Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 4 • 2016

Høstmøtet 2016

s. 44

Zikafeber **s. 10**

Bronkial termoplastikk for behandlings-refraktær astma **s. 22**

Nyretransplantasjon – historisk tilbakeblikk **s. 38**

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

OLYMPUS
Your Vision, Our Future

OLYMPUS – KVALITET I ALLE LEDD

Komplett leverandør for endoskopisk diagnostikk og behandling.

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

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

Ny EndoKapsel-EC-10

Nytt CF-HQ 190 kolonskop

X-SUIT NIR® dekket og udekket gallestent

EUS og EBUS

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

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

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

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 3 400, 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

	Forfatterfrister	Bestillingsfrist/ Materiellfrist annonsører	Levering Posten
Nr. 1 2017	10.2	15.2	15.3
Nr. 2 2017	10.5	15.5	15.6
Nr. 3 2017	30.8	15.9	15.10
Nr. 4 2017	10.11	15.11	15.12

Forsidebilde: DRD

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 8
Zikafeber 10
Nye norske retningslinjer for behandling av nyresykdom ved diabetes 16
Bronkial termoplastikk for behandlingsrefraktær astma 22
Er pasienten mi skrøpelig? 26

Akutt og mottaksmedisin

Akutläkare i akutsjukvården 32
Gode akuttmottak i Norge 34

Indremedisinsk historie

Nyretransplantasjon 38

Foreningsnytt

Rapport fra Indremedisinsk høstmøte 2016 44

Pasientsikkerhet

Alle kan lære av uønskede hendelser 50

Priser og utmerkelser

Akademikerprisen til antibiotikaforsker 53
Forskningspris til Sigrun Halvorsen 54

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

Kjære kolleger

Et nytt nummer av Indremedisineren er vel i havn og nå i dine hender. Bladet har en gledelig reise bak seg. Med åtte år bak oss har vi fått til en drift, som gradvis etablerer seg med mer rutine. Ole Kristian Furulunds innsats har vært avgjørende for vår fortsatte eksistens. Utviklingen har krevet av tid og krefter. I år har også NYI-representantene Vikas Sarna og Paul Kahlon kommet til og tatt betydelige tak i redaksjonsarbeidet. Dette året har slik alle utgaver av Indremedisineren vært stoffrike og holdt godt nivå.

DRD ved Ragnar Madsen har siden starten stått for oppsett og produksjon av bladet, i tillegg til assistanse av praktisk art, inkludert arbeid rettet mot våre annonsører. Samarbeidet med DRD har utviklet seg svært positivt disse årene, og i dag leveres det ønskede produktet raskt og smidig. Det går nå gjerne fem til seks uker fra leveringsfrist til vi er i posten. Temaartiklene bearbeides over noe lenger tid.

Vi kjenner fortsatt på den positive responsen fra lesere og skribenter. Stadig kommer positive kommentarer om vårt tidsskrift. Det er oppmuntrende med slike tilbakemeldinger fra erfarne kolleger og leger i spesialisering; inkludert kommentarene om at Indremedisineren leses fra perm til perm. Likeså har flere nestorer innen faget etterlatt seg et sterkt inntrykk ved sin ros og tilslutning. Dette kommer også til uttrykk ved våre forfattere.

Indremedisineren tas tydeligvis nå mer og mer seriøst. Tilbakemeldinger om interessekonflikter og ulike andre kommentarer er tegn på dette. Dagens utgaver er i noe grad påvirket av meldinger fra lesere og forfattere. Dels har vi tatt slikt til følge ved å gi rom for kommentarer også på trykk. Når det gjelder interessekonflikter, kan vi melde at forfatterveiledningen nå ber om at slike skal oppgis.

Medarbeidere, bidragsytere, samt andre støttespillere og kritikere er naturlig nok alle viktige. Et styrket samarbeid om prosjektet fra alle parter forblir avgjørende for drift og utvikling fremover. Som redaktør er det en lettelse å kjenne på støtten fra ulikt hold og de mange ting som går seg mer til. Den ervervede erfaringen i redaksjonen og bevarte entusiasmen gir grunn for tro på vår fortsatte eksistens og fremtid.

Vi ønsker dere alle en riktig god jul og et godt nytt år!

På vegne av redaksjonen,
vennlig hilsen

Stephen Hewitt
Redaktør

FaMe-gruppens framtid og felles kompetansemoduler – to nye saker inn i 2017!

Takk til alle som bidro til et flott Høstmøte i oktober! Hotell Bristol var et godt møtested, og programmet faglig sterkt som alltid! Ny leder av Høstmøtekomiteen, Trond Vartdal, er allerede i gang med planlegging for 2017. Innspill til tema, forelesere, nyskaping er alltid velkomne.

Hanne Thürmer

De fagmedisinske foreningene (bl.a. NIF) utgjør FaMe-gruppen, ett av tre organisasjonsledd i Legeforeningen. I tillegg har vi yrkesforeningene og fylkesforeningene. Legeforeningen innkalte til møte 23. november der FaMe som organisasjonsledd var tema. NIFs nestleder Knut Lundin deltok med klare meninger! Legeforeningene fikk mange gode innspill fra mange på dette møtet. Det er viktig å se at FaMe kan styrke Legeforeningens posisjon og muligheter. De fagmedisinske foreningene kanaliserer legenes engasjement for fag, utdanning, forskning og fagpolitikk. FaMe er fag, ikke fagforening. Vi er ikke i forhandlingsdelegasjonen når lønns- og tariffavtaler forhandles, det åpner andre dører.

Fagmedisinske foreninger og FaMe kan vise fram og løfte fagkompetansen. Når myndighetene trenger faglige råd, når endringer skal kvalitetssikres, når sykehus og RHF skal redusere køer, etablere «pakkeforløp» eller endre etablerte metoder – da er det legenes fagkompetanse som etterspørres og brukes. Leger deltar på mange måter, vi er ansatte, rådgivere, ledere, prosjektmedarbeidere og utøvere av faget. Alle disse kompetanserollene bør løftes opp og være enda mer synlig i Legeforeningen totalt sett. Derfor er det gledelig at Legeforeningen starter prosessen. Jeg håper dette arbeidet vil styrke FaMe som overbygning for de fagmedisinske foreningene, og øke de fagmedisinske foreningenes posisjon og makt i foreningen.

Som leder av NIF mener jeg de fagmedisinske foreningene er Legeforeningens sterkeste kort! Det siste året har bl.a. vist hvor sterk Legeforeningen kan være med sin faglige akse godt representert på en høring i Stortinget. Debattene i Legeforeningen viser også det tydelige faglige engasjementet. Etter startmøtet på Gardermoen blir det flere møter. Det blir spennende å følge dette arbeidet! Jeg håper Legeforeningen legger til rette for sterke og aktive fagmedisinske foreninger, kanskje med mer autonomi og selvstendighet enn i dag? Kanskje et sekretariat med ressurser og støttefunksjoner? Kanskje et eget forum for alle fagmedisinske foreninger? Jeg vet ikke hva sluttresultatet blir, men er glad for at prosessene er i gang. NIF vil helt sikkert engasjere seg i dette arbeidet, og vi tar gjerne innspill fra den engasjerte indremedisiner.

Spesialistutdanningen er i endring. Indremedisin blir ny hovedspesialitet med del 1 (gml turnus), del 2 (3 år felles for alle indremedisinske spesialiteter) og Del 3 i Indremedisin. I tillegg til dette innføres felles kompetansemoduler – FKM, disse har vært ute på høring. Høringsnotatet med læringsmål er et omfattende dokument. Læringsmålene er detaljerte, testing av måloppnåelse omfattende. Dokumentet preges av gode intensjoner, men så mye av det gode blir i meste laget. Antall mål, delmål og læringsaktiviteter er så omfattende at det er mer lærebok enn utdanningsplan.

Det er viktig at leger gjennom hele spesialistutdanningen får ferdigheter og kompetanse i etikk, systemforståelse, ledelse, lovverk, forskning, kunnskapshåndtering, kvalitet, kommunikasjon, brukermedvirkning, samhandling og opplæring av pasienter/pårørende. Det er positivt å legge vekt på at dette er ferdigheter som kan læres, det er ikke egenskaper man har eller ikke har. Samtidig må ferdighetene i stor grad oppøves i klinikken, i samhandling med ekte pasienter. Kolleger og veiledere bør være gode rollemodeller. Noen ganger kan direkte supervisjon fungere, andre ganger refleksjon i ettertid. Når det hevdes av FKM kommer til erstatning for læringsmål/kompetansekrav i legerollen er dette vanskelig å omsette i praksis. Læring av ferdigheter og kompetanse er integrert i den kliniske læringen, og kan i liten grad skilles ut som egen læringsaktivitet. Kurs og eksterne samlinger kan være et supplement, men ikke erstatte faglig veiledning og tilbakemeldinger fra pasienter, pårørende og kolleger. Derfor har NIF brukt tid på høringer og innspill – så får vi se hvor FKM ender til slutt?

Hanne Thürmer, leder Nif

> Leger deltar på mange måter, vi er ansatte, rådgivere, ledere, prosjektmedarbeidere og utøvere av faget.

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON FOR LIXIANA® (edoxaban)

INDIKASJON:
Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som stuvningssvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall (TIA). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne (se pkt. 4.4 for hemodynamisk ustabile LE-pasienter).

KONTRAINDIKASJONER:
Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene. Klinisk signifikant aktiv blødning, leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, lesjoner eller tilstander som anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Ukontrollert, alvorlig hypertensjon. Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av oral antikoagulasjonsbehandling eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent. Graviditet og amming.

FORSIKTIGHET UTVISES VED:
Pasienter med økt risiko for blødning, som bl.a. omfatter eldre pasienter med samtidig bruk av Lixiana og acetylsalisylsyre, samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostase. Anbefalt ikke hos pasienter med terminal nyresykdom eller i dialyse, alvorlig nedsatt leverfunksjon, kunstige hjerteklaffer og moderat til alvorlig mitralstenose, hemodynamisk ustabile LE-pasienter, pasienter som trenger trombolyse eller lungeembolektomi eller aktiv kreft. CrCL bør overvåkes i begynnelsen av behandlingen hos alle pasienter og deretter når klinisk indisert. Lixiana skal seponeres dersom det oppstår alvorlig blødning.

VIKTIGE INTERAKSJONER:
P-gp-hemmere: Samtidig bruk av edoksaban og ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol krever dosereduksjon til 30 mg én gang daglig. P-gp-indusere: edoksaban bør brukes med forsiktighet. Samtidig administrering av høyere doser enn 100 mg ASA bør kun foretas under medisinsk tilsyn. Kronisk bruk av NSAIDs sammen med edoksaban er ikke anbefalt.

VIKTIGE BIVIRKNINGER:
Blødning har vært en vanlig rapport bivirkning til edoksaban. Andre vanlige (≥ 1/100 til < 1/10) rapporterte bivirkninger er anemi, økt bilirubin i blodet, økt gamma-GT, utslett, pruritus, og unormale leverfunksjonsprøver.

Før forskrivning av LIXIANA® se preparatomtalen.

▼ Lixiana «Daiichi Sankyo»

C ***Antitrombotisk middel.*** ATC-nr.: B01A F03

T **TABLETTER, filmdrasjerte *15 mg, 30 mg og 60 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Edoksaban 15 mg, resp. 30 mg og 60 mg, mannitol, hjelpestoffer. Fargestoff: 15 mg: Titandioksid (E 171), rødt og gult jernoksid (E 172). 30 mg: Titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172). 60 mg: Titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. **Dosering:** ***Forebygging av slag og systemisk embolisme:*** 60 mg 1 gang daglig. Behandling hos NVAF-pasienter bør fortsettes over en lang periode. ***Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTE):*** 60 mg 1 gang daglig etter innledende bruk av parenteral antikoagulant i minst 5 dager. Skal ikke gis samtidig med innledende parenteral antikoagulant. Behandlingsvarighet ved DVT og LE (venøs tromboemboli, VTE), og forebygging av tilbakevendende VTE bør tilpasses individuelt etter nøye vurdering av fordelen med behandlingen mot risikoen for blødning. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig kirurgi, traume, immobilisering), og lengre varighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE. Ved NVAF og VTE er anbefalt dose 30 mg edoksaban 1 gang daglig hos pasienter med én eller flere av følgende kliniske faktorer: Moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 15-50 ml/minutt), lav kroppsvekt ≤60 kg, samtidig bruk av følgende P-gp-hemmere: Ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol. ***Bytte til/fra andre antikoagulanter:*** *Overgang fra vitamin K-antagonist (VKA) til Lixiana:* Seponer VKA og start med Lixiana når INR er ≤2,5. *Overgang fra andre orale antikoagulanter enn VKA (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) til Lixiana:* Seponer dabigatran, rivaroksaban eller apiksaban og start med Lixiana ved tidspunkt for neste dose av oral antikoagulant. *Overgang fra parenterale antikoagulanter til Lixiana:* Skal ikke gis samtidig. S.c. antikoagulanter (dvs. LMWH, fondaparinuks): Seponer subkutan antikoagulant og start med Lixiana ved tidspunkt for neste planlagte dose av subkutan antikoagulant. I.v. ufraksjonert heparin (UFH): Seponer infusjonen og start med Lixiana 4 timer senere. *Overgang fra Lixiana til VKA:* Det er potensial for utilstrekkelig antikoagulasjon under overføring fra Lixiana til VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulasjon skal sikres under enhver overføring til en annen antikoagulant. *Oralt alternativ:* Ved 60 mg dose, gi Lixiana 30 mg 1 gang daglig sammen med en egnet VKA-dose. Ved 30 mg dose (ved én eller flere av følgende kliniske faktorer: Moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 15-50 ml/minutt), lav kroppsvekt eller bruk sammen med visse P-gp-hemmere), gi Lixiana 15 mg 1 gang sammen med egnet VKA-dose. Pasienten skal ikke ta en oppstartsdose av VKA for raskt å nå en stabil INR mellom 2 og 3. Det anbefales å ta hensyn til vedlikeholdsdosen av VKA og om pasienten tidligere har tatt en VKA, eller å bruke valid INR-styrt VKA-behandlingsalgoritme, i samsvar med lokal praksis. Når INR er ≥2 bør Lixiana seponeres. De fleste pasienter (85%) bør kunne nå en INR ≥2 innen 14 dager ved samtidig bruk av Lixiana og VKA. Etter 14 dager anbefales det at Lixiana seponeres, mens VKA fortsatt titreres for å nå INR mellom 2 og 3. De første 14 dagene med samtidig behandling anbefales det at INR måles minst 3 ganger rett før inntak av den daglige dosen av Lixiana for å minimere Lixianas påvirkning av INR. Samtidig bruk av Lixiana og VKA kan øke INR etter Lixiana-dosen med inntil 46%. *Parenteralt alternativ:* Seponer Lixiana og gi en parenteral antikoagulant og VKA ved tidspunkt for neste planlagte Lixiana-dose. Ved stabil INR ≥2, skal parenteral antikoagulant seponeres og VKA kontinueres. *Overgang fra Lixiana til andre orale antikoagulanter enn VKA:* Seponer Lixiana og start med ikke-VKA antikoagulant ved tidspunkt for neste planlagte Lixiana-dose. *Overgang fra Lixiana til parenterale antikoagulanter:* Skal ikke gis samtidig. Seponer Lixiana og start med parenteral antikoagulant ved tidspunkt for neste planlagte Lixiana-dose. ***Glemt dose:*** Dosen skal tas umiddelbart. Påfølgende dag fortsettes inntak 1 gang daglig som anbefalt. Dobbel dose skal ikke tas samme dag som erstatning for en glemt dose. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Kontraindisert ved leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Skal brukes med forsiktighet ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon, og anbefalt dose er 60 mg 1 gang daglig. Pasienter med ALAT/ASAT >2 × ULN eller totalbilirubin 1,5 × ULN ble ekskludert fra kliniske studier; skal derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen. Leverfunksjonstest bør utføres før behandlingsstart. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved lett nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} >50-80 ml/minutt) er anbefalt dose 60 mg 1 gang daglig. Ved moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 15-50 ml/minutt) er anbefalt dose 30 mg 1 gang daglig. Ikke anbefalt ved terminal nyresykdom (ESRD) (Cl_{CR} <15 ml/minutt) eller i dialyse. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen data. *Eldre:* Dosejustering er ikke nødvendig. *Samtidig bruk av P-gp-hemmere:* Ved samtidig bruk med ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol, er anbefalt dose 30 mg 1 gang daglig. Dosereduksjon er ikke nødvendig ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil. Bruk sammen med andre P-gp-hemmere, inkl. hiv-proteasehemmere, er ikke undersøkt. *Annet:* Ved kroppsvekt ≤60 kg er anbefalt dose 30 mg 1 gang daglig. ***Administrering:*** Kan tas med eller uten mat. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Klinisk signifikant aktiv blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Lesjoner eller tilstander, hvis betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter. Ukontrollert, alvorlig hypertensjon. Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin, heparinderivater, orale antikoagulanter, unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av oral antikoagulasjonsbehandling eller når ufraksjonert heparin gis i doser nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent. Graviditet og amming. **Forsiktighetsregler:** *Blødningsrisiko:* Gir økt blødningsrisiko og kan medføre alvorlig, potensielt fatal blødning. Brukes med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødninger. Behandling må avbrytes ved alvorlige blødninger. Laboratorietester av hemoglobin/hematokrit i tillegg til klinisk overvåkning kan være nyttig for å oppdage skjulte blødninger. Pasienter med økt blødningsrisiko skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå eller blodtrykk må undersøkes med tanke på å lokalisere blødningen. Antikoagulasjonseffekten kan ikke måles på en pålitelig måte med standard laboratorieprøver. *Eldre:* Samtidig bruk med ASA foretas med forsiktighet pga. potensielt høyere blødningsrisiko. *Nedsatt nyrefunksjon:* AUC var økt med 32%, 74% og 72% hos personer med hhv. lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Se Dosering. *Nyrefunksjon ved NVAF:* Brukes kun etter nøye vurdering av individuell tromboemboli- og blødningsrisiko hos pasienter med NVAF og høy Cl_{CR}. Cl_{CR} bør overvåkes i begynnelsen hos alle pasienter og deretter når klinisk indisert. *Nedsatt leverfunksjon:* Skal brukes med forsiktighet ved lett til moderat leverfunksjon, se Dosering. *Seponering for kirurgi eller andre intervensjoner:* Seponering for å redusere blødningsrisikoen ved kirurgiske eller andre prosedyrer, skal skje så snart som mulig og minst 24 timer før prosedyre. Ved vurdering av prosedyreutsettelse skal økt blødningsrisiko veies mot behovet for rask utførelse av inngrepet. Behandling bør gjenopptas så snart som mulig etter kirurgisk inngrep eller andre prosedyrer, dersom tilstrekkelig hemostase er etablert, da det tar 1-2 timer før antikoagulasjonseffekten inntrer. Parenteral antikoagulant bør vurderes hvis orale legemidler ikke kan tas under eller etter kirurgisk intervensjon, og deretter bytte til edoksaban 1 gang daglig oralt. *Antikoagulanter, hemmere av blodplateaggregasjon og trombolytika:* Samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostase, som ASA, $P2Y_{12}$-hemmere av blodplateaggregasjon, andre antitrombotiske midler, fibrinolytisk terapi og kronisk bruk av NSAID kan øke blødningsrisikoen. *Kunstige hjerteklaffer og moderat til alvorlig mitralstenose:* Ingen data, bruk er ikke anbefalt. *Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller lungeembolektomi:* Ingen data, bruk er ikke anbefalt. *Pasienter med aktiv kreft:* Effekt og sikkerhet ved behandling og/eller forebygging av VTE hos pasienter med aktiv kreft er ikke fastslått. *Laboratorieparametre for koagulasjon:* Antikoagulasjonseffekten kan anslås med en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-test som kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser ved spesielle tilfeller, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi. *Kjøring av bil og bruk av maskiner:* Ingen/ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. *P-gp-hemmer:* Samtidig bruk med P-gp-hemmere kan gi økt plasmakonsentrasjon av edoksaban, se Dosering. *P-gp-induktorer:* Samtidig bruk av P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt (prikkperikum)) kan gi redusert plasmakonsentrasjon av edoksaban. Brukes med forsiktighet sammen med P-gp-induktorer. *P-gp-substrater:* Ingen dosejustering nødvendig ved samtidig bruk med digoksin. *Antikoagulanter, blodplateaggregasjonshemmere og NSAID:* Samtidig bruk med andre antikoagulanter er kontraindisert. Samtidig bruk med ASA (100 mg eller 325 mg) øker blødningstiden. Samtidig bruk med høydose ASA (325 mg) øker C_{max} og AUC ved steady state med hhv. 35% og 32% for edoksaban. Samtidig kronisk bruk med høydose ASA er ikke anbefalt. Samtidig bruk med ASA-doser >100 mg bør kun foretas under medisinsk tilsyn. Kan gis samtidig med lavdose ASA (≤100 mg/døgn). Hemmere av blodplateaggregasjon: Samtidig bruk av tienopyridiner gir økt risiko for blødning. Svært begrenset erfaring med samtidig bruk med dobbel blodplateaggregasjonshemmerterapi eller fibrinolytika. NSAID: Samtidig bruk av naproksen øker blødningstiden. Samtidig bruk av NSAID gir økt risiko for blødning. Kronisk bruk av NSAID sammen med edoksaban er ikke anbefalt. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Begrensede data. Reproduksjonstoksisitet er vist hos dyr. Skal ikke brukes under graviditet. Kvinner i fertil alder skal unngå å bli gravide under behandling. *Amming:* Utskilles i melk hos dyr. Skal ikke brukes under amming. Det må vurderes om ammingen skal avbrytes eller behandling avsluttes. *Fertilitet:* Ingen humane data. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Nedre GI-blødning, øvre GI-blødning, oral/faryngeal blødning, kvalme. Hud: Kutan bløtvevsblødning, utslett, pruritus. Kjønnsorganer/bryst: Vaginalblødning (frekvens vanlige hos kvinner <50 år). Lever/galle: Økt bilirubin i blodet, økt γ-GT. Luftveier: Nesebløødning. Nyre/urinveier: Makroskopisk hematuri/ blødning i ureter. Undersøkelser: Unormale leverfunksjonstester. Øvrige: Blødning på punksjonssted. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Annen blødning. Hud: Urticaria. Immunsystemet: Overfølsomhet. Lever/galle: Økt ALP i blodet, økte transaminaser, økt ASAT. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakraniell blødning (ICH). Øye: Konjunktival/skleral blødning. Intraokulær blødning. Øvrige: Blødning på operasjonssted. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Gastrointestinale: Retroperitoneal blødning. Hjerte/kar: Perikardblødning. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, allergisk ødem. Muskel-skjelettsystemet: Intramuskulær blødning (uten kompartmentsyndrom), intraartikulær blødning. Nevrologiske: Subaraknoidal blødning. Øvrige: Subdural blødning, prosedyrerelatert blødning. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Overdose kan gi blødninger. *Behandling:* Ved blødningskomplikasjoner må behandling utsettes eller seponeres. Behandling tilpasses etter alvorlighetsgrad og lokalisering av blødning. Egnet symptomatisk behandling kan benyttes, slik som mekanisk kompresjon, kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter eller blodplater. 4-faktorprotrombinkomplekskonsentrat (PCC), 50 IE/ kg, reverserer effekten ved livstruende blødninger som ikke kan kontrolleres av transfusjon eller hemostase. Rekombinant faktor VIIa kan overveies, men data vedrørende klinisk nytte er begrenset. Edoksaban er trolig ikke dialyserbart. **Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Svært selektiv, direkte og reversibel hemmer av faktor Xa, serinproteasen i siste del av den vanlige koagulasjonskaskaden. Hemmer fri faktor Xa og protrombinaseaktivitet. Hemming av faktor Xa reduserer trombindannelse, forlenger koagulasjonstiden og reduserer risikoen for trombedannelse. *Absorpsjon:* C_{max} innen 1-2 timer. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 62%. Doseproporsjonal farmakokinetikk for doser på 15-60 mg. *Proteinbinding:* Ca. 55% (in vitro). *Fordeling:* Vd er 107 liter. Ingen klinisk relevant akkumulering ved dosering 1 gang daglig. *Halveringstid:* Ca. 10-14 timer. Steady state oppnås innen 3 dager. Total clearance er ca. 22 (±3) liter/time. *Metabolisme:* Metabolisme ved hydrolyse, konjugering eller oksidering via CYP3A4/5. Edoksaban er et substrat for P-gp, men ikke for OATP1B1, OAT1 eller OAT3 eller OCT2. Den aktive metabolitten er et substrat for OATP1B1. *Utskillelse:* Ca. 35% via nyrer, resten via galle og tarm. **Pakninger og priser:** ***15 mg:*** 10 stk. (blister) kr. 291,10. ***30 mg:*** 30 stk. (blister) kr. 789,20. 100 stk. (blister) kr. 2531,60. ***60 mg:*** 30 stk. (blister) kr. 789,20. 100 stk. (blister) kr. 2531,60. **Sist endret:** 12.09.2016

Refusjonsberettiget bruk: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som stuvningssvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall (TIA). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter. **Refusjonskoder:** *ICPC:* K78 Atrieflimmer/flutter, K93 Lungeemboli, K94 Dyp venetrombose. *ICD:* I26 Lungeemboli, I48 Atrieflimmer og atrieflutter, I80 Flebitt og tromboflebitt, I82 Annen emboli og trombose i vener. **Vilkår:** Ingen spesielle

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

NYHET

ÉN GANG DAGLIG – LIXIANA® ▼(edoxaban)

LIXIANA® én gang daglig til dine voksne pasienter:[1]

- Med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer for å forebygge slag og systemisk embolisme[1,a]
- For behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE)[1,b]
- For forebygging av tilbakevendende DVT og LE[1]

once-daily Lixiana® edoxaban

Før forskrivning av LIXIANA®, se preparatomtalen.

Daiichi-Sankyo

Product under license of Daiichi Sankyo Europe GmbH

Referanse: 1. Lixiana SPC august 2016, avsnitt 4.1, 4.2.

a Risikofaktorer slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA).
b Etter innledende bruk av parenteral antikoagulant i minst 5 dager.

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

CARD-1197015-0003 10/16

Omtale av fagartiklene

Ole Kristian H. Furulund

Det har vært en rekke nyhetsartikler det siste året i media med bilder av barn med mikrokefali relatert til Zikavirus, og det var derfor naturlig at ***Zikafeber*** var et tema på årets Høstmøte. I dette nummeret av Indremedisineren kan vi presentere en oppdatert og god oversiktartikkel om Zikafeber, skrevet av overlegene Susanne G. Dudman og Dagny H. Dorenberg ved Folkehelseinstituttet. Artikkelen gir oversikt over etiologi, epidemiologi, smittemåte, sykdomsmanifestasjoner, diagnostikk, forekomst i Norge, behandling og profylakse.

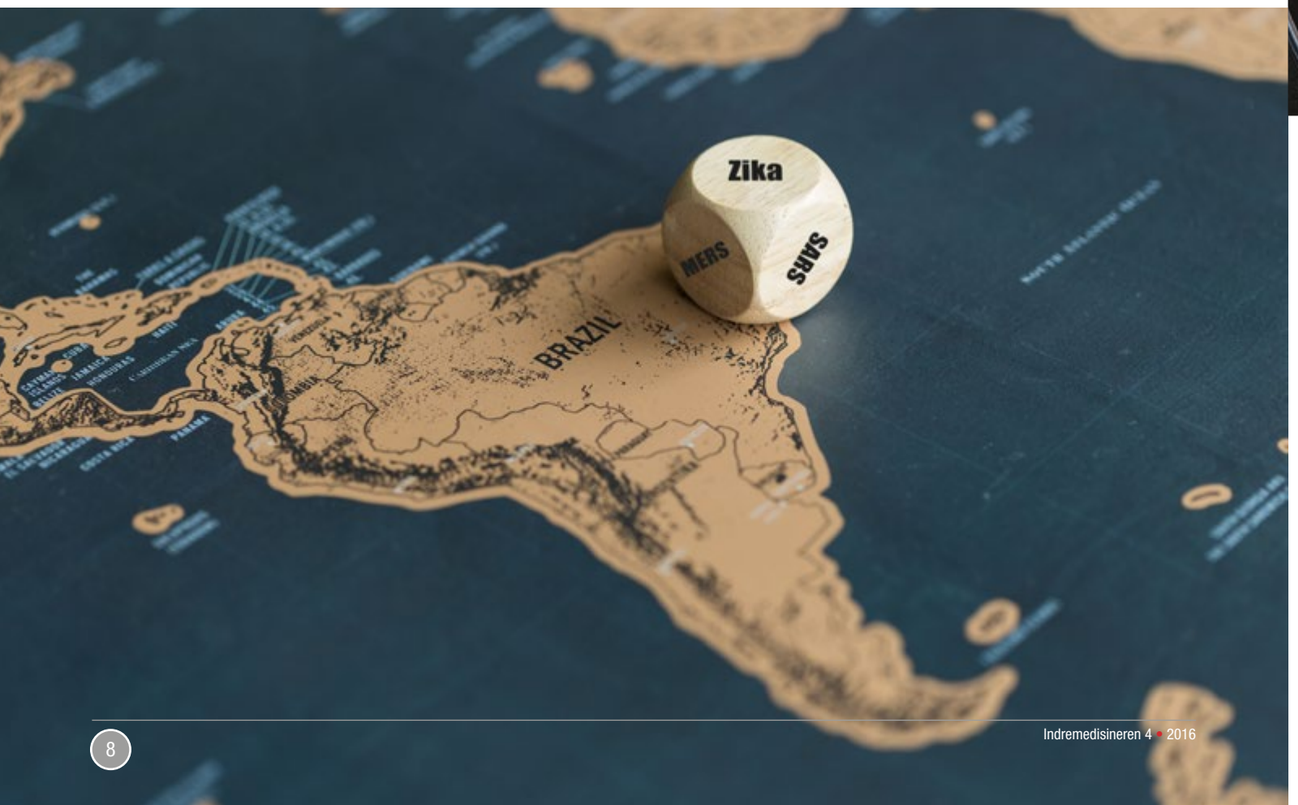
Som kjent lager Helsedirektoratet stadig nye kliniske retningslinjer og reviderer også eksisterende retningslinjer. Alle indremedisinere bør kjenne til disse, og en av de siste er ***Helsedirektorates retningslinjer for behandling av diabetes***, som Helsedirektoratet publiserte 20. september 2016. En rekke pasienter med diabetes får komplikasjoner i form av nyresykdom. Overlege Trond Jenssen ved OUS, Rikshospitalet gir en fin oversikt over de nye retningslinjene i sin artikkel, og gjennom artikkelen vil du raskt få et overblikk over et viktig tema.

Den tredje fagartikkelen gjelder en ny form for astmabehandling, som kalles ***bronkial termoplastikk***. Som det påpekes i artikkelen til legestudent Malene Bue og 1. amanuensis Birger N. Lærum, har opptil 5 % av astmapasientene så alvorlig sykdom at det ikke er mulig å kontrollere sykdommen med medisiner. Bronkial termoplastikk er en ny form for behandling til denne gruppen pasienter, som har såkalt refraktær astma. Både metodens vitenskaplige grunnlag, internasjonale retningslinjer, praktisk gjennomføring, utredning, absolutte kontraindikasjoner og gjennomføring i Norge gjennomgås i denne artikkelen.

Den siste fagartikkelen tar for seg hva skrøpelighet er, hvordan man kan identifisere fenomenet, og hvordan geriatrisk vurdering av ***skrøpelighet*** kan være nyttig for å ta stilling til hvilke pasienter som bør tilbys mer avanserte og moderne behandlingsformer som f.eks. transvalvulær aortaklaff innsetting (TAVI). Artikkelen er signert geriaterne Siri Rostoft og Elisabeth Skaar, og bør være av interesse for mange av dagens grenspesialiteter, ikke minst i lys av det økende antall eldre pasienter og den raske utvikling som skjer i forhold til behandlingsmetoder. God lesning!

Til sist, vil redaksjonen takke alle artikkelforfatterne for de gode fagartiklene, og ønske alle leserne av Indremedisineren en riktig god jul og et godt nytt år!

Med vennlig hilsen
redaksjonen ved
Ole Kristian H. Furulund



LEGENE I DIPS:

(fra venstre):
Anca Heyd, *Spesialist i kvinnesykdommer og fødselshjelp*
Arne Sæter, *Lege i spesialisering i øyesykdommer*
Tomas Alme, *Lege/ Medisinsk direktør*
Hege Tho Stokstad, *Lege i spesialisering i nyresykdommer*
Magne Rekdal, *Lege*
Hilde Hollås, *Spesialist i indremedisin og blodsykdommer*
Realf Ording Helgesen, *Allmennlege*

(15477) artell.no

Foto: Bård Ek

Sammen om
framtidens pasientjournal

Teknologi skal tilpasse seg hverdagen på sykehusene, og ikke omvendt. Derfor samarbeider vi tett med leger og annet helsepersonell over hele landet når vi lager nye DIPS Arena. Hos oss jobber det syv leger som forstår kompleksiteten i helsetjenesten og behovet for gode verktøy som lar helsepersonell bruke mer tid på pasienten. Vår ambisjon er å lage en elektronisk pasientjournal i verdensklasse, i samarbeid med brukere av systemet.

Sammen jobber vi for en smartere pasientjournal.

DIPS

Zikafeber

Utbrudd av zikavirusinfeksjon har de siste par årene spredt seg betydelig rundt i verden. I 2015 ble det for første gang påvist spredning til det søramerikanske kontinentet. Viruset spres hovedsakelig ved myggstikk, men også seksuell smitte og smitte fra mor til barn er beskrevet. Det finnes ingen spesifikk behandling for zikafeber og heller ingen vaksine som kan forbygge infeksjon. Det pågår flere vaksinestudier, og det er håp om at vaksine blir tilgjengelig om noen år. Viktigste tiltak for å forebygge infeksjonen er å beskytte seg mot myggstikk.

Susanne Gjeruldsen Dudman, overlege dr. med., og Dagny Haug Dorenberg, overlege, Folkehelseinstituttet

Susanne Gjeruldsen Dudman

Dagny Haug Dorenberg

Etiologi

Zikafeber skyldes infeksjon med zikavirus som er et flavivirus nært beslektet med denguevirus, japansk encefalittvirus, vestnilvirus og gul febervirus. Det finnes to linjer av zikavirus, den afrikanske og den asiatiske. Viruset fikk sitt navn fra Zikaskogen nær Entebbe i Uganda der det først ble isolert hos rhesusape i 1947 (1). Året etter ble viruset påvist i myggarten *Aedes africanus*, og i 1952 ble de første humane tilfeller av zikafeber diagnostisert i Uganda og Tanzania. Seroprevalensstudier har siden 1964 påvist antistoffer mot viruset i den humane populasjonen fra Afrika og Asia. Samtidig har man påvist viruset i mygg i flere land i Asia, deriblant India, Indonesia og Malaysia.

Epidemiologi

Forekomsten av zikavirus avhenger av at kompatibel vektor er til stede, og det medfører at endemisk område for viruset samsvarer i stor grad med utbredelse av Aedes-myggen. Denne vektoren kan også overføre infeksjonssykdommer som dengue og chikungunya, som i likhet med zikafeber er tropiske virussykdommer. Utenfor Afrika er det så langt kun *Aedes aegypti* man har påvist kan overføre zikavirus til mennesker (2, 3). Sirkulasjon av zikavirus vedlikeholdes sannsynligvis primært ved en jungelsyklus mellom ikke-humane primater og myggarter som finnes der. I den urbane syklusen overføres smitten i hovedsak via en invasiv human myggart, fra en viremisk person til en person uten immunitet, og der mennesket blir det viktigste reservoiret for viruset. Dette har sannsynlig vært drivkraften bak de nyoppståtte utbruddene.

Opprinnelig var zikafeber kun kjent i Afrika og deler av Asia, men har spredt seg videre og resulterte i et utbrudd på Yap øyene i Micronesia i 2007, deretter i Fransk Polynesia i 2013-14 og i 2015 i Brasil (1). Resultater fra sekvensanalyser av virus isolert i utbruddene, viste at det var nært beslektet med virus fra Kambodja og tilhørte den asiatiske linjen av viruset (1).

Det har vært spekulert om introduksjonen av zikavirus i Brasil skyldtes fotball-VM i 2014, selv om ingen av de nevnte landene med pågående zikavirusutbrudd deltok (1). Ved en annen stor sportsbegivenhet i Rio de Janerio, Brasil, i august 2014, deltok derimot flere utbruddsland i et internasjonalt kanostevne (4). Videre spredning på det Sør-Amerikanske kontinent, i Karibien og til Florida nylig, har resultert i at det nå er 73 land som har rapportert lokal smitte med zikavirus. Oppdateringer om den epidemiologiske situasjonen blir publisert regelmessig på nettsidene til det europeiske smitteverninstituttet, ECDC, og WHO (5,6).

Smittemåte

Foruten smitte gjennom myggbitt, er det rapportert om tilfeller med smitte fra person til person gjennom sex, både fra menn og kvinner (2). Viruset kan forbli i sæd i flere uker eller måneder, og virusets genmateriale har vært påvist i enkelte tilfeller i opptil åtte måneder, men om det da fortsatt er smittsomt er uvisst. Overføring av zikavirus fra mor til barn er bekymringsfullt på grunn av risiko for fostermisdannelser som mikrokefali. Smitte ved blodoverføring kan forekomme siden infeksjonen er asymptomatisk i opptil 80% av tilfellene (7-10). Teoretisk kan også organtransplantasjon tenkes å være en mulig smittemåte, samt laboratoriesmitte og nosokomial smitte.

Sykdomsmanifestasjoner

Symptomer på zikavirusinfeksjon er vanligvis febersykdom med hudutslett, non-purulent konjunktivitt, muskel-og leddsmerter, tretthet og hodepine (6). Sykdommen er oftest mild og varer opptil en uke. Det kliniske bildet er vanskelig å skille fra det som observeres ved dengue- eller chikungunyainfeksjon, men konjunktivitt har vært hyppigere assosiert til zika enn chikungunya. Selv om trombocytopeni og blødningstendens har oftere vært knyttet til dengueinfeksjon, har det også vært rapportert ved zikafeber (11). Mer sjelden kan alvorlige komplikasjoner oppstå f.eks. meningoencefalitt, myelitt og Guillain-Barré syndrom (12-14).

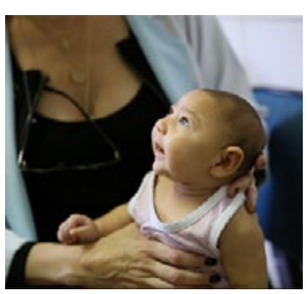
WHO erklærte internasjonal folkehelsekrise i februar 2016 etter rapporter om mange tilfeller av mikrokefali hos barn født av mødre som hadde blitt smittet med zikavirus under utbruddet i Brasil (15). Etterhvert forelå det nok epidemiologiske data og forskningsresultater som støttet hypotesen om at zikavirus kunne føre til alvorlige neurologiske fostermisdannelse som mikrokefali (16-19). Zikavirusinfeksjon i svangerskapet ser ut til å kunne gi vertikal infeksjon hos barnet selv hos mødre uten symptomer. Viruset er nevrotropt og derfor mest alvorlig for fosteret i 1. og 2. trimester når det sentrale nervesystemet er i utvikling. Det fullstendige kliniske bildet ved zikavirusinfeksjon hos det ufødte barnet er ikke helt kartlagt ennå, men tilstanden kalles «zika kongenitalt syndrom».

Diagnostikk

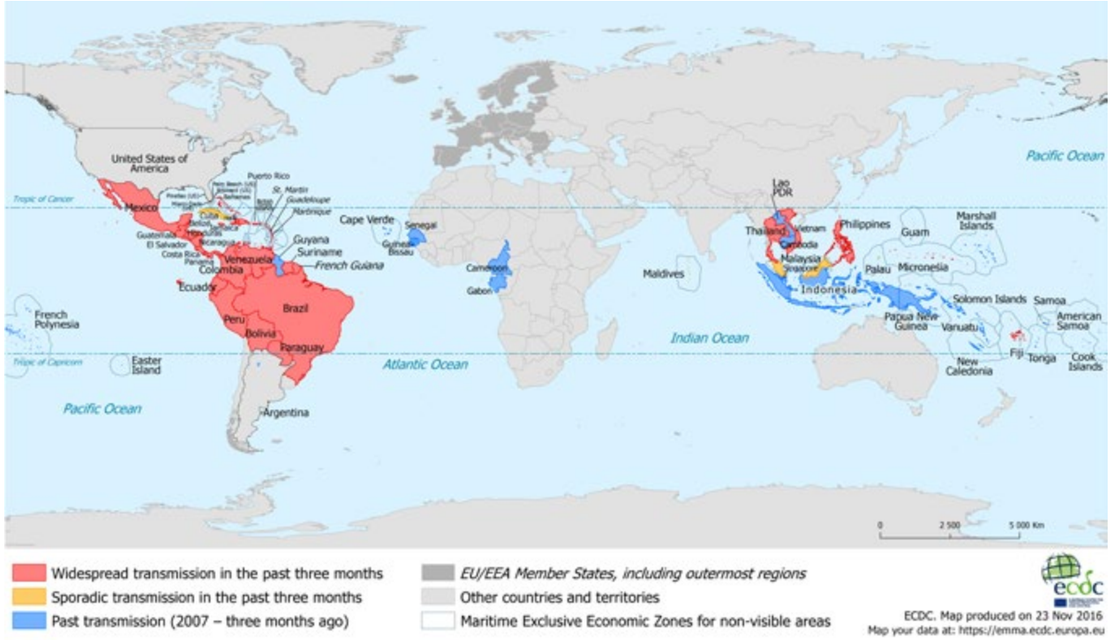
Inkubasjonstiden er oftest mellom 3-12 dager (20). Ved akutt sykdom etter reise anbefales å teste for alle de tre tilstander (Dengue, Chikungunya og Zika) siden klinikk og endemisk område er overlappende.

Zikavirus kan påvises ved nukleinsyrepåvisning som polymerase kjedereaksjon (PCR) og virusisolasjon ved dyrkning ved akutt sykdom. Sjansen for viruspåvisning er størst de første 3-5 dager etter symptomdebut i blod, og i urin noe senere, primært mellom dag 8-21. Zikavirusets genmateriale har vært detektert i fullblod opptil 58 dager (men lot seg ikke dyrke), og

Aedes-myggen. www.wikipedia.no

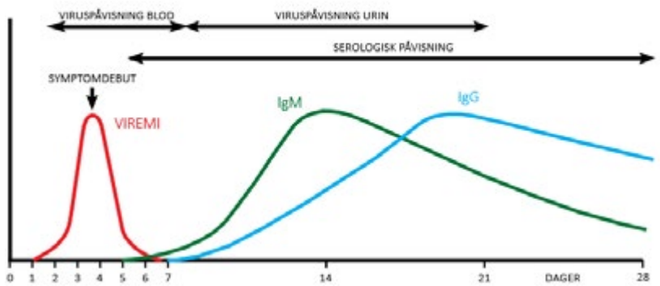


Mikrokefali. www.who.int



Dagens Zika-utbredelse fra European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 28. november 2016.

> Overføring av zikavirus fra mor til barn er bekymringsfullt på grunn av risiko for fostermisdannelser som mikrokefali



Diagnostikk ved zikafeber. Illustrasjon ved Susanne Dudman.

under graviditet har det blitt påvist opptil 10 uker etter symptomdebut. Viruset har også vært påvist i fostervann, samt i hjerne hos barn smittet under svangerskap (21).

Serologisk påvisning av IgM-antistoffer mot zikaviruset er mulig fra 5-12 dager etter symptomer og kan forbli positiv i opptil tre måneder eller lengre. Spesifikke IgG-antistoffer dannes først i gjennomsnitt 9 dager etter symptomer og senest innen 4 ukers tid. Kryssreaksjoner med IgG-antistoffer mot andre flavivirus kan skape tolkningsproblemer, særlig for pasienter som har vært gulfeber vaksinert eller har vært smittet med denguevirus tidligere. Kraftig boostring av IgG antistoffer kan sees ved «sekundær» flavivirusinfeksjon, mens IgM-antistoff responsen kan være svak eller fraværende. I disse tilfellende kan en spesifikk virusnøytralisasjonstest være avklarende.

Forekomst i Norge

Innenlands smittede tilfeller med zikafeber har ikke vært rapportert i Norge. Det har ikke vært påvist vektorbåren smitte i noen europeiske land så langt, men siden kompetent vektor forekommer i flere sørlige europeiske land overvåkes myggpopulasjonen. Det første norske importerte tilfellet ble påvist hos en norsk reisende etter hjemkomst fra Tahiti i 2013. Det siste året har zikavirusinfeksjon vært bekreftet hos over 30 personer ved laboratoriet på Folkehelseinstituttet per i dag, hvorav elleve som var akutte importtilfeller oftest etter reise til Sør-Amerika (20). Zikafeberinfeksjon har vært meldingspliktig til MSIS siden 28.10.2016.

Behandling

Det finnes ingen spesifikke antivirale midler mot zikainfeksjon, men det foregår mange studier som tester effekt av ulike legemidler mot zikavirus. Noen av studiene retter seg mot proteaseenzymet NS2B/NS3 som er en viktig del av virusreplikasjonen (22).

Zikafeber kan behandles symptomatisk med antipyretika og antiflogistika ved behov.

Profylakse

Zikainfeksjon forebygges ved beskyttelse mot myggstikk ved bruk av heldekkende klær, myggnett og myggmidler. Ettersom infeksjon også skjer ved seksuell og vertikal smitte har både WHO og ECDC utarbeidet retningslinjer for forebygging av smitte hos eksponerte personer og gravide (23, 3).

Det finnes også risikovurderinger med hensyn til smitte ved blodoverføring (24).

Flere studier pågår der ulike vaksinekandidater undersøkes for effekt mot zikavirusinfeksjon og preliminære resultater fra rhesusape-forsøk er lovende (25). To vaksiner er allerede i fase I klinisk utprøvning I USA og Canada (26). Det er derfor håp om at det i løpet av noen få år kan komme en vaksine for å forebygge zikavirusinfeksjon hos gravide som er den gruppen som vil kunne ha størst nytte av slik profylakse.

Referanser

1. Wikan N and Smith DR. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. Lancet Infect Dis 2016; 16: e119–26.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment. Zika virus disease epidemic. Ninth update, 28 October 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
3. World Health Organisation. Charrel R.N et al. Background review for diagnostic test development for Zika virus infection. http://www.who.int/bulletin/volumes/94/8/16-171207/en/
4. Zanluca et al. First report of autochthonous transmission of zika virus in Brasil. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2015 Jun; 110(4).
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Zika Outbreak. Countries with transmission. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx
6. World Health Organisation. Zika. Available from: http://www.who.int/csr/disease/zika/en/
7. Musso et al.Potential sexual transmission of Zika virus. Emerg Infect Dis. 2015 Feb;21(2):359-61.
8. Foy BD et al.Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. Emerg Infect Dis. 2011 May;17(5):880-2
9. Musso D, et al.Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. Euro Surveill. 2014; 19 (14).
10. Motta IJ, Spencer BR, Cordeiro da Silva SG, Arruda MB, Dobbin JA, Gonzaga YB, et al. Evidence for transmission of Zika virus by platelet transfusion. N Engl J Med. Epub 2016 Aug 17.
11. Karimi O et al Thrombocytopenia and subcutaneous bleedings in a patient with Zika virus infection. Lancet 2016 Mar 5;387(10022):939-40.
12. Broutet N, et al. Zika Virus as a Cause of Neurologic Disorders. N Engl J Med. 2016 Apr 21;374(16):1506-9.
13. Garcez PP, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. Science 2016 May 13;352(6287):816-8.
14. Parra B Guillain-Barre Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia N Engl J Med 2016 Oct 20;375(16):1513-23.
15. Brasil P, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro – preliminary report. N Engl J Med 2016 Mar 4.
16. Mlakar J, et al. Zika virus associated with microcephaly. N Engl J Med 2016; 374: 951–8.
17. Cauchemez S, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. Lancet. 2016 May 21;387(10033):2125-32.
18. de Araújo TVB et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016 Lancet Infect Dis. 2016 Sep 15.
19. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects - Reviewing the Evidence for Causality. N Engl J Med. 2016 May 19;374(20):1981-7.
20. Folkehelseinstituttet. Zika. https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/zika/
21. Calvet, Guilherme et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. The Lancet Infectious Diseases , Volume 16 , Issue 6 , 653 – 660.
22. Chen X. et al. Mechanisms of activation and inhibition of Zika virus NS2B-NS3 protease. Call Rearch 2016 Nov 26(11):1260-3.
23. World Health Organization. Prevention of sexual transmission of Zika virus - Interim guidance update, 6 September 2016 [Internet]. Geneva: WHO; 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204421/1/WHO_ZIKV_MOC_16.1_eng.pdf?ua=1.
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Zika and safety of substances of human origin. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/substances-of-human-origin.aspx
25. Abbink P, Larocca RA, De La Barrera RA, Bricault CA, Moseley ET, Boyd M, et al. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. Science. Epub 2016 Aug 4.
26. National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Zika virus vaccine research. NIH. 2016. https://www.niaid.nih.gov/topics/Zika/ResearchApproach/Pages/vaccineResearch.aspx.

TRAJENTA,

BOEHRINGER INGELHEIM
DPP-4-hemmer.
ATC-nr.: A10B H05 CT

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

Indikasjoner: Til behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne for å bedre glykemisk kontroll. Som monoterapi når diett og fysisk aktivitet ikke gir adekvat kontroll, og hvor metformin er uhensiktsmessig pga. intoleranse eller kontraindisert pga. nedsatt nyrefunksjon. I kombinasjon med metformin når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. I kombinasjon med et sulfonylureapreparat og metformin, når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med disse 2 legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. I kombinasjon med insulin med eller uten metformin når denne behandlingen alene sammen med diett og fysisk aktivitet ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Dosering: Voksne: 5 mg 1 gang daglig. Som tilleggsbehandling med metformin, bør metformindosen fastholdes. I kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, kan en lavere dose sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering er nødvendig, men klinisk erfaring mangler. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering er nødvendig. Barn og ungdom: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått, ingen tilgjengelige data. *Eldre:* Dosejustering er ikke nødvendig. Begrenset erfaring hos pasienter >80 år, forsiktighet bør utvises.

Administrering: Ved uteglemt dose, skal dosen tas så snart pasienten husker det. Det skal ikke tas dobbel dose i løpet av én dag. Tas med eller uten mat, når som helst på dagen. Skal ikke knuses.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes ved diabetes type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Det er vist økt forekomst av hypoglykemi når linagliptin legges til et sulfonylureapreparat, med metformin som basisbehandling. Sulfonylureapreparater og insulin er kjent for å forårsake hypoglykemi, se Dosering. Ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid bør pasienten gjøres oppmerksom på risikoen for hypoglykemi, særlig ved kombinasjon med sulfonylurea og/eller insulin. Pasienten må informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt. Ved mistanke om pankreatitt skal linagliptin seponeres. Ved bekreftet akutt pankreatitt skal behandlingen ikke gjenopptas. Forsiktighet må utvises hos pasienter som tidligere har hatt pankreatitt.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se A10B H05. Linagliptin er en svakt konkurrerende og svak til moderat hemmer av CYP3A4. Kliniske data tyder på at risikoen for relevante interaksjoner ved samtidig bruk av andre legemidler er lav. Relevante interaksjoner med andre P-gp-/CYP3A4-hemmere forventes ikke. I kombinasjon med sterke P-gp-induktorer som rifampicin, vil muligens full effekt av linagliptin ikke oppnås, særlig ikke ved langtidsbehandling. Farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, warfarin, digoksin og orale prevensjonsmidler påvirkes ikke av linagliptin, noe som viser lav tendens til interaksjoner med substrater for CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp og OCT. Det forventes ikke interaksjon av klinisk betydning med sulfonylureapreparater.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Overgang i placenta er ukjent. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Utskilles i morsmelk. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering.

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

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Enkeltdoser opptil 600 mg (120 ganger anbefalt dose) er generelt godt tolerert. *Behandling:* Vanlig støttebehandling som fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk overvåkning og ev. innledning av kliniske forholdsregler. Se Giftinformasjonens anbefalinger dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere A10B H.

Egenskaper: *Klassifisering:* Selektiv, reversibel DPP-4-hemmer. *Virkningsmekanisme:* DPP-4 er et enzym som er involvert i inaktivering av inkretinhormonene GLP-1 og GIP. GLP-1 og GIP øker biosyntesen av insulin og sekresjon fra betaceller i pankreas ved normale og forhøyede nivåer av blodglukose. Videre reduserer GLP-1 glukagonsekresjon fra alfaceller i pankreas, noe som resulterer i redusert hepatisk glukosefrisetting. Avhengig av glukosenivået økes insulinsekresjonen og glukagonsekresjonen senkes, noe som resulterer i en samlet forbedring av glukosehomeostasen. *Absorpsjon:* Hurtig absorpsjon, C_{max} nås 1,5 time etter 5 mg dose. Absolutt biotilgjengelighet ca. 30%. Samtidig administrering av linagliptin og et fettrikt måltid forlenger tiden til C_{max} med 2 timer og senker C_{max} med 15%, men det er ikke observert påvirkning av AUC_{0-72t}. Ingen klinisk relevant effekt forventes som følge av endringer i C_{max} og T_{max}. *Proteinbinding:* Plasmaproteinbinding er konsentrasjonsavhengig og avtar fra ca. 99% ved 1 nmol/liter til 75-89% ved ≥30 nmol/liter, noe som reflekterer metting av bindingen til DPP-4 ved økende linagliptinkonsentrasjon. Fordeling: Vd ca. 1110 liter. Halveringstid: 12 timer effektiv t1/2 etter gjentatt dosering. Terminal t1/2 <100 timer. Nyreclearance ca. 70 ml/minutt. *Metabolisme:* Metabolisme spiller en underordnet rolle i eliminasjonen av linagliptin. *Utskillelse:* Elimineres via feces (80%) og urin (5%) innen 4 dager etter dosering.

Sist endret: 28.05.2016

Basert på SPC godkjent av SLV: 28.04.2016

Trajenta, TABLETTER, filmdrasjerte:

Styrke	Pakning	Varenr	Pris[1]
5 mg	30 stk. (blister)	091493	kr 448,80
	90 stk. (blister)	518897	kr 1261,30

[1] Pakninger som selges uten resept er angitt med stjerne* i kolonnen Pris. Det er fri prisfastsettelse for pakninger som selges uten resept, og maksimal utsalgspris kan derfor ikke angis.

Refusjonsberettiget bruk:
Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin.

Refusjonskode:
ICPC: T90 Diabetes type 2;
ICD: E11 Diabetes Mellitus type 2.
Vilkår 224.

Vilkår 224: Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin eller som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

TRA161027

Boehringer Ingelheim Norway KS
Postboks 405, 1373 Asker
Tlf: 66 76 13 00

Boehringer Ingelheim

Nytt refusjonsvilkår

For voksne med diabetes type 2

Når du legger til en DPP-4-hemmer – ikke gjør det komplisert

TRAJENTA®: Samme dose uansett[1]

5 mg en gang daglig

Uavhengig av:

- Alder
- Sykdommens variget
- BMI
- Lever-funksjon
- Nyre-funksjon

INGEN DOSE-JUSTERING HVIS NYREFUNKSJONEN REDUSERES[1]

Trajenta® (linagliptin) 5mg film coated tablets

SAMME DOSE UANSETT

Indikasjoner:
Til behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne for å bedre glykemisk kontroll. Som monoterapi når diett og fysisk aktivitet ikke gir adekvat kontroll, og hvor metformin er uhensiktsmessig pga. intoleranse eller kontraindisert pga. nedsatt nyrefunksjon. I kombinasjon med metformin når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. I kombinasjon med et sulfonylureapreparat og metformin, når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med disse 2 legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. I kombinasjon med insulin med eller uten metformin når denne behandlingen alene sammen med diett og fysisk aktivitet ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon
Skal ikke brukes ved diabetes type I eller til behandling av ketoacidose. Gir økt risiko for hypoglykemi i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. Pasienten må informeres om symptomer på akutt pankreatitt, hvor behandlingen må seponeres og lege må kontaktes.

Refusjonsberettiget bruk:
Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin.

Refusjonskode:
ICPC: T90, Diabetes type 2, vilkår 224.
ICD: E11, Diabetes mellitus type 2, vilkår 224.

Vilkår 224:
Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin eller som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Boehringer Ingelheim Norway KS
Postboks 405, 1373 Asker
Tlf: 66 76 13 00

Boehringer Ingelheim

Nye norske retningslinjer for behandling av nyresykdom ved diabetes

Helsedirektoratet publiserte 20. september 2016 den endelige versjonen av de nye norske retningslinjene for behandling av diabetes på sine hjemmesider. Anbefalingene fins kun i nettversjon, for lettere å kunne revidere dem på et senere tidspunkt. Flere enn 60 personer har arbeidet i mer enn 2 år i 10 forskjellige faggrupper for å komme frem til det endelige resultatet. Dette er første gang norske retningslinjer for behandling av diabetes lages i henhold til GRADE-metoden, et analysesystem for evidensgradering utarbeidet av en gruppe ved McMaster University i Hamilton, Canada (1). Det er for øvrig det samme analysesystemet som anvendes av Cochrane Database Reviews og NICE (The National Insitute for Health and Care Excellence). Ut fra evidensgrad angis den enkelte anbefaling som sterk eller svak. I denne artikkelen vil jeg gjøre rede for de viktigste anbefalingene som gjelder for nyresykdom (kapittel 8).

Trond Jenssen, overlege Oslo Universitetssykehus, professor UIT Norges arktiske universitet.

Trond Jenssen

Siden nyresykdom hos personer med diabetes type 2 hyppig omfatter ikke-diabetisk nyreykdom, trolig i opptil halvparten av tilfellene, har kapitlet fått navnet «Nyresykdom ved diabetes», i stedet for diabetisk nefropati. Den vanligste diagnosen i gruppen med non-diabetisk nyresykdom er hypertensjonsnefropati (nefrosklerose), men blandingsformer av diabetisk nefropati og hypertensjonsnefropati fins. Dette er ulikt situasjonen ved diabetes type 1, hvor nyresykdom som regel er ensbetydende med diabetisk nefropati, og hvor nøye blodsukker-regulering er den dokumentert beste primærforebyggende behandling.

Generell omtale av kapitlet

Kapittel 8 omtaler blodtrykksbehandling ved diabetes type 1 og 2, kostens proteininnhold, det beskriver en algoritme for kontroll - og henvisning (til nefrolog) av diabetes-pasienter med nyresykdom, og til slutt beskriver kapitlet en «Vær varsom»-plakat for forholdsregler i den generelle medikamentelle behandlingen av personer med nedsatt nyrefunksjon. Blodsukkerreguleringen omtales derimot i retningslinjenes *kapittel 5*. God blodsukkerregulering forebygger utvikling av nyresykdom ved diabetes type 1 (sterk anbefaling), og ved diabetes type 2 (svak anbefaling). Årsaken til den svake anbefalingen ved diabetes type 2 skyldes heterogene resultat i publiserte studier. Det lar seg sannsynligvis forklare av den heterogene patogenesen for nyresykdom ved diabetes type 2.

Figur 1. Ny nomenklatur for beskrivelse av albuminuria. Nasjonal faglig retningslinje for behandling av diabetes (Helsedirektoratet). u-AKR (urin albumin kreatininratio)

U-AKR	ALBUMINUTSKILLELSE
<3 mg/mmol	normal albuminutskillelse
3-29 mg/mmol	moderat albuminuria*
30-299 mg/mmol	betydelig albuminuria*
≥300 mg/mmol	nefrotisk proteinuri

*3-29 mg/mmol er tidligere benevnt som mikroalbuminuri
**30-299 mg/mmol er tidligere benevnt som makroalbuminuri

Ny nomenklatur for albuminuri

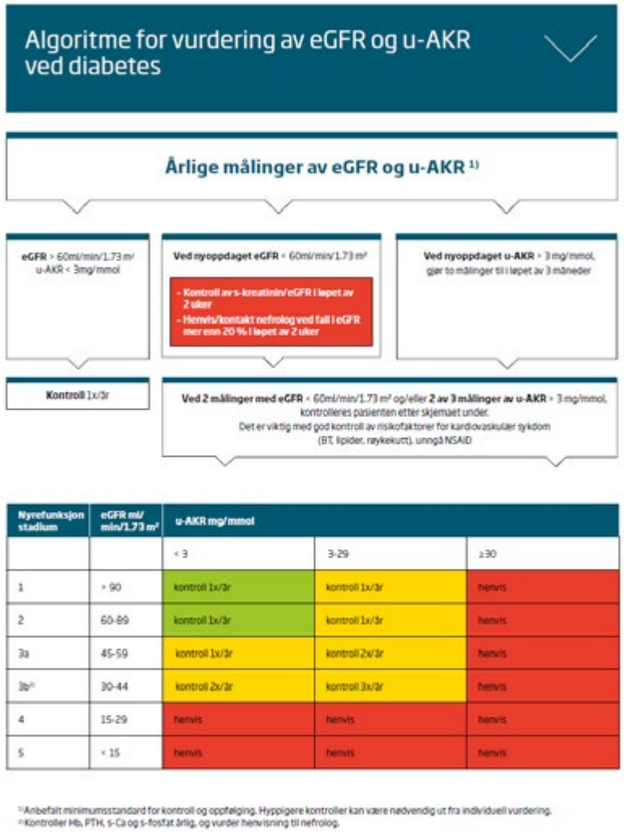
Lavgradig albuminuri har gjennom mange år blitt beskrevet som mikroalbuminuri, og høygradig albuminuri som makroalbuminuri. I henhold til internasjonale laboratoriekonvensjoner erstattes disse to benevnelsene nå med moderat albuminuri (tidligere mikroalbuminuri) og betydelig albuminuri (tidligere makroalbuminuri) (figur 1). Grunnen til dette er misforståelser i forhold til størrelsen på albumin-proteinet versus mengde albuminuri. "Mikro" og "makro" viser altså ikke til henholdsvis små eller store partikler, men til mengde i urinen.

Blodtrykksregulering ved diabetes

Retningslinjene anbefaler bruk av ACE inhibitor (ACEi) eller angiotensin-2 receptor blokker (ARB) hos alle personer med diabetes type 1 og minst moderat albuminuri. Ved diabetes type 2 anbefales ACEi eller ARB hos personer med minst moderat albuminuri og *hypertensjon* (blodtrykk ≥ 140/90). Dokumentasjonen for denne behandlingen ved type 2 diabetes gjelder altså for pasienter som *både* har hypertensjon og forhøyet albuminuri, og ikke albuminuri alene (som ved type 1 diabetes). Anbefalingene for både type 1 og type 2 diabetes er sterke anbefalinger ut fra litteraturen (2-4). Bruk av ACEi eller ARB som primærprevensjon (forebygge moderat albuminuri) mangler evidens. Man anbefaler heller ikke kombinasjonsbehandling av ACEi og ARB av fare for utvikling av nyresvikt. Målsetningen for behandlingen er ikke bare å senke blodtrykket, en vel så viktig målsetning er å redusere albuminurien, som dermed må kvantiteres og følges under behandlingen.

Oppfølgingsalgoritme for pasienter med nyreskade

Algoritmen gjengis i figur 2. Estimert GFR ≥60 ml/min/1.73m2 anses som normalt hos eldre personer. CDK-EPI-formelen for estimering av GFR anbefales brukt av laboratoriene (5). Denne formelen gir mer nøyaktig kalkulering av GFR både når den er lav og i normalområdet, mens den tidligere brukte MDRD-formelen kun er valid når eGFR <60 ml/min/1.73m2. Ved nyoppdaget eGFR<60 ml/min/1.73m2 anbefales denne verdien kontrollert innen 14 dager for å utelukke ytterligere forverring (akutt nyreskade med rask forverring). Personer med albumin-kreatinin-ratio (AKR) ≥ 30 mg/mmol i urinen og/eller eGFR <30 ml/min/1.73m2 bør konfereres, eventuelt henvises til nefrolog. Algoritmen er gjengitt som sterk anbefaling ut fra klinisk erfaring og ut fra internasjonale retningslinjer (KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes) (6).



Figur 2. Algoritme for kontroll og henvisning av diabetespasienten med nyresykdom. Nasjonal faglig retningslinje for behandling av diabetes (Helsedirektoratet). *-sterk anbefaling-*

Kostens proteininnhold ved nyresykdom

Det fins ikke klar evidens for at reduksjon av proteiner i kosten virker gunstig på nyrefunksjonen på sikt. Heller ikke fins det evidens på at høyt proteininntak (som del av lav-karbo kosthold) virker forverrende på nyreskaden over tid, men litteraturen er på dette området svak og mangelfull. I slike tilfeller bør AKR og eGFR følges nøye.

Interkurrent sykdom og medikamenter

Flere varsomhetspunkter omtales i den såkalte «Vær varsom»-plakaten, viktigst er kanskje tilpasning av legemidlene ved interkurrent sykdom, så som gastroenteritt og volumtap, og spesielt ved behandling med ACEi og ARB.

> Flere varsomhetspunkter omtales i den såkalte «Vær varsom»-plakaten.

> Metforminbehandling skal ikke startes ved eGFR <45 ml/ min/1.73m^2.

Figur 3. Bruk av metformin ved nedsatt nyrefunksjon. Nasjonal faglig retningslinje for behandling av diabetes (Helsedirektoratet).

DOSERING AV METFORMIN VED NYRESVIKT	
eGFR 45-60 ml/min/1.732	Maksimum 1,5 g pr dag
eGFR 30-45 ml/min/1.732	Maksimum 1 g pr dag
eGFR <30 ml/min/1.732	Kontraindisert

Metformin startes ikke ved eGFR <45 ml/min/1.732

Videre bruker 60 % av alle med diabetes type 2 i Norge metformin. Faren for utvikling av laktacidose er til stede ved interkurrent sykdom hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR <45 ml/min/1.73m2). Faren er størst ved samtidig bruk av ACEi/ARB og eventuelt også diuretika. Alle disse medikamentene (metformin, diuretika, ACEi/ARB) må derfor seponeres under slik interkurrent sykdom, såfremt de ikke er gitt på vitale indikasjoner (alvorlig hjertesvikt). *Pasienten skal gis skriftlig informasjon om disse forholdsreglene.*

Videre er det gitt anbefalinger for dosereduksjon og seponering av metformin ved nedsatt nyrefunksjon generelt (figur 3). Metformin-behandling skal ikke startes ved eGFR <45 ml/min/1.73m2 og skal uansett seponeres ved eGFR <30 ml/min/1.73m2.

Nyrene og lever er kroppens motregulerende organer (produserer glukose) under hypoglykemi. Ved nyresvikt (eGFR <45 ml/min/1.73m2) vil denne motreguleringen kunne være nedsatt. I tillegg har gjerne medikamenter som sulfonylurea (SU) og insulin forlenget halveringstid på grunn av nyresvikten. Pasientene har ofte uttalt arteriosklerose og i noen tilfeller symptomfattig koronar sykdom. Hypoglykemiske episoder kan hos denne typen pasienter utløse akutt koronarsyndrom (7), og hypoglykemien kan i tillegg bli alvorligere og mer langvarig pga medikamentenes halveringstid. Slike alvorlige hypoglykemier er ikke veldig vanlige ved diabetes type 2 siden de fleste pasientene har en viss restfunksjon i de langerhanske øyer, men de er rapportert blant 6% av pasientene i et stort samlemateriale (8). Spesiell forsiktighet skal derfor utvises ved nedsatt nyrefunksjon når pasienten bruker SU eller insulin. HbA1c-målet bør legges noe høyere ved bruk av disse medikamentene (7.5 – 8%). GLP1-analoger gir ikke hypoglykemi utenom i kombinasjonsbehandling med SU eller insulin. På den annen side kan GLP-1 analoger gi bivirkninger ved oppstart med fare for prerenal forverring av nyresvikt. Det er derfor ikke anbefalt å starte denne typen behandling ved eGFR <30 ml/min/1.73m2 .

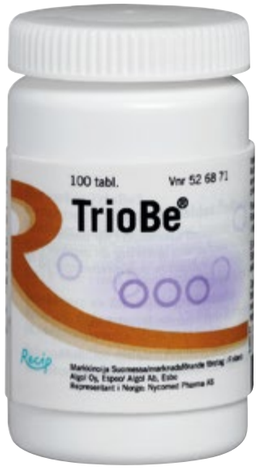
Retningslinjene gir også føringer på kontroller av paratyroidea-hormonet, kalsium og fosfat, D-vitamin behandling, samt diagnostikk og behandling av renal anemi. I de fleste tilfellene vil dette gjelde pasienter som har såpass nedsatt nyrefunksjon at konferering med nefrolog er naturlig (figur 2).

Referanser

1. Guyatt GH, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-6
2. Hirst JA, et al. The impact of renin-angiotensin-aldesterone system inhibitors on Type 1 and Type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy. Kidney Int 2012;81:674-83.
3. Sarafidis, P.A., et al Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis Am J Hypertens 2008; 21: 922-9
4. Vejakama, P., et al Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. Diabetologia 2012;55:566-78.
5. Matsushita, K., Mahmoodi, B.K., Woodward, M., & et al Comparison of risk prediction using the ckd-epi equation and the mdrd study equation for estimated glomerular filtration rate JAMA 2012: 307; 1941-51.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2012;3 (Suppl 1):63-90.
7. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:1410-8
8. Edrigde CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, et al. Prevalence and indicence of hypoglycaemia in 532.542 people with type 2 diabetes on oral therapies and insulin: A systematic review and meta-analysis of population based studies. Plos One 2015; Jun 10;10(6):e0126427. doi: 10.1371/journal.pone.0126427. eCollection 2015

B6 B9 B12 TrioBe®

Én tablett, tre B-vitaminer



Alle gode ting er tre

TrioBe® inneholder tilstrekkelig av B_{12}, B_6 og folsyre (B_9) til å forebygge symptomgivende B-vitaminmangel[1].

Med TrioBe® kan mangelen behandles peroralt. Enkelt for deg og enkelt for pasienten!

Viktige blodprøver

Det er viktig å ta flere og riktige blodprøver når du mistenker B-vitaminmangel.

Først en prøve som avdekker avvikende homocysteinnivåer, en sikker indikator på B-vitaminmangel[2]. Deretter kan du bruke S-B_{12} og S-Folat for å avdekke mer spesifikt hvilken type B-vitamin pasienten mangler.

Bestill gjerne vår populære blodprøveguide ved å sende en e-post til **info@meda.no**

C TrioBe Recip B-vitaminpreparat

ATC-nr.: A11E A

TABLETTER: *Hver tablett inneh.:* Folsyre 0,8 mg, cyanokobalamin (B12) 0,5 mg, pyridoksinhydroklorid (B6) 3 mg, hjelpestoffer. **Indikasjoner:** Forebygging av symptomgivende mangel på vitamin B6, vitamin B12 og folsyre ved utilstrekkelig inntak av føde eller malabsorpsjon, spesielt hos eldre. **Dosering:** 1 tablett daglig. ***Administrering:*** Svelges hel med et glass vann. Kan ev. tygges. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Skal ikke brukes som folattilskudd for å redusere gjentagelsesrisikoen hos kvinner som tidligere har født barn med nevralrørsdefekt.**Forsiktighetsregler:** Ikke indisert for behandling av symptomgivende mangel på vitamin B6, vitamin B12 og folsyre. Effektiv behandling av manifest megaloblastisk anemi og pernisiøs anemi kan kreve parenteral administrering av vitamin B12 i be¬gynnelsen av behandlingen. Skal ikke brukes til pasienter som har gjennomgått en større tynntarmsreseksjon.**Interaksjoner:** Folsyre kan øke metabolismen av enkelte antiepileptika, som fenobarbital og fenytoin. Folsyre kan også interferere med effekten av folsyreantagonister, f.eks. metotreksat, trimetoprim og pyrimetamin.**Graviditet/Amming:** Ingen kjent risiko ved bruk under graviditet eller amming. **Bivirkninger:** *Sjeldne (<1/1000):* Hud: Aknelignende utslett. Allergiske reaksjoner som urticaria, pruritus, erytem. **Overdosering/Forgiftning:** Folsyre har lav toksisitet. Det er ikke registrert bivirk¬ninger hos voksne som har inntatt enten 400 mg/dag i 5 måneder eller 10 mg/dag i 5 år. Ved langtids høydosebehandling med pyridoksin har en del personer utviklet perifere nevropatier. Cyanokobalamin har lav toksisitet. Selv ikke ved høye doser forventes symptomer. Se Giftinformasjonens anbefalinger A11E A side d. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Vitamin B-preparat. *Virkningsmekanisme:* Folsyre og vitamin B12 er nødvendig for visse transmetyleringsprosesser, bl.a. ved syntesen av DNA og RNA. Folsyremangel gir opphav til megaloblastisk anemi av samme type som forårsakes av mangel på vitamin B12. Preparatet reduserer forhøyde plasmani-våer av homocystein. Høye homocysteinverdier er assosisert med økt risiko for f.eks. hjerte- og karsykdom. *Absorpsjon:* Vitamin B12 absorberes passivt i tynntarmen uten nærvær av «intrinsic factor». Absorpsjonsgrad ca. 1% uavhengig av do¬sens størrelse. Folsyre absorberes raskt fra mage-tarmkanalen. Vitamin B6 absorbe¬res godt. *Utskillelse:* Renalt. **Pakninger og priser:** 100 stk. (boks) kr 283,-. **Sist endret:** 11.01.2013

Referanser:
1. Triobe SPC avsnitt 4.1 (12.05.2010).
2. Ueland PM, Schneede J. Måling av metylmalonsyre, homocystein og metionin ved kobalamin- og folatmangel og homocystinuri.

MEDA

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 dosetteller 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 bevisstheт, 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
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
Sist endret: 10.05.2016
Basert på SPC godkjent av SLV: 21.07.2015. Pris per juni 2016

NO/TB/0516/0207(2)

novo nordisk® | changing diabetes®

Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
0484 Oslo
www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

▼ TRESIBA® insulin degludec

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].
Det er viktig at alle bivirkninger og uønskede medisinske hendelser som oppstår under behandling rapporteres til Statens Legemiddelverk eller Novo Nordisk.

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(2)

novo nordisk® | changing diabetes®

Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
0484 Oslo
www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

▼ TRESIBA® insulin degludec

Bronkial termoplastikk for behandlingsrefraktær astma

Astma er en folkesykdom som vanligvis lar seg kontrollere med inhalasjonsbehandling. Rundt 5 % av astmapasienter har alvorlig sykdom som er svært vanskelig eller ikke mulig å kontrollere. En ny behandlingstype, bronkial termoplastikk , kan nå også i Norge tilbys pasienter med slik, behandlingsrefraktær astma.

Malene Bue, legestudent, Universitetet i Bergen
Birger N. Lærum, 1.amanuensis, PhD, Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen, overlege LHL-klinikkene Bergen

Malene Bue

Birger N. Lærum

Introduksjon

Astma er en kronisk inflammatorisk tilstand i luftveiene, som gjør at bronkiene blir hyperreaktive og gir obstruksjon. Astma blir inndelt i ulike alvorlighetsgrader, avhengig av hvor mye behandling tilstanden krever. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines angir et opptrappings-system for astmabehandling. Behandlingsrefraktær astma er astma som ikke lar seg kontrollere, til tross for optimal behandling etter disse retningslinjene (1). Pasienter med behandlingsrefraktær astma lever vanskelige liv, med høyt forbruk av medisiner og mye fravær fra skole og arbeid. Bronkial termoplastikk er en bronkoskopisk behandling med radiofrekvens ablasjon. Hensikten er å redusere mengde glatt muskulatur i bronkiene, og på den måten redusere obstruksjonen.

Vitenskapelig grunnlag og internasjonale retningslinjer

Ideen om at bronkial termoplastikk kunne påvirke glatt muskulatur i bronkiene ble testet ut og publisert i en studie på hunder i 2004 (2). Studien viste hvilken virkning en bronkokonstriktor hadde på lunger behandlet med ablasjon. Studien hadde en oppfølgingsperiode på 157 uker, og hundene ble avlivet på ulike tidspunkt. Studien konkluderte med at bronkial termoplastikk reduserte tykkelsen av glatt muskulatur hos hunder, men at dette ikke nødvendigvis kunne ekstrapoleres til mennesker. Senere i 2004 ble termoplastikk likevel testet ut på resektater av lungesegmenter av ulike årsaker (3).

Det er senere gjennomført tre randomiserte kontrollerte forsøk på bronkial termoplastikk ved astma; The Research in Severe Asthma (RISA) trial, The Asthma Intervention Research study (AIR) og AIR2 studien (4-6). I RISA og AIR studien ble bronkial termoplastikk gitt til henholdsvis 15 av 34 og 56 av 112 pasienter. De resterende pasientene, henholdsvis 17 og 56, mottok vanlig behandling med medikamenter etter internasjonale retningslinjer. Hovedresultatene i disse to studiene var at livskvaliteten til pasientene var betydelig bedre i gruppene som hadde fått behandling med BT, sammenliknet med kontrollgruppene. En svakhet med disse studiene var at både pasient og behandler visste hvilken behandling som ble gitt, og man kan derfor ikke utelukke effekten av placebo. Dette ble tatt hensyn til i AIR2 studien, som er den største og viktigste multisenterstudien. Hele studien var dobbelt blind og «sham-kontrollert» (narre-behandling), og alle pasientene gjennomgikk tre seanser med bronkoskopi. Av disse totalt 297 pasienter var det 196 pasienter (2:1 randomisering) som fikk aktiv varmebehandling med bronkial termoplastikk. Verken pasient eller behandler visste hvem dette var. AIR2 studien hadde deltakere mellom 18 og 65 år som skulle ha behandlingsrefraktær astma til tross for et forbruk av inhalasjonssteroider over 1000 µg, ikke overskride 10 mg prednisolon p.o. per dag, eller ha livstruende astmaanfall i sykehistorien. Lungefunksjonen kunne ikke være dårligere enn FEV1 60% av referanseverdi (pre-bronkodilator). Resultatet etter 1 år viste også her signifikant bedring i livskvalitetsmålinger; i tillegg til 32% færre alvorlige astmaforverringer, 84% reduksjon i henvisninger til akuttmottak og 66% mindre fravær fra skole eller arbeid. Dette til tross for redusert forbruk av kortikosteroider i BT-gruppen.

RISA, AIR og AIR2 studiene har også undersøkt effekten fem år etter behandlingen, og resultatet viser at nedgang i henvendelser til akuttmottak og astmaforverringer er vedvarende (7-9).

Bronkial termoplastikk er anbefalt med evidensgrad B i GINA retningslinjene fra 2015 (1). Behandlingsmetoden ble i 2014 anbefalt av Den amerikanske lungelegeforeningen (American College of Chest Physicians), og ses derfor ikke lenger på som en eksperimentell metode (10).

Praktisk gjennomføring

Bronkial termoplastikk er en behandling som vanligvis utføres på våken pasient og varer i omtrent 45 minutter. Pasientene får høye doser perorale kortikosterioder, 50 mg prednisolon daglig fra tre dager før behandlingen og to dager etter inngrepet. De får også hostedempende og smertestillende, bronkolytisk, avslappende og lokalbedøvende medikasjon etter behov under prosedyren.
Bronkial termoplastikk skjer over tre behandlinger, med minst tre uker mellom hver. Under første behandling tar man for seg høyre underlapp, andre behandling retter seg mot venstre underlapp og tredje behandling omfatter begge overlapper. Midtlappen (høyre side) unngås på grunn av potensiell fare for obstruksjon og evt. atelektase.

Selve prosedyren gjøres ved hjelp av et fiberoptisk bronkoskop som manøvreres i bronkialtreet til pasienten (figur 1). Deretter føres et kateter («The Alair system») med fire lukkede elektrodearmer ned, som så åpnes og ved aktivering avgir radiofrekvens energi (65°C). Hver aktivering tar omtrent ti sekunder, og dette gjentas 10-30 ganger i hver lungelapp. Målet med behandlingen er å redusere mengden glattmuskulatur i bronkialveggen, i tillegg til å redusere mengden kollagen type 1 under basalmembranen (11).

Utredning før bronkial termoplastikk

Pasientene som er aktuelle for termoplastikk må vurderes nøye av en lungelege med lang astmaerfaring. Man må være helt sikker på indikasjonen ved å forsikre seg om riktig diagnose. God adherence samt riktig bruk av medikamenter og inhalatorer er en forutsetning. Termoplastikk er et invasivt inngrep med fare for komplikasjoner, og behandlingen gir varige endringer i luftveiene. Man må ta med i betraktning komorbiditet og kroniske luftveissykdommer, og avveie fordeler med behandlingen mot faren for risiko og ulemper.

Det er anbefalt å ta High Resolution CT av lungene i løpet av de siste seks månedene før behandlingen. Bronkial termoplastikk frarådes om det er betydelig arr eller utposninger på luftrørene (bronkiektasier) med mye slimproblemer. Prosedyren kan som resultat av dette bli komplisert og behandlingsresultatet bli dårligere. Behandlingen frarådes også ved pågående infeksjon eller i en forverring av astma.

Pasientene informeres om at smerter og feber ikke er uvanlig etter behandlingen, og at det kan bli nødvendig med smertestillende og febernedsettende. Astmasymptomene kan også forverres de første to ukene, med blant annet hoste, slim og pustevansker (6).

Gjennomføring i Norge

Internasjonalt tilbys bronkial termoplastikk på omtrent 300 klinikker, der USA dominerer. Tilbudet er økende og finnes nå på de fleste kontinenter, inkludert flere land i Europa.
Arbeidet med bronkial termoplastikk i Norge startet ved Haukeland universitetssjukehus fra høsten 2014, etter hospitering i Manchester, England for å lære om metode og utstyr. Etter intern opplæring, ferdigstilling av et forløp med sjekkliste for mottak, planlagt innleggelse på Respiratorisk Overvåkings Enhet (ROE) fra dagen før til dagen etter behandling med rutiner for støttebehandling samt gjennomgang med testing av alt utstyr ble de 2 første pasientene innkalt i november 2014. Innføring og oppstart hadde til hensikt å etablere en internasjonalt anbefalt metode, å internt kvalitetssikre prosedyrene,

Figur 1. Et fleksibelt bronkoskop føres ned i bronkialtreet, før et radiofrekvens-kateter med elektrode-armer føres ned og aktiveres (Bilde gjengitt med tillatelse av Boston Scientific Corporation).

> Bronkial termoplastikk er etablert som et tilbud i Norge.

Tabell 1. Absolutte kontraindikasjoner mot bronkial termoplastikk (12)

Pacemaker, ICD (defibrillator) eller annen elektronikk
Kjent allergi for medikamenter brukt under prosedyren
Kjent klinisk koagulopati (blødningsforstyrrelser)
Tidligere full bronkial termoplastikk
Alvorlig nedsatt lungefunksjon (FEV_1 etter bronkodilatasjon <50% av forventet)

men ikke å re-evaluere effektmål av behandlingen. Denne artikkelen bygger på Malene Bue's særoppgave ved Universitetet i Bergen.

I Bergen har seks pasienter gjennomført behandlingen siden oppstart i 2014, uten komplikasjoner under eller i løpet av de første 4 uker etter behandling. Av disse seks pasientene er fem kvinner. Samtlige av de seks pasientene har behandlingsrefraktær, alvorlig astma. De fleste har i tillegg en allergisk komponent. To av pasientene har foreløpig ikke hatt klinisk effekt av behandlingen. En av dem utviklet alvorlig pneumoni vel et halvår etter fullført behandling, og den andre har vært plaget med smerter i brystet i etterkant.

De resterende fire pasientene har hatt positiv effekt i varierende grad. To av pasientene har fortalt at de klarer å trekke pusten lengre ned i lungene, en av dem allerede etter første behandling. Begge har rapportert om høyere funksjonsnivå i dagliglivet. En pasient klarte de siste årene ikke å fullføre spirometri, men har i etterkant av behandlingen klart dette samt redusert bruk av intramuskulære steroider. Den sjette pasienten er ikke ferdig med kontrollperioden. Det kan derfor ikke sies noe om endelig resultat, men det antydes bedring av astmasymptomer.

Oppsummering

Bronkial termoplastikk er nå etablert som et tilbud i Norge til de aller dårligste astmapasientene, der konvensjonell behandling ikke har gitt god astmakontroll. Behandlingen er invasiv og må utføres av spesialtrenet personell via bronkoskop. 6 pasienter har gjennomført behandlingen hittil og 4 av disse har hatt noe varierende, men positiv effekt samtidig som 2 ikke har hatt noen effekt.

Referanser

1. GINA, Global Initiative For Asthma (2015) Pocket guide for Asthma manangement and prevention, for adults and children over 5 years. A pocket guide for physicians and nurses, updated 2015. http://www.ginasthma.org/documents/1
2. Danek, C.J., C.M. Lombard, D.L. Dungworth et al. 2004. "Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs". Journal of Applied Physiology; 97(5): 1946-1953. Doi: 10.1152/japplphysiol.01282.2003
3. Miller JD, et al. 2005. "A Prosepective Feasibility Study of Bronchial Thermplasty in the Human Airway". CHEST; 127:1999-2006.
4. Pavord ID, et al. 2007. "Safety and Efficacy of Bronchial Thermoplasty in Symptomatic Severe Asthma". Am J Respir Crit Care Med; 176: 1185–91.
5. Cox, G., N.C. Thomson, A.S. Rubin et al. 2007. "Asthma control during the year after Bronchial Thermoplasty". The New England journal of medicine; 356(13):1327-1337. Doi: 10.1056/NEJMoa064707.
6. Castro M, et al. 2010. "Effectiveness and Safety of Bronchial Thermoplasty in the Treatment of Severe Asthma: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Clinical Trial". Am J Respir Crit Care Med; 181: 116–24.
7. Pavord ID, et al., 2013. "Safety of Bronchial Thermoplasty in Patients with Severe Refractory Asthma". Ann Allergy Asthma Immunol; 111(5): 402–7.
8. Wechsler ME, et al., 2013. "Bronchial Thermoplasty: Long-Term Safety and Effectiveness in Patients with Severe Persistent Asthma". J Allergy Clin Immunol; 132(6): 1295–1302.
9. Castro M, et al., 2011. "Persistence of Effectiveness of Bronchial Thermoplasty in Patients with Severe Asthma". Ann Allergy Asthma Immunol; 107(1): 65–70.
10. http://www.chestnet.org/guidelines-and-resources/health-policy/position-papers
11. Chakir J, et al., 2015. "Effects of Bronchial Thermoplasty on Airway Smooth Muscle and Collagen Deposition in Asthma". Ann Am Thorac Soc; 12(11): 1612–8.
12. Lehman, S., 2016. "Bronkial Termoplastikk mot alvorlig astma". Allergi i praksis; 2: 30-33.

▼ Praluent «sanofi-aventis»

C *Lipidmodifiserende middel.* ATC-nr.: C10A X14

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. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Kan oppbevares utenfor kjøleskap (høyst 25°C) i inntil 30 dager.. **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: 26.08.2016.

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

SANOFI

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]

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]

1. PRALUENT SPC. 21.07.2016 punkt 4.1. 2.PRALUENT SPC 21.07.2016 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 21.07.2016 punkt 4.8 6. PRALUENT SPC 21.07.2016 punkt 4.4* Sammenlignet med placebo eller ezetimib, som tillegg til statin.

SANO.ALI.16.10.0233

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

SANOFI

Er pasienten min skrøpelig?

Indremedisinere behandler et stadig økende antall gamle pasienter. Kronologisk alder alene kan ikke brukes til å bestemme behandling for den enkelte pasient, fordi alder gir et utilstrekkelig grunnlag for å anslå både forventet levetid og toleranse for behandling. Ved å fastslå pasientens grad av «frailty» får legen et mer presist bilde av pasientens individuelle sårbarhet, og en «skrøpelighetsvurdering» er derfor et nyttig hjelpemiddel i beslutninger om behandlingsnivå.

Siri Rostoft, geriater, ph.d, Geriatrisk avdeling, Oslo universitetssykehus, 0407 Oslo, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo
Elisabeth Skaar, geriater og LIS i kardiologi, ph.d kandidat, Hjerteavdelingen, Haukeland universitetssjukehus, 5020 Bergen, Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen

Siri Rostoft

Elisabeth Skaar

Innledning

Forventet levealder ved fødsel er økende, og en kvinne som har fylt 80 år forventes nå å leve i ytterligere 10 år (ssb.no). En stor andel av pasientene som behandles i indremedisinske avdelinger er gamle, og det er først og fremst blant de eldste at innleggelser for akutte tilstander øker. Ved økende alder blir variasjonen mellom individer når det gjelder fysiologiske reserver større, og en vurdering av pasientens grad av frailty, eller skrøpelighet, gir en bedre oppsummering av helsetilstand enn kronologisk alder alene. Det er vanskelig å finne en god oversettelse av begrepet frailty. Det har vært foreslått å bruke ordet *sårbarhet*, men vi foretrekker i artikkelen begrepet *skrøpelig* da «vulnerable» på engelsk betegner pasienter som har risiko for å utvikle frailty. En vurdering av skrøpelighet er viktig for å bestemme behandlingsnivå, både for å unngå underbehandling av spreke gamle pasienter og overbehandling av skrøpelige gamle. Siden vi for de fleste sykdomsgrupper mangler forskning som har inkludert gamle pasienter, spesielt de med komorbiditet og kognitiv svikt, er det avgjørende at vi tar hensyn til grad av skrøpelighet når vi selekterer pasienter til ulike behandlinger (1, 2).

Hva er skrøpelighet?

Skrøpelighet er definert som en reduksjon i reservekapasitet som gjør pasienten sårbar for negative hendelser som for eksempel død, sykehusinnleggelse og tap av funksjon (3). Skrøpelighet henger sammen med høy alder og sykdomsbyrde, men ansees å være et eget fenomen (4). En skrøpelig pasient vil være utsatt for å dekompensere ved stress; for eksempel ved en akutt infeksjon, et kirurgiske inngrep eller behandling med kjemoterapi.

Hvordan identifisere skrøpelighet hos en pasient?

Innen geriatrisk litteratur diskuteres det hvordan skrøpelighet skal identifiseres hos den enkelte pasient. Pasientens funksjonsnivå står sentralt i vurderingen av skrøpelighet, men det er verdt å nevne at det eksisterer to hovedtilnærminger. Den ene baseres på en geriatrisk vurdering, og klassifiserer pasienter som økende skrøpelige jo flere helseproblemer vedkommende har. En geriatrisk vurdering ser på funksjonsnivå, komorbiditet, polyfarmasi, ernæringsstatus, emosjonell funksjon, kognitiv funksjon og sosialt nettverk. Skrøpelighet målt på denne måten kan skåres ved en frailty indeks: antall helseproblemer delt på antall områder som ble registrert (5). Den andre hovedtilnærmingen til skrøpelighet er basert på pasientens fysiske funksjon (Frieds frailty-kriterier) (6). Denne klassifiseringen brukes mest innen forskning. En pasient er skrøpelig dersom vedkommende oppfyller minst tre av følgende fem kriterier: Vekttap, redusert muskelkraft, lavt aktivitetsnivå, langsom ganghastighet og utmattelse. Verken komorbiditet eller kognitiv funksjon er inkludert i denne klassifikasjonen, der sarkopeni står sentralt.

Screening for skrøpelighet

I ulike kliniske settinger kan det være aktuelt å vurdere pasienter for grad av skrøpelighet. Skal pasienten få kateterbasert behandling (Transcatheter Aortic Valve Implantation = TAVI) for aortastenose? Gjennomgå hjertekateterisering (7)? Starte med cellegift? Starte dialyse? Nyretransplanteres? Starte med statiner og intensiv blodtrykksbehandling? Behandles på intensivavdeling (8)?

Det har vært foreslått å bruke testing av mobilitet i form av ganghastighet som en screening for skrøpelighet. En pasient med ganghastighet <0.8 m/s defineres som langsom, og dette er assosiert med negative endepunkter som økt mortalitet, økt risiko for å havne på sykehjem og økt risiko for komplikasjoner ved hjertekirurgi (9-11). Ganghastighet måles ved å be pasienten gå i normalt tempo fra A til B mens man tar tiden, og det vanligste er å bruke en distanse på fem meter. Andre eksempler på screening-tester for skrøpelighet er Short Physical Performance Battery (SPPB) og Timed Get-Up-and-Go Test (TUG). Vi anbefaler å inkludere en screening av kognitiv funksjon i tillegg til testing av mobilitet. Kognitiv funksjon i seg selv er viktig å kartlegge for å vurdere beslutningskompetanse, tilpasse informasjon til pasienten, overveie involvering av pårørende, anslå risiko for delirium og for å sikre adekvat oppfølging av pasienten. Kognitiv svikt vil i nesten enhver klinisk sammenheng påvirke pasientforløpet, og må derfor tas hensyn til fra start av behandlingen. Et verktøy som kan brukes er Mini-Cog™(*https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-geriatrisk-forening/Geriatrisk-test--og-undervisnings-materiell/tester-og-registrerings-skjemaer*). Mini-Cog™ inneholder en hukommelsestest samt klokketesten, og har vist seg å være en god screening for demens (12). En mer omfattende screening av kognitiv funksjon som er mye brukt er mini-mental status evaluering (MMSE). Pasienter som skårer positivt på screening for skrøpelighet bør gjennomgå en geriatrisk vurdering.

> Ved økende alder blir variasjonen mellom individer når det gjelder fysiologiske reserver større, og en vurdering av pasientens grad av frailty, eller skrøpelighet, gir en bedre oppsummering av helsetilstand enn kronologisk alder alene.

Geriatrisk vurdering

En geriatrisk vurdering er en systematisk gjennomgang av områder der gamle pasienter ofte har problemer, og tar for seg funksjonsnivå (aktiviteter i dagliglivet og mobilitet/funksjonstester), sykdomsbyrde/komorbiditet, polyfarmasi, ernæringsstatus, kognitiv funksjon, emosjonell funksjon og sosialt nettverk. Innen geriatri utføres vurderingen av et tverrfaglig team bestående av lege, sykepleier, fysioterapeut og ergoterapeut, noen ganger også ernæringsfysiolog og sosionom. Målet med vurderingen er å avdekke områder som kan optimaliseres (for eksempel komorbiditet, polyfarmasi, ernæring), vurdere grad av skrøpelighet og lage en plan for videre oppfølging av pasienten. Det er dokumentert at en geriatrisk vurdering gir informasjon om toleranse for behandling, for eksempel ved elektiv kirurgi for kolorektal kreft (13), cytostatika-behandling (14) og TAVI (15, 16). Ved Haukeland Universitetssjukehus har man fra våren 2016 innført skrøpelighets-screening av pasienter med aortastenose som vurderes for TAVI. Dette er organisert ved at sykepleier undersøker kognisjon, ernæring og grad av selvhjulpenhet i dagliglivet. Fysioterapeut undersøker ganghastighet og gripestyrke. Dersom pasienten har tegn på skrøpelighet, gjør geriater utvidet vurdering av kognisjon, depresjon, beslutningskompetanse og pasientens motivasjon/håp for behandlingen før pasienten diskuteres med invasiv kardiolog.

Figur 1. Eksempler på tester som brukes ved en geriatrisk vurdering

OMRÅDE	TEST (EKSEMPEL)	SKÅRING	TOLKNING
Funksjonsnivå – aktiviteter i dagliglivet	Barthels ADL-indeks Nottingham Extended ADL indeks	0-20 0-66	Høy skåre indikerer bedre funksjon
Funksjonsnivå – objektive tester	Ganghastighet Timed Up and Go (TUG) Short Physical Performance Battery (SPPB)	Antall m/s Antall sek 0-12	<0.8 m/s langsom >19 sek langsom Høy skåre indikerer bedre funksjon
Sykdomsbyrde eller komorbiditet	Charlsons komorbiditetsindeks Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)	0-9 Antall grad 3 og 4 komorbiditet	Høy skåre ved mer komorbiditet Høyere antall, mer alvorlig komorbiditet
Polyfarmasi	Antall medikamenter		
Kognitiv funksjon	Mini-Cog™ MMSE-NR	0-5 0-30	<3, kognitiv svikt <24, kognitiv svikt
Ernæringsstatus	Mini Nutritional Assessment (MNA)	0-30	<23.5, risiko for underernæring/underernært
Emosjonell funksjon	Geriatrisk depresjonsskala (GDS)	0-30	>13 indikerer depresjon med høy sensitivitet og spesifisitet

Mange av testene finnes på norsk på nettsiden til norsk geriatrisk forening.

> Skrøpelighet er definert som en reduksjon i reservekapasitet som gjør pasienten sårbar for negative hendelser som for eksempel død, sykehusinnleggelse og tap av funksjon.

Skrøpelighet og vurdering av behandlingsnivå

Vurderinger av behandlingsnivå baserer seg på flere faktorer; både sykdomsfaktorer, pasientfaktorer og hvilke behandlingsmuligheter som er tilgjengelige. Vi kan bruke tykktarmskreft som illustrasjon:

- ***Hva er alvorlighetsgraden av sykdommen?***

Tykktarmskreft er en potensielt dødelig sykdom, tumor gir ofte komplikasjoner i form av blødning, magesmerter og kan føre til ileus.

- ***Hva er risikoen ved behandling (operasjon)?***

Vi må kjenne til data vedrørende operativ morbiditet og mortalitet, og vedrørende ø-hjelp versus elektiv kirurgi.

- ***Hva er risikoen ved ikke å behandle?***

Progresjon av sykdommen og komplikasjoner fra tumor.

- **Vil pasienten tåle behandlingen?**

Geriatrisk vurdering gir tilleggsinformasjon utover anestesilegens preoperative vurdering.

- ***Er det andre sykdommer som er mer alvorlige enn tykktarmskreft og som sannsynligvis vil ta livet av pasienten før han***
- ***får komplikasjoner fra tumor (competing risks)?***

Dette vil blant annet avhenge av tumorstørrelse og pasientens komorbiditet.

- ***Vil behandlingen føre til betydelig redusert funksjonsnivå og livskvalitet?***
- ***Hva forventer pasienten at resultatet av behandlingen vil bli, og ønsker pasienten dette?***

Behandlingsbeslutninger er ofte mer krevende når pasienten er skrøpelig og risikoen ved behandling er høy.

En geriatrisk vurdering gir legen et bredere beslutningsgrunnlag, og som indremedisinere har vi god nytte av vurderingen i mange ulike kliniske settinger. Det er imidlertid behov for mer forskning vedrørende hvordan de forskjellige elementene i geriatrisk vurdering har betydning for risiko ved ulike typer behandling.

Samvalg (shared decision making)

Det er et mål fra helsemyndighetene at pasientene skal tas mer med på råd. Vi forstår ikke samvalg som at pasienten skal velge fritt hvilken behandling de ønsker, men at fagfolk tilbyr behandlingen med størst nytte og lavest risiko, og deretter drøfter de ulike mulighetene sammen med pasienten. Jo høyere pasientens alder er, desto mer begrenset er forventet levetid, og det er viktig å undersøke pasientens motivasjon og håp for behandlingen (17). Samvalg er spesielt utfordrende for pasienter med kognitiv svikt og demens. Demenssykdommer øker eksponentielt med alderen (18). Det kan for eksempel være et etisk dilemma å tilby behandling som gjør at pasienten overlever sykdommer, men går inn i sluttstadiet av sin demenssykdom, og selv om det er pårørendes ønske er det ikke sikkert at pasienten hadde ønsket det om han/hun fikk velge. Kartlegging av kognisjon vil gjøre at en kan fange opp pasienter med kognitiv svikt og vurdere beslutningskompetanse mer systematisk.

Figur 2. Kliniske settinger hvor det kan være nyttig å gjøre en frailtyvurdering

KLINISK PROBLEMSTILLING	MÅLSETNING	BEHANDLING - RETNINGSLINJEBASERT	ALTERNATIV BEHANDLING I	ALTERNATIV BEHANDLING II
Alvorlig symptomatisk aortastenose	Økt overlevelse, bedret funksjon og livskvalitet	Åpen kirurgisk bytte av klaffen	Kateterbasert bytte av aortaklaffen	Lindrende behandling
Kolorektal kreft	Helbrede, øke overlevelse og livskvalitet	Kirurgi (tarmreseksjon)	Palliativ kirurgi Ekspektans	Lindrende behandling
Terminal nyresvikt	Øke overlevelse, bedre funksjon og livskvalitet	Nyretransplantasjon	Oppstart dialyse	Lindrende behandling
Småcellet lungekreft	Øke overlevelse, bedre funksjon og livskvalitet	Kombinert radiokjemoterapi	Palliativ medikamentell kreftbehandling	Lindrende behandling
Myelomatose	Øke overlevelse, bedre funksjon	Stamcelletransplantasjon, HMAS	Cellegift, andre krefthemmende medikamenter	Lindrende behandling
Akutt hjerteinfarkt	Øke overlevelse, færre nye hendelser, bedre livskvalitet	Hjertekateterisering med evt PCI, ACB-operasjon og medikamentell behandling	Kun medikamentell behandling, sekundærprofylakse	Symptomatisk medikamentell behandling
Intensivbehandling	Øke overlevelse (akutt)	Igangsette intensivbehandling	Hvor langvarig intensivbehandling?	Lindrende behandling

Konklusjon

Et stadig økende antall gamle pasienter med mange sykdommer møter indremedisinere i alle subspesialiteter. Pasienter med samme kronologiske alder har stor variasjon i helsetilstand og forventet levetid. Avgjørelser om behandling bør baseres seg på grad av skrøpelighet, både for å unngå underbehandling av spreke gamle pasienter, men også for å unngå overbehandling av skrøpelige gamle pasienter med reduserte reserver, kort forventet levetid og høy risiko for komplikasjoner og bivirkninger. Klinikere kan screene for skrøpelighet ved å utføre en gangtest samt en test av kognitiv funksjon. En positiv screening bør etterfølges av en geriatrisk vurdering. Det er viktig å få frem pasientperspektivet slik at beslutninger om behandling foretas ved samvalg.

Referanser

1. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, et al. Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. Circulation. 2016;133(21):2103-22.
2. Hurria A, Levit LA, Dale W, et al. Improving the Evidence Base for Treating Older Adults With Cancer: American Society of Clinical Oncology Statement. Journal of clinical oncology. 2015;33(32):3826-33.
3. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, et al. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. The journal of nutrition, health & aging. 2008;12(1):29-37.
4. Hubbard RE, Woodhouse KW. Frailty, inflammation and the elderly. Biogerontology. 2010;11(5)635-41.
5. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA , et al. A standard procedure for creating a frailty index. BMC Geriatr. 2008; doi: 10.1186/1471-2318-8-24.
6. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype.The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2001;56(3):M146-56.
7. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10023):1057-65.
8. Flaatten H, Garrouste-Orgeas M. The very old ICU patient: a never-ending story. Intensive care medicine. 2015;41(11):1996-8.
9. Green P, Woglom AE, Genereux P, et al. Gait speed and dependence in activities of daily living in older adults with severe aortic stenosis. Clinical cardiology. 2012;35(5):307-14.
10. Studenski S, Perera S, patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. JAMA.2011;305(1):50-58.
11. Afilalo J, Bergman H, Eisenberg MJ, et al. Gait Speed as an Incremental Predictor of Mortality and Major Morbidity in Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery. 2010. JAC;56(20):1668-1676.
12. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. JAMA internal medicine. 2015;175(9):1450-8.
13. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhøy MS, et al. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: A prospective observational cohort study. CROH. 2010;76(3)208-217.
14. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer: A Prospective Multicenter Study. J Clinical Oncology. 2011;29(25)3457-3465.
15. Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, et al. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. JACC Cardiovascular interventions. 2012;5(5):489-96.
16. Sepehri A, Beggs T, Hassan A, et al. The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2014;148(6):3110-7.
17. Coylewright M, Palmer R, O'Neill ES, et al. Patient-defined goals for the treatment of severe aortic stenosis: a qualitative analysis. Health expectations : an international journal of public participation in health care and health policy. 2015.
18. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. BMJ. 1995;310(6985):970-3.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon for JANUVIA (sitagliptin, MSD)

INDIKASJON:
Behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne for å bedre glykemisk kontroll. Som monoterapi hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med diett og fysisk aktivitet alene og metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. Som oral kombinasjonsbehandling: Med metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Med sulfonylurea når diett og fysisk aktivitet sammen med høyeste tolererte dose av sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. Med PPARγ-agonist (f.eks. tiazolidindion) når bruk av PPARγ-agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med en PPARγ-agonist alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Som oral trippelbehandling: I kombinasjon med sulfonylurea og metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. I kombinasjon med PPARγ-agonist og metformin når bruk av PPARγ-agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Januvia er også indisert i tillegg til insulin (med eller uten metformin) når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

KONTRAINDIKASJONER:
Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

FORSIKTIGHET UTVISES VED:
Januvia bør ikke gis til pasienter med type 1-diabetes eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Pasienter må bli informert om symptomer på akutt pankreatitt. Mistenkes denne, må behandlingen med Januvia og andre potensielle mistenkte legemidler avsluttes. Behandlingen må ikke startes igjen dersom akutt pankreatitt er bekreftet. Når Januvia ble gitt i tillegg til et sulfonylureapreparat eller insulin, økte forekomsten av hypoglykemi. Lavere dose er anbefalt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresvikt som krever dialyse. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert og inkluderer anafylaksi, angioødem, grov avskalling av huden, inklusiv Stevens-Johnsons syndrom. Januvia bør ikke brukes under graviditet.

VIKTIGE INTERAKSJONER:
Risiko for klinisk relevante interaksjoner er lav ved samtidig bruk av andre legemidler. Metabolisme av Januvia, blant annet via CYP3A4, kan spille en signifikant rolle ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (ESRD). Effekten av potente CYP3A4-hemmere ved nedsatt nyrefunksjon er ikke vurdert i kliniske studier. Sitagliptin hadde en liten effekt på plasmakonsentrasjonen av digoksin. Ingen dosejusteringer av digoksin anbefales. Pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør likevel monitoreres når sitagliptin og digoksin gis samtidig.

VIKTIGE BIVIRKNINGER:
Alvorlige bivirkninger, inkludert pankreatitt og overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert. Hypoglykemi har vært rapportert når brukt i kombinasjon med sulfonylurea og insulin. Infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt, hodepine, osteoartritt og smerter i ekstremitetene har blitt rapportert som bivirkninger uavhengig av årsakssammenheng til legemiddel. Andre bivirkninger inkluderer artropati, bulløs pemfigoid og kløe.

Før forskrivning av JANUVIA, se preparatomtalen.

Januvia MSD

Antidiabetikum. ATC-nr.: A10B H01

TABLETTER, filmdrasjerte ***25 mg, 50 mg og 100 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Sitagliptinfosfatmonohydrat 25 mg, resp. 50 mg og 100 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult og rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne for å bedre glykemisk kontroll. *Som monoterapi* hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med diett og fysisk aktivitet alene og metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. *Som oral kombinasjonsbehandling:* Med metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Med sulfonylurea når diett og fysisk aktivitet sammen med høyeste tolererte dose av sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. Med PPARγ-agonist (f.eks. tiazolidindion) når bruk av PPARγ-agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med en PPARγ-agonist alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. *Som oral trippelbehandling:* I kombinasjon med sulfonylurea og metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. I kombinasjon med PPARγ-agonist og metformin når bruk av PPARγ-agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Januvia er også indisert i tillegg til insulin (med eller uten metformin) når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll. **Dosering:** ***Voksne:*** 100 mg 1 gang daglig. Når Januvia brukes i kombinasjon med metformin og/eller en PPARγ-agonist, bør dosen av metformin og/eller PPARγ-agonist opprettholdes, og Januvia bør tas samtidig. I kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering er påkrevd ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Sitagliptin er ikke undersøkt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Overveies bruk av sitagliptin i kombinasjon med andre antidiabetika bør betingelsene hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon undersøkes. Ingen dosejustering er påkrevd ved lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (Cl_{CR}) ≥50 ml/minutt). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} ≥30-<50 ml/minutt) er sitagliptindosen 50 mg 1 gang daglig. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} <30 ml/minutt) eller ved terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, er sitagliptindosen 25 mg 1 gang daglig. Kan gis uten hensyn til tidspunkt for dialyse. Vurdering av nyrefunksjonen er anbefalt før sitagliptinbehandling initieres og deretter periodisk, da dosejustering er basert på nyrefunksjonen. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke klarlagt. Ingen tilgjengelige data. *Eldre:* Ingen dosejustering er påkrevd. ***Administrering:*** Kan tas med eller uten mat og drikke. Bør ikke knuses eller deles. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller ved behandling av diabetisk ketoacidose. Bruk av DPP-4-hemmere er satt i sammenheng med risiko for utvikling av akutt pankreatitt. Pasienten må informeres om karakteristiske symptomer på akutt pankreatitt: Vedvarende alvorlige abdominalsmerter. Etter avsluttet behandling med sitagliptin (med eller uten støttebehandling) er det observert at pankreatitt går over, men veldig sjeldne tilfeller av nekrotiserende eller blødende pankreatitt og/eller død er rapportert. Mistenkes pankreatitt må behandling med sitagliptin og andre potensielt mistenkte legemidler avsluttes. Hvis akutt pankreatitt bekreftes, skal sitagliptinbehandling ikke gjenopptas. Forsiktighet bør utvises ved pankreatitt i anamnesen. Da hypoglykemi er sett ved bruk av sitagliptin sammen med insulin eller et sulfonylureapreparat, bør en lavere dose av sulfonylureapreparatet eller insulin overveies for å redusere risikoen for hypoglykemi. Lavere dose er anbefalt ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon og ved ESRD som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, se Dosering. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert, inkl. anafylaksi, angioødem og grov avskalling av huden inkl. Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaksjonene har inntruffet i løpet av de 3 første månedene etter behandlingsstart og i noen tilfeller etter første dose. Ved mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, avsluttes behandlingen, andre potensielle årsaker for hendelsen vurderes og alternativ behandling initieres. Pasienter som opplever svimmelhet eller søvnighet, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. Informer om risiko for hypoglykemi ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea eller med insulin. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se A10B H01. Effekt av andre legemidler på sitagliptin: Liten risiko for klinisk relevante interaksjoner. Klinisk relevante interaksjoner med p-glykoproteinhemmere forventes ikke. Risiko for klinisk relevante interaksjoner med OAT3-hemmere anses å være liten in vitro. Det er mulig at potente CYP3A4-hemmere kan endre farmakokinetikken til sitagliptin ved alvorlig redusert nyrefunksjon eller ESRD. Effekt av sitagliptin på andre legemidler: Gir ikke relevante endringer i farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller perorale antikonseptiva, noe som viser liten tilbøyelighet til å forårsake interaksjoner med substrater av CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Gir en liten økning i plasmakonsentrasjonen for digoksin. Ingen dosejustering av digoksin anbefales, men pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør monitorers ved samtidig bruk. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ikke tilstrekkelige data ved bruk hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Ukjent. Går over i morsmelk hos dyr. Bør ikke brukes av ammende. *Fertilitet:* Dyredata tyder ikke på effekt av behandling med sitagliptin på mannlig og kvinnelig fruktbarhet. Data fra mennesker mangler. **Bivirkninger:** ***Sitagliptin monoterapi:*** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Infeksiøse: Infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt. Muskel-skjelettsystemet: Osteoartritt, smerter i ekstremitetene. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Forstoppelse. Nevrologiske: Svimmelhet. *Ukjent frekvens:* Gastrointestinale: Oppkast, akutt pankreatitt, dødelig og ikke-dødelig blødende og nekrotiserende pankreatitt. Hud: Pruritus, angioødem, utslett, urticaria, kutan vaskulitt, eksfoliative hudsykdommer inkl. Stevens-Johnsons syndrom, bulløs pemfigoid. Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner inkl. anafylaktiske reaksjoner. Luftveier: Interstitiell lungesykdom. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi, ryggsmerter, artropati. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt. ***Bivirkninger sett hyppigere ved kombinasjon med andre antidiabetika:*** *I kombinasjon med metformin: Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, flatulens, oppkast. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Diaré. Nevrologiske: Somnolens. *I kombinasjon med metformin og sulfonylurea: Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Forstoppelse. *I kombinasjon med pioglitazon: Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Flatulens. Øvrige: Perifert ødem. *I kombinasjon med metformin og pioglitazon: Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Perifert ødem. *I kombinasjon med insulin (med eller uten metformin): Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Infeksiøse: Influensa. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Tørr munn. **Overdosering/Forgiftning:** Ingen erfaring med doser >800 mg. Ved doser opptil 600 mg pr. dag i perioder opptil 10 dager og 400 mg pr. dag i perioder opptil 28 dager, er ingen doserelaterte bivirkninger observert. *Behandling:* Vanlige støttetiltak, f.eks. fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk monitorering (inkl. elektrokardiogram) og ev. iverksetting av støttebehandling hvis nødvendig. Dialyseres bare i liten grad. Forlenget hemodialyse kan vurderes hvis dette anses klinisk egnet. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B H01. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Antihyperglykemisk middel i klassen dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere. *Virkningsmekanisme:* Hindrer hydrolysering av inkretinhormoner via enzymet DPP-4 og øker derved plasmakonsentrasjonene av de aktive formene av inkretinhormonene, glukagonlignende peptid-1 (GLP 1) og glukoseavhengig insulinotropt peptid (GIP). Inkretinhormoner frigjøres fra tarmen og øker som respons på et måltid. Ved normale og forhøyede blodsukkernivåer øker GLP 1 og GIP-biosyntesen, og frigjøringen av insulin. I tillegg senker GLP 1 glukagonsekresjonen. Normal glukagonrespons på hypoglykemi svekkes ikke. Hos type 2-diabetikere med hyperglykemi gir dette lavere HbA_{1C} og lavere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner. *Absorpsjon:* Raskt. Maks. plasmakonsentrasjon etter 1-4 timer. Absorpsjonen påvirkes ikke av mat. Absolutt biotilgjengelighet 87%. *Proteinbinding:* 38%. *Fordeling:* Distribusjonsvolum ca. 198 liter. *Halveringstid:* Ca. 12,4 timer. *Metabolisme:* Begrenset. Hovedsakelig via CYP3A4 med bidrag fra CYP2C8. *Utskillelse:* 79% uendret i urinen.
Sist endret: 08.03.2016.
Basert på SPC godkjent av SLV: 25.02.2016.

Januvia, TABLETTER, filmdrasjerte:

Styrke	Pakning	Varenr	Pris	Generell refusjon
25 mg	98 stk. (blister)	076043	kr 689,90	A10BH01_2
50 mg	98 stk. (blister)	076052	kr 689,90	A10BH01_2
100 mg	28 stk. (blister)	076024 Byttegr.	kr 449,00	A10BH01_1
	98 stk. (blister)	076033 Byttegr.	kr 1465,40	A10BH01_1

A10B H01_2 Sitagliptin - 25 mg, 50 mg

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus som monoterapi eller i kombinasjon med insulin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr
T90	Diabetes type 2 med nyrekomplikasjoner	210
ICD		**Vilkår nr**
E11.2	Diabetes mellitus type 2 med nyrekomplikasjoner	210

Vilkår:
210 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin på grunn av nedsatt nyrefunksjon

A10B H01_1 Sitagliptin - 100 mg

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin.

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr
T90	Diabetes type 2	224
ICD		**Vilkår nr**
E11	Diabetes mellitus type 2	224

Vilkår:
224 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin eller som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Før forskrivning av JANUVIA®, vennligst les PREPARATOMTALEN.

Study design and key results ref 2: Objective: The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of sitagliptin as an add-on to metformin therapy in patients with moderately severe (hemoglobin A1c ≥ 8.0% and ≤ 11.0%) type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Research design and methods:** This was a multinational, randomized, placebo-controlled, parallel-group, double-blind study conducted in 190 patients with T2DM. After ≥ 6 weeks of stable metformin monotherapy (≥ 1500 mg/day), patients were randomized to either the addition of sitagliptin 100 mg once daily or placebo to ongoing metformin for 30 weeks. **Main outcome measures:** The primary efficacy endpoint was reduction in hemoglobin A1c (HbA1c) measured after 18 weeks of sitagliptin treatment. Key secondary endpoints included reduction in fasting plasma glucose (FPG) and 2-hour (2-h) postprandial plasma glucose (PPG) at 18 weeks, and HbA1c at 30 weeks. The proportion of patients meeting the goal of HbA1c < 7.0% was also analyzed. **Results:** Sitagliptin significantly reduced HbA1c, FPG, and 2-h PPG, compared with placebo (all p <0.001). The net improvement in HbA1c was –1.0% at both 18 and 30 weeks, and a significantly greater proportion of patients treated with sitagliptin achieved HbA1c < 7.0% by the end of the study (22.1% vs. 3.3%, p < 0.001). Sitagliptin was welltolerated. Compared with placebo, sitagliptin had a neutral effect on body weight and did not significantly increase the risk of hypoglycemia or gastrointestinal adverse events. **Conclusions:** Addition of sitagliptin 100 mg once daily to ongoing metformin therapy was well-tolerated and resulted in significant glycemic improvement in patients with moderately severe T2DM who were treated for 30 weeks.

Study design Ref 4: Randomized, double-blind study, with 14,671 patients to add either sitagliptin or placebo to their existing therapy with a median follow-up period of 3 year. Open-label use of antihyperglycemic therapy was encouraged as required, aimed at reaching individually appropriate glycemic targets in all patients. Eligible patients had type 2 diabetes with established cardiovascular disease and were at least 50 years of age, with a glycated hemoglobin level of 6.5 to 8.0% when treated with stable doses of one or two oral antihyperglycemic agents (metformin, pioglitazone, or sulfonylurea) or insulin (with or without metformin). Established cardiovascular disease was defined as a history of major coronary artery disease, ischemic cerebrovascular disease, or atherosclerotic peripheral arterial disease. Patients were excluded if they had taken a DPP-4 inhibitor, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, or thiazolidinedione (other than pioglitazone) during the preceding 3 months; if they had a history of two or more episodes of severe hypoglycemia (defined as requiring third-party assistance) during the preceding 12 months; or if the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was less than 30 ml per minute per 1.73 m2 of body-surface area at baseline. Primary end point was a composite of time to first confirmed event of CV death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina. The secondary composite cardiovascular outcome was the first confirmed event of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. Other secondary outcomes included the occurrence of the individual components of the primary composite cardiovascular outcome, fatal and nonfatal myocardial infarction, fatal and non-fatal stroke, death from any cause, and hospitalization for heart failure

Referanser: 1. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes 14.9.2016 (https://helsedirektoratet.no/Retningslinjer/Diabetes.pdf) Per 16.9.2016 **2.** Raz I, Chen Y, Wu M, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2008;24(2):537–550. **3.** SPC Januvia, seksjon 5.1, 9 (28.01.2016). **4.** Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The N Engl J Med 2015;373:232-42.

MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, N-3002 Drammen, Tlf. 32 20 73 00, Faks 32 20 73 10, www.msd.no.
Copyright © 2016 Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ, USA. All rights reserved.
DIAB-1197222-0008 11/16

Januvia® (sitagliptin, MSD)

JANUVIA® FOR BEHANDLING AV DINE PASIENTER MED TYPE 2-DIABETES NÅR BEHANDLINGSMÅLET IKKE KAN NÅS MED METFORMIN, KOST OG MOSJON

NYE NORSKE RETNINGSLINJER FOR BEHANDLING AV TYPE 2 DIABETES[1]:

- Etter metformin anbefales enten DPP-4-hemmer, Sulfonylurea, GLP-1 analog, SGLT2-hemmer eller Insulin
- Januvia (sitagliptin) er fortrinnsvis førstevalg ved bruk av DPP-4-hemmere

I en klinisk studie med sitagliptin 100 mg en gang daglig i tillegg til stabil metformin ≥1500 mg/dag hos 190 pasienter med type 2-diabetes[2]

SIGNIFIKANT HbA_{1C} **REDUKSJON** MED SITAGLIPTIN+ METFORMIN VS METFORMIN I MONOTERAPI

9 ÅRS KLINISK ERFARING[3]

DOKUMENTASJON
AV KARDIOVASKULÆR SIKKERHET HOS PASIENTER MED DIABETES OG HJERTE-KARSYKDOM

- Viste ingen økt kardiovaskulær risiko[4,a]
- Møtte alle sekundære endepunkt for kardiovaskulær sikkerhet[4,b]

Før forskrivning av JANUVIA®, vennligst les preparatomtalen

Januvia® (sitagliptin, MSD)

a) Primært sammensatt endepunkt var tiden til første bekreftede hendelse av kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller innleggelse for ustabil angina.
b) Sekundært sammensatt kardiovaskulært endepunkt var første bekreftede hendelse av kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag. Andre sekundære utfall inkluderte forekomsten av individuelle komponenter av primært sammensatt kardiovaskulære endepunkt, dødelig og ikke-dødelig hjerteinfarkt, dødelig og ikke-dødelig slag, død uansett årsak og innleggelse for hjertesvikt.

Akutläkare i akutsjukvården

- från obligatorium för olegitimerade till uppskattad arbetsplats för specialister

Innan akutsjukvård blev en specialitet i Sverige var akutmottagningsarbete ett underläkararbete som man inte ens ansågs behöva läkarlegitimation för att utföra. Att behöva gå ned till akuten och arbeta talades ofta om som en straffkommendering. Läkare från andra specialiteter, som själva mycket sällan arbetade på akutmottagningen, motsatte sig att akutsjukvård skulle bli en egen specialitet, med argument som att ”ingen skulle orka arbeta en hel karriär på akuten”. Att arbetsmiljön och arbetsvillkoren skulle vara dålig på akuten, sågs som något naturligt. Intresset för patienternas upplevelse av ett akutmottagningsbesök var närmast noll.

Katrin Hruska, Ordförande i Svensk Förening för Akutsjukvård, SWESEM

Katrin Hruska

Tilläggsspecialitet - en dyr omväg

I början av 2000-talet började flera sjukhus att anställa specialister och underläkare som bara arbetade på akuten, men det var inte förrän 2008 som akutsjukvård blev en godkänd specialitet och då som tillägg till en basspecialitet som kunde vara vilken annan klinisk specialitet som helst. Förhoppningen var att andra specialister skulle vilja bli akutläkare, men i praktiken innebar det att specialistutbildningen för akutläkare blev sju år i stället för fem. Oftast blev det en kombination av internmedicin och akutsjukvård. Det är märkligt att tro att man blir bättre akutläkare av att arbeta inom andra specialiteter, i stället för under handledning i den miljö man ska verka i, det vill säga på akutmottagningen. Ett problem var att det ledde till enorma avhopp och, i den mån man avslutade sin specialistutbildning, en hel del färdiga specialister som föredrog att arbeta på avdelning i stället för på akutmottagningen. Hela verksamheten blev sårbar och utvecklingen av akutsjukvård som specialitet stannade av. Det var många dyra satsningar på akutläkare som havererade på grund av att man inte kunde erbjuda en sammanhängande utbildning.

En fullvärdig specialitet sedan 2015

När hela specialitetsindelningen skulle ses över 2012, hade många sjukhus redan börjat utbilda akutläkare som om det vore en basspecialitet. Ett universitetssjukhus hade helt lagt ned sin akutläkarutbildning och de ST-läkare (=LIS i Norge) som arbetade hade fått gå över till sin basspecialitet. Att akutsjukvård skulle bli en egen specialitet var en stor fråga och många drog en lättnadens suck när det slutgiltiga beslutet slog fast detta.

Det dröjde ända till 2015 innan den nya specialitetsindelningen började gälla och först då vågade många sjukhus satsa på akutläkare. I dagsläget finns ungefär 200 specialister och 300 ST-läkare, spridda från Kiruna i norr till Ystad i Söder. Såväl universitetssjukhus som lokalsjukhus utbildar akutläkare, ofta i regionala samarbeten. Vi har hunnit en bra bit på väg med att etablera specialiteten, men det är fortfarande långt kvar tills det är självklart att akutmottagningarna drivs av akutläkare i Sverige.

Akutläkare arbetar på akuten

Även om akutsjukvård är ett eget kompetensområde, är den avgörande frågan med specialister på akutmottagningen inte vilken specialistutbildning man har, utan att man har akutmottagningen som sin permanenta arbetsplats och akutens patienter som högsta prioritet. Man tillför en högre medicinsk kompetens och har sjuksköterskorna och undersköterskorna på akuten som sina kolleger och utvecklar verksamheten tillsammans med dem. Det innebär en förändring av organisationen, men också av kulturen. Akutmottagningen blir inte längre en plats med andra regler och krav än andra delar av sjukvården. Det blir inte längre acceptabelt att arbetsmiljön är dålig, eller att patienter inte får den vård de behöver.

Akutsjukvård som specialitet er baserad på patientens behov. Specialistutbildningen syftar till att man ska kunna handlägga alla typer av patienter som kan tänkas söka en akutmottagning. Det innebär att man som akutläkare kan se till hela akutmottagningens funktion och prioritera och leda arbetet därefter. På ett övergripande plan bidrar akutläkare också till forskning inom akutsjukvård och att kvaliteten höjs.

Akutläkare i den akuta vårdkedjan

Den akuta vårdkedjan börjar förstås vid patientens första kontakt med sjukvården, vilket för många patienter är larmcentralen. I Sverige har vi sjuksköterskor, ofta specialistutbildade i prehospital akutsjukvård, i våra ambulanser och väldigt liten läkarnärvaro. I specialistutbildningen till akutläkare ingår prehospital teori och praktisk tjänstgöring. Det ger en ökad förståelse för den prehospitala miljön och förutsättningar för mer

Pasient med akutte smerter som vurderes av akutläkare i akutmottagningen i Sverige.

sammanhållen vårdkedja. Det är samtidigt viktigt att inte införa extra steg, som inte tillför något till processen. Som exempel har vi en framgångsrik vårdkedja med PCI vid ST-höjningsinfarkt, när dessa identifieras i ambulansen eller styrning av traumapatienter till traumacentrum. Akutläkarnas uppgift blir att se till att dessa processer är lika effektiva när patienten i stället söker själv direkt till akutmottagningen. Det kräver en kunskap om hela den akuta vårdkedjan.

Akutmottagningens uppdrag - avancerad akutsjukvård eller servicecentral?

I Sverige har akutmottagningarna på många sjukhus varit den enda vägen in i specialistvården vid akuta och subakuta tillstånd. Patienter med oklara tillstånd som behöver snabb utredning har skickats via akutmottagningen, från primärvården och också från sjukhuskliniker, i stället för att handläggas på respektive kliniks mottagning eller läggas in direkt på avdelningen för inskrivning och utredning. Det har varit en ordning som kanske har fungerat för klinikerna som hänvisat till sin egen jourläkare, men det har inte fungerat för akutmottagningens uppdrag att ta hand om ett osorterat flöde av patienter som behöver en akut bedömning. Detta måste diskuteras, eftersom en förändring av akutmottagningens funktion inom sjukhuset förstås bara kan ske i samförstånd med resten av sjukhuset. Att bara tillföra läkare med högre kompetens till akutmottagningen, löser inte det grundläggande problemet.

Specialister i akutsjukvård - ett naturligt steg

Under 60- och 70-talen började akutsjukvård som specialitet utvecklas i de anglosaxiska länderna. Utvecklingen i Europa kom igång senare, men i en majoritet av länderna är akutsjukvård nu en erkänd specialitet. I Sverige tog det femton

> Akutsjukvård som specialitet er baserad på patientens behov.

år att komma fram till slutsatsen att specialister i akutsjukvård behövs. Det känns lite irriterande att vi försökte med en annan variant, i form av en tilläggsspecialitet, men sedan slutade med samma lösning som allt fler länder runt om i världen nu anslutit sig till. För trots olika förutsättningar ser kompetensområdet och definitionen i stor sett likadan ut i alla länder. Ska akutsjukvården hålla samma höga kvalitet som övriga delar av sjukvården behöver den sina egna specialister.

Gode akuttmottak i Norge

Hovedutfordringen er ikke antall eller type spesialiteter, men ledelse og organisering av sykehusenes akuttmottak. Det avgjørende er at turnusleger og leger i spesialisering (LIS) får støtte og supervisjson i sitt arbeid i mottak, og at dedikerte overleger er tilgjengelige når det er behov. Mange sykehus har allerede etablert større faglighet og satt inn relevante spesialister i mottak. Dette krever ikke en ny spesialitet, men endret innretning på legebemanning i mottak. Sykehus, legevakt og akuttkjeden generelt bør til¬passe kompetanse og bemanning til sine konkrete behov og styrke faglig ledelse av tjenestene. Enda en spesialitet vil ikke hjelpe uten et organisatorisk grep. Der organisatoriske grepet er tatt, har man funnet gode løsninger uten å ha denne nye akutt- og mottaksspesialiteten (AMM) i mottaket.

Hanne Thürmer, spesialist i hjertesykdommer, overlege ved medisinsk avdeling, Sykehuset Telemark, Notodden, og leder av Norsk indremedisinsk forening
Per Olav Berve, overlege, Spesialist anestesi OUS. Overlege ved: Anestesiavdelingen OUS Ullevål, Luftambulanseavdelingen OUS 119 og PhD Stipendiat ved Nasjonal kompetansetjeneste for prehospital akuttmedisin, NAKOS.

Hanne Thürmer

Per Olav Berve

Behov for organisatoriske og utdanningsmessige endringer

Det er viktig at leger i mottak er bevisst sine oppgaver innen teamledelse, logistikk, systemutvikling, kvalitet og kommunikasjon. Læringsmålene bør gjenfinnes i samtlige spesialist¬utdanninger med akutte vaktoppgaver. Med felles systemforståelse blant overleger knyttet fast til mottakenes systemarbeid vil tjenestene bli bedre.

Når de nye spesialistutdanningene legger mer vekt på mottakskompetanse, arbeid og faglige oppgaver i mottak og styrker veiledning av sine kandidater i mottak vil dette gjøre akuttmottakene attraktive som lærings- og arbeidsarena. Dette er en organisatorisk oppgave for sykehusene, de må avsette kompetanse og tid til opplæring i mottakene. Plass og utstyr slik at man kan gjøre en større diagnostisk avklaring vil gjøre mottak til et godt sted for videreutdanning og arbeid. Her møtes ambulansearbeidere, spesialsykepleiere, laboratoriefag, radiologifag og ulike sykehusspesialister. Hvis akuttmottakene legger vekt på å utvikle alle faggruppers kompetanse og teamferdigheter vil det bli en flott arbeidsplass. En ny spesialitet vil ikke alene sikre dette. Hvis pasienter kan avklares, diagnostiseres og gis behandling uten innleggelse, vil et slikt akuttmottak også redusere behovet for spesialistvurderinger på sengepost og poliklinikk.

Mottak av pasienter er teamarbeid – ingen syekhuslege behersker alt

Det å ta imot pasienter er et teamarbeid, ingen sykehus¬lege behersker alt. Diagnostisk kraft i mottak betinger godt samarbeid mellom flere spesialiteter. Også de kirurgiske grunnutdanningene (bør etablere læringsmål innen logistikk, team¬ledelse, organisering av mottak og oppfølging av yngre leger i mottak i del 2 av den nye spesialistutdanningen. Det er naturlig at økt oppmerksomhet på diagnostisk kompetanse i mottak, gjenspeiles i alle spesialiteter og deres grunnutdanninger i del 2. Hvis den nye AMM-spesialiteten blir en isolert hovedspesialitet uten felles vakt¬kompetanse med indremedisin, vil svært få sykehus kunne utdanne eller bruke disse spesialistene. Det vil også være vanskelig å få gode fleksible utdanningsløp der kandidater kan bruke en felles del 2 og gå videre i ulike spesialistløp i del 3.

Er ny spesialitet i akuttmottaksmedisin nødvendig?

To ulike modeller for en ny spesialitet er utredet i en arbeidsgruppe nedsatt av Helsedirektoratet.

Flertallet, støttet av de store fagmedisinske foreningene anbefalte å bygge en mottaksspesialitet med en felles del 2 sammen med spesialitetene innen indremedisin. Indremedisinske fag har over 60 % av alle innleggelser i akuttmottakene, og er en vaktbærende spesialitet på alle norske sykehus. Uten å telle alle grenspesialister og -LIS er det over 3000 indremedisinere, inkludert 650 ut¬dannings¬kandidater ved 47 sykehus i Norge. Ved å bygge opp skreddersydd mottaks¬kompetanse på toppen av en solid indremedisinsk basiskunnskap, vil pasienter og sykehus raskt få økt kompetanse i mottakene.

Mindretallet i arbeidsgruppen ønsket en ny spesialitet basert på den internasjonale spesialiteten emergency medicine, EM. Emergency medicine finnes som godkjent spesialitet bl.a. i Sverige, Australia og England. I motsetning til disse landene har Norge basert akuttmedisinsk første¬vurdering på legevaktene og god allmennmedisinsk kompetanse. De som sterkt ønsker denne spesialiteten er spesialforeningen Norwegian society for Emergency Medicine (NORSEM), som er dannet eksplisitt for å etablere EM. Med sine 48 medlemmer er NORSEM en liten forening, som ikke selv vil være i stand til å utdanne akuttleger eller bemanne norske syke¬hus. Med en helt ny spesialitet som ikke kan gå inn i det indremedisinske vaktlaget, må sykehusene etablere nye vaktlag og nye utdanningsstillinger. Når nye spesialister skal lages "helt fra bunnen" vil det ta lang tid og gi økte kostnader for sykehus. Sannsynligvis blir den bare aktuell for de aller største mottakene. Finnes det bedre løsninger?

En evt. ny spesialitet bør innrettes i tråd med etablert oppgavefordeling mellom 1. og 2. linje-tjenesten og i tråd med godt etablerte akuttsløyfer. I Norge er førstesortering og startbehandling lagt til legevaktene, disse gir et desentralisert og tilgjengelig tilbud i hele landet. Sykehusenes akuttmottak i Norge er ulikt organisert, og tar imot ulike pasientgrupper.

På de fleste norske sykehus går barn, fødende, større skader, øre-nese-hals, øye, akutte hjerneslag og akutte hjerteinfarkt i stor grad utenom akutt¬mottakene. De fleste sykehus har egne skademottak og skadepoliklinikker med ortopedisk og kirurgisk kompetanse. Det betyr at de norske AMM-legene i hovedsak vil arbeide med symptombaserte innleggelser som ikke er hyper¬akutte, ofte vil initial diagnostikk være gjort adekvat på legevakt og pasienten vil være triagert og sendt til riktig spesialitet. Den kompetansen som kreves for mottak av pasienter som allerede er vurdert av legevaktlege eller AMK-lege vil være mulig å oppnå og vedlikeholde, gitt at alle «røde» pasienter tas imot av «sin egen» spesialist. Dersom alle disse pasientene først skal ses på av en mottakslege før pasienten treffer behandlingskompetent lege, er det et stort tilbakeskritt.

Likevel vil noen perioder og noen pasienter alltid være ekstra utfordrende. En av mulighetene med en indremedisinsk basert AMM spesialitet, er å bidra med logisktisk helhetlig kunnskap i travle perioder. Videre vil AMM legen kunne tilby differensialdiagnostisk spisskompeteanse, særlig der pasienten har kombinerte kirurgiske og medisinske problemer, eller ikke erkjente kritiske tilstander. Målrettet ultralydundersøkelse, såkalt POCUS (Point Of Care UltraSound), vil for mange av de tidskritiske tilstandene, raskt og presist kunne bekrefte eller avkrefte diagnoser. Blant annet derfor er ferdigheter i POCUS en sentral del av den foreslåtte utdannelsen for AMM, i likhet med spesialiteten Emergency Medicine, og i tråd med utviklingen i medisinutdanningen i Norge.

Akutt diagnotikk og behandling av mulig hjertesykdom må ofte vurderes av indremedisinere i Norge.

Konklusjon

I Norge har vi lagt førstevurderingen i akuttkjeden til legevaktene. I stedet for å bygge opp en helt ny multikompetent mottakslege, er det kanskje heller legevakt og prehospitale tjenester som bør styrkes faglig? I NORSEMs målsbeskrivelse av de nye mottakslegene inngår kompetanse innen alle fag, barn, ØNH, øye, ortopedi, fødsler, gynekologi, alle grener i indremedisin, anestesi mm. Det ser uoverkommelig ut å ***vedlikeholde*** en bedre kompetanse innen disse områdene over tid, utover nivået til en god legevaktslege.

Dersom tjenesten i sin helhet skjer i mottak og på obsposter vil disse legene ikke være vaktkompetente i indremedisin. De vil ikke kunne brukes på små og mellomstore sykehus, bare på de aller største sykehusene der akuttmottak/obspost har egne vaktlag. Selv der vil det være en fordel for pasientene at legen har bredere kompetanse, kompetanse som opparbeides på sengepost, poliklinikk, overvåkingsavdelinger og intermediæravdelinger. Særlig hjerteinfarkt, hjerneslag, hjernehinnebetennelse, alvorlig sepsis, og akutt dialyse læres på andre arenaer enn mottak. Det å se hele pasientforløpet og fullføre diagnostikk og behandling gir viktig kompetanse. Norske akuttmottak domineres av indremedisinske pasienter. Få norske akuttmottak kan ha separate vaktlag med egne akuttleger.

Allmenlegekompetanse i mottak kan evt. styrkes ved å ansette erfarne allmennleger der dette vurderes hensiktsmessig. Hvis man innretter arbeid i mottak slik at de nye mottakslegene inngår i team med andre leger i mottak er det best for pasientene. Ingen lege kan alt, det er i tillegg en kvalitet å kunne diskutere med leger som har annen kompetanse. Anestesileger, kirurger og ulike indremedisinere vil i fremtidens utdanninger forhåpentlig ha lært mer om logistikk, ledelse, kommunikasjon og triage i mottak. Til sammen vil de yte en bred og kompetent helsetjeneste.

▾Jardiance,

Boehringer Ingelheim
Antidiabetikum, ATC-nr.: A10B X12
Står ikke på WADAs dopingliste

TABLETTER, filmdrasjerte *10 mg og 25 mg: Hver tablett inneh.:* Empagliflozin 10 mg, resp. 25 mg, vannfri laktose 154 mg, resp. 107 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Til voksne med diabetes mellitus type 2, for å bedre glykemisk kontroll. Gis som monoterapi når diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og metformin er uegnet pga. intoleranse. Gis i kombinasjon med andre glukosesenkende legemidler inkl. insulin, når disse, sammen med diett og fysisk aktivitet, ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Dosering: Maks. daglig dose er 25 mg. Ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. Uteglemt dose skal tas så snart pasienten husker det. Det bør ikke tas dobbel dose i løpet av 1 dag. ***Monoterapi og kombinasjonsbehandling:*** Anbefalt startdose er 10 mg 1 gang daglig. Dosen kan økes til 25 mg 1 gang daglig hvis 10 mg 1 gang daglig tolereres godt. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. begrenset erfaring. *Nedsatt nyrefunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon. Skal ikke initieres ved estimert GFR (eGFR) <60 ml/minutt/1,73 m2. Dosen bør justeres til eller opprettholdes på 10 mg 1 gang daglig dersom empagliflozin tolereres godt. Skal seponeres ved eGFR <45 ml/minutt/1,73 m2. Barn: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått, ingen tilgjengelige data. Eldre: Dosejustering er ikke nødvendig pga. alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdeplesjon bør vurderes. Behandling bør ikke initieres hos eldre >85 år pga. begrenset klinisk erfaring.
Administrering: Tas med eller uten mat. Svelges hele med vann.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. *Diabetisk ketoacidose (DKA):* Sjeldne, inkl. livstruende, tilfeller av DKA er sett ved behandling med SGLT2-hemmere, inkl. empagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økt blodglukoseverdi (<14 mmol/liter). Risiko for DKA må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose ved slike symptomer, uavhengig av blodglukosenivå. Ved mistenkt eller diagnostisert DKA skal empagliflozin seponeres umiddelbart. Behandling skal avbrytes ved større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. Behandlingen kan gjenopptas når tilstanden er stabilisert. Før oppstart med empagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose (se SPC). SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er påvist og løst. Nedsatt nyrefunksjon: Effekten avhenger av nyrefunksjonen. Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før behandlingsstart, minst årlig under behandlingen og ved tilleggsbehandling med legemiddel som kan redusere nyrefunksjonen. Skal ikke initieres ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Seponering anbefales ved utvikling av redusert nyrefunksjon (eGFR <45 ml/minutt/1,73 m^2 eller Cl_{CR} <45 ml/minutt). Skal ikke brukes ved terminal nyresvikt (ESRD) eller ved dialyse, da effekt ikke er forventet. *Lever:* Leverskade er rapportert, men årsakssammenheng er ikke fastslått. *Ved risiko for volumdeplesjon:* Basert på virkningsmekanismen kan osmotisk diurese sammen med terapeutisk glukosuri gi en liten reduksjon i blodtrykket. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter hvor blodtrykksfall kan utgjøre en risiko (f.eks. ved kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter på antihypertensiv behandling med tidligere hypotensjon eller pasienter >75 år). Nøye overvåkning av volumstatus og elektrolytter anbefales ved tilstander som kan føre til væsketap. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes til væsketapet er korrigert. *Urinveisinfeksjon:* Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes ved kompliserte urinveisinfeksjoner. Hjertesvikt: Begrenset erfaring ved hjertesvikt NYHA klasse I-II, og ingen erfaring ved NYHA klasse III-IV. Øvrig: Pga. virkningsmekanismen vil pasienter teste positivt for glukose i urinen. Inneholder laktose og skal ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Pasienten bør informeres om risiko for hypoglykemi, spesielt ved bruk sammen med sulfonylurea eller insulin.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se A10B X12. Empagliflozin kan øke diuretisk effekt av tiazid og loopdiuretika, og kan øke risiko for dehydrering og hypotensjon. Samtidig bruk med insulin eller insulinstimulerende legemidler, som sulfonylurea, kan øke risikoen for hypoglykemi, og lavere dose av insulin eller insulinstimulerende legemiddel kan være nødvendig. In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. Empagliflozin er substrat for P-gp, BCRP, opptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Effekt av UGT-induksjon på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig bruk med kjente UGT-induktorer bør unngås pga. mulig risiko for redusert effekt. Ingen klinisk relevante endringer er sett ved samtidig administrering med probenecid, en hemmer av UGT-enzymer og OAT3. Interaksjonsstudie med gemfibrozil, en in vitro-hemmer av OAT3- og OATP1B1/1B3-transportører, viste ingen klinisk relevante endringer. Hemming av OATP1B1/1B3-transportører ved samtidig administrering av rifampicin viste ingen klinisk relevante endringer. Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til empagliflozin ikke påvirkes av samtidig bruk av metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydroklortiazid, og at empagliflozin ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoksin, diuretika og orale prevensjonsmidler.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Ingen data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist negative effekter på postnatal utvikling, men ingen skadelige effekter på tidlig fosterutvikling. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amming. *Fertilitet:* Effekt på human fertilitet er ukjent. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter.

Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Pruritus (generell). Infeksiøse: Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner, urinveisinfeksjon. Nyre/urinveier: Økt urinering. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Volumdeplesjon. Nyre/urinveier: Dysuri. Undersøkelser: Økt serumkreatinin/redusert glomerulær filtrasjonsrate. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Stoffskifte/ernæring: Diabetisk ketoacidose.

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Enkeltdoser opptil 800 mg viste ingen toksisitet hos friske, og gjentatte daglige doser på opptil 100 mg viste ingen toksisitet hos pasienter med diabetes mellitus type 2. *Behandling:* Iht. klinisk status. Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B X12.

Egenskaper: *Virkningsmekanisme:* Reversibel, potent og selektiv, kompetitiv hemmer av natriumglukose-kotransportør 2. Forbedrer glykemisk kontroll ved diabetes mellitus type 2 ved å redusere renal glukosereabsorpsjon. Uavhengig av betacellefunksjon og insulin, som bidrar til lav risiko for hypoglykemi. *Absorpsjon:* Hurtig. Tmax er 1,5 time. Samtidig inntak av et fett- og kaloririkt måltid senker Cmax og AUC med hhv. ca. 37% og ca. 16% sammenlignet med fastende tilstand. Ingen klinisk relevant effekt forventes som følge av disse endringene. *Proteinbinding:* Ca. 86%. Fordeling: Tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state ca. 73,8 liter. *Halveringstid:* Beregnet tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid er ca. 12,4 timer og tilsynelatende clearance ca. 10,6 liter/time. Ca. 22% akkumulering ved steady state, mht. AUC i plasma. *Metabolisme:* In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. De mest hyppige metabolittene er glukuronidkonjugatene 2-, 3- og 6-O-glukuronid. Systemisk eksponering av hver av disse er <10% av totalt legemiddelrelatert materiale. *Utskillelse:* Hos friske gjenfinnes 41% i feces (primært uendret substans) og 54% i urin (50% som uendret substans).

Sist endret: 29.07.2016
Basert på SPC godkjent av SLV: 15.09.2016

Pakninger og priser: Jardiance, TABLETTER, filmdrasjerte: **Styrke 10 mg**: 30 stk. (blister), Varenr 384125, pris kr. 498,00 90 stk. (blister), Varenr 027051, pris kr. 1396,80 **Styrke 25 mg:** 30 stk. (blister), Varenr 045475, pris kr. 498,00 90 stk. (blister), Varenr 585516, pris kr. 1396,80

Refusjonsberettiget bruk:
Behandling av type 2-diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin.

Refusjonskoder:
ICPC kode T90: Diabetes type 2.
ICD kode E11: Diabetes mellitus type 2.

Vilkår: 224 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin eller som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Boehringer Ingelheim Norway KS
Postboks 405, 1373 Asker
Tlf: 66 76 13 00

Boehringer Ingelheim

Jardiance - i ny retningslinje med oppdatert refusjonsvilkår

▾Jardiance®
(empagliflozin)

Ny Nasjonal retningslinje for diabetes gir gode råd om forebygging, livsstilsintervensjon og bruk av metformin ved diabetes type 2.

Ved oppstart av SGLT2-hemmer etter metformin foreslås Jardiance.[1]

Les mer om retningslinjen på jardiance.no

Refusjon:
Behandling av type 2-diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin.

Refusjonskoder:
ICPC kode T90: Diabetes type 2.
ICD kode E11: Diabetes mellitus type 2.

Vilkår: 224
Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin eller som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Indikasjoner:
Til voksne med diabetes mellitus type 2, for å bedre glykemisk kontroll. Gis som monoterapi når diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og metformin er uegnet pga. intoleranse. Gis i kombinasjon med andre glukosesenkende legemidler inkl. insulin, når disse, sammen med diett og fysisk aktivitet, ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

JARDIANCE® er ikke anbefalt for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt, og/eller leversvikt. Legemiddelet er heller ikke anbefalt for pasienter ≥85 år, for gravide eller ammende, for pasienter med type 1-diabetes, eller til behandling av ketoacidose.

Boehringer Ingelheim Norway KS
Postboks 405, 1373 Asker
Tlf: 66 76 13 00

Boehringer Ingelheim

Nyretransplantasjon

– historisk tilbakeblikk på behandlingstilbudet i Norge

Nyretransplantasjon startet tidlig i Norge og ble organisert som et landsomfattende, faglig initiert samarbeid. Dette førte til at vi i en lang periode var på verdenstoppen når det gjelder antall transplantasjoner per million innbyggere. Som en følge av dette er antall pasienter som lever med fungerende nyretransplantat høyt og antall pasienter i dialysebehandling lavt, sammenlignet med andre vestlige land. Dette er gunstig både med henblikk på pasientoverlevelse, livskvalitet og helseøkonomi. I det følgende vil momenter fra en spennende historie bli omtalt, mens resultatene med hensyn til pasient- og graft-overlevelse, graft-funksjon og livskvalitet ikke vil bli berørt.

Per Fauchald, tidligere seksjonsoverlege Nyreseksjonen, Rikshospitalet, professor emeritus.

Per Fauchald

Innledning/internasjonale aspekter

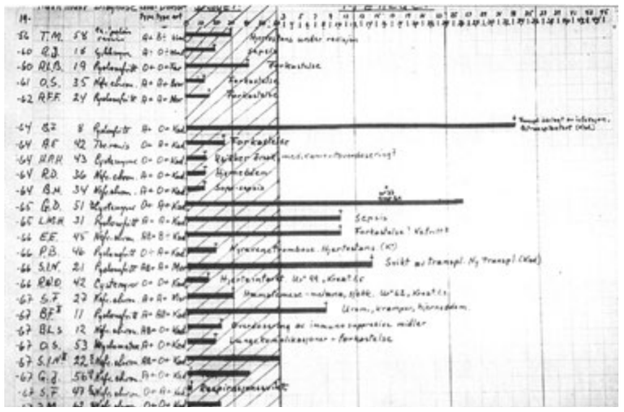
Å erstatte en ikke-fungerende legemsdel eller et organ med et transplantat fra et annet menneske eller dyr har vært en drøm langt tilbake i historien. En av de første beskrivelser er av et mirakel som skjedde i Roma ca. 300 år e.Kr. (bilde 1). En mann falt om på en kirketrapp på grunn av et gangrenøst ben. Han drømte at to helgener dukket opp med instrumenter: Cosmas og Damian, tidligere kristne leger fra Lilleasia som nylig var blitt halshogget av den romerske keiser. De skjønte at behandlingen måtte være å erstatte det gangrenøse benet med en frisk ekstremitet, og transplantatet fikk de fra en nordafrikaner som nylig var begravet. Da pasienten våknet av sin drøm, hadde han et nytt friskt ben og kunne igjen gå. Som det fremgår av bilde 1 er det lett å se at det ene benet stammer fra et annet individ og miraklet er dokumentert gjennom flere kirkemalerier.

Alexis Carell (1873-1944, Nobelpris i medisin 1912), som var leder for avdeling for eksperimentell kirurgisk teknikk ved Rockefeller Institute, optimaliserte teknikken for karanastomoser og gjennomførte en rekke dyreeksperimentelle transplantasjoner. Ragnvald Ingebrigtsen (1882-1975) var forskningsstipendiat hos Carell 1911-13 og publiserte i 1914 sine erfaringer med nyretransplantasjon hos katt med beskrivelse av de histologiske forandringer ved rejeksjon. Han ble senere professor og sjef ved kir. avd.B, Rikshospitalet i 26 år. Den første nyretransplantasjon på menneske med human giver ble utført av Yurii Voronoy i Kherson, Ukraina i 1933 (1). I årene fremover ble det utført en rekke nyretransplantasjoner med avdøde, og fra 1952 med levende givere ved sentra i Frankrike, England, Canada og USA, men uten varig funksjon. Man manglet muligheter til å takle de immunologiske problemene med rejeksjon. Den første nyretransplantasjon med langtidsoverlevelse ble utført ved Peter Bent Brigham hospitalet i Boston i 1954 under ledelse av Joseph Murray (Nobelprisen i medisin 1990). At donor var enegget tvilling av recipienten forklarer at man unngikk de immunologiske problemer.

Bilde 1. Cosmas og Damian utfører verdens første vellykkede transplantasjon i Roma. Bildet er fra et kirkemaleri.

Utviklingen av nyretransplantasjon i Norge (figur 1)

Allerede i 1956 utførte Leif Efskind (1904-87) og medarbeidere ved kir. avd. A, Rikshospitalet, Norge og Nordens første nyretransplantasjon. Recipienten var en 58 år gammel mann som hadde cancer i sin ene gjenværende nyre. Etter nefrektomi ble han transplantert med nyre fra en avdød giver og han levde i ca. 4 uker med fungerende transplantat. Den immunosuppresive behandling bestod av steroider og total røntgenbestråling av pasienten. I årene frem til 1969 ble det ved kir. avd. A utført ytterligere 25 nyretransplantasjoner, 20 med organ fra avdød giver og 5 med levende giver. En enkel illustrasjon av resultatene av 24 av de 26 transplantasjonene fremgår av figur 2. Den maksimale overlevelse med fungerende nyre var ca. 3 år hos en 8 år gammel pike som fikk nyre fra en avdød giver. Samtidig ble hemodialyse-behandling fra 1956 etablert ved Rikshospitalet under ledelse av Christian Cappelen jr (1917-93) som et nødvendig sikkerhetsnett før og etter transplantasjon (2). Denne første fasen av organtransplantasjon i Norge var eksperimentell medisin med relativt liten sjanse for vellykket resultat, men et godt eksempel på utprøvende behandling hos pasienter som ikke hadde andre muligheter for overlevelse.



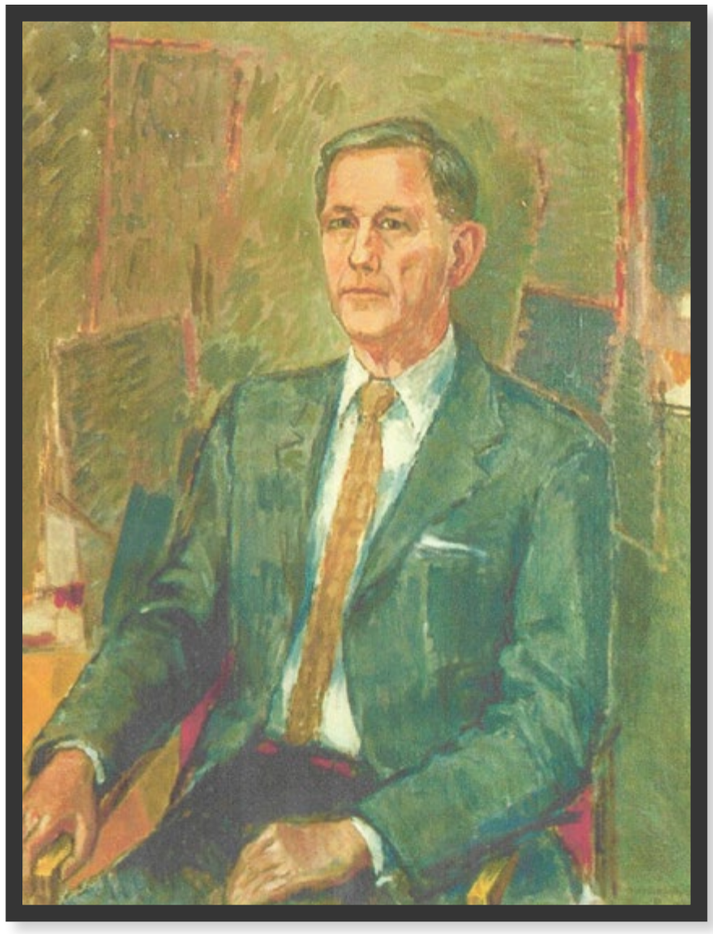
Figur 1. De første 24 nyretransplantasjoner ved Rikshospitalet 1956-1967. Årstall for inngrepet, pasientens initialer, diagnose, blodgruppe og donor er angitt og lengdeaksen angir tid etter transplantasjonen, skravert område første 60 dager, vertikale linjer første 4 år. Pasient nr 6 ble retransplantert. For de øvrige var pasient og graftoverlevelse identisk (svarte, markerte horisontale linjer).

> Nyretransplantasjon startet tidlig i Norge.

Første nyretransplantasjon i Norge med langtidsoverlevelse ble utført ved Ullevål sykehus i 1963. Avgjørende var sannsynligvis at Ole Jacob Malm (1910-2005) hadde kontakt med transplantasjonsteamet i Boston etter et forsknings-opphold ved Peter Bent Brigham hospitalet. Han fikk en kirurg (Richard F. Wilson) derfra med seg til Ullevål sykehus. Han hadde i tillegg til kirurgisk kompetanse med seg et nytt immunosuppressivt medikament, azathioprin (Imurel). Pasienten hadde nyretuberkulose og var tidligere pasient av Ole Jacob Malm. Begge foreldrene tilbød seg å være nyregivere, men moren ble valgt etter reaksjonen på hudtransplantasjon fra pasient og begge foreldrene til Malms underarm. Operasjonen ble utført ved kir. avd. III, Ullevål sykehus under ledelse av Wilson assistert av Carl Semb (1895-1971) og Frank Bergan (1909-85). Pasienten levde i 22 år med fungerende transplantat og moren døde 92 år gammel. I en 20-års periode frem til 1983 ble det utført 142 transplantasjoner ved Ullevål sykehus, 47 med levende og 95 med avdød giver. Resultatene var meget gode, og den nyremedisinske siden av virksomheten ble ledet av Erik Enger (1927-2016) og Stein Halvorsen (1930-2015). Fra 1983 ble det fra overordnet helsepolitisk hold bestemt at nyretransplantasjon skulle sentraliseres til Rikshospitalet, og et utvalg nedsatt av Helsedirektoratet i 1988 konkluderte med at man fortsatt bare skulle ha et transplansjonssenter i Norge.

Etablering av et nasjonalt behandlingstilbud ved terminal nyresvikt

Høsten 1968 innkalte Audun Flatmark (1926-2004) (bilde 2) og Erling Kruge Brodwall (1921-2004) fra henholdsvis kir. avd. B og med. avd. B, Rikshospitalet overlegene ved de indremedisinske avdelinger i Norge til et møte for å etablere et nasjonalt program for nyretransplantasjon og nødvendig utbygging av dialyseavdelinger ved region-og sentralsykehusene (3). Vesentlig for programmet

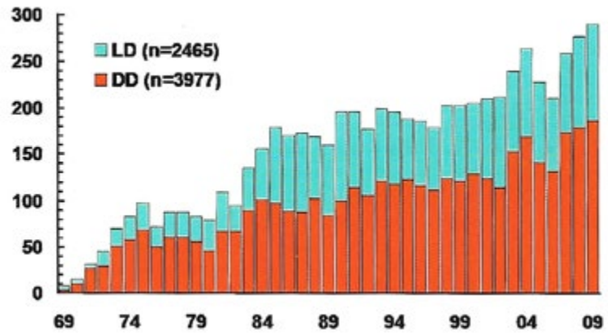


Bilde 2. Professor Audun Flatmark(1926-2004), kir. avd.B, Rikshospitalet.

var, og har siden vært, desentralisert behandling og utredning av pasienter med terminal nyresvikt, sentralisert transplantasjon og desentralisert oppfølgning og behandling etter transplantasjonen. På halvårlige og senere årlige samarbeidsmøter mellom representanter fra landets nyremedisinske avdelinger/seksjoner og nyremedisinere, transplantasjons-kirurger og vevestypeimmunologer fra Rikshospitalet ble behandlings-opplegg diskutert, resultater lagt frem og protokoller bestemt. Da det nasjonale transplantasjonstilbud ble etablert i 1969 hadde man dialyse-avdelinger ved Rikshospitalet, Ullevål sykehus, Stavanger og Trondheim. I 1975 var det utbygget dialyse-enheter ved i alt 15 sykehus fra Kristiansand til Tromsø, men først i begynnelsen av 1980-årene hadde man et fullt ut landsdekk-ende dialysetilbud.

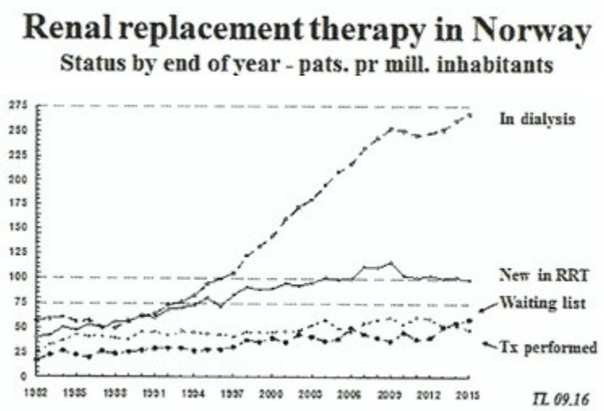
Audun Flatmark hadde et studie-opphold hos Thomas Starzl, Denver, USA i 1967-68 og var sentral i oppbyggingen av transplantasjons-virksomheten ved Rikshospitalet. Hans vektlegging av nært samarbeid mellom landets nyremedisinske enheter og Rikshospitalet var en av årsakene til programmets utvikling og suksess. Han var ubyråkratisk og direkte, og det sies at flere av Rikshospitalets direktører følte angst når han dukket opp hos dem.

Etablering av vevstypeimmunologi ledet av Erik Thorsby (1938-), først ved Ullevål sykehus og fra 1970 ved Rikshospitalet, var en forutsetning for transplantasjonsprogrammet. Det ble også opprettet et internasjonalt samarbeid for utveksling av organer, der en nordisk komite ble oppnevnt i 1968 etter initiativ fra Karl Evang, på bakgrunn av et forslag fra Flemming Kissmeyer-Nielsen og Erik Thorsby. Komiteens norske medlemmer var Leif Efskind, Ole Jacob Malm og Erik Thorsby, komiteens sekretær var Audun Flatmark. Resultatet var eta-bleringen av Scandiatransplant med base i Århus i 1969. I ettertid kan man imponeres av en rask og effektiv implementering av en komiteutred-



Figur 2. Nyretransplantasjoner utført ved Rikshospitalet 1969-2009 (LD: levende donor; DD: avdød donor).

> Helt fra starten av programmet sett på predialytisk nyretransplantasjon som den foretrukne strategi.



Figur 3. Nyreerstattende behandling i Norge 1982-2015 (5).

ning. Scandiatransplant er fortsatt lokalisert til Århus og fungerer som et effektivt redskap for samarbeid innen organtransplantasjon i Norden. Av (figur 2) fremgår det at antall nyretransplantasjoner økte raskt i 40-års perioden fra starten i 1969 og nådde opp til ca. 300 per år (ca. 60 per mill per år) rundt 2010. Det fremgår videre at helt fra starten var bruk av levende giver en integrert del av programmet (4), og i løpet av de 40 årene ble nær 40% av transplantasjo-nene utført med levende giver. Denne utstrakte bruk av levende giver ble fra enkelte andre transplantasjonssentra i Europa sett på med skepsis, men i de siste 5-10 år har bruk av levende giver av nyre økt betydelig i nesten alle land i Vest-Europa. Vårt trans-plantasjonsprogram har ellers vært karakterisert av liberal indikasjonsstil-ling med hensyn til recipientens alder og komorbiditet. Videre har man helt fra starten av programmet sett på transplantasjon før pasienten kom i dialyse (predialytisk nyretransplanta-sjon) som den foretrukne strategi, men dette oppnås av flere grunner bare hos 15-20% av pasienter med terminal nyresvikt. Donorvirk-somheten fra avdøde givere ble reorganisert fra 1983 med etablering av donorteam med transplantasjons-koordinatorer og flerorgandonasjon, noe som gradvis førte til økt antall tilgjengelige organer (figur 2). Samlet har dette ført til at vi i Norge har hatt en stabil og liten venteliste med relativ kort ventetid for trans-plantasjon med avdød giver. Dette til tross for at frem til ca. 2010 ble et økende antall pasienter tatt i aktiv behandling for terminal nyresvikt. De siste år har imidlertid transplan-tasjonstallet stagnert og til og med gått litt ned (figur 3): I 2015 til 48,8 per mill. Innbyggere, og antallet på ventelisten har økt noe (5). Noe uro-vekkende er at mens antall levende givere har økt betydelig i land vi kan sammenligne oss med, har antallet i Norge vist en viss tilbakegang. Det nasjonale nyretransplantasjons-program, som startet i 1969 på faglig basis og uten for mye helsebyråkrati ble startet i 1969, må kunne sies å ha vært vellykket og har gitt en bedre dekning av behandlingsbehovet enn i andre sammenlignbare land. Det er imidlertid behov fremover for innsats for å øke tilgangen på organer både fra avdøde og levende givere.

Referanser

1. Matevossian E. Surgeon Yurii Vorony(1895-1961) – a pioner in the history of clinical transplantation: in memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation. Transplant Int 2009;22:1132-9.
2. Cappelen C,Mathisen W. Kunstig nyre. Tidsskr Nor Legeforen 1957;77:66-9.
3. Albrechtsen D,Fauchald P,Jakobsen A et al. Et nasjonalt prosjekt - Nyretransplantasjon. I: Pfeffer PF,Albrechtsen D,red. En gave for livet.Historien om organtransplantasjon i Norge.2011:45-82.
4. Fauchald P,Myhre E,Brodwall EK et al. Bruk av levende donor ved nyretransplantasjon. Tidskr Nor Legeforen 1973;93:2011-13.
5. Annual report 2015 The Norwegian Renal Registry(Norsk Nefrologiregister). www.nephro.no/registry.html.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon for Atozet (ezetimib og atorvastatin, MSD)

INDIKASJON: Forebygging av kardiovaskulære hendelser: Atozet er indisert til reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser (se pkt. 5.1) hos pasienter med koronar hjertesykdom (CHD) og som tidligere har hatt akutt koronarsyndrom (ACS), som fra tidligere er behandlet med et statin eller ikke. Hyperkolesterolemi: Atozet er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos voksne med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi der bruk av et kombinasjonspreparat anses hensiktsmessig: pasienter som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene og pasienter som allerede behandles med et statin og ezetimib. Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH): Atozet er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos voksne med HoFH. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (f.eks. low-density lipoprotein [LDL]-aferese).

KONTRAINDIKASJONER: Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Behandling med Atozet er kontraindisert ved graviditet og amming, og hos fertile kvinner som ikke bruker hensiktsmessig prevensjon (se pkt. 4.6). Atozet er kontraindisert hos pasienter med aktiv leversykdom eller uforklarlig vedvarende økning av serumtransaminaser som overskrider 3 ganger øvre normalgrense (ULN).

FORSIKTIGHET UTVISES VED: Atozet medfører risiko for myopati og rabdomyolyse. Kreatinkinasenivåer (CK) bør måles før oppstart av behandling ved predisponerende tilstander (eldre, muskelsykdommer, nyresykdommer, leversykdommer, tyreoidealidelser etc.). Ved signifikant forhøyet CK før behandlingsstart (>5 x ULN), bør behandlingen ikke startes. Ved mistanke om myopati under behandling bør CK måles, og behandling avbrytes umiddelbart. Måling av leverfunksjonsprøver anbefales ved oppstart, og ellers ved klinisk indikasjon. Dersom økning i transaminaseniveåene til mer enn 3 x ULN vedvarer, anbefales dosereduksjon eller seponering av Atozet. Atozet bør brukes med forsiktighet hos pasienter som inntar store mengder alkohol og/eller som har leversykdom i anamnesen. Sjeldne tilfeller av interstitiell lungesykdom er rapportert med statiner. Nytte/risiko balansen for atorvastatin 80 mg er ikke fastslått for pasienter med hjerneblødning eller lakunær infarkt i anamnesen. Det er funnet indikasjoner på at statiner som klasse øker blodsukkeret. Risikoen oppveies imidlertid av reduksjonen i vaskulær risiko som statiner gir. Interaksjoner er rapportert for bl.a. fibrater, kolestipol, fusidinsyre, ciklosporin, danazol, amiodarone, verapamil, nikotinsyre, kolkisin, boceprevir og grapefruktjuice. Samtidig administrasjon av legemidler som hemmer CYP3A4 eller transportproteiner, f.eks. lever-opptak-transportøren OATP1B1, kan føre til økt plasmakonsentrasjon av atorvastatin og høyere risiko for myopati. Risikoen for myopati kan øke ved samtidig bruk av gemfibrozil og andre fibrinsyrederivater, boceprevir, erytromycin, niacin, telaprevir eller kombinasjonen av tipranavir/ritonavir. Hvis mulig, bør annen (ikke-interagerende) behandling vurderes i stedet for disse legemidlene (se pkt. 4.8). Samtidig bruk av indusere av cytokrom P450 3A4 (f.eks. efavirenz, rifampicin, johannesurt) kan føre til variable reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av atorvastatin. Samtidig bruk av digoksin medfører lett forhøyet konsentrasjon av digoksin. Ved samtidig bruk av warfarin, andre blodfortynnende legemidler av typen kumarin eller fluindion bør INR monitoreres hensiktsmessig. Samtidig bruk av Atozet og fusidinsyre anbefales ikke. Midlertidig seponering av behandlingen med Atozet bør derfor vurderes under behandling med fusidinsyre.

VIKTIGE BIVIRKNINGER: Vanlige rapporterte bivirkninger i studier er diaré, myalgi og økning i transaminaser og CK. For fullstendig liste over rapporterte bivirkninger, se preparatomtalen.

Før forskrivning av Atozet se preparatomtalen.

---

c **Atozet «MSD»** *Lipidmodifiserende middel.* ATC-nr.: C10BA05

TABLETTER, filmdrasjerte *10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg:* *Hver tablett inneh.:* Ezetimib 10 mg, atorvastatin 10 mg, resp. 20 mg, 40 mg og 80 mg, laktose 153 mg, resp. 179 mg, 230 mg og 334 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** *Forebygging av kardiovaskulære hendelser:* Reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med koronar hjertesykdom (CHD), som tidligere har hatt akutt koronarsyndrom (ACS) og som fra tidligere er eller ikke er behandlet med et statin. *Hyperkolesterolemi:* Tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos voksne med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi der bruk av et kombinasjonspreparat anses hensiktsmessig: Pasienter som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene, pasienter som allerede behandles med et statin og ezetimib. *Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH):* Tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos voksne med HoFH. Pasienten kan også få annen tilleggsbehandling (f.eks. LDL-aferese). **Dosering:** ***Hyperkolesterolemi og/eller CHD (med tidligere ACS):*** Pasienten bør stå på et tilpasset lipidsenkende kosthold og bør fortsette med dette under behandlingen. Doseringsområde 10 mg/10 mg til 10 mg/80 mg daglig. Vanligste dose er 10 mg/10 mg daglig. LDL-kolesterolnivå, risiko for hjerte- og karsykdommer og respons på pågående kolesterolsenkende behandling må vurderes før behandlingsoppstart eller ved dosejustering. Doseringen er individuell og bør baseres på kjent effekt av de forskjellige styrkene og respons på pågående kolesterolsenkende behandling. Dosejusteringer bør gjøres i intervaller på ≥4 uker. ***Homozygot familiær hyperkolesterolemi:*** Dosering 10 mg/10 mg til 10 mg/80 mg daglig. Kan gis som tillegg til annen lipidsenkende behandling (f.eks. LDL-aferese) eller hvis slik behandling ikke er tilgjengelig. ***Samtidig administrering med midler som øker utskillelsen av gallesyre:*** Bør gis ≥2 timer før eller ≥4 timer etter midler som øker utskillelsen av gallesyre. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Bør brukes med forsiktighet. Kontraindisert ved aktiv leversykdom. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering kreves. *Barn:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen tilgjengelige data. *Eldre:* Ingen dosejustering kreves. ***Administrering:*** Kan gis som enkeltdose når som helst på dagen. Kan tas med eller uten mat. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Graviditet og amming, og fertile kvinner som ikke bruker hensiktsmessig prevensjon. Aktiv leversykdom eller uforklarlig vedvarende økning av serumtransaminaser som overskrider 3 × ULN. **Forsiktighetsregler:** *Myopati/rabdomyolyse:* Myopati og rabdomyolyse er rapportert ved bruk av ezetimib. De fleste som utviklet rabdomyolyse tok et statin samtidig med ezetimib. Rabdomyolyse er rapportert svært sjelden når ezetimib er tatt alene og når ezetimib er tatt i tillegg til andre midler som er forbundet med økt risiko for rabdomyolyse. Atorvastatin kan i sjeldne tilfeller påvirke skjelettmuskulaturen og forårsake myalgi, myositt og myopati som kan utvikle seg til rabdomyolyse, en potensielt livstruende tilstand med markant forhøyede CK-nivåer (>10 × ULN), myoglobinemi og myoglobinuri, som kan gi nyresvikt. *Før behandlingsstart:* Bør forskrives med forsiktighet til pasienter predisponert for rabdomyolyse. For å etablere et referansenivå bør CK måles før behandlingsstart ved nedsatt nyrefunksjon, hypotyreose, tidligere erkjent muskelsykdom eller familiær muskelsykdom, tidligere muskelpåvirkning med statin eller fibrat, tidligere leversykdom og/eller ved høyt alkoholinntak, hos eldre >70 år (nødvendigheten av en slik måling bør vurderes i sammenheng med andre predisponerende faktorer for rabdomyolyse), og situasjoner der økning i plasmanivå kan forekomme (som interaksjoner og spesielle populasjoner, inkl. genetiske subpopulasjoner). Behandlingsrisiko skal vurderes i forhold til mulige fordeler, og klinisk overvåkning anbefales. Ved signifikant forhøyet CK før behandlingsstart (>5 × ULN), bør behandlingen ikke startes. CK bør ikke måles etter kraftige fysiske anstrengelser eller i nærvær av annen plausibel alternativ årsak til forhøyet CK, da dette vanskeliggjør tolkningen av resultatene. Hvis CK er signifikant forhøyet i utgangspunktet (>5 × ULN), bør det foretas nye målinger innen 5-7 dager for å bekrefte resultatene. *Under behandling:* Pasienten skal oppfordres til straks å rapportere om muskelsmerter, -kramper eller -svakhet, særlig i kombinasjon med sykdomsfølelse eller feber. Ved slike symptomer skal CK-nivåene måles. Dersom nivåene er signifikant forhøyet (>5 × ULN), skal behandlingen avbrytes. Dersom muskelsymptomene er alvorlige og medfører daglig ubehag, selv om CK-nivåene er ≤5 × ULN, skal seponering vurderes. Dersom symptomene blir borte og CK-nivåene normaliseres, kan gjenoppstart eller ny behandling med et annet statinholdig preparat overveies, med laveste dose og tett oppfølging. Atozet må seponeres ved klinisk signifikant forhøyet CK-nivå (>10 × ULN), eller dersom rabdomyolyse diagnostiseres eller mistenkes. Immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under eller etter behandling med atorvastatin, er rapportert svært sjelden. IMNM karakteriseres klinisk ved proksimal muskelsvakhet og forhøyet kreatinkinase i serum, som vedvarer til tross for seponering av statinbehandling. Atorvastatinkomponenten øker risikoen for rabdomyolyse ved samtidig bruk av visse legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av atorvastatin, slik som potente hemmere av CYP3A4 eller transportproteiner (f.eks. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol og hiv-proteasehemmere, inkl. ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir osv.). Risikoen for myopati kan også øke ved samtidig bruk av gemfibrozil og andre fibrinsyrederivater, boceprevir, erytromycin, niacin, telaprevir eller kombinasjonen tipranavir/ritonavir. Hvis mulig, bør annen (ikke-interagerende) behandling vurderes i stedet for disse legemidlene. Nytte/risiko ved samtidig behandling bør vurderes nøye. Når pasienten får legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av atorvastatin, anbefales lavere maksimaldose av Atozet. I tillegg bør lavere startdose vurderes ved samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere og egnet klinisk monitorering anbefales. Atorvastatin må ikke gis samtidig med systemiske formuleringer av fusidinsyre eller innen 7 dager etter slik avsluttet behandling. Hvis bruk av systemisk fusidinsyre anses som nødvendig, bør statinbehandlingen opphøre under hele behandlingstiden med fusidinsyre. Pasienter bør tilrådes å søke medisinsk veiledning umiddelbart dersom de opplever symptomer på muskelsvakhet, smerte eller ømhet. I særskilte tilfeller med behov for forlenget behandling med systemisk fusidinsyre, f.eks. ved behandling av alvorlige infeksjoner, skal samtidig administrering av Atozet og fusidinsyre bare vurderes i hvert enkelt tilfelle og brukes under tett medisinsk tilsyn. *Leverenzymer:* Leverfunksjonsprøver bør tas før behandlingsstart og deretter regelmessig. Pasienter som utvikler tegn eller symptomer på leverskade bør få utført leverfunksjonstester. Ved økte transaminasenivåer skal pasienten monitoreres til abnormiteten(e) er borte. Dosereduksjon eller seponering anbefales dersom økning i transaminaseniveåene til >3 × ULN vedvarer. *Alkohol:* Bør brukes med forsiktighet hos pasienter som inntar store mengder alkohol og/eller som har leversykdom i anamnesen. *Nedsatt leverfunksjon:* Effekten av økt eksponering for ezetimib ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er ukjent. Atozet anbefales ikke til disse pasientene. *Fibrater:* Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt samtidig med fibrater er ikke fastslått. Samtidig administrering av fibrater anbefales derfor ikke. *Forebygging av slag ved aggressiv reduksjon i kolesterolnivået (SPARCL):* Nytte-/risikobalansen for atorvastatin 80 mg er ikke fastslått for pasienter med hemoragisk slag eller lakunær infarkt i anamnesen. Potensiell risiko for hemoragisk slag skal vurderes nøye før behandlingsstart. *Interstitiell lungesykdom:* Enkeltstående tilfeller av interstitiell lungesykdom er rapportert med noen statiner, spesielt ved langtidsbehandling. Kjennetegn kan være dyspné, ikke-produktiv hoste og redusert generell helse (fatigue, vekttap og feber). Ved mistanke om interstitiell lungesykdom, skal behandlingen avsluttes. *Diabetes mellitus:* Det er funnet indikasjoner på at statiner øker blodsukkeret, og pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes, kan utvikle behandlingskrevende hyperglykemi. Risikoen oppveies av reduksjonen i vaskulær risiko, og gir ikke grunnlag for å stanse behandlingen. Pasienter i risikosonen (fastende blodglukose 5,6-6,9 mmol/liter, BMI >30 kg/m^2, forhøyede triglyserider og hypertensjon) bør følges opp klinisk og biokjemisk iht. nasjonale retningslinjer. *Hjelpestoffer:* Inneholder laktose. Skal ikke brukes ved sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se C10B A05. Atorvastatin metaboliseres via CYP3A4 og er substrat til transportproteiner, f.eks. OATP1B1. Samtidig bruk av legemidler som hemmer CYP3A4 eller transportproteiner kan føre til økt plasmakonsentrasjon av atorvastatin og økt risiko for myopati. Risikoen kan også økes ved samtidig bruk av andre legemidler som kan indusere myopati, slik som fibrinsyrederivater og ezetimib. ***Virkning av samtidig administrerte legemidler på ezetimib:*** Samtidig bruk med *ciklosporin* kan føre til økt eksponering for ezetimib og ciklosporin. Ciklosporinkonsentrasjonene bør monitoreres ved samtidig bruk. *Kolestyramin* reduserer gjennomsnittlig AUC av total ezetimib med ca. 55%. Økt reduksjon av LDL-kolesterol pga. tillegg av Atozet til kolestyramin kan derfor reduseres. ***Virkning av samtidig administrerte legemidler på atorvastatin:*** *Potente CYP3A4-hemmere* fører til markant økning i atorvastatinkonsentrasjonen. Samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol og hiv-proteasehemmere, inkl. ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir osv.) bør om mulig unngås. Der samtidig bruk ikke kan unngås, bør en lavere startdose og maksimaldose vurderes, og egnet klinisk monitorering anbefales. *Moderate CYP3A4-hemmere* (f.eks. erytromycin, diltiazem, verapamil og flukonazol) kan øke plasmakonsentrasjon av atorvastatin. Økt risiko for myopati er sett ved bruk av erytromycin i kombinasjon med statiner. Interaksjonsstudier som evaluerer effekten av amiodaron eller verapamil på atorvastatin er ikke utført. Både amiodaron og verapamil er kjent for å hemme CYP3A4-aktivitet, og samtidig bruk kan føre til økt eksponering for atorvastatin. Lavere maksimaldose av Atozet bør vurderes, og egnet klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk. Egnet klinisk monitorering er anbefalt etter oppstart eller ved dosejustering av hemmeren. Samtidig bruk av *CYP3A4-induktorer* (f. eks. efavirenz, rifampicin, johannesurt (prikkperikum)) kan føre til variabel reduksjon i atorvastatinplasmakonsentrasjon. Pga. rifampicins doble interaksjonsmekanisme (CYP3A4-induksjon og hemming av OATP1B1), anbefales det at Atozet og rifampicin tas til samme tid, da en forsinket administrering av atorvastatin etter administrering av rifampicin er assosiert med signifikant reduksjon i atorvastatinplasmakonsentrasjon. Effekten av rifampicin på atorvastatinkonsentrasjon i hepatocytter er likevel ukjent, og hvis samtidig bruk ikke kan unngås, bør pasienten følges opp nøye med tanke på effekt. *Transportproteinhemmere* (f.eks. ciklosporin) kan øke systemisk atorvastatineksponering. Effekten av hemming av lever-opptak-transportører på atorvastatinkonsentrasjon i hepatocytter er ukjent. Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, anbefales dosereduksjon av Atozet og klinisk monitorering av effekt. *Gemfibrozil/fibrinsyrederivater:* Bruk av fibrater alene assosieres av og til med muskelrelaterte hendelser, inkl. rabdomyolyse. Risikoen kan øke ved samtidig bruk av fibrinsyrederivater og atorvastatin. *Ezetimib:* Monoterapi med ezetimib er assosiert med muskelrelaterte hendelser, inkl. rabdomyolyse. Risikoen kan være økt ved samtidig bruk av atorvastatin. Hensiktsmessig klinisk vurdering anbefales. *Kolestipol:* Plasmakonsentrasjon av atorvastatin og aktive metabolitter er lavere (ca. 25%) når kolestipol administreres samtidig, men lipideffekten er større. *Fusidinsyre:* Risikoen for myopati, inkl. rabdomyolyse, kan være økt ved samtidig bruk av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen er ukjent. Det er rapportert om rabdomyolyse (inkl. noen dødsfall) hos pasienter som fikk denne kombinasjonen. Dersom behandling med systemisk fusidinsyre anses nødvendig, bør behandlingen med atorvastatin opphøre under hele behandlingstiden med fusidinsyre. *Kolkisin:* Myopati er rapportert ved samtidig bruk av atorvastatin og kolkisin, og forsiktighet bør utvises. *Boceprevir:* Eksponering for atorvastatin øker ved samtidig bruk med boceprevir. Når samtidig bruk er nødvendig, bør det vurderes lavest mulig dose Atozet med titrering opp til ønsket effekt, mens det utføres sikkerhetsmonitorering, uten å overskride daglig dose på 10 mg/20 mg. ***Virkning av ezetimib på andre samtidig administrerte legemidler:*** Ezetimib induserer ikke cytokrom P-450 legemiddelmetaboliserende enzymer. Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom ezetimib og legemidler som metaboliseres via CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4 eller N-acetyltransferase. *Antikoagulantia:* Det er rapportert økt INR hos pasienter som fikk ezetimib i tillegg til warfarin eller fluindion. Ved samtidig bruk av warfarin eller andre blodfortynnende legemidler av typen kumarin eller fluindion, bør INR monitoreres. ***Virkning av atorvastatin på andre samtidig administrerte legemidler:*** *Digoksin:* Når gjentatte doser av digoksin og 10 mg atorvastatin gis samtidig, er steady state-konsentrasjonen av digoksin lett forhøyet. Pasienter som tar digoksin bør monitoreres. *Orale antikonsepsjonsmidler:* Samtidig administrering av atorvastatin og orale antikonsepsjonsmidler har vist økt plasmakonsentrasjon av noretisteron og etinyløstradiol. *Warfarin:* Hos pasienter som bruker kumarinantikoagulantia bør protrombintiden bestemmes før behandlingsoppstart, og ofte nok i begynnelsen av behandlingen til at ingen signifikante endringer i protrombintiden oppstår. Så snart en stabil protrombintid er fastslått, kan protrombintiden monitoreres ved de vanlige anbefalte intervallene for pasienter på kumarinantikoagulantia. Hvis dosen av Atozet endres eller behandlingen avsluttes, bør samme prosedyre gjentas. **Graviditet, amming og fertilitet:** Se Kontraindikasjoner. Vanligvis vil seponering av lipidsenkende legemidler under graviditeten ha liten betydning for langtidsrisikoen knyttet til primær hyperkolesterolemi. *Graviditet:* Sikkerhet ved bruk hos gravide er ikke fastlagt. Skal ikke brukes under graviditet. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Skal ikke brukes under amming. *Fertilitet:* Ukjent. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Diaré. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Abdominalt ubehag, abdominal distensjon, abdominal smerte, smerter i nedre abdomen, smerter i øvre abdomen, forstoppelse, dyspepsi, flatulens, løs avføring, gastritt, kvalme, ubehag i magen. Hjerte/kar: Sinusbradykardi, hetetokt. Hud: Akne, urticaria. Infeksiøse: Influensa. Luftveier: Dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, smerter i ryggen, muskeltretthet, muskelspasmer, muskelsvakhet, smerter i ekstremitetene. Nevrologiske: Svimmelhet, dysgeusi, hodepine, parestesi. Psykiske: Depresjon, insomni, søvnforstyrrelser. Undersøkelser: Økning i ALAT og/eller ASAT, økt alkalisk fosfatase, økt kreatinkinase (CK) i blod, økt GGT, økt leverenzym, unormal leverfunksjonstest, vektøkning. Øvrige: Asteni, fatigue, utilpasshet, ødem. *Ukjent frekvens:* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Pankreatitt, gastroøsofageal reflukssykdom, eruktasjon, oppkast, munntørrhet. Hjerte/kar: Hypertensjon. Hud: Alopesi, utslett, kløe, erythema multiforme, angionevrotisk ødem, bulløs dermatitt, inkl. erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Immunsystemet: Hypersensitivitet, inkl. anafylaksi, angioødem, utslett og urticaria. Infeksiøse: Nasofaryngitt. Kjønnsorganer/bryst: Gynekomasti. Lever/galle: Hepatitt, gallesten, betennelse i gallebærer, kolestase, dødelig og ikke-dødelig leversvikt. Luftveier: Hoste, faryngolaryngealsmerte, epistaksis. Muskel-skjelettsystemet: Myopati/rabdomyolyse, nakkesmerte, hevelse i ledd, myositt, immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM). Nevrologiske: Hypoestesi, amnesi, perifer nevropati. Psykiske: Mareritt. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt, anoreksi, hyperglykemi, hypoglykemi. Undersøkelser: Positiv test på hvite blodceller i urinen. Øre: Tinnitus, hørselstap. Øye: Uklart syn, synsforstyrrelser. Øvrige: Brystsmerter, smerter, perifert ødem, pyreksi, tendonopati, noen ganger komplisert med ruptur. Seksuell dysfunksjon, uvanlige tilfeller av interstitiell lungesykdom (særlig ved langtidsbehandling), diabetes mellitus (frekvens avhenger av tilstedeværelse eller fravær av risikofaktorer (fastende blodsukker ≥5,6 mmol/liter, BMI >30 kg/m^2, forhøyede triglyserider, hypertensjon i anamnesen)) er rapportert ved bruk av noen statiner. **Overdosering/Forgiftning:** Ezetimib: Generelt godt tolerert. Rapporterte bivirkninger har ikke vært alvorlige. Atorvastatin: Grunnet stor proteinbindingsgrad antas hemodialyse ikke å ha effekt. *Behandling:* Symptomatisk og støttende tiltak. Leverfunksjonstester bør utføres og kreatinkinasenivåer i serum monitoreres. Se Giftinformasjonens anbefalinger for ezetimib C10A X09 og atorvastatin C10A A05. **Egenskaper:** *Klassifisering:* HMG-CoA-reduktasehemmer (atorvastatin) i kombinasjon med lipidmodifiserende middel (ezetimib). *Virkningsmekanisme:* Hemmer selektivt absorpsjonen av kolesterol og beslektede plantesteroler i tynntarmen og hemmer endogen kolesterolsyntese. To lipidsenkende stoffer med komplementær virkningsmekanisme. Reduserer forhøyet totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B, triglyserider og non-HDL-kolesterol, og øker HDL-kolesterol via dobbel hemming av kolesterolabsorpsjon og kolesterolsyntese. Ezetimib: Lokaliseres på tynntarmens børstesøm og utfyller effekten av statiner. Reduserer forhøyet totalkolesterol, LDL, apolipoprotein B og triglyserider, øker HDL, uten å påvirke plasmakonsentrasjoner av fettløselige vitaminer (A, D). Atorvastatin: Selektiv konkurrerende hemmer av HMG-CoA-reduktase som er det hastighetsbegrensende enzym i kolesterolsyntesen. Reduserer totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B og triglyserider. I varierende grad øker HDL-kolesterol samt apolipoprotein A1. Endringene er sammenfallende hos pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, ikke-familiære former av hyperkolesterolemi og kombinert hyperlipidemi, inkl. pasienter med ikke-insulinavhengig diabetes mellitus. *Absorpsjon:* Bioekvivalent til tabletter med korresponderende doser av ezetimib og atorvastatin. Ezetimib: Raskt. Konjugeres i stor grad til farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). C_{max} innen 1-2 timer for ezetimibglukuronid og 4-12 timer for ezetimib. Atorvastatin: Raskt. C_{max} innen 1-2 timer. Absorpsjonsgraden øker proporsjonalt med atorvastatindosen. Absolutt biotilgjengelighet ca. 12%, og systemisk tilgjengelighet av HMG-CoA-reduktasehemmeraktivitet er ca. 30%. Lav systemisk tilgjengelighet skyldes presystemisk clearance i gastrointestinal mucosa og/eller hepatisk førstepassasje-metabolisme. *Proteinbinding:* Ezetimib og ezetimibglukuronid hhv. 99,7% og 88-92%. Atorvastatin >98%. *Fordeling:* Atorvastatin: Vd ca. 381 liter. *Halveringstid:* For ezetimib og ezetimibglukuronid, ca. 22 timer. For atorvastatin 14 timer. For HMG-CoA reduktasehemming ca. 20-30 timer. *Metabolisme:* Ezetimib: Primært i tynntarm og lever via glukuronidkonjugering (fase II-reaksjon) med påfølgende utskillelse i galle. Minimal oksidativ metabolisme (fase I-reaksjon). Ezetimib og ezetimibglukuronid utgjør hhv. ca. 10-20% og 80-90% av totalt legemiddel i plasma. Atorvastatin: Via CYP3A4. Ca. 70% av sirkulerende HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet kan tilskrives aktive metabolitter. *Utskillelse:* Ezetimib: Hovedsakelig via feces og urin. Atorvastatin: Primært via gallen. **Pakninger, priser:** ***10 mg/10 mg:*** 30 stk. (blister) kr 449,40. 90 stk. (blister) kr 1185,60. ***10 mg/20 mg:*** 30 stk. (blister) kr 457,00. 90 stk. (blister) kr 1208,50. ***10 mg/40 mg:*** 30 stk. (blister) kr 459,90. 90 stk. (blister) kr 1217,60. ***10 mg/80 mg:*** 30 stk. (blister) kr 476,70. 90 stk. (blister) kr 1267,80. (Priser pr. 28.06.2016). **Sist endret:** 09.06.2016

Refusjonsberettiget bruk: Hyperkolesterolemi: Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med primær hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi som ikke er hensiktsmessig kontrollert med statin alene. Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH): Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer. **Refusjonskode:** *ICPC:* -26 Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon) (212), -27 Betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon). *ICD:* -26 Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon) (212), -27 Betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon). **Vilkår:** 212 Refusjon ytes kun til pasienter med etablert hjertekarsykdom når ezetimib brukes som tillegg til statiner hos pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig kolesterolreduksjon ved behandling med statiner i maksimalt tolererbare doser.

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

NY INDIKASJON

Atozet er indisert til reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med koronar hjertesykdom (CHD) og som tidligere har hatt akutt koronar- syndrom (ACS), som fra tidligere er behandlet med et statin eller ikke.[1]

FOR PASIENTER MED HYPERKOLESTEROLEMI SOM IKKE ER KONTROLLERTE MED ET STATIN ALENE[1]

ATOZET® (ezetimib/atorvastatin, MSD)

KAN BIDRA TIL Å TA LDL-KOLESTEROLET TIL ET LAVERE NIVÅ[1]

CARD-1182629-0007 08/16

Før forskrivning av ATOZET, se preparatomtalen (SPC).

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

Miljøfyrtårn *MSD (Norge) AS er sertifisert miljøfyrtårnbedrift*

Referanse:
1. ATOZET preparatomtale (SPC) mai 2016, seksjon 4.1, 5.1.

MSD

Copyright © 2016 MSD International GmbH, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. All rights reserved.

Atozet® (ezetimib/atorvastatin, MSD)

Rapport fra Indremedisinsk høstmøte 2016

Høstmøtet til Norsk Indremedisinsk Forening 2016, spente over en rekke temaer, som bør være av generell interesse både for leger i spesialisering og for ferdige spesialister. Første dag dreide seg om akutte, indremedisinske problemstillinger slik som f.eks. hemoptyse, behandling av akutt leversvikt, sepsis og thyreotoksisk krise. Andre dag dreide seg om indremedisinske nyheter slik som f.eks. nye retningslinjer for atrieflimmer som kom i 2016, Zikafeber og kunstig pancreas: drøm eller virkelighet. For første gang, ble Høstmøtet holdt på Hotel Bristol i Oslo sentrum, der Høstmøtet også vil være neste år. Det var godt oppmøte ved Høstmøtet, men hvis du ikke kunne være til stede. Her følger en rapport fra Høstmøtet 2016.

Ole Kristian H. Furulund, redaksjonen Indremedisineren

Ole Kristian H. Furulund

Refererte foredrag er basert på egne notater og hukommelse, og det tas forbehold om eventuelle feil.

Tema: Akutt indremedisin
13. oktober 2016
Tema for den første dagen av Indremedisinsk Høstmøte 2016, var akutt indremedisin med følgende innlegg fra spesialitetene:

Lungelege Arve Sundset fra OUS, Rikshospitalet, tok for seg hemoptyser, og pekte på at det kunne være en rekke ulike årsaker til hemoptyser *Endobronkiale tumores*, er den vanligste årsaken i dag etter at lungetuberkulose er blitt sjelden i befolkningen. Andre mulige årsaker kan være *aspergilliom* eller *cystisk fibrose*, der h.h.v. aspergilliomets eller bronkiektasienes innvekst i bronkialarterier gjør at det kan starte å blø. Andre muligheter kan være *småkarsykdom* (vaskulitter) som kan gi intraalveolære blødninger, eller *endestadium av sarkoidose*, med tynnveggede cyster og karstrukturer som gjør at det kan oppstå blødninger. I tillegg til dette finnes en rekke andre årsaker. Når det gjelder *massive hemoptyser*, pekte Sundset bl.a. på at det kan oppstå ved sentrale lungetumores som har vært strålebehandlet, hos pasienter som tidligere har fått endoskopiske intervensjoner, eller som har pulmonale arteriovenøse malformasjoner (pAVM). En del av disse kan behandles med arteriografisk embolisering. Ved innvekst av lungekreft i større kar eller hjertet, vil imidlertid ikke selv arteriografisk embolisering være tilstrekkelig. I slike tilfeller er det viktig å informere pårørende på en god måte om hva som kan skje.
Klinisk stipendiat og LIS Bjørn Erik Neerland ved geriatrisk avdeling ved OUS, Ullevål, pekte på at akutt forvirring (delir) er en vanlig tilstand i akuttmottak og at det er viktig å skille mellom demens og delir. Neerland anbefalte bruk av **4AT**, som et egnet screeningverktøy for delirium og kognitiv svikt. Det er oversatt til norsk og tilgjengelig på Norsk geriatrisk forening sine hjemmesider. I følge Felleskatalogen er det kun Heminevrin som har delir som indikasjon, og dette midlet er kun anbefalt i Norge. Cochrane angir at benzodiazepiner ikke har tilstrekkelig støtte i studier. Da det fortsatt er mye man ikke vet om behandling av delir, har man ved OUS igangsatt en placebokontrollert studie på bruk av Clonidin. Etter screening av 3000 pasienter, har man imidlertid hittil kun har klart å inkludere 19 pasienter p.g.a. eksklusjonskriteriene!

Høstmøtet 2016 fant sted på Hotel Bristol for første gang.

Klinisk stipendiat og LIS Bjørn Erik Neerland holdt foredrag om akutt forvirring i akuttmottaket.

Hyggelig stemning rundt bordene.

Anestesilege ph.d. Håkon Haugaa ved OUS, Rikshospitalet, gjennomgikk behandling av akutt leversvikt, og pekte på at akutt leversvikt gjerne deles inn i *hyperakutt*- (oppstått i løpet av 0-1 uke), akutt- (oppstått i løpet av 1-4 uker) og *subakutt leversvikt* (oppstått i løpet av 4-12 uker). Mulige årsaker kan være forgiftning med paracetamol, inntak av hvit fluesopp eller hepatitt A eller B. Videre pekte han på at opphopning av ammoniakk ved leversvikt hadde sammenheng med hjerneødem, og at barn var særlig utsatte ved hjerneødem p.g.a. liten plass intrakranielt. Aktuell støttebehandling ved leversvikt varierte med årsak. Ved paracetamolforgiftning foretas f.eks. ventrikkeltømning, gjentatt kulldosering og infusjon av N-acetylcystein. Silibinin-infusjon, og evt. dialyse, er aktuelt ved forgiftning med hvit fluesopp. Videre er det viktig med bl.a. mekanisk ventilasjon ved hepatisk encefalopati stadium III til IV, bruk av Propofol for å senke cerebral blodgjennomstrømning og intrakranielt trykk, behandle sirkulatorisk dysfunksjon samt heve hodeende, bruke Mannitol/hypertont saltvann m.v. for å senke intrakranielt trykk. Hvis levertransplantasjon er aktuelt, er det viktig å kontakte OUS, Rikshospitalet, på et tidlig stadium, også for å vurdere bruk av Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS – "leverdialyse") som en bro til en evt. levertransplantasjon.

Anestesilege Per Erik Ernø fra Vestre Viken, Bærum sykehus, viste hvordan definisjon og sepsiskriterier hadde variert over tid, og hvordan de nye sepsiskriteriene fra 2016 er formulert: I den siste definisjonen av sepsis (Sepsis-3) skilles det ikke lenger mellom "sepsis" og "alvorlig sepsis", og "sepsis" defineres nå som en infeksjon der en ubalansert vertsrepons gir livstruende organdysfunksjon. For å kategorisere organsvikt i akuttmottak, benyttet man 2 eller over 2 av 3 raske (quick) Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-kriteriene (**q-SOFA**): Respirasjonsfrekvens over 22 per minutt, endret mental status og systolisk blodtrykk under 100 per minutt. Ernø beskrev også betydningen av å benytte kliniske funn og observasjoner til å vurdere pasienten: F.eks kan temperaturen på

Gratis lunsj ble nytt i Store festsal.

stortåen verus sentral temperatur til pasienten benyttes som "fattigmanns Scwan-Ganz-kateter" (1), og bruk av "Mottling score" (2) og kapillær refylningstid (3) brukes som et mål på mikrosirkulasjon – for mer informasjon henviser jeg f.eks. til artiklene 1 til 3.

Etter dette var det flott lunsj i Bristol Hotell sine flotte lokaler. Etter lunsj tok ***endokrinolog Bjørn Erik Nedrebø*** fra Helse Fonna, Haugesund sykehus for seg temaet thyreotoksisk krise. Tilstanden ble første gang beskrevet i 1928. Mekanismen bak utvikling fra ukomplisert

Etter foredraget besvarte kardiolog Bjørn Benz spørsmål til foredraget.

thyrotoksikose til thyrotoksisk krise er ukjent, men at mulige mekanismer kan være rask stigning i fritt hormon eller nedsatt bindingskapasitet for fritt hormon. Thyrotoksisk krise er sjelden med en incidens på 0,2 per 100 000 per år i følge japanske studier. Det er avgjørende med rask behandling med propylthiouracil (PTU) eller karbimazol, som begge hemmer hormonsyntesen; PTU hemmer også omdannelsen av T4 til T3 i perifert vev. Videre er det viktig med rask hemming av frigjøring gjennom tilførsel av jod samt understøttende behandling i form av propranolol og hydrokortison.

Nefrolog Bård Waldum-Grevebo tok for seg temaet dialysebehandling ved akutte nyreskader: når, hvem og hvordan? Han pekte bl.a. på at "akutt nyreskade" (AKI) har erstattet begrepet "akutt nyresvikt", og at det er vanlig å dele AKI inn i 3 grader, avhengig av stigning i s-kreatinin og urinproduksjon. Ofte oppdager man akutt nyreskade sent i forløpet gjennom å bruke stigning i s-kreatinin som markør, og det er ønskelig å finne en bedre tidlig markør på nyreskade enn de man hittil har undersøkt. Når det gjelder når og hvem man starter dialysebehandling på, blir dette gjerne en individuell vurdering. Når det gjelder hvordan, anga han at både vanlig hemodialyse (HD) og kontinuerlig veno-venøs hemodialyse (CVVHD) er likeverdige behandlingsformer, men at CVVHD er foretrukket metode hvis pasienten er hemodynamisk ustabil.

Sist, men ikke minst, gjennomgikk ***kardiolog Bjørn Bendz*** ved OUS, Rikshospitalet, mekanisk sirkulasjonsstøtte ved kardiogent sjokk og hjertestans. Han tok for seg akutt hjerteinfarkt (STEMI) med mekaniske komplikasjoner, og tilstander som Takotsubo kardiomyopati, myokarditt, rejeksjon etter hjertetransplantasjon m.fl. kan forårsake kardiogent sjokk med behov for mekanisk sirkulasjonsstøtte. Som eksempler på former for mekanisk sirkulasjonsstøtte, gjennomgikk han Intra-Aortic Balloon Pump (IABP), Impella, Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) og venstre ventrikkel assist device (LVAD). Han stilte også spørsmål ved når nok er nok: Skal mekanisk sirkulasjonsstøtte være en bro til helbredende behandling gjennom hjertetransplantasjon, eller skal det være en form for endebehandling?

Helsepolitisk debatt 13. oktober 2016

I den helsepolitiske debatten, ble følgende spørsmålstegn stilt: Er en ny akuttmedisinsk spesialitet til beste for pasientene? I panelet deltok Harry Achterberg fra Norsk selskap for akuttmedisin, Per Olav Berve fra anestesiavdelingen ved OUS, Ullevål, Katrin Hruska fra Swedish Society for Emergency Medicine og Hanne Thürmer fra Norsk indremedisinsk forening (NIF). Debattantene var enige om flere av problemstillingene og behovet for bedre organisering av akuttmottakene, men uenige om løsningen: Både Thürmer og Berve mente at en ny spesialitet alene ikke ville løse utfordringene, mens Achterberg og Hruska mente etablering av ny spesialitet var nødvendig for å få til dette – jf. deres innlegg om dette annet sted i dette nummeret.

Indremedisinske nyheter 14. oktober 2016

Kardiolog, professor og visepresident i The European Society of Cardiology (ESC), Dan Atar, gjennomgikk de nye retningslinjene for behandling av atrieflimmer, som nettopp er utkommet. Retningslinjene anbefaler bl.a. at pasienter med TIA/hjerneslag bør undersøkes for atrieflimmer med korttids-EKG etterfulgt av kontinuerlig EKG-monitorering i minst 72 timer. Videre bør systematisk monitorering ved EKG vurderes hos pasienter over 75 år eller de med høy risiko for hjerneslag. $CHAD_2DS_2$-VAS_C-skår anbefales fortsatt brukt til å risikostratifisere pasientene og vurdere behandling. Man har nå gått bort fra å anbefale bruk av HAS-BLED til å vurdere risiko for blødning. Blødningsrisiko anbefales i stedet vurdert i forhold modifiserbare og ikke-modifiserbare risikofaktorer for blødning. De nye ESC retningslinjene anbefaler stor grad av pasientinvolvering i strategiske og kliniske beslutninger rundt atrieflimmer. Antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer er blitt mer nyansert (CHADS-VAS_C=1 for menn og 2 for kvinner: klasse-IIa anbefaling, alle andre klasse I). Som slagforbyggende/ antitrombotisk behandling er NOAK nå foretrukket valg fremfor Marevan (4).

Mikrobiolog og indremedisiner ph.d. Susanne Gjeruldsen Dudmann fra Folkehelseinstituttet holdt et spennende innlegg om Zikafeber. Du finner en fin oppsummering av hennes foredrag ved å lese hennes artikkel annet sted i dette nummeret av Indremedisineren.

Nefrolog Hans-Peter Marti ved Haukeland Universitetssykehus holdt et foredrag om komplementhemning i moderne behandling av nyresykdommer. Han gjennomgikk bruk av legemidlet Eculizumab ved parokysmal nocturnal hemoglobinuri (PNH) og atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS). I foredaget understreket han bl.a. betydningen med å starte tidlig behandling med dette legemidlet ved aHUS.

Ved paneldebatten deltok bl.a. Harry Achterberg fra Norsk selskap for akuttmedisin, Hanne Thürmer fra Norsk indremedisinsk forening og anestesilege Per Olav Berve fra OUS, Ullevål.

Lungelege prof. dr. med. Vidar Søyseth fra Akershus Universitetssykehus redegjorde for erfaringene de har gjot seg med elektromagnetisk navigasjon (EMN) for diagnostikk ved lungekreft. EMN er en teknologi som skaper et magnetfelt rundt pasienten, og som særlig tillater en bedre romlig bestemmelse av tumor. Han pekte bl.a. på hvor vanskelig diagnostikk av solitære lungenodules kan være ved CT-veiledet biopsidiagnostikk, der "tissue is the issue" og bekymringen for at det kunne oppstå pneumothorax ved slike biopsier. Han viste hvordan man kunne benytte elektromagnetisk navigasjon (EMN) ved diagnostikk av slike solitære lungetumores. Han viste til nyttige sider ved elektromagnetisk navigasjon (EMN) ved diagnostikk av slike solitære lungetumores, men at metoden alt i alt ikke har vist seg mer overlegen enn CT basert diagnostikk. Fordelen med EMN er at man med CT-bilder som man "trer over kroppen" og anatomiske landemerker, gjennom bruk av sonde kan komme mer nøyaktig frem til tumor for å ta biopsi. Deretter var det Årsmøte for Norsk indremedisinsk forening (NIF) etterfulgt av pause. Ved Årsmøte la også Spesialistkomiteen frem sin Årsrapport.

Endokrinolog og professor dr. med. Sven M. Carlsen holdt et meget spennende foredrag om kunstig pancreas og stilte spørsmål om dette er en drøm eller virkelighet. Han viste til at Fedral Drug Agency (FDA) nettopp hadde godkjent den første kunstige pancreas i USA, men at "pancreas" var en en insulinpumpe tilkoblet et eksternt system for blodsukkermonitorering. Han gjennomgikk deretter et forskningsprosjekt som foregår i samarbeid mellom NTNU og St. Olavs hospital og som heter "*Double Intraperitoneal Artificial Pancreas*". Pasienten får da en slags "port" i bukhulen der en tynn ledning går inn til den kontinuerlige glukosemåleren og en slange for å frigi insulin. Målsetningen er at diabetikere skal få normalt blodsukker eller tilnærmet normalt blodsukkerkontroll uten å få følinger, og uten å måtte tenke på dette med insulindosering i det daglige. Det høres ut som en drøm – gjør det ikke? Men en slik metode forutsetter bl.a. at det er et begrenset behov for hyppig bytte av sensor og minimal risiko for peritonitt.

LIS og postdoc. Leiv Otto Watne holdt et foredrag med tittelen: "*Siste nytt om et eldgamalt problem: ei oppdatering på delirium*". Han viste bl.a. til at man helt tilbake til Hippocrates hadde beskrevet pasienter som begynte å plukke etter ting som ikke var der, og at det er et dårlig tegn. Watne viste deretter til at delir øker risiko for død, institusjonalisering og demens, men at det likevel er relativt få som forsker på delir. I sin studie av hoftebruddpasienter, var delir forbundet med en forverring av den kognitive svikten hos pasienter som allerede hadde demens før hoftebruddet. Videre hadde de samlet cerebrospinal væske (CSF) fra 329 pasienter, som tydet på at betennelse kunne ha betydning for utvikling av delir.

LIS og stipendiat Vikas Sarna ved OUS, Rikshospitalet gjennomgikk nye diagnostiske metoder ved cøliaki. I sitt foredrag anga Sarna bl.a. at pasienter med symptomer og tegn på dårlig opptak i tarmen bør utredes videre. Utredningen bør bestå i måling av anti vevs-transgluatminase IgA (anti-tTg) og måling av anti deamidert gliadinpeptid IgG (anti DGP).

Videre anga han at det er viktig for utredningen at pasienten forsatt spiser gluten. Hvis pasienten har sluttet å spise gluten kan både antistoffer og tarmforandringer normaliseres. I en slik situasjon anbefales taking av HLA DQ2/8 da en positiv test her er en nødvendig forutsetning for cøliaki diagnosen, med andre ord kan cøliaki utelukkes hos de som er negative for denne testen, selv om pasienten har begynt på glutenfri kost. Er testen positiv hos en pasient på glutenfri kost, anbefales en glutenprovokasjon etterfulgt av gastroskopi.

Høstmøtet var også i år et lærerikt og sosialt arrangement. Vi takker høstmøtekomiteen som har nedlagt et stort arbeid. Hotel Bristol viste seg også å være et svært godt egnet møtested. Vi håper at du kan delta på Høstmøte 19. til 20. oktober neste år.

Referanser

1. Joly R. H. Et al. Temperature of the Great Toe as an indication of the severity of Shock. Circulation. 1969; 39: 131-138.
2. Ait-Oufella et al. Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock, Annals of Intensive Care 2013, 3: 31
3. Ait-Oufella et al. Capillary refil time exploration during septic shock. Intensive Care Med 2014;40(7):958-64.
4. http://legeforeningen.no/PageFiles/271649/Nye%20ESC%20retningslinjer%20for%20atrieflimmer%202016.pdf

I ARISTOTLE studien med >18.000 NVAF pasienter viste Eliquis sammenlignet med warfarin

Hos voksne pasienter med ikke-valvulær AF (NVAF) med èn eller flere risikofaktorer.

Se fullstendig ordlyd i SPC[1]

FÆRRE SLAG/ SYSTEMISK EMBOLI vs. warfarin[1,2]

HR = 0,79 (95% CI: 0,66-0,95), p=0,01

AR = 1,27% vs 1,60%

Eliquis® apixaban

FÆRRE ALVORLIGE BLØDNINGER vs. warfarin[1,2]

HR=0,69 (95% CI: 0,60-0,80), p<0,001

AR= 2,13% vs 3,09%

Referanser:
1. Eliquis preparatomtale 23.03.16, pkt, 4.1, 4.4, 4.8, 5.1, www.legemiddelverket.no
2. Granger CM, Alexander JH, McMurray et.al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:981-92.

PP-ELI-NOR-0356. 432NO16PR11902-01. AD 22.09.16

ELIQUIS®: faktor Xa-hemmer som har vist **færre slag/systemisk emboli** med **færre alvorlige blødninger** vs. warfarin.[1,2]

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]

Se også "Informasjon om warfarin og de direktevirkende perorale antikoagulasjonsmidlene" utgitt av Helsedirektoratet for nyttig bruks og sikkerhetsinformasjon. https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban

HR: hazard ratio, AR: absolutt risiko[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.:* Apiksaban 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 apiksaban 5 mg 2 ganger daglig eller med en annen antikoagulant (se SPC for mer informasjon). Samlet behandlingsvarighet bør tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordel med behandling mot risiko for blødning. Forebygging av VTE hos voksne ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi: Normaldosering: 2,5 mg 2 ganger daglig. 1. dose 12-24 timer etter kirurgisk inngrep. Tidspunkt må bestemmes ut fra vurdering av potensiell fordel av tidlig antikoagulasjon som VTE-profylakse og risiko for post-kirurgisk blødning. Etter elektiv hofteprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 32-38 dager. Etter kneprotesekirurgi hos voksne: Anbefalt behandlingsvarighet er 10-14 dager. Overgang fra/til andre preparater: Endring fra parenterale antikoagulantia til Eliquis (og omvendt) kan gjøres ved neste planlagte dose; disse legemidlene bør ikke administreres samtidig. Ved endring av behand-ling fra vitamin K-antagonist (VKA) til Eliquis bør warfarin eller annen VKA-behandling seponeres og Eliquis igangsettes når internasjonal normalisert ratio (INR) er <2. Ved endring fra Eliquis til VKA-behandling bør administrering av Eliquis fortsettes i minst 2 dager etter start av VKA-behandling. Etter 2 dagers samtidig administrering bør en INR-prøve tas før neste planlagte dose av Eliquis. Samtidig administrering bør fortsettes inntil INR er ≥2. 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): Apiksaban brukes med forsiktighet. Pasienter med serumkreatinin ≥133 µmol/liter forbundet med alder ≥80 år eller kroppsvekt ≤60 kg bør også bruke laveste dose av apiksaban, 2,5 mg 2 ganger daglig. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med CICR <15 ml/minutt, eller hos pasienter på dialyse, og apiksaban 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 apiksaban 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 eller oppløses i vann, 5% dekstrose i vann (D5W) eller eplejuice, eller blandes med eplemos og gis umiddelbart. Kan knuses og oppløses i 60 ml vann eller D5W og gis umiddelbart gjennom nasogastrisk sonde. Knuste tabletter er stabile i vann, D5W, eplejuice og eplemos i opptil 4 timer. **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 apiksaban ikke krever rutinemessig monitorering av eksponering, kan en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-analyse være nyttig ved spesielle tilfeller hvor informasjon om apiksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. overdose og akuttkirurgi. Mekaniske hjerteklaffer: Bruk av Eliquis er ikke anbefalt. Kirurgi og invasive prosedyrer: Eliquis 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. Eliquis 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. Eliquis 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 apiksaban pga. aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer øker risikoen for trombose. Avbrytelse av behandling bør unngås, og dersom apiksaban 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 epidural kateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Innlagt epidural eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av apiksaban. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunk-sjon. 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 apiksaban 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 apiksaban og fjerning av kateter, og minst én dose bør utelates før fjerning av kateter. Neste dose med apiksaban 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. potensielt høyere blødningsrisiko. Kroppsvekt: Lav kroppsvekt (<60 kg) kan øke blødningsrisikoen. Nedsatt leverfunksjon: Apiksaban er ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kontraindisert ved leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko. Bør brukes med forsiktighet ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Pasienter med forhøyede leverenzymer ALAT/ASAT >2 × ULN eller total bilirubin ≥1,5 × ULN var ekskludert i kliniske studier. Brukes med forsiktighet i denne populasjonen. Før behandlingsstart bør det utføres en le-verfunksjonstest. 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 apiksaban. 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 apiksaban 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 apiksaban. Hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp, bør imidlertid apiksaban 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. Apiksaban 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 apiksaban. 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 apiksaban. Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apiksaban. Legemidler for-bundet med alvorlige blødninger som ikke er anbefalt samtidig med apiksaban, 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 apiksabaneksponering. **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 apiksaban 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 apiksaban 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 protrombinkomplekskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa vurderes. Ved alvorlige blødninger bør det vurderes å konsultere en koagulasjonsspesialist, avhengig av lokal tilgjengelighet. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A F02 på www.felleskatalogen.no. **Pakninger og priser**: 2,5 mg: 10 stk.1 (blister) kr 153,40. 20 stk.1 (blister) kr 275,60. 60. 60 stk.1 (endose) kr 721,00. 168 stk.1 (blister) kr 1942,30. 5 mg: 14 stk.2 (blister) kr 204,80. 28 . 28 stk.2 (blister) kr 374,90. 56 stk.2 (blister) kr 675,80. 100 stk.2 (endose) kr 1173,30. 168 stk.2 (blister) kr 1942,30. 168 stk. blisterpakning (2,5 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 risikofakfaktorer, 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: 23.03.2016

Alle kan lære av uønskede hendelser

Meldeordningen etter § 3-3 i spesialisthelsetjenesteloven har nå et rent lærings- og systemperspektiv. Det kommer inn 10.000 meldinger per år om uønskede hendelser som analyseres. Basert på disse analysene identifiseres risiko, og det publiseres læringsnotater som er nyttige å lese for at lignende hendelser kan unngås.

Øystein Flesland, seksjonsleder, Helsedirektoratet
Anne Karin Rime, seksjonsoverlege, anestesiavdelingen, Sykehuset Østfold og seniorrådgiver, Helsedirektoratet

Øystein Flesland

Anne-Karin Rime

Innledning

Fokus for meldeordningen etter § 3-3 i spesialisthelsetjenesteloven er et rent læringsperspektiv utifra et systemperspektiv. Det kommer inn 10.000 meldinger per år om uønskede hendelser som analyseres. Basert på disse analysene identifiseres risiko, og det publiseres læringsnotater som er nyttige å lese for at lignende hendelser kan unngås.

Meldeordningen ble flyttet fra Helsetilsynet i fylket til Kunnskapssenteret 1. juli 2012. Samtidig skjedde det noen vesentlige endringer. Melding skulle sendes straks i stedet for innen to måneder, og meldingen skulle ikke lenger inneholde direkte personidentifiserende opplysninger. Kunnskapssenteret skulle behandle meldingene for å bygge opp og formidle kunnskap til helsepersonell, helsetjenesten, brukere, ansvarlige myndigheter og produsenter om tiltak som kan iverksettes for å forbedre pasientsikkerheten. Meldingene kunne ikke lenger i seg selv danne grunnlag for å innlede sak eller fatte vedtak om reaksjon eller straffeforfølgning i medhold av helsepersonelloven kapittel 11 (1, 2).

Hvorfor endre meldeordningen?

Det var etter hvert blitt en allmenn oppfatning at helsetjenesten meldte for få uønskede hendelser til Helsetilsynet i fylket og at uønskede hendelser i for liten grad ble brukt til læring for å hindre gjentakelse. Årsaken til et lavt antall meldinger regnet man med at skyltes at melder opplevde at det å melde ikke fikk noen konsekvens, og at det å melde kunne medføre en risiko for sanksjoner, selv om risikoen var liten. Det ble også stilt spørsmål ved om den lange tidsfristen for å melde hendelsen, sammen med saksbehandlingstiden i Helsetilsynet i fylket forsinket virksomhetens eget arbeid med å lære og forbedre. Ved endringen gjorde man derfor meldeordningen sanksjonsfri. Det ble også betydelig enklere å melde da det gamle firesiders papirskjemaet forsvant og ble erstattet av integrert elektronisk løsning med sykehusets avvikssystem, slik at det ikke måtte skrives noe ekstra. Endringene var i tråd med internasjonale anbefalinger (3, 4).

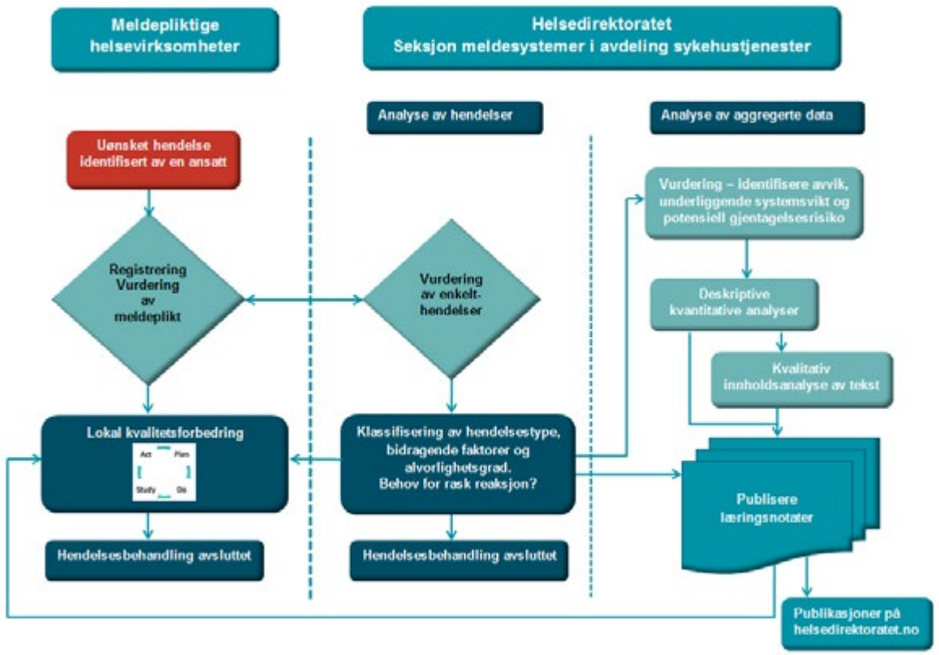
Meldingene skulle heretter få konsekvenser fordi meldingene ville bli analysert på nasjonalt nivå og læringsinformasjon laget. Den meldepliktige institusjonen hadde fortsatt ansvaret for å gjennomføre nødvendige tiltak. For å sikre at saksbehandlingen i virksomhetene ikke ble forsinket ble meldefristen satt til 24 timer. Dette skulle forhindre at det ble brukt mye tid på å vurdere om hendelsen var meldepliktig og gi Kunnskapssenteret mulighet til å gi tilbakemelding mens hendelsen fortsatt var fersk. En konsekvens var at mange helseforetak valgte å gi primærmelder mulighet til å melde direkte til Kunnskapssenteret samtidig som de meldte i det interne avvikssystemet.

Virket endringene?

Hva som skulle meldes ble ikke endret, men i løpet av kort tid steg antall meldinger fra ca. 2000 per år til Helsetilsynet til 10.000 meldinger per år til Kunnskapssenteret. Det kom mange flere meldinger om hendelser som kunne ha ført til alvorlig skade, men også flere meldinger om alvorlig skade og død.

Hva gjør meldeordningen med meldingene?

Meldingene leses og fordeles til meldeordningens saksbehandlere fortløpende. Saksbehandlerne er leger, sykepleiere og psykologer med hovedstilling i spesialisthelsetjenesten og med en 20 % deltidsstilling i meldeordningen. Sammensetningen er geografisk, aldersmessig og faglig slik at de til sammen har variert, bred kompetanse og erfaring. De behandler ikke saker fra eget helseforetak. Per i dag har vi leger som er spesialister i indremedisin, anestesiologi, fødselshjelp og kvinnesykdommer, onkologi og ortopedisk kirurgi. Saksbehandlerne leser, vurderer, klassifiserer og besvarer meldingene. De skal ha et systemperspektiv med fokus på å forstå hva som gikk galt, hvorfor det gikk galt og hva som kan gjøres for å hindre gjentakelse. De fleste svarene som gis er derfor standardisert og med lenker til relevante læringsnotater fra meldeordningen, innsatspakker fra Pasientsikkerhetsprogrammet og nasjonale retningslinjer. Dette er informasjon melderen og melderens leder kan ha nytte av lokalt. Svarene inneholder ikke vurderinger om behandlingen som ble gitt var forsvarlig eller ikke. Meldingene brukes således til å se fremover, ikke til en vurdering av forsvarlighet og eventuell skyld. Saksbehandlingen er illustrert i figur 1.



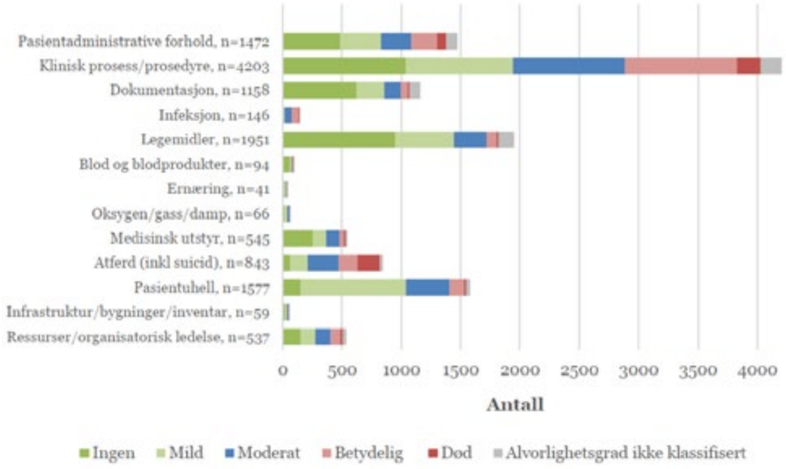
Figur 1. Saksgang i meldepliktig virksomhet og i Meldeordningen. Kilde: Meldeordningen.

Meldingene klassifiseres i et klassifikasjonssystem for uønskede hendelser utarbeidet av WHO. Når vi skal analysere aggregerte data hentes meldinger basert på klassifikasjon, men også på tekstsøk i meldingenes fritekst. Når vi har identifisert relevante meldinger analyseres disse og det skrives læringsnotater. På *www.helsedirektoratet.no/publikasjoner* ligger det nå 23 læringsnotater om forskjellige emner (5). Noen er store og med anbefalinger om tiltak basert på systematisk litteraturgjennomgang, mens andre er korte og påpeker risiko som helsepersonell bør være oppmerksomme på. I tillegg lages det årsrapporter (6). Spesielt når man leser årsrapportene er det viktig å huske at meldeordningen ikke er en telleordning. Antall meldinger sier noe om en institusjons evne til å oppdage og rapportere uønskede hendelser. Det representerer ikke nødvendigvis forekomst av uønskede hendelser. Antall meldinger kan ikke brukes til å si noe om kvaliteten på forskjellige virksomheter siden antall uønskede hendelser også påvirkes av virksomhetens størrelse, type, pasientgrunnlag og behandlingsnivå. Hensikten med Meldeordningen er læring, ikke telling og måling. Noen tall kan imidlertid være nyttige (fig 2 - neste side). F.eks. avliver tallene myten om at leger ikke melder (6).

Andre erfaringer med endringen

Før endringen ble innført ble det stillet spørsmål ved om 24-timers fristen ville føre til at innholdet i meldingene ville være for dårlig kvalitetssikret før de ble sendt. Vi ser at kvaliteten på meldingene varierer og at noen meldinger inneholder så lite informasjon at det er vanskelig å forstå hva som har skjedd, og vanskelig å forstå hvordan det gikk med pasienten. Dette problemet kompenseres delvis ved at meldende virksomhet kan sende supplerende informasjon og at meldeordningen kan etterspørre informasjon om nødvendig. Siden meldeordningen ikke vurderer forsvarlighet er manglende

> Meldeordningen har bekreftet kjente risikoområder og identifisert nye områder med risiko for uønskede pasienthendelser.



Figur 2. Alvorlighetsgrad i de ulike hendelsestypene fra Meldeordningen i 2015. N=9707. Hver melding kan klassifiseres i flere hendelsestyper. Kilde: Årsrapport 2015. Meldeordningen for uønskede hendelser i spesialisthelsetjenesten figur 6.

informasjon et mindre problem enn det var for Helsetilsynet i fylket.

Noen fryktet at endringen ville føre til at Helsetilsynet i fylket mistet oversikt over det totale risikobildet. I forbindelse med Ariansonutvalgets arbeid ble det klart at dette ikke hadde skjedd (7). Videre foreslo utvalget å fjerne meldeordningens mulighet til, i noen tilfeller, å melde alvorlige systemsvikt videre til Helsetilsynet (8).

Noen fryktet at ordningen skulle føre til at det blir lettere å «klage» på kollegaer. Vi får svært få slike meldinger. I disse sakene er det en klar fordel at meldingene er avidentifisert. Vi får meldinger som ikke gjelder pasientsikkerhet og som vi svarer ut ved å henvise til andre ordninger, oftest HMS eller «linjen».

> Antall meldinger sier noe om evnen til å oppdage og rapportere uønskede hendelser. Det representerer ikke nødvendigvis forekomst av uønskede hendelser. Antall meldinger kan ikke brukes til å si noe om kvaliteten på forskjellige virksomheter.

Utviklingen fra 2012 til nå

I forbindelse med reorganiseringen av den sentrale helseforvaltningen ble meldeordningen flyttet til Helsedirektoratet 1. januar 2016. I brev til helseforetakene presiserte Helse- og omsorgsdepartementet at dette kun var en adresseendring.

Meldeordningen har det siste året forenklet svarene på enkeltmeldinger og prioritert å lage læringsnotater.

Meldeordningen har på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet, og sammen med helseforetakene utarbeidet et forslag til klassifikasjonssystem for uønskede hendelser som skal brukes i hele landet og som allerede er tatt i bruk mange steder.

Meldeordningen deltar aktivt i arbeidet med "en vei inn", et system der den som melder på en enkel måte får meldt alt elektronisk, til alle relevante meldeordninger, direkte fra det datasystemet de bruker.

Konklusjon

Meldeordningen har som hovedformål å bedre pasientsikkerheten. Fokuset er flyttet fra den aktuelle hendelsen til hva man kan lære av den. Gjennom analyser av mottatte meldinger har Meldeordningen bekreftet kjente risikoområder, identifisert nye områder med risiko for uønskede pasienthendelser og avdekket risikoforhold innenfor de tilsynelatende kjente risikoområdene. Læringsnotater er laget ut i fra både enkelthendelser og ut i fra gjentatte meldinger rundt lignende hendelser.

Referanser

1. https://helsedirektoratet.no/meld-uonsket-hendelse/meldeordningen-etter-3-3-i-spesialisthelsetjenesteloven
2. https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/464/Veileder-til-spesialisthelsetjenesteloven-IS-1997.pdf
3. Hoffman C. Canadian Patient Safety Institute. Building a safer system the Canadian adverse event reporting and learning system, consultation paper. Edmonton, AB: Canadian Patient Safety Institute, 2008.
4. Leape LL, Abookire S, World Health Organization, World Alliance for Patient Safety. WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems: from information to action. Geneva: World Health Organization, 2005.
5. https://helsedirektoratet.no/publikasjoner
6. https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/arsrapporter-meldeordningen-for-uonskede-hendelser-i-spesialisthelsetjenesten
7. Med åpne kort. Forebygging og oppfølging av alvorlige hendelser i helse- og omsorgstjenestene. NOU 2015:11
8. https://www.helsetilsynet.no/no/Tilsyn/Hendelsesbasert-tilsyn/Meldeordning/Avklaring-samarbeidsrutiner-og-grenseflater-meldeplikt-spesialisthelsetjenesteloven--3-3-og-varslingsplikt-spesialisthelsetjenesteloven--3-3-a/

Akademikerprisen til antibiotikaforsker

Akademikerprisen 2016 går til overlege og professor Dag Berild. – Antibiotikaresistens er en av verdens største helsetrusler. Berild har vært en ledende stemme i offentligheten, og har med sin forskning bidratt til å sette denne store trusselen på dagsorden, sier juryleder Curt A. Lier om årets prisvinner.

Dag Berild, mottaker av Akademikerprisen 2016 (Foto: Kenneth Karlsen).

Fortsetter dagens utvikling med økende antibiotika-resistens, vil ikke antibiotika lenger kunne ta livet av bakterier. Da kan vanlige infeksjoner bli dødelig. Antibiotika er også en forutsetning for standardoperasjoner og all avansert medisin. En slik utvikling vil få dramatiske konsekvenser for vår helse. Berild er svært glad for å motta prisen.

– Jeg er overrasket og svært glad for å motta prisen. Det gir inspirasjon til å fortsette arbeidet. Myndighetene er på vei til å forstå alvoret med antibiotikaresistens nå, og jeg håper at denne prisen kan bidra til ytterligere fokus, sier Berild. Juryen skriver i sin begrunnelse at Berild har vært en viktig drivkraft for at det i dag arbeides systematisk med å forbedre, som vil si å redusere bruken av antibiotika – og for at både politikere, helsemyndigheter og ansatte i helsetjenesten nå viser handlekraft.

Kvalitetssikring i helsevesenet handler om implementering av forskningsresultater. Det har norske politikere tatt innover seg og synsingens tid bør nå være forbi. Min og andres forskning har vist at det er stort forbedringspotensiale også i Norge, og at det går an å gjøre noe med problemet, sier Berild. Debatten om antibiotikaresistens har pågått i Norge i hele år, og Berild har markert seg på flere arenaer. – Berilds akademikerstemme har vært tydelig og har medvirket til at myndighetene nå har tatt denne problematikken på alvor. Resistens er ikke lenger en fremtidig trussel, men en realitet som observeres overalt i verden. Juryen mener at Berilds forskning, og hans bidrag til å sette en av de store samfunnsutfordringene på dagsorden, gjør ham til en verdig vinner av Akademikerprisen 2016, sier Lier.

Akademikerprisen blir delt ut på Akademikernes høstkonferanse, 27. oktober 2016 på Ingeniørenes Hus. Berild mottar en skulptur av Nico Widerberg og en pengesum på 100.000 kroner.

Fra akademikerne.no

Forskningspris til Sigrun Halvorsen

Sigrun Halvorsen, professor og avdelingsleder ved Hjertemedisinsk avdeling er tildelt Norsk kardiologisk selskaps forskningspris for 2016. Hun fikk prisen overrakt av Terje Steigen, leder for Norsk kardiologisk selskap.

Sigrun Halvorsen og Terje Steigen.

I begrunnelsen for tildelingen heter det at Halvorsen har gjort seg bemerket i mange sammenhenger innenfor norsk kardiologi.

Tema for forskningen hennes var i starten basale studier innen koagulasjon/fibrinolyse som ledet fram til disputas på dette i 1995. Etter hvert skiftet fokuset på forskningen over på mer kardiologiske emner, spesielt akutte trombotiske tilstander (f.eks. behandling av akutt hjerteinfarkt) og antitrombotisk behandling.

Dette har ført til en omfattende publikasjonsliste, og mer enn 50 originale publikasjoner de siste fem år. Mange av artiklene er publisert i høyt rangerte tidsskrifter og er hyppig sitert. Flere av artiklene skriver seg fra nasjonale og internasjonale kliniske studier der Halvorsen har vært en sentral aktør og bidragsyter.

Det internasjonale kontaktnettet har også ført til deltagelse i flere internasjonale vitenskapelige komiteer, blant annet i Guidelines-komiteen for behandling av ST-segment elevasjonsinfarkt.

Prisen ble delt ut på Norsk Kardiologisk selskaps høstmøte på Fornebu 28. oktober.

Fra OUS nettsider ved Børge Einrem

To: **All Member Countries of European Federation of Internal Medicine (EFIM)**

Organizing – Administrative Bureau / Secretariat:

Conferre Ltd

Conferre Ltd: *"The Art of Bringing People Together"*, Stavrou Niarchou Avenue, GR 451 10, Ioannina, Greece,
Tel.: (+30) 26510 68610, Fax: (+30) 26510 68611, E-mail: info@conferre.gr, website: http://www.conferre.gr

▼**Entresto** «Novartis»

C Angiotensin II-reseptorantagonister og neprilysin-hemmer. ATC-nr.: C09DX04

TABLETTER, filmdrasjerte 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg og 97 mg/103 mg: Hver tablett inneh.: Sakubitril-valsartan-natriumsaltkompleks tilsv. sakubitril/valsartan 24,3 mg/25,7 mg, resp. 48,6 mg/51,4 mg og 97,2 mg/102,8 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Alle styrker: Titandioksid (E 171). 24 mg/26 mg og 97 mg/103 mg: Rødt og sort jernoksid (E 172). 49 mg/51 mg: Gult og rødt jernoksid (E 172).**Indikasjoner:** Behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos voksne. **Dosering:** Kompleksformuleringen øker biotilgjengeligheten av valsartan. Anbefalt startdose 49 mg/51 mg 2 ganger daglig, med unntak av tilfellene beskrevet under. Dosen bør dobles i løpet av 2 4 uker. Ved toleranseproblemer (systolisk blodtrykk (SBP) ≤95 mm Hg, symptomatisk hypotensjon, hyperkalemi, nyresvikt), anbefales dosejustering av samtidig brukte legemidler, midlertidig nedtitrering eller seponering av kombinasjonen sakubitril/valsartan. Skal ikke gis i kombinasjon med ACE-hemmer eller angiotensinreseptorantagonist (ARB), se Kontraindikasjoner. Begrenset erfaring hos pasienter som ikke tidligere har brukt ACE-hemmer eller ARB, eller tatt lave doser av disse. Anbefalt startdose hos disse pasientene er derfor 24 mg/26 mg 2 ganger daglig, og langsom dosetitrering. Behandling skal ikke initieres ved serumkalium >5,4 mmol/liter eller SBP <100 mm Hg. Ved SBP ≥100 110 mm Hg bør startdose 24 mg/26 mg 2 ganger daglig vurderes. Glemt dose: Neste dose tas til planlagt tid. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A). Bør brukes med forsiktighet ved moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) eller ved ASAT/ALAT 2 × øvre normalområdet (ULN). Anbefalt startdose 24 mg/26 mg 2 ganger daglig. Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering ved lett nedsatt nyrefunksjon. Startdose 24 mg/26 mg 2 ganger daglig bør vurderes og er anbefalt ved hhv. moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Anbefales ikke ved terminal nyresykdom. Barn og ungdom: Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen data. Eldre: Dosen skal være i samsvar med nyrefunksjonen. Administrering: Kan tas med eller uten mat. Skal svelges med et glass vann. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig bruk av ACE-hemmer, pga. økt risiko for angioødem. Skal ikke tas <36 timer etter seponering av ACE-hemmer. Ved avbrutt behandling med kombinasjonen sakubitril/valsartan, skal ikke ACE-hemmerbehandling startes opp før etter minimum 36 timer. Kjent angioødem i anamnesen ved tidligere behandling med ACE-hemmer eller ARB. Arvelig eller idiopatisk angioødem. Samtidig bruk av aliskiren hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon. Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase (Child-Pugh C). 2. og 3. trimester av svangerskapet. **Forsiktighetsregler:** Hypotensjon: Symptomatisk hypotensjon er sett, spesielt hos eldre ≥65 år, ved nyresykdom og ved lav SBP (<112 mm Hg). Blodtrykk bør kontrolleres rutinemessig ved behandlingsstart og under dosetitrering. Ved hypotensjon anbefales midlertidig nedtitrering eller seponering. Dosejustering av diuretika, samtidig administrerte antihypertensiver og behandling av andre årsaker til hypotensjon (f.eks. hypovolemi) bør vurderes. Natrium og/eller nedsatt væskevolum bør korrigeres før behandlingsstart, men vurder nøye risikoen for overhydrering og volume overload. Nedsatt nyrefunksjon: Pasienter med lett/moderat nedsatt nyrefunksjon er mer utsatt for hypotensjon. Svært begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, som kan ha størst risiko for hypotensjon. Forverret nyrefunksjon: Bruk kan være forbundet med redusert nyrefunksjon. Risikoen kan økes ytterligere ved dehydrering eller samtidig bruk av NSAID. Nedtitrering bør vurderes ved klinisk signifikant reduksjon i nyrefunksjonen. Hyperkalemi: Behandling skal ikke initieres ved serumkalium >5,4 mmol/liter. Økt risiko for hyperkalemi. Hypokalemi kan også forekomme. Tett oppfølging av serumkalium anbefales, spesielt ved risikofaktorer som nedsatt nyrefunksjon, diabetes mellitus, hypoaldosteronisme, kaliumrik diett eller bruk av mineralkortikoidantagonist. Seponering av kombinasjonen sakubitril/valsartan bør vurderes ved serumkalium >5,4 mmol/liter. Angioødem: Er sett. Seponer umiddelbart ved angioødem og igangsett nødvendig behandling og overvåkning, inntil fullstendig og vedvarende opphør av symptomer. Behandlingen skal ikke gjenopptas. Generelt opphører tilstanden uten behandling når hevelsene er begrenset til ansikt og lepper. Ingen erfaring ved angioødem i anamnesen, og forsiktighet anbefales. Mørkhudede har økt følsomhet for å utvikle angioødem. Nyrearteriestenose: Kan gi økt serumkreatinin og blodurinstoff hos pasienter med bilateral eller unilateral nyrearteriestenose. Forsiktighet er påkrevd, og tett oppfølging av nyrefunksjonen er anbefalt. NYHA-klasse IV: Forsiktighet bør utvises ved behandlingsstart pga. begrenset erfaring. B-type natriuretisk peptid (BNP): BNP er ikke egnet biomarkør for hjertesvikt hos pasienter behandlet med kombinasjonen sakubitril/valsartan, da BNP er et neprilysinsubstrat. NT proBNP er ikke et neprilysinsubstrat, og er derfor mer egnet. Bilkjøring/bruk av maskiner: Liten påvirkning. Forekomst av svimmelhet og fatigue bør tas i betraktning. **Interaksjoner:** Aliskiren: Kombinasjon med direkte reninhemmer er ikke anbefalt, se Kontraindikasjoner, da kombinasjonen gir dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. OATP1B1- og OATP1B3-substrater: Indikasjoner på at sakubitril hemmer OATP1B1 og OATP1B3. Økt systemisk eksponering for OATP1B1- og OATP1B3-substrater kan sees. Samtidig bruk øker Cmax og AUC av atorvastatin og dens metabolitter med opptil hhv. 2 og 1,3 ganger. Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon med statiner. PDE5-hemmere: Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon med PDE5-hemmere. Kalium: Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, mineralkortikoidantagonister, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler kan gi økt serumkalium og -kreatinin. Overvåkning av serumkalium anbefales. NSAID, inkl. selektive COX 2-hemmere: Samtidig bruk av NSAID kan gi økt risiko for forverring av nyrefunksjonen hos eldre, ved nedsatt væskevolum (inkl. ved diuretikabehandling) eller ved nedsatt nyrefunksjon. Ved samtidig bruk av NSAID anbefales tett oppfølging av nyrefunksjonen ved oppstart eller endring i behandlingen. Litium: Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjoner og toksisitet er rapportert ved samtidig bruk av litium og ACE-hemmere eller ARB. Kombinasjonen sakubitril/valsartan og litium er ikke undersøkt, og anbefales derfor ikke. Om nødvendig, anbefales nøye overvåkning av serumlitiumnivå. Risiko for litiumtoksisitet kan økes ytterligere ved samtidig bruk av diuretika. Furosemid: Ingen effekt på farmakokinetikken til kombinasjonen sakubitril/valsartan, men Cmax og AUC for furosemid reduseres med hhv. 50% og 28%. Nitrater: Samtidig bruk av i.v. nitroglyserin er assosiert med forskjell i hjertefrekvens på 5 slag/minutt sammenlignet med nitroglyserin gitt alene. Lignende effekt kan oppstå ved kombinasjon med sublinguale, orale eller transdermale nitrater. Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig. OATP og MRP2: Den aktive metabolitten til sakubitril (LBQ657) og valsartan er substrater for OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3. Valsartan er også substrat for MRP2. Samtidig bruk av hemmere av disse (f.eks. rifampicin og ciklosporin) kan derfor øke systemisk eksponering av LBQ657 eller valsartan. Forsiktighet skal utvises når samtidig behandling med slike legemidler startes/avsluttes. Metformin: Samtidig administrering kan redusere Cmax og AUC av metformin med 23%. Pasientens kliniske status bør evalueres ved behandlingsstart. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Ikke anbefalt i 1. trimester. Kontraindisert i 2. og 3. trimester. Amming: Anbefales ikke. Utskillelse i human morsmelk er ukjent. Fertilitet: Ingen humane data. **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Hjerte/kar: Hypotensjon. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon. Stoffskifte/ernæring: Hyperkalemi. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, gastritt. Hjerte/kar: Ortostatisk hypotensjon. Luftveier: Hoste. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine, synkope. Nyre/urinveier: Nyresvikt (akutt). Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, hypoglykemi. Øre: Vertigo. Øvrige: Fatigue, asteni. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Hud: Kløe, utslett, angioødem. Immunsystemet: Overfølsomhet. Nevrologiske: Postural svimmelhet. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Hypotensjon. Behandling: Symptomatisk. Kan ikke fjernes ved hemodialyse pga. høy proteinbinding. Se Giftinformasjonens anbefalinger for valsartan C09C A03. **Egenskaper:** Virkningsmekanisme: LBQ657 (sakubitrils aktive metabolitt) hemmer neprilysin, og nivået av peptider som nedbrytes av neprilysin, som natriuretiske peptider (NP), økes. NP aktiverer guanylatsyklase-reseptorer, noe som gir økt cGMP, som kan resultere i vasodilatasjon, natriurese og diurese, økt GFR og renal blodgjennomstrømming, hemming av renin- og aldosteronfrigjøring, reduksjon av sympatisk aktivitet, og anti-hypertrofisk og anti-fibrotiske effekter. Valsartan hemmer angiotensin II type 1 (AT1)-reseptoren, og også angiotensin II-avhengig aldosteronfrigjøring. Dette hindrer vedvarende aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet som ville føre til vasokonstriksjon, renal natrium- og væskeretensjon, aktivering av cellulær vekst og proliferasjon, og følgende maladaptiv kardiovaskulær remodellering. Absorpsjon: Tmax for sakubitril, LBQ657 og valsartan er hhv. 1 time, 2 timer og 2 timer. Absolutt biotilgjengelighet for sakubitril og valsartan er hhv. 23% og 60%. Steady state nås etter 3 dager. Proteinbinding: 94-97%. Fordeling: Gjennomsnittlig Vd av sakubitril og valsartan er hhv. 103 og 75 liter. Halveringstid: Gjennomsnittlig t½ av sakubitril, LBQ657 og valsartan er hhv. 1,43 timer, 11,48 timer og 9,9 timer. Metabolisme: Sakubitril omdannes raskt til LBQ657 av karboksylesteraser 1b og 1c, og metaboliseres ikke videre i signifikant grad. Ca. 20% av valsartandosen gjenfinnes som metabolitter. Utskillelse: 52 68% av sakubitril (primært som LBQ657) og 13% av valsartan og dens metabolitter utskilles i urin. 37 48% av sakubitril (primært som LBQ657) og 86% av valsartan og dens metabolitter utskilles i feces. **Pakninger og priser:** Tablett, filmdrasjert 24 mg/26 mg, 28 stk, kr 842,90, Tablett, filmdrasjert 97 mg/103 mg, 56 stk, kr 1643,30, Tablett, filmdrasjert 49 mg/51 mg, 56 stk, kr 1643,30, Tablett, filmdrasjert 97 mg/103 mg, 168 stk, kr 4844,90, Tablett, filmdrasjert 49 mg/51 mg, 168 stk, kr 4844,90.

Sist endret: 05.01.2016 (SPC 19.11.2015 / 05.02.2016 / 16.06.2016)

NOVARTIS

Novartis Norge AS • PB. 4284 Nydalen • 0401 Oslo
Tlf.: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 01 • www.novartis.no

NO1611549715

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

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

Entresto® ▼
sacubitril/valsartan

Entresto® er indisert til behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos voksne pasienter[1]

Gevinst for pasienter på Entresto®sammenlignet med enalapril[2]

Primærendepunkt	RRR	ARR	NNT
Redusert risiko for kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt	▼20%	4,7%	21
Redusert risiko for sykehusinnleggelse for hjertesvikt	▼21%	2,8%	35
Redusert risiko for kardiovaskulær død	▼20%	3,1%	32

Vanligste bivirkninger: hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon.
Kontraindikasjon: Entresto® sammen med ACE er kontraindisert på grunn av fare for angioødem. For fullstendig preparatomtale se Entresto® SPC.

1. ENTRESTO® SPC (16.06.2016) avsnitt 4.1
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. N Engl J Med. 2014;371:993-1004.

Refusjon: Individuell refusjon
Stønad begrenses til pasienter som tidligere er behandlet med ACE-hemmer eller angiotensin II-antagonist (ARB), og der samtlige av følgende vilkår er oppfylt

- NYHA-klasse II-IV
- ejeksjonsfraksjon (EF) under eller lik (≤) 35 % bestemt ved ekkokardiografi, angiografi, myokardscintigrafi eller magnettomografi
- systolisk blodtrykk over eller lik (≥) 95 mmHg
- eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2

Vilkårene skal være oppfylt under behandling med maksimalt tolererbare doser av en ACE-hemmer eller ARB.

Pasienten må i tillegg ha forhøyet BNP (brain natriuretisk peptid) eller ProBNP.

NOVARTIS

NO1611549715