehandlingen. Representative historier om pasientskader, nestenhendelser er relevant informasjon. Pasientsikkerhetsvisittene kan gjerne ta utgangspunkt i enhetenes forbedringstavler, der de finnes. Målinger av sikkerhetsklima og teamarbeidsklima kan gi pekepinn på hvilke sengeposter, poliklinikker som direktørene bør prioritere å gå til.

Gyldige registreringer

Gyldige målinger av sikkerhetsklima og teamarbeidsklima kartlegger opplevelsene til medarbeidere innenfor samme arbeidsmiljø. Arbeidsmiljøet må være en "naturlig sosial enhet" for at målingen skal være gyldig [9]. En "naturlig sosial enhet" er et sted i organisasjonen der medarbeiderne løser oppgaver i felleskap med andre. For leger i spesialisering vil et slikt sted for eksempel være sengeposten, akuttmottaket, poliklinikken eller operasjonsavdelingen. For en overlege, kan det være poliklinikken, operasjonsavdelingen, eller akuttmottaket, om man er fast stasjonert der. Dessverre har dette gyldighetsprinsippet ikke vært fulgt ved landsomfattende og regionale undersøkelser av sikkerhetsklima, teamarbeidsklima og arbeidsmiljø utført de siste årene. I stedet for å beskrive arbeidsmiljøet på poliklinikken, sengeposten eller akuttmottaket, har leger blitt bedt om å beskrive arbeidsmiljøet på kostnadsstedet hvor de er ansatt, nemlig "legegruppen". Kostnadsstedet kan ikke regnes som en "naturlig sosial enhet", fordi det ikke er et sted hvor arbeidsoppgaver utføres i fellesskap med andre. En konsekvens er at leger og flere andre yrkesgrupper som for eksempel sekretærer, renholdsarbeidere og fysioterapeuter, har blitt ekskludert fra både å beskrive og forbedre eget arbeidsmiljø. En annen konsekvens er mindre pålitelige og gyldige resultater fra undersøkelsene.

Fremtidige undersøkelser
Forhåpentligvis er tiden nå inne for å endre på det og la alt helsepersonell kartlegge og forbedre sitt arbeidsmiljø uten at noen ekskluderes.
I disse dager planlegges en ny nasjonal undersøkelse som samordner kartlegging av arbeidsmiljø og pasientsikkerhetskultur. Samordningen har til hensikt å samle kreftene som skal bidra til tryggere miljø for både pasienter og medarbeidere. Arbeidsmiljø har direkte betydning for god og trygg pasientbehandling. Det vil derfor være et tankekors om fremtidige undersøkelser av arbeidsmiljø fortsatt blir planlagt slik at resultatenes gyldighet og bruk svekkes.

> Arbeidsmiljø har direkte betydning for god og trygg pasientbehandling.



Figur 1. Prosentandel behandlingsenheter med modent sikkerhetsklima i hver region og nasjonalt. Figuren er gjengitt fra rapporten Pasientsikkerhetskultur i norske helseforetak og sykehus. Undersøkelser gjennomført i 2012 og 2014 [7].

Referanser

1. Deilkås E. Patient safety culture - opportunities for healthcare management Undertittel: The Safety Attitudes Questionnaire - Short Form 2006, Norwegian version - 1) Psychometric properties, 2) Variation by organizational level and 3) by position. University of Oslo, 2010.
2. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, et al. Changes in safety attitude and relationship to decreased postoperative morbidity and mortality following implementation of a checklist-based surgical safety intervention. BMJ Qual Saf 2011;20:102-7. doi:10.1136/bmjqs.2009.040022
3. Hofmann D, Mark B. An investigation of the relationship between safety climate and medication errors as well as other nurse and patient outcomes. Pers Psychol 2006;59:847-69.
4. Huang DT, Clermont G, Kong L, et al. Intensive care unit safety culture and outcomes: a US multicenter study. Int J Qual Health Care 2010;22:151-61. doi:10.1093/intqhc/mzq017
5. Bredesen IM, Bjøro K, Gunningberg L, et al. Patient and organisational variables associated with pressure ulcer prevalence in hospital settings: a multilevel analysis. BMJ open 2015;5. doi:10.1136/bmjopen-2015-007584
6. Frankel A, Leonard M. A sociotechnical framework for driving a culture of safety, clinical excellence, continual learning and improvement. National Forum for Quality and sSafety in Healthcare. Orlando: Institute for Helathcare Improvement, 2013.
7. Sosial- og Helsedirektoratet. Pasientsikkerhetskultur i norske helseforetak og sykehus. Undersøkelser gjennomført i 2012 og 2014. IS-2406 ed. Oslo: Sosial- og Helsedirektoratet, 2016.
8. McDonald R, Waring J, Harrison S, et al. Rules and guidelines in clinical practice: a qualitative study in operating theatres of doctors' and nurses' views. Qual Saf Health Care 2005;14:290-4. doi:10.1136/qshc.2005.013912
9. Zohar D. Safety Climate: Conceptual and Measurement Issues. In: James Campbell Quick, Lois Tetrick, eds. Handbook of Occupational Health Psychology. Washington,D.C.: American Psychological Association, 2003:123-42.

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

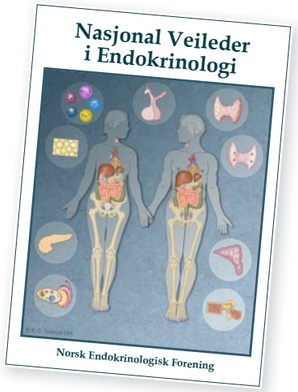
EUS og EBUS

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

Nasjonal veileder i endokrinologi

I november 2015 kunne vi endelig publisere en norsk veileder i endokrinologi. Mange timer fritid er lagt ned i arbeidet som vil lette hverdagen til mange leger og komme pasientene til gode.

Anders P. Jørgensen



Forside med figur er gjengitt med tillatelse fra Kari C. Toverud, MS CMI (sertifisert medisinsk illustratør).

Årsmøtet i Norsk Endokrinologisk Forening (NEF) besluttet mars 2013 å lage en veileder i endokrinologi. Ideen til dette tok overlege Rolf Withfield ved Bærum sykehus med seg hjem fra et besøk ved det årlige arbeidsmøtet for den danske «Behandlingsvejleder i endokrinologi». Vi lot oss videre inspirere av Norsk barnelegeforenings «Veileder i generell pediatri», og vi bestemte oss for å arbeide etter deres modell. Vi søkte Den norske legeforeningens fond for kvalitetsforbedring og pasientsikkerhet og fikk økonomisk støtte til dette. Alle medlemmer i NEF ble invitert til å delta på de to første samlingene på Soria Moria i januar og mai 2014. Her ble grunnlaget for et bredt samarbeid lagt. Siden har det vært jobbet godt i mindre arbeidsgrupper hvor mer enn femti leger har deltatt. Veilederen er et produkt av en stor frivillig og ulønnet arbeidsinnsats. Stor takk til alle som har bidratt! Redaksjonskomiteen har bestått av Kari Lima fra AHUS (osteoporose og paratyroidea, elektrolytter og ernæring), Bjørn Gunnar Nedrebø fra Helse Fonna (tyroidea), Eystein S. Husebye fra Helse Bergen (binyre og endokrinologi og neoplasi), Mikkel Høiberg fra Sykehuset Sørlandet, Tore Julsrud Berg fra OUS (diabetes-behandling i sykehus), stipendiat Kiarash Tazmini fra Diakonhjemmet og OUS, og Anders Palmstrøm Jørgensen fra OUS (hypofyse og gonader).

Vårt mål har vært å lage et sett anbefalinger for utredning og behandling av de vanligste endokrinologiske sykdommene. Vi ønsket også å standardisere oppsettet for de mest brukte endokrinologiske testene. Vi fant fort ut at vi selv ikke kunne benytte GRADE-metodikk eller annen systematisk evaluering av våre anbefalinger. Da ville vi aldri kommet i mål. Dokumentene i «Nasjonal veileder i endokrinologi» baserer seg derfor i stor utstrekning på internasjonale behandlingsanbefalinger og vitenskapelige publikasjoner i velrennomerte endokrinologiske tidsskrifter. Samtidig er klinisk erfaring og norsk praksis innarbeidet. Behandling av diabetes mellitus utenfor sykehus er dekket av Helsedirektoratets retningslinjer og er ikke omtalt.

Målgruppen for veilederen er norske endokrinologer, leger under utdanning i endokrinologi og andre leger som behandler pasienter med endokrine sykdommer. Rådene som gis er veiledende og ikke bindende. Veilederen fratar ikke den enkelte lege et selvstendig ansvar i forhold til legeloven eller vedtatte forskrifter.

Første utgave av veilederen kom i PDF-format og kan lastes ned fra NEF sin hjemmeside. Dokumentene er samlet i åtte hovedkapitler; hypofyse, tyreoidea, osteoporose og paratyreoidea, binyre, diabetes behandling i sykehus, elektrolytter og ernæring, gonader, og endokrinologi og neoplasi. Endokrinologiske testprosedyrer følger i et eget kapitel. Vi har lagt inn lenker for raskere navigasjon i dokumentet. Referansene til hvert enkelt kapittel er samlet til slutt i veilederen. Helsebiblioteket lager nå en nettversjon av dokumentet. For å møte den moderne leges behov for rask tilgang til informasjon ønsker vi også å lage en versjon for mobiltelefon og nettbrett. En slik løsning vil også gjøre kontinuerlig oppdatering enklere.

Redaktør Are Brean i Tidskrift for Den norske legeforening beskriver i sin leder «Et kaos» et helse-Norge uten styring av retningslinjer og anbefalinger (1). Breans spørsmål er hvem som skal ta grepet om den medisinske kunnskapen. Helsemyndighetene har de siste årene tatt tilbake kontrollen over legenes spesialisering og etterutdanning. Det har vært klart signalisert hvem som bestemmer. Men hvem eier faget? Det kan da vel ikke være tvil om at det er de medisinske fagmiljøene. Vi har laget en samling anbefalinger om utredning og behandling av endokrinologiske tilstander på norsk. Veilederen har bred tilslutning i vårt fagmiljø. Jeg håper Legeforeningen ser betydningen av dette og stimulerer andre fagmiljøer til å lage tilsvarende veiledere. Håpet er at Legeforeningen i nær fremtid etablerer en felles plattform for publisering av faglige veiledere. Det vil gjøre det tydelig at Legeforeningen tar ansvar for det faglige. En felles publiseringsløsning vil også være til stor hjelp for den enkelte fagmedisinske foreningen.

Anders P. Jørgensen

Til høsten starter vi jobben med å oppdatere og supplere veilederen. Vi er svært takknemlige for tilbakemeldinger, og innspill kan sendes til redaktørene.

Anders P. Jørgensen:
andjoe@ous-hf.no
Kiarash Tazmini: *kiakol3@gmail.com*

Referanser
1. Brean. Tidsskr Nor Legeforen 2016; 136; 687

Referanser: 1. Tresiba® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 21.07.2015) **2.** Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2- year results of a randomized clinical trial. Diabet Med. 2013 Nov;30(11):1293–7. **3.** Rodbard HW, Cariou B, Zinman, B et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. Diabet Med. 2013 Nov;30(11):1298–1304. **4.** Hollander P, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec improves long-term glycaemic control similarly to insulin glargine but with fewer hypo-glycaemic episodes in patients with advanced type 2 diabetes on basal- bolus insulin therapy. Diabetes Obes Metab. 2015 Feb;17(2):202–6. **5.** Tresiba® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 21.07.2015) **6.** Tresiba® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 21.07.2015) **7.** https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959529 (06.05.2016)

▼Tresiba «Novo Nordisk»

C *Insulinanalog, langtidsvirkende.* ATC-nr.: A10A E06

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i sylinderampulle** *100 enheter/ml: 1 ml inneh.:* Insulin degludec (rDNA) 100 enheter (E) tilsv. 3,66 mg, glyserol, metakresol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn** *100 enheter/ml og 200 enheter/ml: 1 ml inneh.:* Insulin degludec (rDNA) 100 enheter (E), resp. 200 enheter (E) tilsv. 3,66 mg, resp. 7,32 mg, glyserol, metakresol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn fra 1 år. **Dosering:** Administreres 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag. Fleksibilitet i valg av administreringstidspunkt tillates når det ikke er mulig å administrere ved samme tidspunkt hver dag. Glemt dose anbefales tatt så snart den oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseregime med 1 daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. Doseres i overensstemmelse med pasientens individuelle behov. Optimalisering av glykemisk kontroll anbefales vha. dosejustering basert på fastende plasmaglukose. Dosejustering kan være nødvendig ved økt fysisk aktivitet, endret kosthold, eller annen samtidig sykdom. Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng blodglukosekontroll i overgangsperioden og de første påfølgende uker. Dose og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater, eller annen samtidig antidiabetisk behandling, må ev. justeres. Insulin degludec 1 enhet (E) tilsv. humaninsulin 1 internasjonal enhet (IE), insulin glargin 1 enhet (E) eller insulin detemir 1 enhet (E). ***Diabetes mellitus type 1: Voksne:*** Skal kombineres med hurtigvirkende insulin for å dekke insulinbehovet ved måltider. Tas 1 gang daglig sammen med måltidsinsulin, etterfølgende individuelle dosejusteringer er påkrevd. Overgang fra andre insulinpreparater: Overgang fra annet basalinsulin kan for de fleste pasienter gjøres enhet for enhet basert på tidligere basalinsulindose, etterfulgt av individuelle dosejusteringer. For pasienter som bytter fra basalinsulin 2 ganger daglig, eller som har HbA_{1c} <8,0% ved tidspunkt for bytte, må dosen med insulin degludec fastsettes individuelt. Dosereduksjon må vurderes etterfulgt av individuell dosejustering basert på glykemisk respons. ***Diabetes mellitus type 2: Voksne:*** Kan administreres alene eller i enhver kombinasjon med orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister og bolusinsulin. Anbefalt daglig startdose er 10 enheter, etterfulgt av individuell dosejustering. Ved tillegg av insulin degludec til GLP-1-reseptoragonister er anbefalt startdose 10 enheter daglig etterfulgt av individuelle dosejusteringer. Ved tillegg av GLP-1-reseptoragonister til insulin degludec anbefales det å redusere dosen av insulin degludec med 20%, for å minimere risikoen for hypoglykemi. Dosen justeres deretter individuelt. Overgang fra andre insulinpreparater: For pasienter som behandles med basalinsulin, basalbolus-behandling, eller behandling med blandingsinsulin eller selvblandet insulin, kan overgangen fra basalinsulin til insulin degludec gjøres enhet for enhet basert på tidligere basalinsulindose, etterfulgt av individuelle dosejusteringer. ***Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:*** Måling av glukose må intensiveres, og insulindosen justeres individuelt. ***Barn og ungdom <18 år:*** Kan brukes av ungdom og barn fra 1 år. Ved endring av basalinsulin til Tresiba er det nødvendig å overveie individuell dosereduksjon av basal- og bolusinsulin for å minimere risikoen for hypoglykemi. ***Eldre ≥65 år:*** Måling av glukose må intensiveres, og insulindosen justeres individuelt. ***Tilberedning/Håndtering:*** Oppløsning som ikke fremstår som klar og fargeløs skal ikke brukes. Skal ikke etterfylles, deles med andre eller blandes med andre legemidler. Skal ikke tilsettes infusjonsvæsker. ***FlexTouch ferdigfylt penn:*** Med ferdigfylt penn 100 enheter/ml kan det administreres en dose fra 1-80 enheter pr. injeksjon, i trinn på 1 enhet. Med ferdigfylt penn 200 enheter/ml kan det administreres en dose fra 2-160 enheter pr. injeksjon, i trinn på 2 enheter. Dosetelleren viser antallet enheter uansett styrke, og det skal ikke foretas noen doseomregning ved overgang til ny styrke. FlexTouch brukes sammen med NovoFine nåler med lengde opptil 8 mm. Se pakningsvedlegg. ***Penfill sylinderampuller:*** Brukes sammen med NovoFine nåler og insulininjeksjonssystemer fra Novo Nordisk. Se pakningsvedlegg. ***Administrering:*** Kun til s.c. injeksjon i låret, overarmen eller abdominalveggen. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi. Skal ikke administreres i.v., da dette kan gi alvorlig hypoglykemi. Skal ikke administreres i.m., da dette kan endre absorpsjonen. Skal ikke brukes i insulininfusjonspumper. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** ***Hypoglykemi:*** Utelatelse av et måltid, ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, eller for høy insulindose i forhold til insulinbehovet kan føre til hypoglykemi. Hos barn (spesielt ved basal-bolusregimer) er det viktig å tilpasse insulindoser med matinntak og fysisk aktivitet for å minimere risikoen for hypoglykemi. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen (f.eks. ved intensivert insulinbehandling), kan oppleve endring i vanlige varselsymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselsymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner og feber, øker vanligvis insulinbehovet. Samtidig sykdom i nyre, lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea, kan kreve doseendringer. Den forlengede effekten av insulin degludec kan forsinke restitusjon etter hypoglykemi. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og ved bilkjøring bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå dette. Det bør overveies om bilkjøring er tilrådelig for pasienter som har nedsatte eller manglende forvarsler på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. ***Hyperglykemi:*** Administrering av hurtigvirkende insulin anbefales ved alvorlig hyperglykemi. Utilstrekkelig dosering og/eller avbrytelse av behandlingen kan føre til hyperglykemi og potensielt til diabetisk ketoacidose. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner, kan føre til hyperglykemi og økt insulinbehov. Ved diabetes mellitus type 1 fører ubehandlet hyperglykemi etter hvert til diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. Skifte til insulin av annen type, annet merke eller fra annen tilvirker, må skje under medisinsk kontroll og kan kreve doseendring. ***Kombinasjon med pioglitazon:*** Tilfeller av hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis kombinasjonen vurderes, og pasienten skal observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. ***Hvordan unngå feilmedisinering:*** Insulinetiketten skal kontrolleres før hver injeksjon, for å unngå utilsiktet forveksling mellom de to styrkene av ferdigfylt penn, samt forveksling med andre insulinpreparater. Antall valgte enheter på pennens doseteller skal kontrolleres visuelt, og det kreves derfor at pasienter som skal injisere selv kan lese av dosetelleren. Blinde/svaksynte skal alltid få hjelp/assistanse fra annen person med godt syn, og som har fått opplæring i bruk av pennen. ***Øyesykdom:*** Intensivering av insulinbehandling med umiddelbar forbedret glykemisk kontroll kan være forbundet med forbigående forverring av diabetisk retinopati, mens langvarig forbedret glykemisk kontroll reduserer risikoen for progresjon av diabetisk retinopati. ***Insulinantistoffer:*** Administrering av insulin kan føre til dannelse av insulinantistoffer. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av slike insulinantistoffer kreve justering av insulindosen for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. Oktreotid/lanreotid kan enten redusere eller øke insulinbehovet. Alkohol kan forsterke eller redusere insulinets hypoglykemiske effekt. Følgende kan redusere insulinbehovet: Orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister, monoaminoksidasehemmere (MAOH), betablokkere, ACE-hemmere, salisylater, anabole steroider og sulfonamider. Følgende kan øke insulinbehovet: Orale antikonsepsjonsmidler, tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, veksthormon og danazol. **Graviditet, amming og fertilitet:** ***Graviditet:*** Ingen klinisk erfaring med bruk hos gravide. Dyrestudier har ikke vist forskjell mellom insulin degludec og humant insulin når det gjelder embryotoksisitet og teratogenisitet. Intensivert blodglukosekontroll og overvåkning anbefales generelt hos gravide med diabetes, og ved planlagt graviditet. Insulinbehovet minker vanligvis i 1. trimester og stiger deretter i 2. og 3. trimester. Etter fødselen går insulinbehovet vanligvis raskt tilbake til samme nivå som før graviditeten. ***Amming:*** Ingen klinisk erfaring. Hos rotter ble insulin degludec utskilt i melk; konsentrasjonen i melk var lavere enn i plasma. Ukjent om insulin degludec skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det forventes ingen metabolsk effekt på nyfødte/spedbarn som ammes. ***Fertilitet:*** Reproduksjonsstudier på dyr har ikke indikert negativ effekt på fertilitet. **Bivirkninger:** ***Svært vanlige (≥1/10):*** Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi1. ***Vanlige (≥1/100 til <1/10):*** Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet2. ***Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):*** Hud: Lipodystrofi3. Øvrige: Perifert ødem. ***Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):*** Immunsystemet: Overfølsomhet4, urticaria. ***Spesielle pasientgrupper:*** Ingen indikasjon på forskjeller mht. frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger observert hos eldre, barn og ungdom (>1 år til <18 år) og hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon i forhold til den generelle populasjonen.

[1] Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall, og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller t.o.m. dødsfall.

[2] Inkludert hematom, smerte, blødning, erytem, knuter, hevelse, misfarging, kløe, varmefølelse samt klump på injeksjonsstedet. Vanligvis milde og forbigående, forsvinner normalt ved fortsatt behandling.

[3] Inkludert lipohypertrofi, lipoatrofi. Kontinuerlig variasjon av injeksjonsstedet innenfor det bestemte injeksjonsområdet kan bidra til å redusere risikoen.

[4] Manifestert ved hevelse i tunge og lepper, diaré, kvalme, tretthet, kløe.

Overdosering/Forgiftning: Hypoglykemi kan utvikles i sekvensielle faser. ***Symptomer:*** Varierer fra matthet, sult, svette og kramper til bevisstløshet (insulinsjokk). ***Behandling:*** Ved mild hypoglykemi gis glukose eller sukkerholdige produkter oralt. Det anbefales derfor at pasienten alltid har med seg glukoseholdige produkter. Ved alvorlig hypoglykemi, der pasienten er bevisstløs, injiseres glukose i.v. eller glukagon (0,5-1 mg) i.m. eller s.c. Glukose skal gis i.v. hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10-15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevisthet, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insulin og analoger A10A på www.felleskatalogen.no

Egenskaper: ***Klassifisering:*** Langtidsvirkende insulinanalog, fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. ***Virkningsmekanisme:*** Bindes spesifikt til humaninsulinreseptoren og gir samme farmakologiske effekt som humant insulin. Blodglukosenedsettende effekt skyldes at opptak av glukose lettes ved at insulinet bindes til reseptorer i muskel- og fettceller, samtidig som utskillelse av glukose fra lever hemmes. ***Absorpsjon:*** Etter s.c. injeksjon dannes oppløselige og stabile multiheksamerer som danner et insulindepot i det subkutane vevet. Insulin degludec monomerer spaltes gradvis av fra multiheksamerene og fører til en sakte og kontinuerlig tilførsel av insulin degludec inn i sirkulasjonen. I løpet av en 24-timers periode med behandling 1 gang daglig, er glukosenedsettende effekt jevnt fordelt gjennom første og andre 12-timers periode. Virkningstiden er >42 timer innenfor terapeutisk doseområde. Steady state-konsentrasjon i serum nås etter 2-3 dager ved daglig administrering. Doseproporsjonalitet ved total eksponering er observert etter s.c. administrering innenfor terapeutisk doseområde. Kravene til bioekvivalens er oppfylt for styrkene 100 enheter/ml og 200 enheter/ml. Sammenligning med komparator (se SPC for mer informasjon): Ved steady state er det vist 4 × lavere dag til dag variasjon i glukosenedsettende effekt ved diabetes mellitus type 1. Ved diabetes mellitus type 1 og 2 er det vist betydelig antall færre bekreftede nattlige hypoglykemiske episoder. Reduksjon i hypoglykemi oppnås ved lavere gjennomsnittlig fastende plasmaglukosenivå og likt HbA_{1c}-resultat. ***Proteinbinding:*** >99%. ***Halveringstid:*** Ca. 25 timer, uavhengig av dose. ***Metabolisme:*** Metaboliseres på lignende måte som humant insulin. Alle metabolitter som dannes er inaktive. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Holdes borte fra kjøleelementet. Skal ikke fryses. Beskyttes mot lys. Frosset insulin skal ikke brukes. ***Etter anbrudd eller medbrakt som reserve:*** FlexTouch (ferdigfylt penn): Oppbevares ved høyst 30°C eller ved 2-8°C (i kjøleskap) i maks. 8 uker. La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys. Penfill (sylinderamp.): Legemidlet skal ikke oppbevares i kjøleskap. Oppbevares <30°C i maks. 8 uker beskyttet mot lys. **Pakninger og priser:** ***Injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle: 100 enheter/ml:*** 5 × 3 ml[1] (Penfill sylinderamp.) kr 811,30. ***Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn: 100 enheter/ml:*** 5 × 3 ml[1] (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 811,30. ***200 enheter/ml:*** 3 × 3 ml[1] (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 965,00.

Refusjon:

[1] ***A10A E06_1 Insulin degludec. Refusjonsberettiget bruk:*** Behandling av type 1 diabetes mellitus

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr	ICD		Vilkår nr
T89	Diabetes type 1	180, 181	E10	Diabetes mellitus type 1	180, 181

Vilkår: (180) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av: - hyppige eller alvorlige nattlige følinger som skyldes insulinbruken - store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodsukkerkontroll

(181) Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, barnesykdommer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet

Sist endret: 10.05.2016

Basert på SPC godkjent av SLV: 21.07.2015. Pris per juni 2016

NO/TB/0516/0207

Indikasjon

Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn fra 1 år.

Refusjonsberettiget bruk

Behandling av type 1 diabetes mellitus.

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr
T89	Diabetes type 1	180, 181
ICD		Vilkår nr
E10	Diabetes mellitus type 1	180, 181

Vilkår:

180	Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av: - hyppige eller alvorlige nattlige følinger som skyldes insulinbruken - store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodsukkerkontroll
181	Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, barnesykdommer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[6]

Kun til s.c. injeksjon i lår, overarm eller abdominalvegg. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi. I de tilfeller der det ikke er mulig å administrere ved samme tidspunkt hver dag tillater Tresiba fleksibilitet i valg av tidspunkt for administrering av insulinet. Glemt dose anbefales tatt så snart det oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseregime med 1 daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng blodglukosekontroll i overgangsperioden og de første påfølgende uker. Dose og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater må ev. justeres. Hypoglykemi kan forekomme dersom insulindosen er for høy i forhold til insulinbehovet. Reaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme, disse er vanligvis milde og forbigående, og forsvinner normalt ved fortsatt behandling. En egen kardiovaskulær sikkerhetsstudie for Tresiba® pågår[7].

Tresiba® i ferdigfylt penn finnes i to styrker

Ved forskrivning skal legen forsikre seg om at korrekt styrke er angitt på resepten. Pasienten skal ha opplæring i riktig bruk av Tresiba® ferdigfylt penn. Se felleskatalogen.no for ytterligere informasjonsmateriell.

Les fullstendig preparatomtale før forskrivning av Tresiba®.

NO/TB/0516/0207

novo nordisk® | changing diabetes®

▼TRESIBA®
insulin degludec

Haukeland University Hospital

Nasjonalt Senter for Gastroenterologisk Ultrasonografi
National Centre for Ultrasound in Gastroenterology
Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

Nordic EUS-Bergen 2016
November 24-25, 2016

Thursday Nov. 24

EUS FNA - How to increase the diagnostic yield—Endoscopist´s and pathologist´s view
Jan Werner Poley, Katarina Biermann, Erasmus MC, Rotterdam, NL

EUS guided pseudocyst drainage – how to drain, plastic or metal stents?
Peter Vilmann, Copenhagen University Hospital, Herlev, DK

Live EUS

EUS guided fiducial placement for radiation guidance
Marc Giovannini, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FR

EUS guided coeliac plexus neurolysis - an underused palliative resource?
Olav Hevrøy, Haukeland University Hospital,NO
Marc Giovannini, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FR

Friday Nov.25

Pancreatic cysts - Different entities - What is the yield of pancreatic cyst fluid aspiration?
Riadh Sadik, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, SE

Pancreatic cysts - Differentiation of pancreatic cysts by EUS morphology - when to puncture and when not to
Hazem Hasan Copenhagen University Hospital, Herlev, DK

The endoscopic approach to necrotizing pancreatitis
Palle Nordblad Schmidt, Hvidovre Hospital, Hvidovre, DK

The surgical approach to necrotizing pancreatitis
Asgaut Viste, Haukeland University Hospital, Bergen, NO

Live EUS

Contrast enhanced US – what is the gain for EUS?
Odd Helge Gilja, Roald Flesland Havre, Haukeland University Hospital, NO

WWW.NORDICEUS.COM

International faculty

Katarina Biermann, *Erasmus MC, Rotterdam, NL*
Marc Giovannini, *Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FR*
Hazem Hassan, *Copenhagen University Hospital, Herlev, DK*
Jan Werner Poley, *Erasmus MC, Rotterdam, NL*
Riadh Sadik, *Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, SE*
Palle Nordblad Schmidt, *Hvidovre Hospital, Hvidovre, DK*
Peter Vilmann, *Copenhagen University Hospital, Herlev, DK*

National faculty

Lars Aabakken, *Rikshospitalet, Oslo University Hospital*
Asgaut Viste, *Haukeland University Hospital*
Olav Hevrøy, *Haukeland University Hospital*
Odd Helge Gilja, *Haukeland University Hospital*
Hans Kristian Haugland, *Haukeland University Hospital*
Roald Flesland Havre, *Haukeland University Hospital*
Khanh Do-Cong Pham, *Haukeland University Hospital*

Venue Bikuben Conference Centre,
Campus Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

Course fee 100 EUR (60 EUR/day) before June 1, after June 140 EUR (70EUR/day)

Course dinner 40 EUR

Accomondation Scandic Ørnen Hotel, price per night 1 240 NOK
Scandic Byparken Hotel, price per night 1 090 NOK
www.scandichotels.no, with booking Code: **BHEL241116** before Sept. 1

Information and Registration **www.nordiceus.com**

Contacts Khanh Do-Cong Pham: pham@helse-bergen.no
Roald Flesland Havre: roald.flesland.havre@helse-bergen.no

Endorsed by ESGE

Main sponsor

COOK MEDICAL

Supported by

OLYMPUS Your Vision, Our Future
SECTRA Knowledge and passion
VINGMED
PENTAX MEDICAL

Referanser: 1. Praxbind SPC kap. 4.4., 5.1. (nov. 15) **2.** Rivaroxaban SPC kap. 4.9. (juli 2015) **3.** Apixaban SPC kap. 4.9. (24.09.15) **4.** Pradaxa SPC kap. 4.4 (28.01.16)

Praxbind *«Boehringer Ingelheim»*
Antidot. ATC-nr.: V03AB **C**

INJEKSJONS-/INFUSJONSVÆSKE, oppløsning *2,5 g/50 ml: Hvert hetteglass (50 ml) inneh.:* Idarusizumab 2,5 g, natriumacetattrihydrat, eddiksyre, sorbitol, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Spesifikt reverserende middel for dabigatran, indisert til voksne pasienter som får behandling med Pradaxa (dabigatraneteksilat) når rask reversering av dets antikoagulasjonseffekt er påkrevd; ved akutt kirurgi/akutte prosedyrer, ved livstruende eller ukontrollert blødning.**Dosering:** Kun til bruk i sykehus. *Voksne inkl. eldre:* Anbefalt dose er 5 g (2 × 2,5 g, dvs. 2 × 50 ml). Administrering av ytterligere 5 g kan vurderes i følgende situasjoner: Ny klinisk relevant blødning sammen med forlengede koagulasjonstider, dersom en potensiell reblødning ville være livstruende og det observeres forlengede koagulasjonstider eller dersom pasienten trenger ytterligere akutt kirurgi/akutt prosedyre og har forlengede koagulasjonstider. Idarusizumab kan brukes sammen med medisinsk hensiktsmessig standard støttebehandling. *Gjenopptak av antitrombotisk behandling:* Behandling med Pradaxa kan gjenopptas etter 24 timer hvis pasienten er klinisk stabil og adekvat hemostase er oppnådd. Annen antitrombotisk behandling (f.eks. lavmolekylært heparin) kan påbegynnes når som helst hvis pasienten er klinisk stabil og adekvat hemostase er oppnådd.*Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever-/nyrefunksjon:* Ingen dosejustering.*Barn:* Ingen data. *Tilberedning:* Skal ikke blandes med andre legemidler. *Administrering:* I.v., som 2 påfølgende infusjoner over 5-10 minutter hver, eller som bolusinjeksjon. **Kontraindikasjoner:** Ingen kjente. **Forsiktighetsregler:** Bindes spesifikt til dabigatran og reverserer dets antikoagulasjonseffekt. Reverserer ikke effekten av andre antikoagulanter. *Hypersensitivitet:* Risikoen ved kjent hypersensitivitet for innholdsstoffene må veies nøye opp mot potensielle fordeler ved behandlingen. Ved anafylaktisk eller annen alvorlig reaksjon, bør administreringen av idarusizumab opphøre umiddelbart og hensiktsmessig behandling påbegynnes. *Tromboemboliske hendelser:* Reversering av dabigatranbehandling eksponerer pasienten for tromboserisiko pga. underliggende sykdom. Antikoagulasjonsbehandling bør derfor gjenopptas så snart det er medisinsk hensiktsmessig. *Sorbitol:* Anbefalt dose inneholder 4 g sorbitol. Risikoen må veies opp mot potensielle fordeler ved arvelig fruktoseintoleranse. Ved eventuell behandling kreves intensivert medisinsk overvåkning under og i 24 timer etter eksponering. *Natrium:* Inneholder 2,2 mmol (50 mg) natrium, og dette skal vurderes ved kontrollert natriumdiett. **Interaksjoner:** Ingen interaksjonsstudier utført. Basert på farmakokinetiske egenskaper og den høye spesifisiteten ved binding til dabigatran, er klinisk relevante legemiddelinteraksjoner usannsynlig. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data. Kan brukes under graviditet hvis forventet klinisk fordel oppveier potensiell risiko. *Amming:* Utskillelse i morsmelk er ukjent. *Fertilitet:* Ingen data. **Bivirkninger:** Ingen bivirkninger påvist. **Overdosering Forgiftning:** Ingen klinisk erfaring. **Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Bindes potent og spesifikt til dabigatran og dets metabolitter, og nøytraliserer antikoagulasjonseffekten. *Fordeling:* Multifasisk disposisjonskinetikk og begrenset ekstravaskulær distribusjon. Vdss: 8,9 liter. *Halveringstid:* Initial t ½ 47 minutter, terminal t ½ 10,3 timer. *Metabolisme:* Biodegradering til mindre molekyler som reabsorberes og inkorporeres i den generelle proteinsyntesen. *Utskillelse:* Total clearance 47,0 ml/minutt. 32,1% av dosen gjenfinnes i urin etter 6 timer, <1% i de påfølgende 18 timene. Resten antas eliminert via proteinkatabolisme. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares ved 25°C i <48 timer, hvis de oppbevares i originalemballasjen eller <6 timer ved eksponering for lys. Skal brukes umiddelbart etter anbrudd. Etter anbrudd er idarusizumab kjemisk og fysisk stabil i 1 time ved romtemperatur. Brukeren er ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold, hvis preparatet ikke brukes umiddelbart. **Andre opplysninger:** Idarusizumab gir midlertidig proteinuri. Dette indikerer ikke nyreskade og bør tas i betraktning ved urintesting. **Utlevering:** Kun til bruk i sykehus. **Pakninger, priser og refusjon:** 2 × 2,5 g (hetteglass), 29 804,70 kr. **Basert på SPC av 20.11.15.**

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

KAPSLER, harde 75 mg, 110 mg og 150 mg: Hver kapsel inneh.: Dabigatraneteksilat (som mesilat) 75 mg, resp. 110 mg og 150 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin (E 132), jernoksid (E 172), paraoransje (E 110), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** *110 mg og 150 mg:* Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, som tidligere slag eller TIA, alder ≥75 år, hjertesvikt NYHA klasse ≥II, diabetes, hypertensjon. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne.75 mg og 110 mg: Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. **Dosering:** Før dabigatraneteksilatbehandling startes, må nyrefunksjonen undersøkes for alle pasienter ved å beregne CICR for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR <30 ml/minutt). Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer: *Voksne:*Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig. Behandling av DVT og LE, og forebygging av residiverende DVT og LE (DVT/LE): Voksne: Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig etter behandling med parenteralt antikoagulantium i minst 5 dager. Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødning. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter medatrieflimmer, DVT/LE: Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales: 1 kapsel à 110 mg 2 ganger daglig er anbefalt til eldre (≥80 år) og pasienter som samtidig bruker verapamil (verapamil og Pradaxa tas til samme tid). For følgende pasienter bør man velge dosering 300 mg eller 220 mg basert på individuell vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning: Pasienter 75-80 år, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CICR 30-50 ml/minutt), gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom, andre pasienter med økt blødningsrisiko. Pasienter med økt blødningsrisiko: Nøye klinisk observasjon (tegn til blødning og anemi) anbefales i hele behandlingsperioden og dosejusteringer kan gjøres individuelt. Overgang til parenteralt antikoagulantium: Det anbefales å 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): CICR ≥50 ml/minutt, VKA startes 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat. CICR ≥30-<50 ml/minutt, VKA startes 2 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Siden 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 (CICR 30-50 ml/minutt) og ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil (Pradaxa tas samtidig med disse legemidlene). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av verapamil, bør det vurderes å redusere doseringen av dabigatraneteksilat til 75 mg daglig.Overgang til parenteralt antikoagulantium: Det anbefales å vente 24 timer fra siste dose før bytte fra dabigatraneteksilat til parenteralt antikoagulantium. Overgang fra parenteralt antikoagulantium: Seponer parenteralt antikoagulantium og start dabigatraneteksilat 0-2 timer før tidspunktet som 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 innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR <30 ml/minutt). Aktiv klinisk signifikant blødning. Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig oppstått gastrointestinalsår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne- eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander. Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin, osv.), heparinderivater (fondaparinuks osv.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, apiksaban 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, bakteriellendokarditt, øsofagitt, gastritt eller gastrointestinal refluks. Skader, tilstander, prosedyrer og/eller farmakologisk behandling (som NSAID, platehemmere, SSRI,SNRI) 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 (se Overdosering/forgiftning for bruk av antidot). 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 tikagrelor), nedsatt nyrefunksjon (CICR 30-50 ml/minutt) eller alder ≥75 år - for dosejustering, se Dosering. 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. Ved behov for akutt kirurgi/intervensjon bør behandling avbrytes minst 12 timer før inngrepet, hvis mulig. Hvis inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko avveies mot behovet for akutt intervensjon. Den spesifikke antidoten idarusizumab kan gis dersom rask reversering av antikoagulasjonseffekten er påkrevet. Behandling med dabigatran kan gjenopptas 24 timer etter administrering av idarusizumab dersom pasienten er klinisk stabil og adekvat hemostase er etablert.Spinal-/epiduralanestesi, lumbalpunksjon: Økt risiko for spinale eller epiduralehematomer 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 giallergiske reaksjoner. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se B01A E07. 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, tikagrelor, 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. NSAID: Pga. blødningsrisiko, særlig for NSAID medhalveringstid >12 timer, anbefales nøye observasjon for tegn på blødning. Blødningsrisikoen kan være økt ved samtidig bruk av dabigatraneteksilat ogSSRI eller SNRI. Dabigatraneteksilat er substrat for efflukstransportproteinet P-gp. Samtidig administrering med P-gp-hemmere (amiodaron, posakonazol, verapamil, kinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin og tikagrelor) forventes å gi økt dabigatranplasmakonsentrasjon. For dosejustering ved samtidig bruk med amiodaron, verapamil og kinidin, se Dosering. Forsiktighet må utvises og nøye klinisk observasjon (tegn til blødning eller anemi) er påkrevd, 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:* Begrensede data. 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:* Ingen kliniske data. Amming bør avbrytes under behandling. *Fertilitet:* Ingen tilgjengelige humane data. **Bivirkninger:** Vanligst rapportert er blødninger som forekommer hos ca. 14% av pasientene som er kortidsbehandlet for elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, 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: Reduserthemoglobin. 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: ForhøyetALAT/ASAT, økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Luftveier: Epistakse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl.hematuri. Øvrige: Blødning ved sår, postoperativt hematom, postoperativ blødning, postoperativ væsking, sårsekresjon. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):*Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, dyspepsi, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal refluksykdom, dysfagi. Hjerte/kar: Blødning. Immunsystemet: Utslett, pruritus,anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Øvrige: Blødning ved injeksjonssstedet, blødning ved innstikk av kateter, blodig væsking, blødning ved innsnittstedet,anemi postoperativt, sårdrenering, postoperativ drenering. Ukjent frekvens: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. Lufteier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Redusert hemoglobin,trombocytopeni. Gastrointestinale: Rektal blødning, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal refluksykdom, oppkast, dysfagi. Hjerte/kar: Hematom, blødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, utslett, pruritus. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester, forhøyet ALAT/ASAT. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Redusert hematokrit. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Lever/galle: Økte leverenzymer,hyperbilirubinemi. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Øvrige: Blødning ved injeksjonssstedet, blødning ved innstikk av kateter, blødning ved sår, blødning ved innsnittstedet. Ukjent frekvens: 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 refluksykdom, oppkast. Hjerte/kar: Hematom, blødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, utslett, pruritus. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester, forhøyet ALAT eller ASAT, økte leverenzymer. Lufteier: 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 injeksjonssstedet, blødning ved innstikk av kateter, blødning ved innsnittstedet. Ukjent frekvens: Blod/lymfe: Redusert hemoglobin, redusert hematokrit. Immunsystemet: Bronkospasme. Lever/galle: Hyperbilirubinemi. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Høyere doser enn anbefalt gir økt blødningsrisiko. Behandling: Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Adekvat diurese må opprettholdes. Passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon bør vurderes. Når rask reversering av antikoagulasjonseffekten er påkrevet, er antidoten idarusizumab (Praxbind) tilgjengelig. Koagulasjonsfaktorkonsentrater eller rekombinant faktor VIIa kan overveies, men data vedrørende klinisk nytte er svært begrenset. Koagulasjonstester kan være upålitelige ved administrering av de foreslåtte koagulasjonsfaktorkonsentratene. 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. Cmax oppnås 6 timer etter administrering i postoperativ periode. Langsom og forsinket absorpsjonforekom vanligvis bare på operasjonsdagen. De påfølgende dager er dabigatranabsorpsjonen rask og Cmax oppnås etter 2 timer. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av dabigatran, men forlenger tiden til Cmax med 2 timer. Oral biotilgjengelighet kan øke med 75% etter en enkeltdose og 37% ved steady state, hvis kapselinnholdet inntas alene uten kapselskallet. Proteinbinding: 34-35%. Fordeling: Vd: 60-70 liter. *Halveringstid:* Plasmakonsentrasjonen av dabigatran viser et bieksponentielt fall med gjennomsnittlig terminal t1/2 på 11 timer hos friske, eldre pasienter, og ca. 12-14 timer etter multiple doser. T1/2er doseuavhengig og forlenget ved nedsatt nyrefunksjon. Metabolisme:Dabigatran konjugeres til farmakologisk aktive acylglukuronider. Spor av andre metabolitter er påvist. *Utskillelse:* Hovedsakelig uforandret i urin.
Oppbevaring og holdbarhet:
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Sist endret: 18.03.2016
(priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag)
Basert på SPC godkjent av SLV:
28.01.2016

Pakninger og priser: *75 mg:* 10 stk.[1] (endose) 115163. Pris (kr)[1] 158,80,- R.gr.[2] C. Refusjon[3] B01AE07 1. 60 stk.[1] (endose) 115330. Pris (kr)[1] 751,30,- R.gr.[2] C. Refusjon[3] B01AE07 1. *110 mg:* 10 stk.[2] (endose) 115341. Pris (kr)[1] 158,80,- R.gr.[2] C. Refusjon[3] B01AE07 2. 60 stk.[2] (endose) 115364. Pris (kr)[1] 751,30,- R.gr.[2] C. Refusjon[3] B01AE07 2. 180 stk.[2] (endose) 161048. Pris (kr)[1] 2168,90,- R.gr.[2] C. Refusjon[3] B01AE07 2. *150 mg:* 60 stk.[3] (endose) 442705. Pris (kr)[1] 751,30,- R.gr.[2] C. Refusjon[3] B01AE07 3. 180 stk.[3] (endose) 418043. Pris (kr)[1] 2168,90,- R.gr.[2] C. Refusjon[3] B01AE07 1. **Refusjon:** [1]Se B01A E07_1 side . d. i Refusjonslisten. [2]Se B01A E07_2 side . d. i Refusjonslisten. [3]Se B01A E07_3 side . d. i Refusjonslisten.
PRA160519

Boehringer Ingelheim

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

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

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

Praxbind (idarusizumab) reverserer den antikoagulerende effekten av Pradaxa innen få minutter for pasienter med enten:[1]

- behov for akutt kirurgi/hasteprosedyrer
- livstruende og ukontrollert blødning

Det er viktig å fortsatt håndtere blødningsfaren ved Pradaxa som tidligere, med riktig dose til riktig pasient. Pradaxa skal ikke brukes hos pasienter med kunstig hjerteklaff eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Følg viktige forsiktighetsregler og kontraindikasjoner i SPC.

Boehringer Ingelheim

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

Pradaxa® dabigatran etexilat

▼Praxbind® idarusizumab