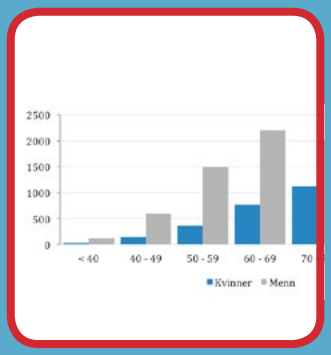
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 1 • 2017

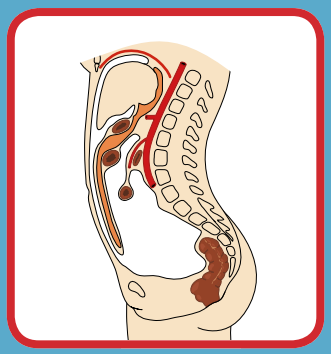
Akutt leversvikt

s. 17

Samfunnservervet lungebetennelse **s. 8**



Norsk hjerteinfarkt-register **s. 24**



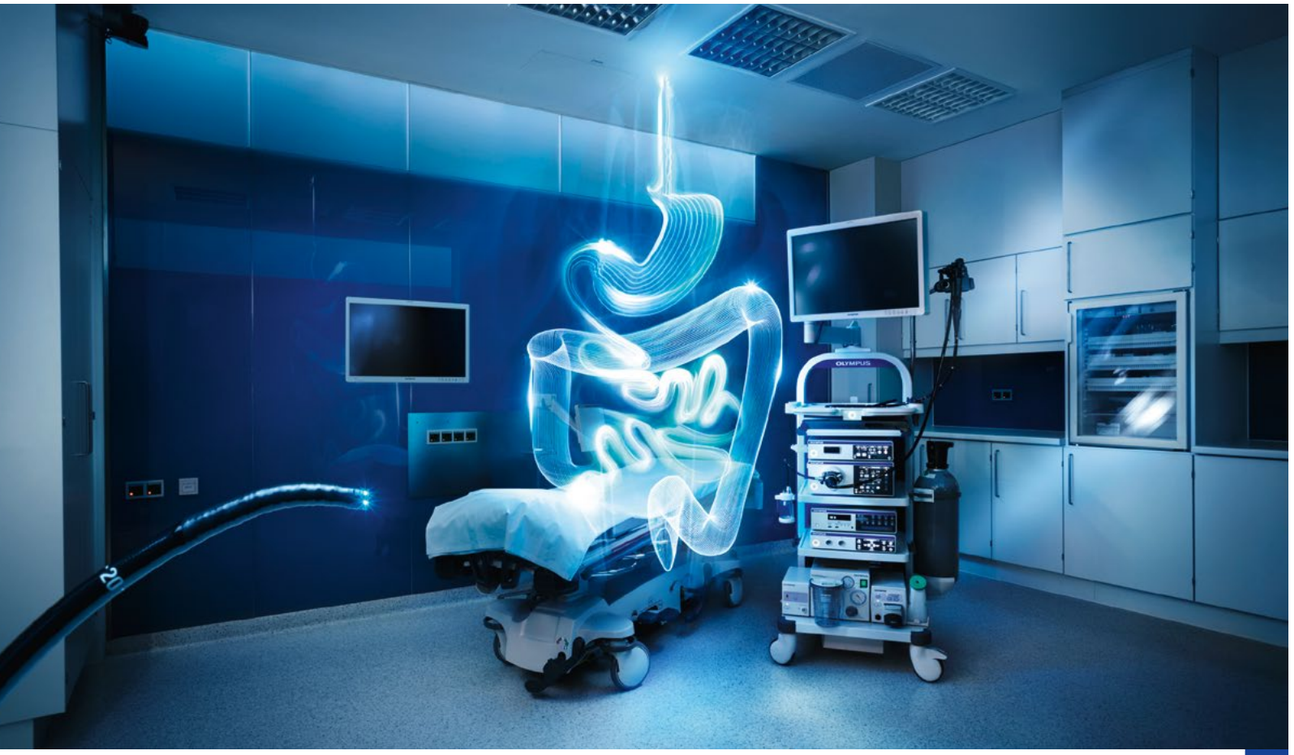
Dobbelt intraperitoneal kunstig pancreas **s. 30**

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
(assisterende redaktør)
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 allment engasjert indremedisiner å ytre seg.

Reproduksjon av materiale fra Indremedisineren må skje etter tillatelse fra redaksjon og forfatter.

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

Utgivelsesplan

	Forfatterfrister	Bestillingsfrist/ Materiellfrist annonsører	Levering Posten
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: Shutterstock.com

Annonsepriser

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

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås 20% rabatt.

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

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

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

Faste spalter

Redaktøren 4
Leder 5

Fagartikler

Omtale av fagartiklene 6
Samfunnservervet lungebetennelse – mikrobiologisk diagnostikk, årsaker og behandling 8
Akutt leversvikt 17
Metodebok for leger – nå på smarttelefon og nettbrett 21
Norsk hjerteinfarktregister 24
Kunstig pankreas - drøm eller virkelighet? 30
Trening som medisin for bedre hjertehelse 36

Foreningsnytt

Utdanning i indremedisin – veien videre 39
FaMe og utviklingen av Legeforeningens fagmedisinske akse 40
Vi gratulerer 42
Norske hjerteleger blant de mest siterte 44
Nytt fra NYI 46
Ny norsk lærebok i indremedisin 50
Reisebrev fra ESIM 52

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

Kjære kolleger

Et nytt nummer av Indremedisineren er dere vel i havn. En samlet redaksjon har den siste måneden gått over samtlige innlegg, kommunisert med forfattere og nå fått tilsendt utkast til en nær ferdig layout av COX (tidl DRD). Det er godt også for oss å se resultat av vår innsats, og det er en egen opplevelse å få det tilsendt i ferdig trykk.

Vi har også i dette nummeret flere assorterte fagartikler. I den grad dette nummeret fremstår noe "kardiologitungt", skyldes det ikke minst flere utmerkelser vi synes er verdt å vie plass til i Indremedisineren. Thomson Reuters utgir for eksempel årlig en oversikt over forskere med mest gjennomslagskraft innenfor sine fagfelt. Kardiologene Sverre Kjeldsen, Dan Atar og Kenneth Dickstein er alle 3 blant de én prosent mest innflytelsesrike innen medisin og helse. Videre er Thor Edvardsen valgt til president i den europeiske organisasjonen for kardiovaskulær billeddiagnostikk, og Lars Gullestad fikk Nasjonalforeningens hjerteforskningspris. Utmerkelsene er ikke minst et resultat av stort arbeid som er nedlagt over mange år.

I sitt innlegg omtaler FaMe-leder Cecilie Risøe de fagmedisinske foreningene og den fagmedisinske aksen i Legeforeningen. De fagmedisinske foreningene utgjør i dag en begrenset andel av Landstyredelegatene. En tydeligere fagmedisinsk organisering kan styrke faglig utvikling og gi synergieffekter.

En stor nyhet er den kommende nye norske læreboken i indremedisin. Vi har intervjuet redaktørene Kåre Birkeland, Lars Gullestad og Lars Aabakken, som alle er professorer ved Oslo universitetssykehus. En slik lærebok har vært etterspurt i mange år blant studenter, og blir verdifull også for oss klinikere å vende tilbake til ved ulike problemstillinger. Den kommer svært godt "timet" i forhold til den nye spesialitetsstrukturen og blir sikkert et verdifullt fundament for alle indremedisinske spesialiteter.

Vi er fornøyd med at vi lykkes i å rekruttere forfattere til ulike innlegg fra hele landet. Ofte skjer dette etter forslag og forespørsler. Vi finner i dette nummeret på sin plass å understreke behovet vi har for å gjøres oppmerksomme på flere av andre nyheter som skjer rundt omkring. Indremedisineren er et forum for alle norske indremedisinere. Vi etterspør fortsatt mer informasjon om det som skjer i hele landet.

Påsken står for døren. På vår utgivelsesplan er en målsetting å komme ut før påske. Påsken er av våre stilleste perioder, som også kommer til uttrykk blant oss og på våre arbeidsplasser. En annen målsetting er at Indremedisineren skal ha en form og type innhold som gjør det attraktivt å finne bladet frem også ved slike tider.

Riktig god lesning til dere alle!

På vegne av redaksjonen

Stephen Hewitt
Redaktør

Valgår, spesialitetsstruktur, egen spesialitet i indremedisin

Høsten 2017 er det Stortingsvalg! Det betyr delegasjoner som vil besøke sykehjem, sykehus, hjemmebaserte tjenester m.m. Politikere og partier vil vise interesse for spesialisthelsetjenesten, og det er jo bra! Vi må ta vel i mot de politikerne som ønsker å lære om vårt arbeid, og som vil vite mer om hvordan helsetjenesten fungerer. Samtidig ville det vært artigere med en mer jevn oppmerksomhet, ikke bare når det er valgkamp.

Hanne Thürmer

I 2017 er det også valg av alle posisjoner i Legeforeningen og i Norsk Indremedisinsk forening (NIF). NIF har en dyktig valgkomité på jakt etter kandidater til styre og stell. Hvis dere selv eller noen dere kjenner bør kontaktes, så meld det inn til undertegnede eller til valgkomitéen. Mailadresse til valgkomitéen ses under! Det å delta i styret til en fagmedisinsk forening eller spesialitetskomité er både interessant og lærerikt, og gir mulighet til å påvirke fagets utvikling.

2017 vil være startåret for den nye spesialistutdanningen i Norge. Den nye turnustjenesten, del 1, starter opp høsten 2017 med nye målbeskrivelser og nye læringsaktiviteter. De vil ikke hete turnuskandidater, kanskje LIS1-ere? Det vil sikkert være noen innkjøringsproblemer før det forhåpentligvis faller godt på plass. I løpet av 2017 konkretiseres også kravene til ny Del 2, som for indremedisin skal være en såkalt «commen trunk» eller felles kompetanseplattform. Denne er på høring i disse dager, så her håper jeg mange gir gode faglig funderte tilbakemeldinger. I tillegg må vi avklare læringsmål for Del 3 i den nye hovedspesialiteten i indremedisin. Dette er den såkalt «spisse delen» av spesialistutdanningen, men for NIF er det et mål å beholde den breddekompetente indremedisiner. Vi har brukt uttrykket "pasientens fastlege på sykehus", nå ser det ut som mange andre også vil være det. Breddekompetanse og evne til å integrere, holde sammen og følge pasienten gjennom lange og kroniske forløp bør kjennetegne en dyktig indremedisiner. Kirurgene skal også etablere sin felles kompetansebase, alle utdanningene er i støpeskjeen samtidig. Vi ser for oss utfordringer når så mange endringer skal skje samtidig, men alle får forsøke å bidra så konstruktivt som råd er. Legeforeningen har ønsket piloter og en mer gradvis overgang, men her er det stor politisk utålmodighet.

> "2017 vil være startåret for den nye spesialistutdanningen i Norge. Den nye turnustjenesten, del 1, starter opp høsten 2017 med nye målbeskrivelser og nye æringsaktiviteter.

Det er spennende å få lov til å skape en ny hovedspesialitet i indremedisin. Nå skal indremedisin være mer enn et felles grunnlag før man blir grenspesialist, vi skaper en selvstendig hovedspesialitet. NYI, norske yngre indremedisinere, vil ha en helt annen plattform i en egen hovedspesialitet. Denne må utformes klokt, med blikk både på fagets lange tradisjoner og framtidens utfordringer. Vi håper på godt samarbeid mellom alle nye medisinske hovedspesialiteter, slik at vi har tilstrekkelig evne til å hjelpe pasienter med sammensatte problemstillinger. Pasientene våre har ofte sykdommer i flere organsystemer, det er utfordrende og krevende. Her må vi ikke lage mellomrom pasientene kan falle ned i, men overlappende faglighet som samarbeider godt. Jeg håper på en vår og høst med takhøyde, engasjement, uenigheter og løsningsvilje til beste for befolkning og pasienter. Vi håper neste leder i NIF vil få like utfordrende og langsiktige oppgaver, som vi har hatt de siste årene!

Leder Nif,
Hanne Thürmer

Kontaktpersoner i valgkomiteen		
Paul Linnestad	paul-jl@online.no	950 12 054
Rune Isene	rune.isene@gmail.com	411 40 206
Ieva Martinaityte	ieva.zostaut@yahoo.com	917 97 791

Fagartikkel

Omtale av fagartiklene

Ole Kristian H. Furulund

I den første fagartikkelen tar forfatterne for seg en kjent problemstilling i den kliniske hverdagen ved alle landets indremedisinske avdelinger – nemlig samfunnservervet lungebetennelse. Forfatterne gjennomgår årsaker og behandling av samfunnservervet lungebetennelse på en grundig og oversiktlig måte. Hvilke mikrobiologiske prøver bør man ta, og hvordan vurdere hvilke eldre pasienter en bør legge inn på sykehus for videre utredning og behandling? Denne artikkelen er også høyst relevant for indremedisinere, og kan med fordel leses av alle vakthavende leger i spesialisering.

Det er ikke så ofte vi som indremedisinere møter pasienter med akutt leversvikt i en vaktsituasjon, og når vi gj.r det, er det viktig med tidlig diagnostikk og behandling samt å ta kontakt med transplantasjonsenter for å få råd og veiledning på et tidlig tidspunkt. I den andre fagartikkelen, gjør forfatterne rede for akutt leversvikt, herunder bl.a. generell håndtering, etiologi spesifisert behandling og levertransplantasjon. Artikkelen kan med fordel leses av alle vakthavende leger i indremedisin for å få et innblikk i en komplisert og alvorlig tilstand som man kan møte i vaktsituasjonen.

En vanlig klinisk problemstilling er akutt hjerteinfark. I den tredje fagartikkelen gjør forfatteren, rede for dette registeret og setter søkelys på sentrale funn i årsrapporten for 2015. Her fremgår det bl.a. at det ser ut til å være variasjon mellom ulike sykehus når det gjelder hjerteinfarkt behandling og at det også er enkelte sykehus som kan ha et forbedringspotensial. Funn som er viktige og som kanskje bør bidra til at enkelte sykehus ser på sin praksis på nytt?

Diabetikere har gjennom mange år hatt et håp om at medisinen en gang skulle finne frem til en løsning som gjorde at man kunne slippe å måle blodsukker og sette insulininjeksjoner uten at man skulle måtte risikere diabetiske senkomplikasjoner. Det var derfor spennende å høre på professor Sven M. Carlsen sitt foredrag på fjorårets høstmøte om dobbelt intraperitoneal "kunstig pancreas" versus dobbelt subcutan "kunstig pancreas", og det skal bli enda mer spennende å følge den utviklingen som ligger foran oss. I artikkelen gjør forfatterne rede for problemer knyttet til de to formene for "kunstige pancreas" og for det arbeidet som skjer ved Artificial Pancreas Trondheim. Kanskje vil en fremtidig "kunstig pancreas" være løsningen for pasienter med diabetes mellitus type 1?

Til sist vil redaksjonen vil nok en gang takke artikkelforfatterne for gode fagartikler.

Med vennlig hilsen redaksjonen ved Ole Kristian H. Furulund

Ofev
Boehringer Ingelheim
Antineoplastisk middel, proteinkinasehemmer. ▼C
ATC-nr.: L01X E31

KAPSLER, myke *100 mg og 150 mg:* *Hver kapsel inneh.:* Nintedanib (som esilat) 100 mg, resp. 150 mg, soyalecitin, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandioksid (E 171), gult, rødt og sort jernoksid (E 172).[1]

Indikasjoner: Behandling av idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne.

Dosering: Behandling skal initieres av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av IPF.
Voksne: Anbefalt dose 150 mg 2 ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom. Anbefalt daglig dose må ikke overskrides. Bivirkninger håndteres ved symptomatisk behandling, dosereduksjon og midlertidig behandlingsavbrudd, inntil aktuell bivirkning tillater fortsatt behandling. Behandling kan gjenopptas med full eller redusert dose på 100 mg 2 ganger daglig. Dersom redusert dose ikke tolereres, bør behandlingen seponeres. Ved avbrudd pga. økt ASAT/ALAT >3 × øvre normalnivå, kan behandlingen gjenopptas med redusert dose (100 mg 2 ganger daglig) når transaminaseverdiene har returnert til utgangsnivået. Denne dosen kan etter hvert økes til full dose. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Nedsatt leverfunksjon: Anbefalt dose ved lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) er 100 mg 2 ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom. Behandlingsavbrudd eller seponering bør vurderes for håndtering av bivirkninger. Anbefales ikke ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B og C). *Nedsatt nyrefunksjon:* Justering av startdosen er unødvendig ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen data ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR <30 ml/minutt). *Barn og ungdom:* Ingen data. *Eldre:* Ingen justering av innledende dose kreves. ***Administrering:*** Bør tas til samme tid hver dag. Skal tas med mat, dvs. under eller straks før eller etter et måltid. Skal svelges hele med vann. Skal ikke tygges. Skal ikke knuses.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene, peanøtter eller soya.

Forsiktighetsregler: *Gastrointestinale sykdommer:* Første tegn på diaré bør behandles med hydrering og antidiarroika, som loperamid. Støttebehandling med antiemetika bør gis ved kvalme og oppkast. Behandlingsavbrudd eller dosereduksjon kan være nødvendig. Behandlingen kan gjenopptas med redusert eller full dose. Ved vedvarende, alvorlige symptomer bør behandlingen seponeres. *Lever:* Transaminase- og bilirubinnivåer skal måles før behandlingsoppstart og overvåkes under behandling. Behandlingsavbrudd, dosereduksjon eller seponering kan være nødvendig ved økte leverenzymnivåer. Behandlingen skal seponeres permanent ved kliniske tegn eller symptomer på leverskade. *Blødning:* VEGFR-hemming kan være assosiert med økt blødningsrisiko. Pasienter med kjent risiko for blødning, inkl. pasienter som er arvelig predisponert for blødning eller som får full dose antikoagulantia bør kun behandles med nintedanib hvis forventet fordel oppveier potensiell risiko. Tilfeller av blødning er rapportert etter markedsføring.*Tromboemboliske hendelser:* Basert på virkningsmekanismen, økt risiko for tromboemboliske bivirkninger. Forsiktighet må utvises ved forhøyet kardiovaskulær risiko, inkl. kjent koronarsykdom. Behandlingsavbrudd bør vurderes ved tegn eller symptomer på akutt myokardiskemi. *Gastrointestinal perforasjon:* Kan gi økt risiko for gastrointestinal perforasjon, og behandling bør seponeres permanent ved en slik utvikling. *Hypertensjon:* Kan øke blodtrykket. Blodtrykk skal måles jevnlig og som klinisk indisert. *Sårtilheling:* Kan svekke sårtilheling. Ved perioperativt avbrudd kan behandling gjenopptas etter klinisk vurdering av adekvat sårtilheling. *Soya:* Inneholder soya. Peanøttallergikere kan ha økt risiko for alvorlige allergiske reaksjoner på soyapreparater.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Nintedanib er et P-gp-substrat. Samtidig bruk av potente P-gp-hemmere kan øke nintedanibeksponeringen. Pasienten bør overvåkes nøye, og behandling av bivirkninger kan kreve avbrudd, dosereduksjon eller seponering av nintedanib. Potente P-gp-induktorer kan redusere nintedanibeksponeringen. Valg av alternativt legemiddel med ingen eller minimale P-gp-induserende egenskaper, bør overveies.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Graviditet: Kan gi fosterskade. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Data fra gravide mangler. Graviditetstest bør utføres før behandling. Skal ikke brukes under graviditet. Hensiktsmessig prevensjon bør brukes under behandling og i minst 3 måneder etter siste dose. Barrierepreventsjon bør brukes som tilleggsprevensjon. *Amming:* Små mengder utskilles i melk hos rotter. Risiko for diende spedbarn kan ikke utelukkes, og amming skal frarådes. *Fertilitet:* Ingen tegn på nedsatt mannlig fertilitet basert på prekliniske data. Ingen data for effekt på kvinnelig fertilitet.

Bivirkninger: Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Diaré, kvalme, abdominalsmerter. Lever/galle: Økte leverenzymer. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Oppkast. Hjerte/kar: Blødning. Lever/galle: Økt ALAT, ASAT og GGT. Stoffskifte/ernæring: Vekttap, nedsatt appetitt. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Pankreatitt. Hjerte/kar: Hypertensjon. Lever/galle: Hyperbilirubinemi, økt ALP. Ukjent frekvens: Lever/galle: Legemiddelindusert leverskade.

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Økte leverenzymer og gastrointestinale symptomer. *Behandling:* Behandling bør avbrytes, og støttebehandling igangsettes ved behov. Se Giftinformasjonens anbefalinger for proteinkinasehemmere L01X E side c.

Egenskaper: *Virkningsmekanisme:* Hemmer aktivering av FGFR- og PDGFR-nedstrømssignalering som er særlig involvert i proliferasjon, migrasjon og differensiering av lungefibroblaster/myofibroblaster. *Absorpsjon:* T_{max} ca. 2-4 timer under ikke-fastende forhold. Steady state nås senest 1 uke etter doseringsstart. Systemisk eksponering øker med ca. 20% når gitt samtidig med mat, sammenlignet med faste. *Proteinbinding:* Ca. 98% in vitro, i stor grad til serumalbumin. *Halveringstid:* Terminal t1/2 ca. 10-15 timer. *Metabolisme:* Primært ved hydrolytisk esterasespalting, deretter glukuronidering vha. UGT-enzymer. *Utskillelse:* Hovedsakelig via feces/galle (93,4%). Fullstendig utskilt etter 4 dager.

Sist endret: 19.01.2017
(priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag)
Basert på SPC godkjent av SLV: 02.09.2016
Ofev, KAPSLER, myke:

Styrke	Pakning Varenr.	Refusjon[1] Bytte-gruppe	Pris (kr)[2]	R.gr.[3]
100 mg	60 stk. (blister) 197927	-	14125,00	C
150 mg	60 stk. (blister) 484271	-	28206,90	C

1 Gjelder forhåndsgodkjent refusjon. For informasjon om individuell stønad, se HELFO.
2 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.
3 Reseptgruppe. Utleveringsgruppe.

▼ OFEV® nintedanib

Boehringer Ingelheim Postboks 405, 1373 Asker **Tlf** 66 76 13 00 **Faks** 66 90 25 33

OFE170215

TEGN OG SYMPTOMER PÅ IPF:

BLI MISTENKSOM

Pasienter med IPF kan ha uspesifikke symptomer[2,3]

- Uforklart, kronisk belastningsdypné
- Tørrhoste

GJØR EN UNDERSØKELSE

En fysisk undersøkelse og innledende prøver kan gi kliniske indikasjoner som bidrar til å diagnostisere IPF[3,4]

- Knatrelyder basalt i lungene ved auskultasjon
- Restriktivt respirasjonsmønster ved lungefunksjonstester
- Urglassnegler

SETT DIAGNOSE

En utredning hos lungespesialist er nødvendig for diagnostsering av IPF. Utelukkelse av andre kjente årsaker til en interstitial lungesykdom (ILD) er nødvendig[4]

- En detaljert anamnese kan bidra til å utelukke ILD-er med kjent årsak.
- Et mønster for vanlig interstitiell pneumoni (UIP), som kan karateriseres av bikakemønster på HRCT, er påkrevd for diagnose.
- Funn av UIP-endringer på lungebiopsi kan være nødvendig for diagnose hvis HRCT-resultatene er uklare.

Referanser: 1. OFEV® Preparatomtale (SPC , pkt 4.2). Oppdatert 09.01.2017. **2.** Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(7):842-847. **3.** Kekevian, A., M.E. Gershwin, and C. Chang, Diagnosis and classification of idiopathic pulmonary fibrosis. Autoimmun Rev, 2014. 13(4-5): p. 508-12. **4.** Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al; on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official TS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(6):788-824.

Boehringer Ingelheim

▼ OFEV® nintedanib

Samfunnservervet lungebetennelse – mikrobiologisk diagnostikk, årsaker og behandling

Innføring av pneumokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet fra 2006 har redusert forekomsten av systemisk pneumokokksykdom, men pneumokokker er fortsatt den hyppigst påviste mikrobe ved pneumoni. En kombinasjon av tradisjonelle og moderne genteknologiske diagnostiske mikrobiologiske metoder gir ny kunnskap om mangfoldet av årsaker til lungebetennelse. Nyere studier har vist at virale- og blandingsinfeksjoner forekommer hyppig (20-35%) og dette er av betydning for hvordan pneumoni bør oppfattes og behandles.

Lars Heggelund

Lars Heggelund, Spesialist i indremedisin og infeksjonssykdommer, seksjonsoverlege dr. med., seksjon for infeksjonssykdommer, medisinsk avdeling, Drammen sykehus, Vestre Viken HF

William Ward Siljan, LIS i indremedisin, Drammen sykehus og PhD-kandidat, medisinsk avdeling, Drammen sykehus/Institutt for indremedisinsk forskning, Rikshospitalet, Universitetet i Oslo

Jan Cato Holter Spesialist i infeksjonssykdommer, LIS i mikrobiologi, Ullevål sykehus, OUS og PhD-kandidat, medisinsk avdeling, Drammen sykehus/Institutt for indremedisinsk forskning, Rikshospitalet, Universitetet i Oslo

Innledning

Lungebetennelse (pneumoni) er en av de vanligste innleggelsesdiagnoser i norske sykehus, og forårsaker fortsatt betydelig sykelighet og død. Ved etablering av bakteriologi som fagområde på 1880-tallet ble man tidlig oppmerksom på at arten *Streptococcus pneumoniae* – "*pneumokokker*" – var en av de hyppigste årsaker til pneumoni. Epidemiologiske studier utover 1900-tallet har vist gradvis redusert forekomst av pneumokokker som årsak til pneumoni, og introduksjon av pneumokokkvaksine i den vestlige verden fra 2000 tallet, har ført til betydelig redusert forekomst av systemisk pneumokokksykdom og pneumokokkpneumoni i alle aldre (1). I Norge ble pneumokokkvaksinen innført som en del av barnevaksinasjonsprogrammet i 2006, og også hos oss har forekomsten av systemisk pneumokokksykdom falt betraktelig de senere år (2). Det har de siste årene blitt publisert flere epidemiologiske studier som kaster nytt lys over kompleksiteten i årsakene til lungebetennelse.

De siste årene har genteknologiske metoder blitt etablert som en del av rutinemessig mikrobiologisk diagnostikk i tillegg til dyrkning av luftveisprøver og blodkulturer. Mange sykehus benytter også antigenbaserte analyser i urin for å påvise antigener fra pneumokokker og Legionella bakterien. På den annen side er serologiske analyser i stadig mindre bruk, dette har både med den begrensede kliniske nytte i akuttsituasjoner og metodemessige utfordringer med blant annet manglende standardisering av serologiske metoder.

I Norge har vi så lang hatt en meget gunstig situasjon med hensyn til antibiotikaresistens og penicillin har vært, og er fortsatt, hjørnestenen i behandlingen av lungebetennelse. Men, hvorvidt penicillin fortsatt er adekvat antibiotikabehandling i en situasjon med fallende forekomst av pneumokokksykdom har blitt problematisert.

I denne artikkelen presenteres en oversikt over aktuelle diagnostiske metoder, noen nyere epidemiologiske studier, blant annet tre norske studier, og behandling ved samfunnservervet lungebetennelse.

Tabell 1. CRB65-skår

	MORTALITET (%)	
	Tidligere internasjonale studier	Det svenske nasjonale pneumoniregisteret 2010 (n=4353)
0	0-3	0,6
1	0-14	2,9
2	7-22	7,8
3-4	17-55	20,6

CRB-65-skåren benyttes til å vurdere innneggelse: Hos pasienter som skårer 0-1 poeng kan håndtering uten innleggelse ofte vurderes mens pasienter ved skår over eller lik 2 oftest er i behov av innleggelse. Vi har også god erfaring med og anbefaler derfor bruk av CRB-65 skår som ledd i den innledende vurdering av pasienter som henvises sykehus med pneumoni (4). Oversatt og bearbeidet fra Spindler et al. Swedish guidelines on the management of community-aquired pneumonia in immunocompetent adults. Scand J Infect Dis 2012; 44: 885-902. Trykkes med tillatelse.

Innledende vurdering av pasienter

Alle pasienter som innlegges med infeksjon, bør i akuttmottak undersøkes med de nylig etablerte screeningverktøy for sepsis med qSOFA som beskrevet Skrede og Flåtten i Indremedisineren i 2016 (3). Nært beslektet med qSOFA er det enkle og godt validerte vektøyet CRB-65 hvor pasienten får et poeng for henholdsvis (1) forvirring (confusion), (2) respirasjon ≥30/min, (3) lavt blodtrykk (systolisk <90 eller diastolisk <60) og (4) alder ≥65 år. I Sverige har man meget god og løpende oversikt over pasienter innlagt i sykehus med pneumoni, som viser meget god sammenheng med valideringsstudier og faktisk klinisk forløp i nordisk sammenheng (Tabell 1).

Mikrobiologisk diagnostikk

Tabell 2 illustrerer relevante mikrobiologiske undersøkelser. To sett blodkulturer anbefales tatt hos pasienter som innlegges i sykehus for lungebetennelse. Fra luftveier kan man ha godt mikrobiologisk utbytte av ekspektorat/sputumprøver. Bronkoskopi med bronkoalveolar lavage (BAL) er ressurskrevende og er gjerne mest aktuelt ved kritisk syke eller vanskelige infeksjoner. Med finnålsteknikk transthoracalt kan man fremskaffe sterile prøver fra infiltrat, men metoden brukes lite. Ved Vestre Viken har vi gått over til å ta 1 nasopharynxprøve som kan brukes til både PCR-analyse og dyrkning. Antigenprøver i urin er aktuelle for pneumokokker og Legionella.

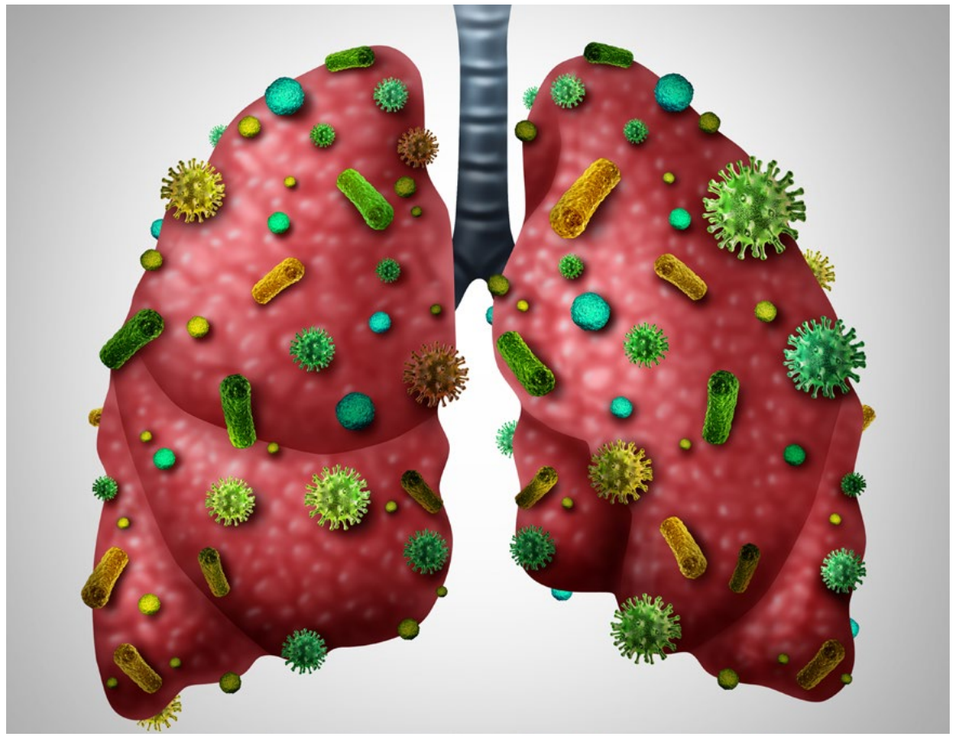
Biomarkører

C-reaktivt protein (CRP) er et polypetid produsert i leverceller. CRP stiger ved mange ulike inflammasjonsprosesser, blant annet ved pneumoni. Særlig kraftig økning kan blant annet observeres ved bakteremisk pneumokokkpneumoni (14), mens infeksjoner utløst av virale mikrober og atypiske bakterier typisk gir noe lavere CRP økning. Flere studier har imidlertid vist at CRP har begrenset nytteverdi med hensyn til å skille mellom bakterielle og virale pneumonier (15, 16). Det er imidlertid holdepunkter for at CRP-økningen er korrelert med størrelsen på lungeinfiltrat (17), og manglende fall i CRP etter noen dagers behandlinger er forbundet med dårlig prognose (18, 19).

Procalcitonin (PCT) er en precursor for thyorideahormonet calcitonin og produseres i vev omkring skjoldbruskkjertelen. Utskillelse stimuleres av inflammatoriske prosesser som

Tabell 2. Mikrobiologisk diagnostikk

Materiale	Kommentarer
Blodkulturer	To sett blodkulturer anbefales tatt hos pasienter som innlegges i sykehus for lungebetennelse. Et positivt funn med vekst av typisk luftveisbakterie som pneumokokker, tillegges sikker klinisk betydning. Imidlertid er det store flertallet av høstede blodkulturer negative, og atypiske bakterier kan heller ikke dyrkes på vanlig måte.
Luftveisprøver	
Ekspektorat/sputum og indusert sputum	Mikrobiologiske analyser av ekspektorat indusert sputum er i beskjeden rutinemessig klinisk bruk, men er relativt lite ressurskrevende, har et godt mikrobiologisk utbytte (5, 6) og anbefales høstet, særlig ved alvorlig eller uvanlig forløp.
Bronkoskopi med høsting av bronkoalveolar lavage (BAL)	Denne metoden er et trinn opp med hensyn til ressursbruk og benyttes først og fremst hos kritisk syke, eller immunsvekkede pasienter og/eller pasienter hvor man mistenker uvanlige mikrober som mykobakterier, *Pneumocystis jirovecii* eller *Legionella pneumophila*.
Transthoracale luftveisprøver	Noen mindre studier har benyttet røntgengjennomlysning med punksjon av pneumonisk infiltrat med finnålsteknikk for å komme direkte inn i affisert lungevev uten å dra med seg potensielle kontaminanter fra luftveier (7) er at metoden ikke er rutinemessig etablert, og er ressurskrevende. De fleste klinikere vil nok også være bekymret for pneumothorax som mulig komplikasjon. Denne metoden kan imidlertid ha stor klinisk nytte (8).
Nasopharynxsekret	Ved de fleste norske sykehus har man i dag etablert genteknologiske (Polymerase Chain Reaction, PCR) metoder for å påvise atypiske bakterier som *Bordetella pertussis, Mycoplasma pneumoniae og Chlamydophila pneumoniae*, samt luftveisvirus som influensa A+B, parainfluensa 1-3, rhinovirus, metapneumovirus og RS-virus. Funn av ovennevnte mikrober kan være utrykk for bærerskap *per se*, men anses allikevel som sannsynlig klinisk relevant hos voksne med pneumoni (9). En usikkerhet er at metoden ikke skiller mellom funn av levende og døde mikrober. I Norden er det tradisjon for at man kan dyrke nasopharynxsekret. Et positivt funn av pneumokokker eller *Haemophilus influenzae* må tolkes med forsiktighet, men kan være klinisk relevant særlig hos voksne pasienter, da bærerskapsfrekvensen hos symtomfrie individer er lav, trolig rundt 2% for begge mikrober (10). Vår erfaring er at det kan være utfordrende å ta to dype neseprøver fra samme pasient. Ved Vestre Viken Helseforetak har vi derfor det siste året endret rutinene ved at sekret fra samme nasophraynxspensel analyseres både med PCR-basert metode og dyrkning.
Infeksjonsserologl	Serologiske analyser har i det vesentligste blitt erstattet med PCR-baserte metoder, men kan fortsatt være et nyttig supplement ved epidemiologiske studier (5, 6), eller hvis man mistenker et mer kronisk forløp med atypiske mikrober som *Bordetella pertussis* eller *Francisella tularensis*. (11, 12)
Urin antigen	Urin-antigen analyser for å påvise pneumokokker og *Legionella pneumophila* serotype 1 er enkle og raske analyser, analysene har høy spesifisitet (>95%), men det er relativ lav sensitivitet for begge mikrober (50-80%). Et annet problem er at pneumokokkantigen kan påvises i urin flere uker etter gjennomgått infeksjon og et positivt funn kan derfor være villedende. Det anbefales allikevel å høste urin til Pneumokokk -og evt. Legionella-antigenanalyser hos innlagte pasienter med alvorlig klinisk forløp, men tolkning av positivt funn må altså utføres forsiktig, og et negativt funn kan ikke tillegges for stor vekt. I en oversiktsartikkel antydes det at tilleggsnytten ved bruk av denne analyse utover blodkulturer utgjør om lag 11% (13).



En rekke ulike mikrobiologiske agens kan forårsake samfunnservervet lungebetennelse.

pneumoni. PCT øker særlig ved bakterielle infeksjoner, men analysen krever spesiell apparatur, er kostbar og har begrenset nytteverdi på det individuelle nivå (20). Imidlertid kan PCT analyser være et supplement i den samlede vurderingen av om det foreligger en bakteriell infeksjon. Høye PCT-verdier er også korrelert med dårlig prognose (21).

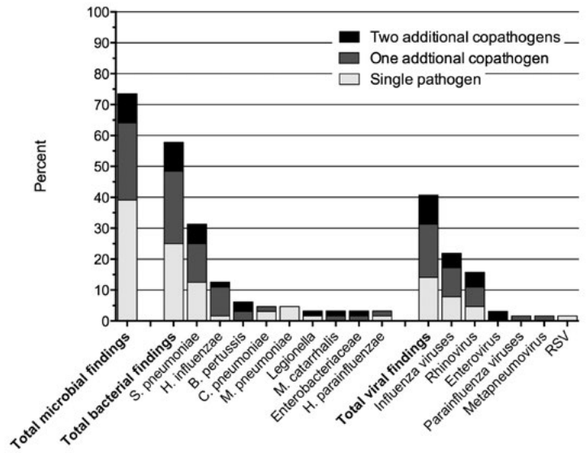
Leukocytter. Høye verdier av nøytrofile granulocytter og lave nivåer av lymfocytter kan indikere bakteriell pneumoni. En ratio mellom nøytrofile granulocytter og lymfocytter over 10-20 kan derfor trekke i retning av bakteriell pneumoni (22).

> Ingen enkeltanalyse som er entydig "best" når det gjelder mikrobiologisk diagnostikk, men bred prøvetaking og bruk av et bredt panel av analyser anbefales særlig hos de dårligste pasienter.

Årsaker

Internasjonalt rapporteres det om gradvis mindre funn av pneumokokker i luftveisprøver, fra over 80% positive funn på 1930-tallet til under 10% de seneste årene (23). I 2015 ble det publisert en stor amerikansk studie med over 2200 pneumonipasienter (24). Mikrobiologisk agens ble avdekket hos 38% av pasientene, hvor virale agens utgjorde 23%, rhinovirus (9%) og influensa (6%), og bakterielle agens i 11% med funn av pneumokker så lavt som hos bare 5% av pasientene.

Bakgrunnen for dette absolutte og relative fallet har nok flere årsaker, men endret praksis med hensyn til antimikrobiell behandling før innleggelse i sykehus, endrede diagnostiske metoder, samt introduksjon av pneumokokkvaksinasjon er trolig sentrale faktorer. I Norge ble pneumokokkvaksinasjon innført som ledd i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006 og forekomsten av vaksinespesifikk invasiv pneumokksykdom falt med hele 48% hos ikke vaksinerte individer over 5 år i perioden 2004-2008 (2) og har fortsatt å falle de påfølgende år. I MSIS rapport over invasiv pneumokokksykdom ble det rapportert 855 tilfeller i 2008 mot 522 i 2015. Med andre ord oppnås en meget god beskyttende effekt av pneumokokkvaksine mot invasiv pneumokokksykdom, også hos voksne individer som ledd i flokkimmunitet. På den annen side, i det svenske løpende pneumoniregisteret har forekomsten av pneumokokker som årsak til pneumoni vært nokså stabil over flere år og i to svenske publikasjoner finner man ved bredt anlagt mikrobiologisk diagnostikk fortsatt pneumokokkandel på om lag 40% (25, 26) og i en metanalyse fant man at pneumokokker samlet utgjorde ca 27% av alle pneumonitilfeller (13). Det er en økende erkjennelse at luftveisvirus og blandingsinfeksjoner oftere enn tidligere antatt er av klinisk betydning ved pneumoni, selv om et positivt funn særlig fra luftveier er beheftet med usikkerhet og diskuteres (27). I en finsk studie med



Figur 1.: Microbial findings in 64 cases with complete sampling and the proportion of coinfections. S. pneumoniae, Streptococcus pneumoniae; H. influenzae, Haemophilus influenzae; B. pertussis, Bordetella pertussis; C. pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae; M. pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae; M. catarrhalis, Moraxella catarrhalis; H. parainfluenzae, Haemophilus parainfluenzae (6).

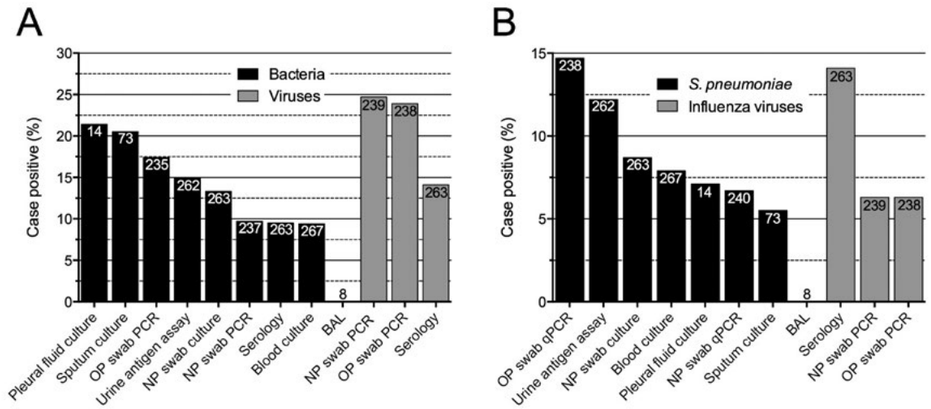
49 alvorlig syke pasienter med behov for respiratorbehandling høstet man både dyp neseprøve og trachealaspirat samt BAL (28). Her fant man fant man positive mikrobiologiske funn hos 45 pasienter. Hos 23% fant man rene bakterielle agens, 10% rene virale infeksjoner og 19% bakterielle-virale blandingsinfeksjon. Pneumokokker ble funnet hos 28 pasienter, og rhinovirus det vanligste virus hos 15. Samlet sett fant man altså virale agens hos nær halvparten av alle pasienter. Positive virale PCR-funn var 4 ganger så hyppig i luftveismateriale fra nedre versus øvre luftveier, hvilket styrker mistanken om den klinisk relevans av luftveisvirus også hos svært syke pasienter.
I en britisk studie med 323 pasienter, hvor man høstet materiale fra nedre luftveier fant man positive mikrobiologiske funn hos 87% (29). De viktigste bakterielle mikrober var *Haemophilus influenzae* 40%, pneumokokker 35%, *Moraxella catarrhalis* 14% og E. coli 12% med meget god korrelasjon mellom dyrkning og PCR-baserte metoder. 30% av pasientene hadde virale funn ved PCR-undersøkelse, rhinovirus utgjorde 12% og influensa 7% og bakterielle-virale blandingsinfeksjoner hos 37% av pasientene.
I Norge er få prospektive epidemiologiske pneumonistudier gjennomført. En imponerende studie ble gjennomført av Schreiner og Digranes i Bergen på 1970-tallet (30). Her ble 323 pasienter inkludert, alle fikk utført transtracheal punksjon og aspirasjon. I denne studien fant man ved dyrkning pneumokokker hos ca. 47% av pasientene, *Haemophilus influenzae* i 24% og *Neisseria spp.* hos 11%.

I en liten men spennende pilotstudie i Arendal av Hernes og medarbeidere, publisert i 2010, utførte man transthoracal finnålsaspirasjon hos 20 pasienter, i tillegg til høsting av oropharyngeale prøver både til dyrkning og PCR, samt blodkulturer og urin-antigenanalyser (7).
Her fant man sannsynlig relevant luftveismikrobe hos 14 pasienter, og i finnålsaspirat alene hos 8 pasienter hvilket indikerer den potensielle nytten av denne metoden.

I en annen studie utført av Røysted og medarbeidere i Østfold og Telemark studerte man forekomsten av bakterielle, men ikke virale, agens hos 374 pasienter inkludert i perioden 2007-2008 (5). Man benyttet også her et bredt spektrum av metoder inklusiv både dyrkning og PCR-undersøkelse av sputum, PCR fra oroharynxpensel samt serologi for Legionella serogruppe 1-6.
I dette materialet fant man sannsynlig etiologi hos 37% av pasientene, hvor pneumokokker utgjorde 20%, *Haemophilus influenzae* og *Legionella pneumophila* begge 6%. I denne studien var det flest positive funn ved dyrkning av sputum (n=34) etterfulgt av blodkulturer (n=25). En særlig styrke ved denne studien er at man fanget opp hele 21 pasienter med sannsynlig Legionellainfeksjon, hvorav over halvparten ved hjelp av infeksjonsserologi, enten en prøve med høyt titer eller 4x titerøkning fra innleggelse til kontrollprøve etter 4-8 uker.

I Drammen har vi med et bredt panel av mikrobiologiske prøver, studert 267 pasienter innlagt med pneumoni i 3-års perioden 2008-2011 (6). Vi avdekket sannsynlig etiologi hos 63% av pasientene. Hos 28% fant vi rene bakterielle infeksjoner, 15% rene virale infeksjoner og mange ulike former for blandingsinfeksjoner som samlet sett ble funnet hos 26% av pasientene. Vi fant pneumokokker hos 30%, influensavirus hos 15% og rhinovirus hos 12% av pasientene. Pasienter inkludert i vintermånedene hadde hyppigere forekomst av blandingsinfeksjoner enn rene monomikrobielle infeksjoner, og den vanligste blandingsinfeksjon var pneumokokker + influensa (31% av alle med blandingsinfeksjoner). Hos pasienter med helt komplette prøvesett fant vi positive funn hos 73% (figur 1), og hos 79% av pasienter som ble inkludert før oppstart av antibiotikabehandling. Vi fant altså svært hyppig influensa- og rhinovirus som årsak til pneumoni, men mangfoldet i mikrobiologiske årsaker og kombinasjoner av mikrober er meget stort. Resultatene fra vår studie er ikke ulik funn i andre nordiske studier (26, 28). Erkjennelsen av at virale agens *de facto* er svært hyppige årsaker til samfunnservervet pneumoni, innebærer et paradigmeskifte i dette fagområdet (31). Det er også økende interesse for den potensielle kliniske betydningen av blandingsinfeksjoner, det er foreløpig ikke helt sikre data på dette området, men noen studier kan trekke i retning av et mer alvorlig forløp (32).

Funn ved bruk av de ulike mikrobiologiske prøvematerialer og mikrobiologiske analysemetoder er gjengitt i figur 2. Som i studien til Røysted og medarbeidere fant vi at sputumdyrkning var spesielt nyttig for å avdekke bakterielle agens, og



Figur 2.: Diagnostic yields of different microbiological methods. Bars are percentages of cases with a positive test relative to the number of cases with a valid test, n (numbers inside the bars). Sputum culture: good-quality sputum by microscopy. A: Detection of bacteria and viruses, regardless of detection spectrum. B: Detection of S. pneumoniae and influenza viruses. OP, oropharynx; NP, nasopharynx; S. pneumoniae, Streptococcus pneumoniae; BAL, bronchoalveolar lavage; PCR, polymerase chain reaction (6).

serologi ga verdifull tilleggsinformasjon når det gjaldt influensa, men også infeksjoner forårsaket av *Bordetella pertussis*. Infeksjonsserologisk tolkning av sistnevnte mikrobe er imidlertid beheftet med usikkerhet.

Ved alvorlig forløpende pneumoni, og særlig ved respirasjonssvikt, er det viktig at klinikere er våkne med hensyn til anamnesen. Det er spesielt viktig å avklare om pasienten har reist de siste uker før symptomdebut og hvorvidt pasienten kan ha medfødt eller ervervet immunsvikt. Jo dårligere pasienten er, jo viktigere er det at man sørger for å høste materiale til bred mikrobiologisk diagnostikk. Det beste er om man kan framskaffe luftveismateriale fra nedre luftveier. Som det framkommer av vår og flere andre studier, er det ingen enkeltanalyse som er entydig "best" når det gjelder mikrobiologisk diagnostikk, men bred prøvetaking og bruk av et bredt panel av analyser anbefales særlig hos de dårligste pasienter.

Antimikrobiell behandling

Empirisk antibiotikabehandling for samfunnservervet lungebetennelse med lav CRB-65 skår tilsier fortsatt primær bruk av betalaktamantibiotikum, og Penicillin G 1,2 g x 4 som førstevalg i Norge (33). Pneumokokker er fortsatt den hyppigst påviste mikrobe i Norge, selv om vi trolig har en utvikling med gradvis redusert forekomst. I Norge har vi lenge hatt en gunstig resistenssituasjon og ingen isolater fra systemisk pneumokokkinfeksjon er funnet penicillinresistente i 2015, det bør imidlertid påpekes en bekymringsfull økning av pneumokokkisolater med nedsatt følsomhet for penicillin, denne gruppen utgjorde 7,5% i 2015 (34).

Ved pneumoni med CRB -65 skår over 2 og/eller septisk bilde anbefales høyere Penicillin G dose 3 g x 4 med evt tillegg av Gentamicin 5 mg/kg x 1. Alternativt kan man velge Cefotaxim 1-2 g x 3. Hos alvorlig syke pasienter med kjent KOLS/emfysem hvor *Haemophilus influenza* forekommer hyppig, bør man også vurdere bruk av Cefotaxim da 20% av systemiske Haemophilusisolater nå er penicillinresistente og ca 14% er ampicillinresistente (34).

Ved penicillinallergi, ikke-straksallergi kan man velge Cefuroxim 1,5 g x 3 eller Cefotaxim 1-2 g x 3. Ved penicillin straksallergi bør man unngå betalaktamantibiotika og heller velge et makrolidantibiotiukum som Erythromycin 500 mg x 4 eller Klindamycin 600 mg x 4.

Det er utført flere studier inklusiv en Cochrane rapport som tilsier at rutinemessig empirisk antimikrobiell dekning av atypiske bakterier som *Mycoplasma, Chlamydophila pneumoniae og Bordetella pertussis* ved ukomplisert pneumoni ikke har signifikant klinisk effekt (35).

Ved alvorlig forløpende pneumoni med respirasjonssvikt må man overveie å legge til atypisk dekning med et makrolidantibiotikum for eksempel Erytromycin 500 mg x 4 iv eller Azitromycin 500-1000 mg x 1 iv/po eller et kinolon, for eksempel Ciprofloxacin 400-600 mg x 2 iv/po. Det kan tilføyes at makrolidantibiotikum har betennelsesdempende egenskaper og noen studier har vist gunstig klinisk effekt tilsynelatende uavhengig av den antimikrobielle påvirkning, selv om randomiserte studier mangler (36, 37).

Influensa var den nest hyppigste isolerte mikrobe i vårt pneumonimateriale. Ved alvorlig forløpende pneumoni og mistanke om influensa bør man derfor etter vår og andres mening legge til antiviral behandling for eksempel med Oseltamivir 75 mg x 2 p.o (38), selv om det har gått mer enn 48 timer da denne behandling har vist seg å redusere risiko for død (39, 40).

Erkjennelsen av virale mikrobers betydning ved pneumoni øker også interessen for for å utvikle nye effektive antivirale legemidler (41).

Supplerende behandling

Noen nylig publiserte randomiserte kliniske studier har vist en potensiell gunstig effekt av kortvarig bruk av kortikosteroider ved samfunnservevet pneumoni med raskere klinisk og radiologisk bedring samt om lag et døgns kortere behov for sykehusinnleggelse (42, 43). Imidlertid har man ikke observert entydig sikker effekt med hensyn til mortalitet, og kortikosteroidbehandling øker faren for hyperglykemi (44). Det er også andre randomiserte studier som ikke har vist gunstig effekt ved slik tilleggsbehandling (45). Samlet sett er det sannsynlig at en undergruppe av pneumonipasienter kan være tjent med supplerende kortikosteroidbehandling men det er ikke internasjonal konsensus om dette ennå (46, 47).

Konklusjon

Forekomsten av pneumokokkpneumoni i Norge er fortsatt høy, men trolig fallende som følge av pneumokokkvaksinasjon av barn. Ved bruk av et bredt panel av mikrobiologiske analyser er det mulig å avdekke sannsynlig relevant mikrobe hos et flertall av pasientene. Virale- og blandingsinfeksjoner erkjennes i økende grad og innebærer et paradigsmeskifte i forståelsen av samfunnservervet pneumoni.

Referanser

1. Ewald, H., M. Briel, D. Vuichard, V. Kreutle, A. Zhydkov, and V. Gloy. 2016. The Clinical Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Deutsches Arzteblatt international 113: 139-146.
2. Vestrheim, D. F., E. A. Hoiby, M. R. Bergsaker, K. Ronning, I. S. Aaberge, and D. A. Caugant. 2010. Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2+1 dose schedule. Vaccine 28: 2214-2221.
3. Skrede S, F. H. 2016. Nye internasjonale sepsisdefinisjoner vil påvirke hverdagen vår. Indremedisineren.
4. Spindler, C., K. Stralin, L. Eriksson, G. Hjerdt-Goscinski, H. Holmberg, C. Lidman, A. Nilsson, A. Ortqvist, and J. Hedlund. 2012. Swedish guidelines on the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults--Swedish Society of Infectious Diseases 2012. Scand. J. Infect. Dis. 44: 885-902. Copyright © Society for Scandinavian Journal of Infectious Diseases , reprinted by permission of Taylor & Francis Ltd, www.tandfonline.com on behalf of Society for Scandinavian Journal of Infectious Diseases. v1.9
5. Røysted, W., Ø. Simonsen, A. Jenkins, M. Sarjomaa, M. V. Svendsen, E. Ragnhildstveit, Y. Tveten, A. Kanestrøm, H. Waage, and J. Ringstad. 2016. Aetiology and risk factors of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Norway. The Clinical Respiratory Journal 10: 756-764.
6. Holter, J. C., F. Muller, O. Bjorang, H. H. Samdal, J. B. Marthinsen, P. A. Jenum, T. Ueland, S. S. Froland, P. Aukrust, E. Husebye, and L. Heggelund. 2015. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. BMC Infect. Dis. 15: 64.
7. Hernes, S. S., E. Hagen, S. Tofteland, N. T. Finsen, A. Christensen, C. G. Giske, C. Spindler, P. S. Bakke, and B. Bjorvatn. 2010. Transthoracic fine-needle aspiration in the aetiological diagnosis of community-acquired pneumonia. Clin. Microbiol. Infect. 16: 909-911.
8. Heggelund, L., P. Gaustad, O. E. Haavelsrud, J. Blom, L. Borgen, A. Sundset, H. Sorum, and S. Froland. 2015. Corynebacterium pseudotuberculosis Pneumonia in a veterinary student Infected During Laboratory Work
   Open Forum Infectious Diseases.
9. Self, W. H., D. J. Williams, Y. Zhu, K. Ampofo, A. T. Pavia, J. D. Chappell, W. C. Hymas, C. Stockmann, A. M. Bramley, E. Schneider, D. Erdman, L. Finelli, S. Jain, K. M. Edwards, and C. G. Grijalva. 2016. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. J. Infect. Dis. 213: 584-591.
10. Stralin, K. 2008. Usefulness of aetiological tests for guiding antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. Int. J. Antimicrob. Agents 31: 3-11.
11. Andre, P., V. Caro, E. Njamkepo, A. M. Wendelboe, A. Van Rie, and N. Guiso. 2008. Comparison of serological and real-time PCR assays to diagnose Bordetella pertussis infection in 2007. J. Clin. Microbiol. 46: 1672-1677.
12. Hillerdal, G., K. Kolbeck, and H. Jacobsson. 2013. [Pulmonary tularemia: rare disease that can be interpreted as lung cancer. Serology provides the correct diagnosis, as shown by case reports]. Lakartidningen 110: 1280-1281.
13. Said, M. A., H. L. Johnson, B. A. Nonyane, M. Deloria-Knoll, K. L. O'Brien, F. Andreo, B. Beovic, S. Blanco, W. G. Boersma, D. R. Boulware, J. C. Butler, J. Carratala, F. Y. Chang, P. G. Charles, A. A. Diaz, J. Dominguez, N. Ehara, H. Endeman, V. Falco, M. Falguera, K. Fukushima, C. Garcia-Vidal, D. Genne, I. A. Guchev, F. Gutierrez, S. S. Hernes, A. I. Hoepelman, U. Hohenthal, N. Johansson, V. Kolek, R. S. Kozlov, T. L. Lauderdale, I. Marekovic, M. Masia, M. A. Matta, O. Miro, D. R. Murdoch, E. Nuermberger, R. Paolini, R. Perello, D. Snijders, V. Plecko, R. Sorde, K. Stralin, M. M. van der Eerden, A. Vila-Corcoles, and J. P. Watt. 2013. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. PLoS One 8: e60273.
14. Bordon, J. M., R. Fernandez-Botran, T. L. Wiemken, P. Peyrani, S. M. Uriarte, F. W. Arnold, L. Rodriquez-Hernandez, M. J. Rane, R. R. Kelley, L. E. Binford, S. Uppatla, R. Cavallazzi, F. Blasi, S. Aliberti, M. I. Restrepo, S. Fazeli, A. Mathur, M. Rahmani, K. Ayesu, and J. Ramirez. 2015. Bacteremic pneumococcal pneumonia: clinical outcomes and preliminary results of inflammatory response. Infection 43: 729-738.
15. Le Bel, J., P. Hausfater, C. Chenevier-Gobeaux, F. X. Blanc, M. Benjoar, C. Ficko, P. Ray, C. Choquet, X. Duval, and Y. E. Claessens. 2015. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan. Crit. Care 19: 366.
16. van der Meer, V., A. K. Neven, P. J. van den Broek, and W. J. Assendelft. 2005. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. BMJ 331: 26.
17. Tamayose, M., J. Fujita, G. Parrott, K. Miyagi, T. Maeshiro, T. Hirata, F. Higa, M. Tateyama, A. Watanabe, N. Aoki, Y. Niki, J. Kadota, K. Yanagihara, M. Kaku, S. Hori, and S. Kohno. 2015. Correlations between extent of X-ray infiltration and levels of serum C-reactive protein in adult non-severe community-acquired pneumonia. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy 21: 456-463.
18. Chalmers, J. D., A. Singanayagam, and A. T. Hill. 2008. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. Am. J. Med. 121: 219-225.
19. Nseir, W., R. Farah, J. Mograbi, and N. Makhoul. 2013. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. J. Crit. Care 28: 291-295.
20. Kruger, S., S. Ewig, J. Papassotiriou, J. Kunde, R. Marre, H. von Baum, N. Suttor, and T. Welte. 2009. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. Respir. Res. 10: 65.
21. Liu, D., L. X. Su, W. Guan, K. Xiao, and L. X. Xie. 2016. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. Respirology 21: 280-288.
22. Infektionsläkarföreningen, S. 2016. Vårdprogram för samhallsförvärvad pneumoni. Infection.net.
23. Bartlett, J. G. 2011. Diagnostic tests for agents of community-acquired pneumonia. Clin. Infect. Dis. 52 Suppl 4: S296-304.
24. Jain, S., W. H. Self, R. G. Wunderink, S. Fakhran, R. Balk, A. M. Bramley, C. Reed, C. G. Grijalva, E. J. Anderson, D. M. Courtney, J. D. Chappell, C. Qi, E. M. Hart, F. Carroll, C. Trabue, H. K. Donnelly, D. J. Williams, Y. Zhu, S. R. Arnold, K. Ampofo, G. W. Waterer, M. Levine, S. Lindstrom, J. M. Winchell, J. M. Katz, D. Erdman, E. Schneider, L. A. Hicks, J. A. McCullers, A. T. Pavia, K. M. Edwards, and L. Finelli. 2015. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. N. Engl. J. Med. 373: 415-427.
25. Stralin, K., P. Olcen, E. Tornqvist, and H. Holmberg. 2010. Definite, probable, and possible bacterial aetiologies of community-acquired pneumonia at different CRB-65 scores. Scand. J. Infect. Dis. 42: 426-434.
26. Johansson, N., M. Kalin, A. Tiveljung-Lindell, C. G. Giske, and J. Hedlund. 2010. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. Clin. Infect. Dis. 50: 202-209.
27. Wu, X., Q. Wang, M. Wang, X. Su, Z. Xing, W. Zhang, and Y. Shi. 2015. Incidence of respiratory viral infections detected by PCR and real-time PCR in adult patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Respiration 89: 343-352.
28. Karhu, J., T. I. Ala-Kokko, T. Vuorinen, P. Ohtonen, and H. Syrjälä. 2014. Lower Respiratory Tract Virus Findings in Mechanically Ventilated Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia. Clin. Infect. Dis. 59: 62-70.
29. Gadsby, N. J., C. D. Russell, M. P. McHugh, H. Mark, A. Conway Morris, I. F. Laurenson, A. T. Hill, and K. E. Templeton. 2016. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. Clin. Infect. Dis. 62: 817-823.
30. Schreiner, A. D., A. 1979. Bacteriology of acute lower respiratory tract infections. J. Infect. 1 Suppl 2: 23-30.
31. G., B. J. 2015. The community-acquired pneumonia story: Ready for a rewrite. Medscape J. Med.
32. Cilloniz, C., S. Ewig, M. Ferrer, E. Polverino, A. Gabarrus, J. Puig de la Bellacasa, J. Mensa, and A. Torres. 2011. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis. Crit. Care 15: R209.
33. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus.
34. 2015, N.-V. r.
35. Eliakim-Raz, N., E. Robenshtok, D. Shefet, A. Gafter-Gvili, L. Vidal, M. Paul, and L. Leibovici. 2012. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. Cochrane database of systematic reviews (Online): CD004418.
36. Corrales-Medina, V. F., and D. M. Musher. 2011. Immunomodulatory agents in the treatment of community-acquired pneumonia: a systematic review. J. Infect. 63: 187-199.
37. Shorr, A. F., M. D. Zilberberg, J. Kan, J. Hoffman, S. T. Micek, and M. H. Kollef. 2013. Azithromycin and survival in Streptococcus pneumoniae pneumonia: a retrospective study. BMJ open 3.
38. Musher , D. M., and A. R. Thorner 2014. Community-Acquired Pneumonia. N. Engl. J. Med. 371: 1619-1628.
39. Louie, J. K., S. Yang, M. Acosta, C. Yen, M. C. Samuel, R. Schechter, H. Guevara, and T. M. Uyeki. 2012. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. Clin. Infect. Dis. 55: 1198-1204.
40. McGeer, A., K. A. Green, A. Plevneshi, A. Shigayeva, N. Siddiqi, J. Raboud, and D. E. Low. 2007. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. Clin. Infect. Dis. 45: 1568-1575.
41. Shah, R. D., and R. G. Wunderink. 2017. Viral Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome. Clin. Chest Med. 38: 113-125.
42. Blum, C. A., N. Nigro, M. Briel, P. Schuetz, E. Ullmer, I. Suter-Widmer, B. Winzeler, R. Bingisser, H. Elsaesser, D. Drozdov, B. Arici, S. A. Urwyler, J. Refardt, P. Tarr, S. Wirz, R. Thomann, C. Baumgartner, H. Duplain, D. Burki, W. Zimmerli, N. Rodondi, B. Mueller, and M. Christ-Crain. 2015. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 385: 1511-1518.
43. Torres, A., O. Sibila, M. Ferrer, E. Polverino, R. Menendez, J. Mensa, A. Gabarrus, J. Sellares, M. I. Restrepo, A. Anzueto, M. S. Niederman, and C. Agusti. 2015. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. JAMA 313: 677-686.
44. Wirz, S. A., C. A. Blum, P. Schuetz, W. C. Albrich, C. Noppen, B. Mueller, M. Christ-Crain, and P. E. Tarr. 2016. Pathogen- and antibiotic-specific effects of prednisone in community-acquired pneumonia. Eur. Respir. J. 48: 1150-1159.
45. Snijders, D., J. M. Daniels, C. S. de Graaff, T. S. van der Werf, and W. G. Boersma. 2010. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 181: 975-982.
46. Wan, Y. D., T. W. Sun, Z. Q. Liu, S. G. Zhang, L. X. Wang, and Q. C. Kan. 2016. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chest 149: 209-219.
47. Chalmers, J. D. 2016. Corticosteroids for community-acquired pneumonia: a critical view of the evidence. Eur. Respir. J. 48: 984-986

▼Nucala «GlaxoSmithKline»

C ***Immunsuppressiv, interleukinhemmer.*** ATC-nr.: R03D X09

PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning: ***100 mg:*** *Hver dose inneh.:* Mepolizumab 100 mg, sukrose, natriumfosfatdibasisk heptahydrat, polysorbat 80.

Indikasjon: Tilleggsbehandling ved alvorlig, refraktær, eosinofil astma hos voksne.

Dosering: Bør forskrives av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av alvorlig, refraktær, eosinofil astma

Voksne: Anbefalt dose: 100 mg (1,0 ml) hver 4. uke. *Behandlingsvarighet og monitorering:* Langtidsbehandling. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes av lege minst én gang i året, basert på sykdommens alvorlighetsgrad og nivå av kontroll med eksaserbasjoner.

Spesielle pasientgrupper: *Nedsatt lever-/nyrefunksjon:* Ingen dosejustering. *Eldre:* Ingen dosejustering.

Tilberedning/Håndtering: Inneholder ikke konserveringsmiddel. Skal rekonstitueres under aseptiske forhold med 1,2 ml vann til injeksjonsvæsker, og brukes umiddelbart. Oppløsningen skal være klar til opaliserende, og fargeløs til lysegul eller lysebrun, fri for synlige partikler.

Administrering: S.c. injeksjon i overarm, lår eller mage. Skal administreres av helsepersonell.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes til å behandle akutte astmaeksaserbasjoner. Astmarelaterte bivirkninger eller eksaserbasjoner kan forekomme under behandling. Pasienten bør informeres om å søke legehjelp dersom astmaen fortsatt er ukontrollert eller blir verre etter behandlingsstart. Brå seponering av kortikosteroider etter behandlingsstart er ikke anbefalt. Hvis dosereduksjon av kortikosteroider er nødvendig, bør dette skje gradvis og veiledet av lege. *Allergiske reaksjoner*: Akutte og forsinkede systemiske reaksjoner, inkl. overfølsomhetsreaksjoner, har forekommet. Slike reaksjoner oppstår vanligvis få timer etter administrering, men kan i noen tilfeller oppstå senere (dvs. typisk etter flere dager). Disse reaksjonene kan komme for første gang etter lang tids behandling. Pasienten skal informeres om å søke legehjelp umiddelbart dersom allergiske reaksjoner inntreffer. *Parasittære infeksjoner*: Preeksisterende helmintinfeksjoner bør behandles før behandlingsstart. Blir pasienten smittet under mepolizumab-behandling og ikke responderer på antihelmintbehandling, bør midlertidig seponering av mepolizumab vurderes.

Interaksjoner: Ingen interaksjonsstudier er utført. CYP450-enzymer, effluksjpumper og proteinbindende mekanismer er ikke involvert i eliminasjonen av mepolizumab, og potensial for legemiddelinteraksjoner er derfor lavt.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Begrensede data. Krysser placentabarrieren hos aper. Mulige skadelige effekter på fosteret er ukjent. Bør kun brukes ved graviditet hvis forventet nytte for mor oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming: Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra basert på nytte-/risikovurdering. *Fertilitet:* Data mangler. Dyrestudier indikerer ingen effekter på fertilitet.

Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Nevrologiske: Hodepine. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Smerter i øvre del av magen. Hud: Eksem. Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner. Infeksiøse: Nedre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, faryngitt. Luftveier: Nesetetthet. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerter. Øvrige: Reaksjoner relatert til administrering (systemisk ikke-allergisk)[1], pyreksi, lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (som smerte, erytem, hevelse, kløe og en brennende følelse). *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Immunsystemet: Anafylaksi.

[1] Vanligste manifestasjoner assosiert med systemiske, ikke-allergiske reaksjoner er utslett, flushing og myalgi. Rapportert sjeldent, og hos <1% av pasientene som fikk mepolizumab 100 mg s.c.

Overdosering/Forgiftning: Ingen klinisk erfaring med overdosering. Enkeltdoser ≤1500 mg gitt i.v. har ikke gitt toksiske effekter. *Behandling:* Ingen spesifikk behandling. Støttende behandling og overvåkning etter behov. Ytterligere behandling bør følge klinisk indikasjon eller anbefaling fra Giftinformasjonen.

Egenskaper: *Klassifisering:* Humant monoklonalt antistoff (IgG_1, kappa). *Virkningsmekanisme:* Bindes med høy affinitet og selektivitet til humant interleukin-5 (IL-5), og hemmer bioaktiviteten til IL-5. Dermed hemmes IL-5-signalering, og vekst, differensiering, rekruttering, aktivering, produksjon og overlevelse av eosinofiler reduseres. *Absorpsjon:* Langsom absorpsjon, med median T_{max} 4-8 dager. Biotilgjengelighet ved astma: 74-80%. *Fordeling:* Vd: 55-85 ml/kg. *Halveringstid:* $T_{½}$: 16-22 dager. Populasjonsfarmakokinetisk analyse anslo systemisk clearance av mepolizumab til 3,1 ml/dag/kg. *Metabolisme:* Brytes ned av proteolytiske enzymer som er bredt distribuert i kroppen, og ikke begrenset til levervev.

Oppbevaring og holdbarhet:

Oppbevares ved høyst 25°C. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen beskyttet mot lys. Etter rekonstituering: Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 8 timer når oppbevart <30°C, men bør fra et mikrobiologisk synspunkt brukes umiddelbart.

Sist endret: 28.11.2016

Basert på SPC godkjent av SLV: 28.10.2016

Nucala, pulver til injeksjonsvæske, oppløsning:

Styrke	Pakning	Varenr.	Pris (kr)[1]	R.gr.[2]	Refusjon[3]
Mepolizumab 100 mg	1 hetteglass	399039	13914,60	C	-

[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.

[2] Reseptgruppe. Utleveringsgruppe.

[3] Gjelder forhåndsgodkjent refusjon. For informasjon om individuell stønad, se HELFO.

Les preparatomtalen før forskrivning av Nucala.

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

Referanser:

1. Nucala preparatomtale avsnitt 4.8 Bivirkninger (28.10.2016).

GSK, Postboks 180 Vinderen. 0319 Oslo.
Telefon: 22 70 20 00. Telefaks: 22 70 20 04. www.gsk.no
© 2017 GSK group of companies. All rights reserved.

NOR/NLA/0002/17 Februar 2017

Det fins et tilbud til voksne pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma

NUCALA ER EN MÅLRETTET ANTI-IL-5- BEHANDLING GITT SOM TILLEGGSBEHANDLING TIL VOKSNE PASIENTER MED ALVORLIG REFRAKTÆR EOSINOFIL ASTMA

LES MER OM NUCALA: NUCALA.NO

I 2 placebo-kontrollerte studier var insidensen av reaksjoner på injeksjonsstedet med mepolizumab 100 mg s.c. og placebo henholdsvis 8% og 3%. Disse hendelser var alle ikke-alvorlige, milde til moderate i intensitet og de fleste reaksjoner gikk over i løpet av få dager. Reaksjoner på injeksjonsstedet oppsto vanligvis i begynnelsen av behandlingen og i løpet av de tre første injeksjoner, og med færre reaksjoner ved de påfølgende injeksjonene.
De vanligste manifestasjoner ved disse hendelser var smerte, rødhet, hevelse, kløe og brennende følelse.[1]

Nucala skal ikke brukes for å behandle akutte astmaeksaserbasjoner. Astmarelaterte bivirkninger eller eksaserbasjoner kan forekomme under behandlingen. Pasienter bør instrueres om å kontakte lege dersom deres astma fortsetter å være ukontrollert eller blir verre etter behandlingsstart. Brå seponering av kortikosteroider etter start med Nucala anbefales ikke. Hvis reduksjon av kortikosteroider er nødvendig, bør dette skje gradvis og veiledet av lege. Allergiske reaksjoner kan oppstå under og etter injeksjonen. Pasienten skal informeres om å søke legehjelp umiddelbart dersom allergiske reaksjoner inntreffer.

Nucala®
mepolizumab
TARGETED ANTI-IL-5 THERAPY

NOR/NLA/0002/17 Februar 2017

XIFAXAN® 550 forebygger HE-episoder og innleggelser[1]

XIFAXAN® 550 er indisert for reduksjon av tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encefalopati hos pasienter ≥18 år

1. Bass, N.M. et al., Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med, 2010. 362(12): p. 1071-81

Filmdrasjert tablett 550 mg (rosa, oval, bikonveks, 10 mm x 19 mm, preget med "RX" på den ene siden). ATC-kode: A07AA11. Teksten er basert på preparatomtalen: 2016-11-24. For flere opplysninger: www.felleskatalogen.no

Product under licence from Alfa Wassermann S.p.A. XIFAXAN is a registered trademark of the Alfa Wassermann group of companies, licensed to the Norgine group of companies. NORGINE and the sail logo are registered trademarks of the Norgine group of companies.

XIFAXAN® 550 mg tabletter, filmdrasjerte. **Virkestoffer:** Rifaksimin. **Indikasjoner:** Pasienter over 18 år: indisert for reduksjon av tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encefalopati. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet overfor rifaksimin, rifamycinderivater eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene. Tilfeller av tarmobstruksjon. **Advarsler og forsiktighetsregler:** En potensiell forbindelse mellom rifaksiminbehandling og Clostridium difficile-assosiert diaré (CDAD) og pseudomembranøs kolitt (PMC) kan ikke utelukkes. På grunn av manglende data og mulighet for at tarmfloraen forstyrres alvorlig, med ukjente konsekvenser, anbefales ikke samtidig administrasjon av rifaksimin og andre rifamyciner. Pasientene bør informeres om at rifaksimin, som alle rifamycinderivater, kan forårsake rødfarging av urinen, til tross for den ubetydelige absorpsjonen av legemidlet (under 1 %). Nedsatt nyrefunksjon: brukes med forsiktighet til pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) og hos pasienter med MELD-skår (Model for End-Stage Liver Disease) >25. Forsiktighet må utvises når samtidig bruk av rifaksimin og en P-glykoproteinhemmer, som ciklosporin, er nødvendig. **Bivirkninger:** Vanlige: Depresjon, svimmelhet, hodepine, dyspné, smerter i øvre del av magen, abdominal distensjon, diaré, kvalme, oppkast, ascites. Utslett, pruritus. Muskelspasmer, artralgi. Perifert ødem. Mindre vanlige: Clostridium-infeksjon, urinveisinfeksjon, candidiasis. Anemi. Anoreksi, hyperkalemi. Forvirring, angst, hypersomni, insomni. Balanselidelser, amnesi, konvulsjoner, oppmerksomhetsforstyrrelser, hypoestesi, hukommelses-svekkelser. Hetetokter. Pleural effusjon. Magesmerter, blødning fra **øsofagusvaricer**, tørr munn, mageubehag. Myalgi. Dysuri, pollakiuri. Ødem, pyreksi. Fall. Sjeldne: Lungebetennelse, cellulitt, infeksjoner i øvre luftveier, rhinitt. Dehydrering. Hypertensjon, hypotensjon. Kronisk obstruktiv lungesykdom. Forstoppelse. Ryggsmerter. Proteinuri. Asteni. Kontusjon, smerter under prosedyre. Ikke kjent: Trombocytopeni. Anafylaktiske reaksjoner, angioødem, hypersensitivitet. Presynkope, synkope. Unormale leverfunksjons-tester. Dermatitt, eksem. Unormal INR (International Normalised Ratio). **Interaksjoner:** Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan det ikke utelukkes at rifaksimin kan redusere eksponeringen for samtidig administrerte CYP3A4-substrater (f.eks. warfarin, antiepileptika, antiarytmika, orale antikonsepsjonsmidler) på grunn av den høyere systemiske eksponeringen sammenlignet med hos friske frivillige. Både økning og senkning i internasjonalt normalisert ratio har blitt rapportert hos pasienter som fortsatte med warfarin og forskrevet rifaksimin. Dersom ko-administrering er nødvendig, bør INR monitorers **nøye både når** rifaksimin er tillagt og ved eventuell seponering av rifaksimin. Det kan være nødvendig å justere dosen av orale antikoagulanter. En in vitro-studie antydet at rifaksimin er et moderat substrat av P-glykoprotein (P-gp) og metaboliseres av CYP3A4. Det er ikke kjent om samtidige legemidler som hemmer CYP3A4 kan øke den systemiske eksponeringen av rifaksimin. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på nivå av transportsystemene er vurdert in vitro, og disse studiene antydet at en klinisk interaksjon mellom rifaksimin og andre forbindelser som gjennomgår effluks via P-gp og andre transportproteiner, er usannsynlig (MRP2, MRP4, BCRP og BSEP). **Graviditet/Amming/Fertilitet: Graviditet:** Graviditet: Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av rifaksimin under graviditet. Amming: Ukjent om rifaksimin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk. En risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med rifaksimin skal avsluttes/avstås fra. Fertilitet: Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet hos menn og kvinner. **Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner:** Det er rapportert om svimmelhet i kontrollerte kliniske studier. Rifaksimin har imidlertid ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. **Dosering:** Anbefalt dose: 550 mg to ganger daglig. Ved behandling utover 6 måneder må man ta hensyn til den individuelle balansen mellom nytte og risiko, inkludert nytte/risiko forbundet med progresjon av hepatisk dysfunksjon. **Administrasjon:** Kan administreres samtidig med eller utenom måltider. Se mer på www.legemiddelverket.no eller www.felleskatalogen.no **Pakninger og priser:** 56 stk. Pris kr. 3104,00 pr. 14.10.2016. **Utlevering og reseptgruppe:** Reseptpliktig. Reseptgruppe: C. Blå resept: ja. **Innehaver av markedsføringstillatelsen:** Norgine BV, Hogehilweg 7, 1101 CA Amsterdam ZO, Holland. Basert på SmPC: 02.12.2015. NOR/XIF5/1216/0162

NOR/XIF5/0217/0169

Xifaxan® 550 Rifaksimin-α

Norgine Norge A.S
Postboks 1935 Vika
0125 Oslo
norgine.no

NORGINE

Akutt leversvikt

Akutt leversvikt er en livstruende tilstand der forløpet kan være dramatisk. I de mest alvorlige tilfellene kan pasientene utvikle hjerneødem og herniere i løpet av timer. Tidlig diagnostikk og behandling og overførsel til transplantasjonssenter for vurdering for levertransplantasjon kan redde pasientens liv.

Håkon Haugaa, Anestesiavdelingen, OUS-Rikshospitalet og Lovisenberg Diakonale Høgskole.
John Hausken, Anestesiavdelingen, OUS-Rikshospitalet.
Pål-Dag Line, Transplantasjons-kirurgisk seksjon, Avdeling for transplantasjonsmedisin, OUS-Rikshospitalet og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.
Tom Hemming Karlsen, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo og Gastromedisinsk seksjon, Avdeling for transplantasjonsmedisin, OUS-Rikshospitalet.

Innledning

Denne oversikten om akutt leversvikt baserer seg i hovedsak på presentasjon gitt under indremedisinsk høstmøte 13. oktober 2016. Det er tatt hensyn til nyere litteratur og retningslinjer, men det er ingen systematisk gjennomgang av litteratur og anbefalingene baserer seg ikke på GRADE-metodologi. Leseren gjøres oppmerksom på at *European Association for the Study of the Liver* (*www.easl.eu*) vil lansere nye retningslinjer for behandling av akutt leversvikt i april 2017

Klassifikasjon av leversvikt og etiologi

Leversvikt deles ofte inn i tre hovedgrupper :

1. Akutt
2. Akutt på kronisk
3. Kronisk leversvikt

De underliggende patofysiologiske prosessene for disse hovedgruppene er ulike, og betraktningene i denne artikkelen gjelder utelukkende for akutt leversvikt (ikke akutt på kronisk som ledd i dekompensert cirrhose). Med akutt leversvikt menes plutselig og alvorlig nedsettelse av leverfunksjon hos person uten leversykdom. I henhold til kriteriene skal det foreligge proteinsyntesesvikt (manifestert ved forhøyet INR) og encefalopati (uansett grad) for at man skal kunne stille diagnosen akutt leversvikt. Akutt leverskade med høye transaminaser (ALAT og ASAT) trenger ikke være ledsaget av forhøyet INR og encefalopati, og mange av disse pasientene utvikler aldri akutt leversvikt.

Avhengig av tid fra pasienten blir ikterisk til hun eller han utvikler hepatisk encefalopati deles akutt leversvikt inn i tre grupper: Hyperakutt, akutt, eller subakutt (Tabell 1).

Som det fremgår av tabellen, er graden av intrakraniell hypertensjon og koagulopati størst i den hyperakutte gruppen, mens de subakutte tross innledningsvis mer fredelig presentasjon, typisk utvikler større grad av ikterus. Et klinisk meget viktig poeng er at pasientene med hyperakutt leversvikt er de som er i størst umiddelbar fare for å dø uten transplantasjon, men hvis de overlever den mest kritiske fasen har de best prognose uten transplantasjon. Pasientene med subakutt forløp har dårligst prognose uten transplantasjon (1). Majoriteten av pasientene som dør som følge av akutt leversvikt dør i et bilde av multiorgansvikt (Figur 1) (2).

I den vestlige verden er nær halvparten av årsakene til akutt leversvikt hos voksne intoksikasjon med paracetamol, mens i land som India er de rapporterte årsakene til akutt leversvikt i all hovedsak virale hepatitter (3-5). Hos barn i den vestlige verden er en stor andel av tilfellene av akutt leversvikt av ukjent årsak (4), og medfødte metabolske sykdommer utgjør en relativt større andel enn hos voksne (Figur 2).

Håkon Haugaa

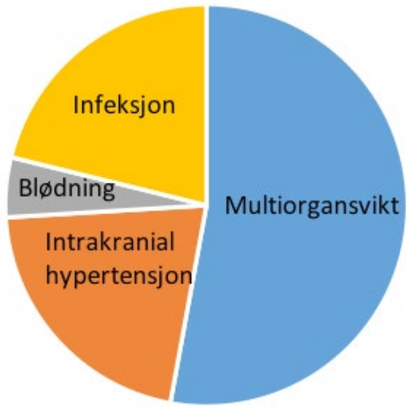
Hepatisk encefalopati og intrakraniell hypertensjon - patofysiologi

For klassifisering av hepatisk encefalopati er West Haven inndelingen grad 0 (ingen symptomer) til grad 4 (koma) mest brukt (6) (Tabell 2). Mekanismene som fører til hjerneødem og intrakraniell hypertensjon med mulig cerebral herniering er komplekse, men det er på det rene at høye konsentrasjoner av ammoniakk spiller en sentral rolle. Ved hjelp av enzymet glutaminsyntetase dannes ammoniakk og glutamat om til glutamin som tas opp i mitokondriene til astrocytter og muligens mikroglia. I mitokondriene reverseres prosessen og man får der høye konsentrasjoner av ammoniakk og glutamat med nedsatt mitokondriefunksjon, dannelse av frie radikaler og ødem med økt hjernevolum som følge (7). Noe av toksisiteten kan også relateres til forstyrrelser i kaliumbalansen (8). Det er vist høyere konsentrasjoner

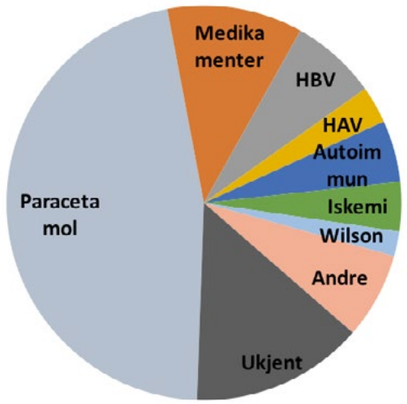
Tabell 1. Inndeling av akutt leversvikt

	HYPERAKUTT	AKUTT	SUBAKUTT
Tid fra ikterus til encefalopati	0-1 uke	1-4 uker	4 – 12 uker
Grad av intrakraniell hypertensjon	++	++	+/-
Alvorlighet av koagulopati	+++	++	+
Alvorlighet av ikterus	+	++	+++
Overlevelsesrate uten levertransplantasjon	God	Moderat	Dårlig

Oversatt fra (1).



Figur 1. Dødsårsaker ved akutt leversvikt. Etter Stravitz 2009 (2).



Figur 2. Årsak til akutt leversvikt hos 1147 pasienter i USA fra 1998-2007. Etter Lee et al 2008 (4).

> INR er den viktigste markøren for å vurdere prognosen ved akutt leversvikt med tanke på behov for levertransplantasjon.

Tabell 2. West Haven klassifisering av hepatisk encefalopati

	HOVEDSYMPTOM
0	Ingen
1	• Hypersomni, insomni, snu døgnrytme • Nedsatt evne til å fokusere i samtale • Eufori eller depresjon • Asterixis (levertremor) kan være tilstede
2	• Letargi eller apati • Desorientering • Inadekvat oppførsel • Påfallende asterixis
3	• Semi –stupor til stupor • Alvorlig desorientering • Bisarr oppførsel • Asterixis vanligvis borte
4	Koma

Oversatt fra (6).

av ammoniakk i blodet til pasienter med akutt leversvikt som har herniert sammenliknet med de som ikke har herniert (9). Det er også vist sammenheng mellom konsentrasjon av arteriell ammoniakk og cerebral blodgjennomstrømming, og at sistnevnte korrelerer både med intrakranielt trykk og inflammasjon reflektert ved tumornekrosefaktor-α (10). Grensen for hva som er skadelig ammoniakknivå varierer fra person til person og ved mange lokalsykehus er ammoniakk ikke tilgjengelig som standardanalyse. Verdier omkring 150 µmol/L krever intensivert overvåkning, spesielt dersom pasienten har påvirket bevissthetsnivå. Like viktig som ammoniakkmålinger er den kliniske vurderingen av bevissthetsnivå. Encefalopati kan utvikle seg raskt ved akutt leversvikt, og pasientene bør derfor vekkes for kontroll av bevissthetsnivå gjennom natten.

Koagulopati

Leveren produserer både pro- og antikoagulasjonsfaktorer, og ved akutt leversvikt reduseres nivåene av disse vanligvis parallelt. Selv om INR alltid vil være forhøyet ved alvorlig akutt leversvikt gjenspeiler nivået av INR ikke nødvendigvis klinisk blødningsrisiko. Trombocytopeni og lav fibrinogenkonsentrasjon ses regelmessig og øker blødningsrisikoen, men faktor VIII og von Willebrands faktor kan frisettes fra endotel og mange av pasientene med akutt leversvikt er derfor faktisk hyperkoagulable tross forhøyet INR. INR er den viktigste markøren for å vurdere prognosen ved akutt leversvikt med tanke på behov for levertransplantasjon. Det er derfor viktig at man ikke korrigerer denne med mindre man finner det nødvendig p.g.a. invasive prosedyrer eller påvist blødning (11).

Multiorgansvikt

Pasienter med akutt leversvikt kan også utvikle systemisk inflammasjon med svikt i flere organsystemer enn lever og hjerne. Sirkulasjonen er preget av nitrogenoksid mediert vasodilatasjon og hyperdynamisk sirkulasjon med høyt hjerteminuttvolum og lavt blodtrykk. Man kan utvikle alvorlig respiratorkrevende lungesvikt p.g.a. ARDS (acute respiratory distress syndrome) og eller pneumoni. Nyresvikt kan oppstå enten som følge av akutt tubulær nekrose i forbindelse med den systemisk inflammasjonen, eller som hepatorenalt syndrom som følge av leversvikten (7, 12).

Generell håndtering

Spesielt hyperakutt leversvikt kan være forbundet med rask og uforutsigbar utvikling av hjerneødem og fatal utgang. Ved overgang fra hepatisk encefalopati grad 2 til 3 (tabell 2) bør det vurderes å flytte pasienten til intensivavdeling og videre ta kontakt med OUS-Rikshospitalet, som er eneste senter

> Et klinisk meget viktig poeng er at pasientene med hyperakutt leversvikt er de som er i størst umiddelbar fare for å dø uten transplantasjon, mens hvis de vel overlever den mest kritiske fasen har de best prognose uten transplantasjon.

for organtransplantasjon i Norge. Ved fallende bevissthet bør pasienten intuberes og respiratorbehandles etter vanlige anestesiologiske og intensiv-medisinske kriterier, selv om nødvendig sedasjon da gjør at cerebral status blir vanskeligere å monitorere. Pasientene skal monitoreres med arteriekran, sentralt venekateter og timediurese, og evt. pulmonalarteriekateter eller PICCO for måling av pulmonalarterietrykk og hjerteminuttvolum med kalkulasjon av perifer karmotstand.

For å vurdere intracerebrale plassforhold tilstreber vi å få gjort en cerebral CT-undersøkelse på et tidlig stadium. P.g.a. blødningsrisiko bruker vi ikke rutinemessig invasiv hjernetrykksmåling, men cerebral blodgjennomstrømming og motstand kan vurderes med transkranial doppler som er en ikke invasiv metode (13, 14). Hodeenden bør være hevet med rundt 30 grader, og mannitol og hypertont natriumklorid administreres intravenøst for å forebygge og behandle forhøyet intrakranielt trykk. Hvis pasienten ligger på respirator, anbefales moderat hyperventilasjon for å holde arteriell pCO2 mellom 4 og 5 kPa. Tross høyt fettinnhold i form av lipidemulsjoner (1 ml propofol inneholder ca 0,1 g fett) velger vi propofol for å sedere pasientene med truende hjerneødem, da man på den måten effektivt senker cerebral blodgjennomstrømming og således intrakranielt trykk (15). Hvis det kliniske bildet er preget av voldsom, og ikke på annen måte kontrollerbar livsfarlig inflammasjon, kan indomethacin intravenøst vurderes. Hvis inflammasjonen ikke lar seg kontrollere på annet vis, kan kirurgisk hepatektomi vurderes på vital indikasjon, gitt at pasienten er eller blir satt på liste for akutt levertransplantasjon (13). Fremfor væskebehandling, som kan medvirke til utvikling av hjerneødem, bør arteriell hypotensjon behandles med vasoaktiv infusjon. Noradrenalin er overveiende α1-reseptorstimulerende og således farmakodynamisk gunstig og mest brukt. Medikamenter med β1-stimulerende egenskaper som dopamin og dobutamin kan bidra til å øke hjerteminuttvolum og øke cerebral blodgjennomstrømming ytterligere og er derfor ikke anbefalt. Pasienter med akutt leversvikt er svært utsatt for å utvikle infeksjoner, og fordi aktiv infeksjon kan umuliggjøre transplantasjon, vil det nesten alltid være indikasjon for bred antimikrobiell dekning, inklusive fungicide midler, hos pasienter med akutt leversvikt (16). P.g.a. ledsagende nyresvikt vil pasientene ofte være i behov av ekstrakorporal nyreerstattende terapi. Da de kan være sirkulatorisk ustabile og cerebralt sårbare for raske osmolare skift, bør dette i utgangspunktet utføres som kontinuerlig hemo(dia)filtrasjon ved intensivavdeling med erfaring i dette. Syre-base status overvåkes med blodgassanalyser, og man må særlig passe på at pasienten ikke utvikler hyponatremi da dette kan bidra til utvikling av hjerneødem.

Tiltak for å senke ammoniakk i blod

Laktulose og rifaksimin per os mangler dokumentasjon ved akutt leversvikt og skal ikke brukes rutinemessig. I tilfeller med akutt tarmblødning kan man likevel vurdere å bruke medikamentene basert på en individuell vurdering. I og med at ammoniakk er et lite og vannløselig molekyl kan det filtreres og/eller dialyseres fra blodet med samme behandlingsprinsipper som for eksempel urea fjernes ved nyreerstattende terapi. Kontinuerlig hemo(dia)filtrasjon foretrekkes fremfor intermitterende hemodialyse da sistnevnte kan medføre for raske osmolare skift som kan bidra til hjerneødem. Intermitterende hemodialyse innebærer også en større sirkulatorisk påkjenning med hypotensjon og pressorbehov enn kontinuerlig behandling. Avhengig av produksjon av ammoniakk og grad av leversvikt hender det man må opp i en total hemodiafiltrasjonsrate på 90 ml/kg/time for å holde ammoniakk < 150 µmol/L (17, 18). Dette er omlag tre ganger så mye som man ville gjort om pasienten ble behandlet på renal indikasjon. Vår erfaring er at kontinuerlig hemo(dia)filtrasjon trolig er vel så effektivt hva gjelder ammoniakkreduksjon som det albuminbaserte leverdialysesystemet MARS (molecular adsorbent recirculating system), og ved OUS-Rikshospitalet starter vi ikke lenger MARS før ammoniakk er stabilt <150 µmol/L (19, 20). Det gjøres også spennende eksperimentelle forsøk på å utvikle ekstrakorporale systemer med aktive hepatocytter som nærmer seg klinisk utprøving (21).

Etiologi-spesifikk behandling

Ved intoksikasjon med paracetamol administreres N-acetylcystein enten frem til spontan bedring eller tilsammen maksimalt fem dager (22). Om N-acetylcystein skal gis ved ikke-paracetamol indusert akutt leversvikt er ikke avklart (23), men vi har basert på de trendene som har vært observert og tross mangel på dokumentasjon valgt å bruke preparatet med ganske liberal indikasjon siden etiologien ofte er usikker og sammensatt. Pasienter med kronisk alkoholmisbruk er mer utsatt for paracetamol-indusert leverskade enn andre og kan i noen tilfeller utvikle akutt leversvikt også innenfor terapeutiske dosering.
Ved akutt fettlever i svangerskap og HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) syndrom tilstrebes raskest mulig forløsning (24). Ved intoksikasjon med hvit fluesopp (Amanita phalloides) kan silibilin settes inn for å fjerne toksinet fra det enterohepatiske kretsløpet, det kan settes kull via ventrikkelsonde, og blodet kan dialyseres med kullfilter (25). Ved mistenkt herpes simplex hepatitt (som ikke trenger ledsages av kutant utslett) er det

viktig å komme raskt i gang med antiviral behandling med aciklovir (evt. ganciklovir ved sikker påvisning) (26, 27). Antiviral behandling skal vurderes ved akutt hepatitt B infeksjon (28). Bruk av glukokortikosteroider ved akutt leversvikt ved autoimmun hepatitt kan være aktuelt (29), men risikoen for negative bivirkninger (immunosuppresjon versus infeksjon) må vurderes nøye.

Levertransplantasjon

Den definitive behandlingen av akutt leversvikt er levertransplantasjon (30). Timingen for transplantasjon er vanskelig og krever tverrfaglig diskusjon på høyt spesialistnivå. Akutt leversvikt har et uforutsigbart forløp, og marginene er små mellom å risikere å transplantere pasienter som ville hatt spontan vellykket regenerasjon og tilheling, versus å vente for lenge og miste pasienter. Gitt at det foreligger en reell akutt leversvikt og ikke en akutt forverring av kjent leversykdom, vil pasienten kunne bli prioritert på felles skandinavisk venteliste i tre døgn etter påmelding (*www.scandiatransplant.org*). Oftest vil man bli transplantert med en hel lever, men størrelseshensyn gjør at de fleste barn og enkelte små voksne blir transplantert med en del-lever, typisk med segment 2+3, og en voksen får da den andre, oftest større delen, i en parallell seanse (31). I tilfeller der et kritisk sykt barn ikke får tilbud om lever fra avdød giver, vil man vurdere å utføre transplantasjon med del av lever fra levende giver, som regel et nært familiemedlem (32). Ved Rikshospitalet utføres det årlig rundt 100 levertransplantasjoner hvorav rundt 10 % er på bakgrunn av akutt leversvikt. Pasientoverlevelsen med levertransplantasjon er god, med 1 års overlevelse på 80-85 % og 5 års overlevelse på 75-80 %.

Referanser

1. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet. 1993;342(8866):273-5.
2. Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009;6(9):542-53.
3. Polson J, Lee WM, American Association for the Study of Liver D. AASLD position paper: the management of acute liver failure. Hepatology. 2005;41(5):1179-97.
4. Lee WM, Squires RH, Jr., Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. Hepatology. 2008;47(4):1401-15.
5. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. J Viral Hepat. 2003;10(3):224-31.
6. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, double-blind clinical trial. Am J Dig Dis. 1978;23(5):398-406.
7. Albrecht J, Zielinska M, Norenberg MD. Glutamine as a mediator of ammonia neurotoxicity: A critical appraisal. Biochem Pharmacol. 2010;80(9):1303-8.
8. Rangroo Thrane V, Thrane AS, Wang F, Cotrina ML, Smith NA, Chen M, et al. Ammonia triggers neuronal disinhibition and seizures by impairing astrocyte potassium buffering. Nat Med. 2013;19(12):1643-8.
9. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. Hepatology. 1999;29(3):648-53.
10. Jalan R, Olde Damink SW, Hayes PC, Deutz NE, Lee A. Pathogenesis of intracranial hypertension in acute liver failure: inflammation, ammonia and cerebral blood flow. J Hepatol. 2004;41(4):613-20.
11. Agarwal B, Wright G, Gatt A, Riddell A, Vemala V, Mallett S, et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. J Hepatol. 2012;57(4):780-6.
12. Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. Hepatology. 2000;32(4 Pt 1):734-9.
13. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh AO, Caldwell SH, Mehta RL, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. Crit Care Med. 2007;35(11):2498-508.
14. Eefsen M, Dethloff T, Frederiksen HJ, Hauerberg J, Hansen BA, Larsen FS. Comparison of terlipressin and noradrenalin on cerebral perfusion, intracranial pressure and cerebral extracellular concentrations of lactate and pyruvate in patients with acute liver failure in need of inotropic support. J Hepatol. 2007;47(3):381-6.
15. Jalan R. Intracranial hypertension in acute liver failure: pathophysiological basis of rational management. Semin Liver Dis. 2003;23(3):271-82.
16. Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiodt FV, Reisch J, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. Gastroenterology. 2003;125(3):755-64.
17. Slack AJ, Auzinger G, Willars C, Dew T, Musto R, Corsilli D, et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. Liver Int. 2014;34(1):42-8.
18. Deep A, Stewart CE, Dhawan A, Douiri A. Effect of Continuous Renal Replacement Therapy on Outcome in Pediatric Acute Liver Failure. Crit Care Med. 2016;44(10):1910-9.
19. Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. Hepatology. 2013;57(3):1153-62.
20. Olin P, Hausken J, Foss A, Karlsen TH, Melum E, Haugaa H. Continuous molecular adsorbent recirculating system treatment in 69 patients listed for liver transplantation. Scand J Gastroenterol. 2015;50(9):1127-34.
21. Glorioso JM, Mao SA, Rodysill B, Mounajjed T, Kremers WK, Elgilani F, et al. Pivotal preclinical trial of the spheroid reservoir bioartificial liver. J Hepatol. 2015;63(2):388-98.
22. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcystine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. Br Med J. 1979;2(6198):1097-100.
23. Chughlay MF, Kramer N, Spearman CW, Werfalli M, Cohen K. N-acetylcysteine for non-paracetamol drug-induced liver injury: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(6):1021-9.
24. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. J Hepatol. 2016;64(4):933-45.
25. Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, Post AB, Gramlich T, Henderson JM, et al. Mushroom poisoning--from diarrhea to liver transplantation. Am J Gastroenterol. 2001;96(11):3195-8.
26. Jayakumar S, Chowdhury R, Ye C, Karvellas CJ. Fulminant viral hepatitis. Crit Care Clin. 2013;29(3):677-97.
27. Ichai P, Roque Afonso AM, Sebagh M, Gonzalez ME, Codes L, Azoulay D, et al. Herpes simplex virus-associated acute liver failure: a difficult diagnosis with a poor prognosis. Liver Transpl. 2005;11(12):1550-5.
28. Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, Fiedler A, Manka P, Saner FH, et al. Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. Digestion. 2009;80(4):235-40.
29. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, Schilsky M, Lee WM, et al. Steroid use in acute liver failure. Hepatology. 2014;59(2):612-21.
30. Scholz T, Karlsen TH, Sanengen T, Schrumpf E, Line PD, Boberg KM, et al. [Liver transplantation in Norway through 25 years]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2009;129(24):2587-92.
31. Hashimoto K, Fujiki M, Quintini C, Aucejo FN, Uso TD, Kelly DM, et al. Split liver transplantation in adults. World J Gastroenterol. 2016;22(33):7500-6.
32. Mendizabal M, Silva MO. Liver transplantation in acute liver failure: A challenging scenario. World J Gastroenterol. 2016;22(4):1523-31

Metodebok for leger
– nå på smarttelefon og nettbrett

Kim Ånonsen

Siden den første utgaven av «Metodebok for leger» kom ut i 1990, har det medisinske fagmiljøet oppdatert boken regelmessig. I 2016 kom den 15. utgaven ut. Den har i en årrekke vært en uvurderlig støtte for spesielt turnusleger og leger i spesialisering. Mange foretrekker å ha boken i frakkelommen, men fra den nye utgaven er boken i tillegg gratis tilgjengelig for smarttelefoner og nettbrett. Både Android og iOs (iPhone og iPad) støttes. Applikasjonen MyMedicalBooks kan lastes ned fra Google Play® eller AppStore®. Dessuten har den fått sin egen nettside: medisinous.no. Landets sykehus kan i tillegg utvikle lokalt tilpassede versjoner.

Kim Ånonsen

Redaktørene for Metodeboken, fra v.: Olav Sandstrad, Dag Jocobsen og Kim Ånonsen.

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 (ClCR15-29 ml/minutt) gjelder følgende anbefalinger: Ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF): Laveste dose, 2,5 mg 2 ganger daglig. For behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av 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 ClCR <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 epidural- eller spinalt hematom, som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av innlagt epiduralkateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Innlagt epidural eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av 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 167,10. 20 stk.1 (blister) kr 302,70. 60 stk.1 (en¬dose) kr 803,00. 168 stk.1 (blister) kr 2171,90. 5 mg: 14 stk.2 (blister) kr 221,40. 28 stk.2 (blister) kr 406,80 . 56 stk.2 (blister) kr 752,30 . 100 stk.2 (endose) kr 1310,00. 168 stk.2 (blister) kr 2171,90. 168 stk. blisterpakning (2,5 mg) har sol/måne-symbol på brettene, 100 stk. blisterpakning er en instituosjonspakning. **Refusjon***: ¹B01A F02_1 Apiksaban - 2,5 mg. Refusjonsberettiget bruk*: Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått hofte- eller kneprotesekirurgi. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder f.o.m. 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (f.o.m. NYHA klasse II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter.

Refusjonskode:

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

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

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

²B01A 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: 24.11.2016

MED ELIQUIS® KAN DU OPPNÅ BEGGE DELER

Hos voksne pasienter med ikke-valvulær AF (NVAF) med èn eller flere risikofaktorer. Se fullstendig ordlyd i SPC[1]

Referanser:
1. Eliquis preparatomtale 24.11.16, 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-0556. AD. 14.02.17 432NO17PR01289-01

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

Norsk hjerteinfarktregister

Norske sykehus er pålagt å melde alle pasienter med akutt hjerteinfarkt til Norsk hjerteinfarktregister. Hjerteinfarktregisteret er et medisinsk kvalitetsregister som inngår i det norske hjerte- og karregisteret (HKR). Hovedformålet er å bidra til bedre kvalitet på helsehjelpen til personer med akutt hjerteinfarkt. Opplysningene kan også brukes til forebyggende arbeid, overvåkning av nye tilfeller, og forskning.

Kaare Harald Bønaa, Faglig leder, Norsk hjerteinfarktregister, overlege, Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs Hospital, professor NTNU og UiT

Kaare Harald Bønaa

Juridiske forhold

Forskriftene for registeret er fastsatt ved kgl.res. 16. desember 2011 med hjemmel i Helseregisterloven og Helsepersonelloven, og trådte i kraft fra 1. januar 2012. Hjerteinfarktregisteret er et personidentifiserbart helseregister uten krav om samtykke fra den registrerte.

Folkehelseinstituttet er databehandleransvarlig for registeret, og Helse Midt-Norge RHF ved St. Olavs Hospital HF er databehandler. Registeret har et nasjonalt sekretariat ved Seksjon for medisinske kvalitetsregistre ved St. Olavs Hospital. Innregistrering til registeret skjer elektronisk over Norsk Helsenett.

Funn i årsrapporten for 2015

Årsrapporten for 2015 ble offentliggjort i november 2016, og er tilgjengelig på *www.hjerteinfarktregisteret.no.* Der finner man resultater fra alle de 53 norske sykehusene som behandlet pasienter med akutt hjerteinfarkt.

I 2015 mottok Norsk hjerteinfarktregister melding om i alt 21 822 opphold ved norske sykehus for akutt hjerteinfarkt. Ved hjelp av fødselsnummer, dato for innleggelse er disse oppholdene sammenstilt til 13 397 unike hjerteinfarkt hos 12 621 personer. Noen personer hadde to eller flere hjerteinfarkt.

Mange hjerteinfarkt pasienter overflyttes mellom ulike sykehus

Dagens organisering av utredning og behandling av pasienter med akutt hjerteinfarkt innebærer at mange pasienter må flyttes mellom flere sykehus i sykdomsforløpet. Nesten 40 % av det totale antall sykehusopphold var etter overflytting fra et annet sykehus. Sykehus som tilbyr invasiv utredning og revaskulariserende behandling med perkutan utblokking av koronararterie (PCI) eller åpen koronarkirurgi (CABG), karakteriseres ved at en stor andel av pasientene er overflyttet fra andre sykehus.

Stabilt antall meldte pasienter

Det totale antall sykehusopphold, hjerteinfarkt og pasienter meldt til registeret har vært stabilt for perioden 2013 til 2015. Dekningsgradsanalyser utført mot Norsk Pasientregister tyder på at omtrent 90 % av alle pasienter som ble utskrevet fra norske sykehus med diagnosen akutt hjerteinfarkt, ble meldt til registeret.

Karakteristikka ved hjerteinfarkt pasientene

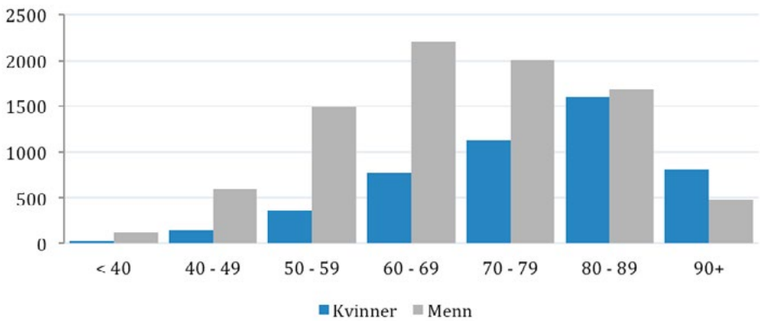
Kvinner utgjorde 36 % av pasientene. Median alder var 79 år for kvinner og 69 år for menn. I alt 33 % av pasientene var 80 år eller eldre. Figur 1 viser pasientenes kjønns- og aldersfordeling.

Hjerteinfarkt uten ST-segment elevasjon i EKG (NSTEMI) utgjorde 71 % av alle hjerteinfarkt. Omtrent 30 % av pasientene hadde hatt hjerteinfarkt tidligere. Ved innleggelse oppga i alt 27 % at de røykte daglig, mens 21 % hadde diabetes, og 48 % var under behandling for hypertensjon.

Sykehus variasjon med tanke på hjerteinfarkt behandling

Et hovedinntrykk er at de fleste pasienter innlagt ved norske sykehus får god behandling i henhold til internasjonale retningslinjer. Det er imidlertid variasjoner mellom norske sykehus når det gjelder behandlingen. Spesielt er det kontraster når det gjelder hvor stor andel av pasientene som tilbys invasiv utredning med koronar angiografi, og som får behandling for å åpne tette kransarterier innen anbefalt tid.

Internasjonale retningslinjer anbefaler at pasienter med NSTEMI som hovedregel bør utredes med invasiv koronar angiografi under sykehusoppholdet, og de fleste innen 72 timer etter innleggelse. Dette er basert på randomiserte studier som har vist at invasiv utredning gir prognostisk gevinst.



Figur 1: Kjønns og aldersfordeling for 12 612 pasienter innlagt ved norske sykehus for akutt hjerteinfarkt i 2015. Norsk hjerteinfarktregister.

> Klinisk ustabile pasienter med residiverende smerter, dynamiske EKG forandringer, alvorlige arytmier, eccokardiografiske funn forenlig med nyoppstått iskemi, akutt alvorlig svikt eller kardiogent sjokk bør utredes snarest mulig.

Klinisk ustabile pasienter med residiverende smerter, dynamiske EKG forandringer, alvorlige arytmier, eccokardiografiske funn forenlig med nyoppstått iskemi, akutt alvorlig svikt eller kardiogent sjokk bør utredes snarest mulig.

Årsrapporten viser imidlertid at kun 58 % av pasienter under 80 år med NSTEMI ble undersøkt med koronar angiografi innen 72 timer etter innleggelse. Andelen varierte fra mindre enn 30 % av pasientene ved enkelte sykehus til mer enn 80 % ved andre. Flere sykehus henviser færre enn 60 % av sine NSTEMI pasienter til angiografi i behandlingsforløpet. Forsinket utredning skyldes også ventetid ved de sykehus som utfører angiografi.

Et av de viktigste funnene i årsrapporten for 2015 er at bare 38 % av pasienter som har hjerteinfarkt der en kransarterie er helt tett (hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon i EKG - STEMI) fikk reperfusjonsbehandling med medikamenter (trombolyse) eller mekanisk utblokking (PCI) for å åpne arterien innen anbefalt tid. I henhold til Europeiske retningslinjer bør trombolyse gis innen 30 minutter eller PCI innen 90 minutter etter at diagnosen er stillet.

Det er store kontraster mellom regionale helseforetak og mellom de enkelte sykehusene når det gjelder andel pasienter med STEMI som blir revaskularisert innen anbefalt tid. I Helse Sør-Øst ble 46 % av pasientene behandlet innen anbefalt tid mot 35 %, 27 % og 20 % av pasienter bosatt i henholdsvis Helse Midt, Helse Vest, og Helse Nord. Dataene tyder på at langt flere pasienter burde gis prehospital trombolyse enn hva tilfellet er i dag. Sannsynligvis underestimeres ofte transporttid til sykehus med PCI tilbud, som kan forklare hvorfor man i mange tilfeller velger ikke å gi prehospital trombolyse.

Enkeltsykehus med forbedringspotensial

Medikamentell sekundærprofylaktisk behandling var jevnt over bra, men årsrapporten identifiserer enkeltsykehus som har et forbedringspotensial. På landsbasis ble 86 % av pasientene utskrevet med to platehemmende medikament, mens 91 % av pasientene fikk lipidsenkende medikament.

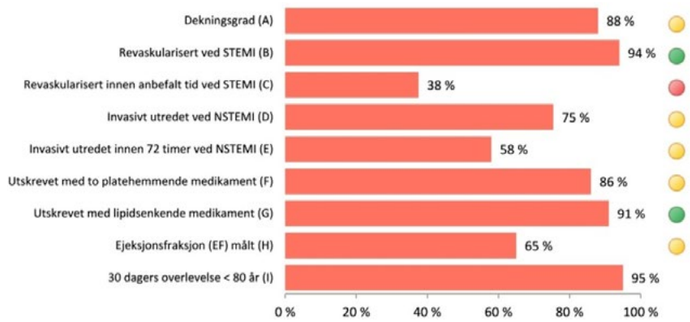
Høy overlevelse

Med dagens moderne behandling, har pasienter med akutt hjerteinfarkt god prognose. Tretti dagers overlevelse var 95 % for pasienter yngre enn 80 år og 79 % for de over 80 år. Det var ingen vesentlige regionale forskjeller i overlevelse.

Oppsummering

For å måle behandlingskvalitet, er det valgt ni indikatorvariabler for god pasientbehandling. Figur 2, side 31, viser andel av pasienter innlagt med akutt hjerteinfarkt som fikk god behandling, slik dette er definert i indikatorvariabelen. I årsrapporten presenteres også resultatene for disse indikatorene for de enkelte sykehus og helseforetak.

Flere studier tyder på at data i Norsk hjerteinfarktregister er av god kvalitet. I internasjonal målestokk er registeret unikt siden det fanger opp nesten alle hjerteinfarkt i populasjonen. Registeret kan slik brukes til kvalitetsforbedrende arbeid, overvåking av forekomst, og forskning.



Figur 2: Indikatorer for behandlingskvalitet. Figuren viser andel pasienter som ble behandlet i henhold til nasjonale kvalitetskriterier. Grønn, gul, og rød sirkel angir henholdsvis meget god, god og mindre god måloppnåelse på nasjonalt nivå

Utvalgt sikkerhetsinformasjon for Atozet
(ezetimib og atorvastatin, MSD)

INDIKASJON: *Forebygging av kardiovaskulære hendelser:* Atozet er indisert til reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser 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, eller pasienter som allerede behandles med et statin og ezetimib.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH): Atozet er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos voksne med HoFH.

KONTRAINDIKASJONER: Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene. Graviditet, amming og hos fertile kvinner som ikke bruker hensiktsmessig prevensjon. Aktiv leversykdom eller uforklarlig vedvarende økning i transaminaser.

FORSIKTIGHET UTVISES VED: Nedsatt leverfunksjon og hos pasienter som inntar store mengder alkohol. Måling av leverfunksjonsprøver anbefales ved oppstart, og ellers ved klinisk indikasjon. Risiko for myopati og rabdomyolyse. Kreatinkinasenivåer (CK) bør måles før oppstart ved predisponerende tilstander.

INTERAKSJONER: Hemmere av CYP3A4 eller transportproteiner, f.eks. lever-opptak-transportøren OATP1B1, kan føre til økt plasmakonsentrasjon av atorvastatin. Indusere av cytokrom P450 3A4 kan føre til variable reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av atorvastatin. Interaksjoner er rapportert for bl.a. *fibrater, kolestipol, fusidinsyre, danazol, amiodaron, nikotinsyre, kolkisin, boceprevir og grapefruktjuice.* Risikoen for myopati kan øke ved samtidig bruk av *gemfibrozil* og andre *fibrinsyrederivater, boceprevir, niacin* eller *telaprevir*. 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.

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

T **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 transaminasenivåene 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 lakunært 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 galleblæren, 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 506,80. 90 stk. (blister) kr 1350,20. ***10 mg/20 mg:*** 30 stk. (blister) kr 514,30. 90 stk. (blister) kr 1373,20. ***10 mg/40 mg:*** 30 stk. (blister) kr 517,30. 90 stk. (blister) kr 1382,30. ***10 mg/80 mg:*** 30 stk. (blister) kr 517,30. 90 stk. (blister) kr 1432,60. (Priser pr. 16.01.2017). **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.

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]

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.

MSD (Norge) AS
er sertifisert miljøfyrtårnbedrift

CARD-120906-9-0003 03/17

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

MSD

Copyright © 2017 MSD International GmbH, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. All rights reserved.

Atozet®
(ezetimib/atorvastatin, MSD)

Takk!

Takk for at dere annonserer i Indremedisineren. Deres bidrag er en forutsetning for at bladet kan gis ut i nåværende form.

Indremedisineren har gått gjennom ytterligere forbedringer de siste årene, spesielt innholdsmessig. En stadig tilbakemelding fra norske indremedisinere er at dette har blitt en vesentlig kilde i det daglige arbeidet. Vi har nå et opplag på over 3500 og sender 4 utgaver per år til alle norske indremedisinere samt biblioteker etc. Redaksjonen får mange positive tilbakemeldinger fra våre lesere og registrerer også en stadig økende trafikk på vår nettside (*www.indremedisineren.no*). Nettsiden oppdateres med alle fagartikler, systematisert etter hovedområder. Indremedisineren har også blitt oppfattet som interessant for de offentlige organer Norsk Indremedisinsk Forening samarbeider med.

Vi håper på fortsatt godt samarbeid i tiden som kommer!

Med vennlig hilsen
Stephen

▼ **TRULICITY «LILLY»**
C Antidiabetikum.
ATC-nr.: A10B J05

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn 0,75 mg: *Hver ferdigfylte penn (0,5 ml) inneh.:* Dulaglutid 0,75 mg, natriumsitrat, vannfri sitronsyre, mannitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn 1,5 mg: *Hver ferdigfylte penn (0,5 ml) inneh.:* Dulaglutid 1,5 mg, natriumsitrat, vannfri sitronsyre, mannitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Til voksne med diabetes type 2 for bedring av glykemisk kontroll. *Kombinasjonsbehandling:* I kombinasjon med andre glukosesenkende legemidler, inkl. insulin, når disse sammen med diett og trening ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll (se SPC for tilgjengelige data om kombinasjoner som er studert). *Monoterapi:* Når diett og trening alene ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll hos pasienter der metformin ikke kan benyttes pga. intoleranse eller kontraindikasjoner. **Dosering:** ***Kombinasjonsbehandling:*** *Voksne:* Anbefalt dose er 1,5 mg 1 gang ukentlig. Ved tillegg til eksisterende metformin- og/eller pioglitazonbehandling kan gjeldende doseringer opprettholdes. Ved tillegg til et eksisterende sulfonylureapreparat eller insulin, kan dosereduksjon av sulfonylureapreparatet eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. Egenmåling av blodglukose er ikke nødvendig med unntak av ved kombinasjon med sulfonylureapreparater eller insulin, der egenmåling kan være nødvendig for å justere dosen av sulfonylureapreparat eller insulin. ***Monoterapi:*** *Voksne:* Anbefalt dose er 0,75 mg 1 gang ukentlig. ***Glemt dose:*** Hvis en dose glemmes, bør den administreres så snart som mulig dersom det er minst 3 dager (72 timer) til neste planlagte dose. Er det <3 dager (72 timer) til neste planlagte dose, skal den glemte dosen utelates, og neste dose administreres på opprinnelig planlagt dag. Pasienten kan i begge tilfeller gjenoppta sin vanlige ukentlige doseringsplan. Hvis nødvendig kan ukedag for administrering endres, så lenge siste dose ble administrert ≥3 (72 timer) tidligere. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig. *Nedsatt nyrefunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig ved lett/moderat nedsatt nyrefunksjon. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon/terminal nyresvikt, pga. svært begrenset erfaring. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Tilgjengelige data foreligger ikke. *Eldre >65 år og potensielt sårbare pasienter:* Dosejustering er ikke nødvendig på grunnlag av alder. Erfaring med behandling hos eldre ≥75 år er imidlertid svært begrenset. Startdose 0,75 mg 1 gang ukentlig kan vurderes til potensielt sårbare pasienter, som eldre ≥75 år. ***Tilberedning/Håndtering:*** Bruksanvisningen i pakningsvedlegget må følges nøye. Skal ikke brukes hvis opplønsningen er uklar og/eller farget eller inneholder partikler. Frosset preparat skal ikke brukes. ***Administrering:*** S.c. injeksjon i abdomen, låret eller overarmen. Skal ikke administreres i.v. eller i.m. Dosen kan administreres når som helst på dagen, uavhengig av måltider. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Anbefales ikke ved alvorlig gastrointestinal sykdom. Ev. dehydrering som følge av gastrointestinale bivirkninger bør tas med i vurdering mht. forverring av nedsatt nyrefunksjon. Bruk av GLP-1-reseptoragonister er forbundet med risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienten skal informeres om symptomene. Ved mistanke om pankreatitt skal dulaglutid seponeres. Dersom pankreatitt bekreftes, skal dulaglutidbehandling ikke gjenopptas. I fravær av andre tegn og symptomer på akutt pankreatitt, er forhøyede verdier av pankreasenzymer alene ikke prediktivt for akutt pankreatitt. Ved kombinasjon med sulfonylureapreparater eller insulin, kan risiko for hypoglykemi økes. Risikoen kan reduseres ved å redusere dosen av sulfonylureapreparater eller insulin. Begrenset erfaring ved kongestiv hjertesvikt. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Dulaglutid forsinker magetømmingen og har potensiale til å påvirke absorpsjonshastigheten av samtidig administrerte orale legemidler. Bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får orale legemidler som krever hurtig gastrointestinal absorpsjon. For visse depotpreparater kan forlenget tid i magesekken øke frigivelse, og kan slik øke eksponering for legemidlet noe. Dosejustering av paracetamol, atorvastatin, digoksin, lisinopril, metoprolol, warfarin, orale antikonseptiva eller metformin er ikke nødvendig. DPP-4-hemmeren sitagliptin kan redusere nedbrytningen av dulaglutid, og samtidig administrering økte eksponering og C_{max} for dulaglutid med hhv. ca. 38% og 27%, og median T_{max} økte med ca. 24 timer. Økt eksponering kan forsterke effekten på blodglukosenivåer og bivirkninger. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Anbefales ikke. *Amming:* Bør ikke brukes. *Fertilitet:* Effekt på fertilitet er ukjent. **Bivirkninger:** Hyppigst rapportert er gastrointestinale, inkl. kvalme, oppkast og diaré. Disse reaksjonene er som regel milde eller moderate i alvorlighetsgrad, og forbigående. *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, diaré, oppkast, magesmerter. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi[1] (når brukt i kombinasjon med insulin, glimepirid, metformin eller metformin pluss glimepirid). *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Nedsatt appetitt, dyspepsi, forstoppelse, flatulens, abdominal oppblåsthet, gastroøsofageal refluksykdom, raping. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi[1] (når brukt som monoterapi eller i kombinasjon med metformin pluss pioglitazon). Undersøkelser: Sinustakykardi, AV-blokk grad I. Øvrige: Fatigue. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Gastrointestinale: Akutt pankreatitt. *Utvalgte bivirkninger:* 1,6% dannet antistoffer mot dulaglutid, generelt lave nivåer. Hypersensibilitet (f.eks. urticaria, ødem) er rapportert hos 0,5%, ingen utviklet antistoffer mot dulaglutid. [1]Dokumentert, symptomatisk hypoglykemi og blodglukose ≤3,9 mmol/liter. For mer informasjon om forekomst av hypoglykemi, se SPC. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Gastrointestinale lidelser og hypoglykemi. *Behandling:* Støttende iht. kliniske tegn og symptomer. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B X- på www.felleskatalogen.no **Egenskaper:** *Klassifisering:* Langtidsvirkende glukagon-lignende peptid 1 (GLP-1) reseptoragonist med ukentlig dosering. GLP-1-analogdelen har ca. 90% homologi med humant GLP-1. *Virkningsmekanisme:* Dulaglutid utviser flere av virkningene til inkretinhormonet GLP-1: Insulinsekresjonen stimuleres ved forhøyet blodglukose, mens glukagonsekresjonen hemmes. Fastende og postprandiale blodglukoseverdier reduseres. Effekt inntreffer etter første dose. Glykemisk kontroll målt ved HbA_{1C} forbedres signifikant. Magetømmingshastigheten reduseres. Kroppsvekten reduseres. Reduksjon i systolisk blodtrykk er vist. Økning i kardiovaskulær risiko er ikke vist. *Absorpsjon:* C_{max} nås etter 48 timer. Gjennomsnittlig C_{max} og total AUC er hhv. ca. 114 ng/ml og 14 000 ngh/ml etter flere 1,5 mg-doser. Steady state nås etter 2-4 uker (1,5 mg). Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet etter en enkeltdose er 65% (0,75 mg) og 47% (1,5 mg). *Fordeling:* Gjennomsnittlig Vd ved steady state er ca. 19,2 liter (0,75 mg) og ca. 17,4 liter (1,5 mg). *Halveringstid:* Clearance ved steady state er i gjennomsnitt 0,111 liter/time (0,75 mg) og 0,107 liter/time (1,5 mg) med en halveringstid på hhv. 4,5 og 4,7 dager. Dulaglutid er motstandsdyktig mot degradering av DPP-4, og molekylets størrelse forsinker absorpsjon og reduserer renal clearance. Halveringstid er forlenget i forhold til GLP-1, hvilket gjør den egnet for s.c. administrering 1 gang ukentlig. *Metabolisme:* Dulaglutid antas å degraderes til aminosyrekomponenter ved generell proteinkatabolisme. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Kan oppbevares utenfor kjøleskap i inntil 14 dager ved høyst 30°C.
Pakninger og priser: ***0,75 mg:*** 4 stk.[1] (ferdigfylt penn) kr 1240,40. ***1,5 mg:*** 4 stk.[1] (ferdigfylt penn) kr 1240,40.
Refusjon: [1]. ***A10B X14_1. Dulaglutid*** *Refusjonsberettiget bruk:*. Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart. *Refusjonskode:*.

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

Sist endret: 21.11.2016.
Basert på SPC godkjent av SLV: 13.10.2016.
Pris per: 12.01.2017.

Referanse:
1. Trulicity SPC avsnitt 4.2 og 5.1, 13.10.2016
2. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann A.G, et. al., Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes; J Diabetes Sci Technol 1-9; April, 2015
3. Trulicity SPC avsnitt 4.1. 13.10.2016
4. http://www.felleskatalogen.no/medisin/trulicity-lilly-593208 per 12.01.2017
5. Trulicity SPC avsnitt 4.2. 13.10.2016
6. Trulicity SPC avsnitt 4.8. 13.10.2016
7. Trulicity SPC avsnitt 4.4. 13.10.2016

Eli Lilly Norge A.S, Innspurten 15, Postboks 6090 Etterstad, 0601 Oslo
Tlf: 22 88 18 00, Faks: 22 88 18 50, www.lilly.no

NODUA00033(1)

trulicity®

Ukentlig GLP-1 analog i injeksjonsklar penn til behandling av type 2-diabetes.

UKENTLIG DOSERING[1]

ENKEL OG BRUKERVENNLIG PENN[2]

HbA_{1C} REDUKSJON INNTIL 1,5 %[1]

Les mer på trulicity.no

Utvalgt sikkerhetsinformasjon:

VANLIGSTE BIVIRKNINGER[6]
De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var gastrointestinale, inkludert kvalme (21,2%), diaré (13,7%) og oppkast (11,5%). Disse reaksjonene var som regel milde eller moderate i alvorlighetsgrad og forbigående.

FORSIKTIGHETSREGLER[7]
Bruk av GLP-1-reseptoragonister kan være forbundet med gastrointestinale bivirkninger. Dette bør tas med i vurderingen ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon ettersom f.eks. kvalme, oppkast og/eller diaré, kan forårsake dehydrering som igjen kan forårsake forverring av nyrefunksjonen.Akutt pankreatitt har blitt rapportert ved bruk av GLP-1-reseptoragonister. Pasienter skal informeres om symptomene på akutt pankreatitt, og ved mistanke om pankreatitt skal Trulicity seponeres. Dersom pankreatitt bekreftes, skal Trulicitybehandling ikke gjenopptas. Ved kombinasjon med sulfonylureapreparater eller insulin, kan risiko for hypoglykemi økes. Risikoen for hypoglykemi kan reduseres ved å minske dosen av sulfonylureapreparater eller insulin.

Indikasjon[3]
Trulicity er indisert hos voksne med type 2-diabetes for bedring av glykemisk kontroll.

Refusjon[4]
Refusjonsberretiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart. Vilkår 224: Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin eller som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Dosering[5]
Tilleggsbehandling: Anbefalt dose er 1,5 mg én gang ukentlig. For potensielt sårbare populasjoner, som pasienter ≥ 75 år, kan en startdose på 0,75 mg én gang ukentlig vurderes.

Monoterapi: Anbefalt dose er 0,75 mg én gang ukentlig.

trulicity®
dulaglutid - injeksjon én gang ukentlig

Kunstig pankreas

- drøm eller virkelighet?

Drømmen om en kunstig pankreas, dvs en helautomatisk styring av insulintilførselen hos pasienter med diabetes, oppstod på 1970-tallet da man for første gang viste at man kunne ha en automatisk styring av insulintilførselen. Drømmen om en permanent kunstig pankreas var dermed født og fikk ny næring da det første utstyret for kontinuerlig subkutan glukosemåling (continous glucose monitoring, CGM) ble kommersielt tilgjengelig i år 2000. Høsten 2016 ble den første kunstige pankreas godkjent av Food and Drug Administration (FDA) og forventes å bli godkjent i Europa i løpet av 2017. I denne artikkelen gjennomgås utfordringer med dobbelt subkutan kunstig pancreas og Artificial Pancreas Trondheim (APT) sin forskning for å utvikle en dobbelt intraperitoneal kunstig pancreas.

Sverre Chr. Christiansen og Sven M. Carlsen, begge Institutt for kreftforskning og molekylærmedisin, Norges teknisk-naturvitenskaplige universitet (NTNU) og Avdeling for endokrinologi, St. Olavs hospital, Trondheim

Sverre Chr. Christiansen

Sven M. Carlsen

Innledning

Drømmen om en kunstig pankreas, dvs en helautomatisk styring av insulintilførselen hos pasienter med diabetes, oppstod på 1970-tallet da man for første gang viste at man kunne ha en automatisk styring av insulintilførselen (1-3). Hos innleggende pasienter målte man med korte mellomrom glukosenivået i venøst blod og tilførte insulin intravenøst. Utstyret var stort og upraktisk og den intravenøse tilgangen gjorde det uegnet til annet enn forskning.

Drømmen om en kunstig pankreas var imidlertid født og fikk ny næring da det første utstyret for kontinuerlig subkutan glukosemåling (continous glucose monitoring, CGM) ble kommersielt tilgjengelig i år 2000. I første generasjons CGM var nøyaktigheten i målingene ikke god nok, men gradvis forbedring av teknologien har medført at dagens CGM-målere kan benyttes som utgangspunkt for automatisk beregning av insulintilførselen (4-5). I praksis benyttes kommersielt tilgjengelige CGM-målere som koples sammen med en insulinpumpe (6-7). Dette kan kalles **dobbelt subkutan** tilnærming, d.v.s. at man både måler glukose og tilfører insulin subkutant. Den største utfordringen består da i å utforme algoritmen, d.v.s. den matematiske ligningen som omsetter det til en hver tid målte glukosenivået til en tilførsel av insulin, tilpasse den til hver enkelt pasient, og samtidig håndtere det som måtte dukke opp av feil (blokkert insulintilførsel, sensorfeil o.l.). Internasjonalt er det mange forskningsgrupper og konsortier som jobber med dette og felles for nesten samtlige er at de jobber med å utvikle en **dobbelt subkutan kunstig pankreas** (8). Den første kunstige pankreas ble godkjent av Food and Drug Administration (FDA) høsten 2016 og forventes å bli godkjent i Europa i løpet av 2017 (9). Dette er imidlertid kun en **halvautomatisk kunstig pankreas** siden pasientene selv må dosere insulin til måltider (eller oppgi hvor mye karbohydrater de skal innta) og helst også justere insulintilførselen ved betydelig fysisk aktivitet. Effekten på gjennomsnittlig blodsukkernivå er gjennomgående beskjeden og hovedeffekten er nok reduksjon av nattlige hypoglykemier.

Utfordringer med en dobbelt subkutan kunstig pankreas

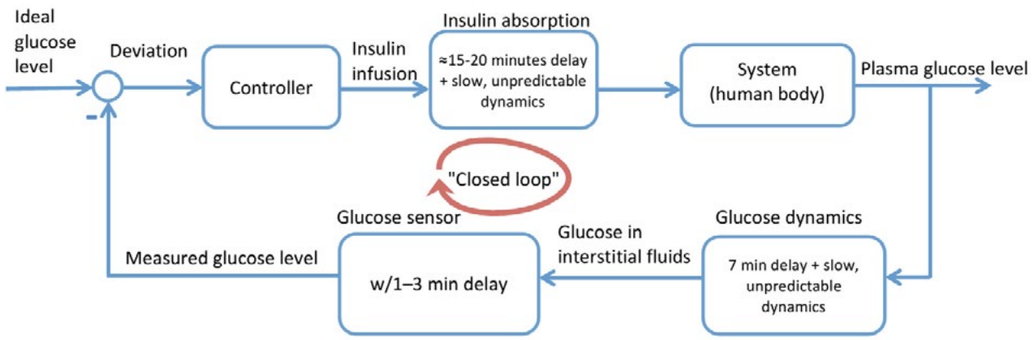
Det er to hovedutfordringer med en dobbelt subkutan tilnærming for en kunstig pankreas:

1. den forsinkede subkutane glukosemålingen og
2. den forsinkede glukosesenkende effekten av subkutant injisert insulin.

En skisse av prinsippet til dobbelt subkutan tilnærming med systemets forsinkelser er tegnet i figur 1.

Selv med dagens beste CGM-teknologi så er Mean Average Relative Difference (MARD) mellom målt og «sann» glukoseverdi på om lag 10% (5). Det betyr at dersom blodglukose er 10,0 mmol/l, så vil CGM-verdien i gjennomsnitt vise 1,0 mmol/l glukose feil. Men noen verdier vil jo CGM måle korrekt, slik at med en CGM-verdi på 10,0 mmol/l, kan reell glukoseverdi ligge innenfor 10,0 ± 2,5 mmol/l. Ved høye glukoseverdier betyr ikke slike feilmålinger så mye, men ved CGM-målt glukose på 4.0 mmol/l vil sann glukoseverdi ligge et sted mellom 3.0 og 5.0 mmol/l. I tillegg har CGM har sin dårligste nøyaktighet i det laveste området (5). For en pasient som har mistet evnen til å erkjenne hypoglykemi ("hypoglycemia unawareness"), er dette av potensielt stor betydning siden det er stor forskjell på hvordan man bør reagere når man har glukose på 3,0 mmol/l og 5,0 mmol/l. Slik vil det selvfølgelig også være for en kunstig pankreas, noe som medfører at man i praksis vanskelig kan ha som mål å regulere glukose lavere enn om lag 6,5 mmol/l dersom man vil unngå hyppige hypoglykemier (8).

En annen utfordring med subkutan glukosemåling er forsinkelsen i de verdiene måleren angir. Det er en



Figur 1. Som det fremgår av figur 1, kan dobbelt subkutan tilnæring innebære forsinkelser i glukose-absorpsjon, glukosedynamikk og glukosemåling.

fysiologisk forsinkelse på minst 6-7 minutter fra man har et glukosenivå i blodbanen til glukose har diffundert ut i mellomrommet mellom cellene i underhuden og man har samme glukosenivå der (10-12). Hos noen kan denne forsinkelsen være mer enn dobbelt så stor. I tillegg har man en teknologiavhengig forsinkelse, som består av den tiden glukose trenger på å diffundere fra utsiden av sensoren og inn dit i sensoren hvor glukosemålingen fysisk foregår (13) samt en forsinkelse forårsaket av dataprosessering/signalbehandling internt i sensoren. Hoveddelen av denne forsinkelsen består av glatting av det ellers svært støyfulle glukosesignalet, ved at sensorsystemet beregner gjennomsnittsverdien av glukosenivået over en viss tidshorisont. Resultatet er at en ny glukoseverdi typisk bare er tilgjengelig hvert femte minutt, svarende til en midlere tidsforsinkelse på 2,5 minutter (14).

Den største utfordringen med en dobbelt subkutan kunstig pankreas er imidlertid den subkutane tilførselen av insulin. Det er de samme utfordringene som alle diabetikere som bruker insulinpumpe eller multi-injeksjonsregime møter daglig. Selv ved injeksjon av det mest hurtigvirkende måltidsinsulin, så tar det 45 minutter til maksimalt insulinnivå i blodet nås. Maksimal glukosesenkende effekt ses først etter 1,5 - 2 timer, og selv etter 5 timer har man fortsatt en glukosesenkende effekt (15). Da blir det vanskelig å normalisere glukose allerede 2 timer etter matinntak, slik man ser ved normalt glukosestoffskifte, uten samtidig å indusere hypoglykemi i timene før neste måltid. Spesielt utfordrende kan dette være ved uttalt fysisk aktivitet i timene før neste måltid (16). Nye måltidsinsuliner med hurtigere absorpsjon vil trolig kunne redusere denne utfordringen noe.

Utviklingen av kunstig pankreas

Utviklingen av kunstig pankreas for hjemmebruk, d.v.s. utenfor institusjon, har gått, og vil trolig fortsatt gå, i trinn. Det første trinnet var en automatisk styring av insulintilførselen om natten, d.v.s. i en semifastende tilstand og uten fysisk aktivitet. Dette ble raskt utvidet til å stoppe insulintilførselen i en periode ved hypoglykemi (low glucose suspend, LGS) og deretter også når man antok at glukose ville bli for lavt innenfor en gitt tidshorisont (predictive low glucose suspend, PLGS) (6-7). Og når disse trinnene fungerte om natten, utvidet man til bruk på dagtid og hele døgnet. Man klarte imidlertid ikke å unngå hypoglykemier, og derfor har man i tillegg til insulin også inkludert glukagon i en kunstig pankreas uten at det har medført betydelig forskjell i blodsukkerkontrollen (17). Hele tiden har man hatt utfordringen med måltider som ingen dobbelt subkutane kunstige pankreaser håndterer på noen god måte. Gitt kombinasjonen av forsinkelsen i CGM og insulinvirkning på glukosenivået ved dobbelt subkutan tilnærming, kan man knapt forvente noe snarlig gjennombrudd ved denne tilnærmingen for en kunstig pankreas.

Sikkerhet ved kunstig pankreas

Sikkerheten ved bruk av kunstig pankreas er helt sentral og selvfølgelig en stor utfordring. Teknologi kan alltid svikte og inadekvat høy tilførsel av insulin kan raskt medføre hypoglykemi og i verste fall være dødelig (18). Liten eller ingen tilførsel av insulin vil kunne medføre hyperglykemi og ketoacidose og kan også i gitte tilfelle være fatalt (19). Det er derfor tankevekkende at det er publisert lite omkring hvilke sikkerhetsmekanismer som bør være implementert i en kunstig pankreas for at sikkerheten skal være tilstrekkelig ivaretatt.

> Sikkerheten ved bruk av kunstig pankreas er helt sentral og selvfølgelig en stor utfordring.

Håpet er at man i fremtiden, vil kunne utvikle en kunstig pancreas som sparer pasientene både for blodsukkermåling, subcutan insulinsetting og diabeteskomplikasjoner!

Sikkerheten ved en kunstig pankreas behøver imidlertid ikke å være absolutt. Dersom en kunstig pankreas medfører bedret blodsukkerkontroll, så kan det hevdes at det er tilstrekkelig at sikkerheten er minst den samme som når de samme pasientene foretar egendosering av insulin, enten det skjer ved hjelp av insulinpumpe eller multiinjeksjonsregime. Fra den kliniske hverdagen er det velkjent at mange pasienter måler glukose alt for sjelden og tidvis med mange dagers mellomrom. Pasienter hospitaliseres også regelmessig for alvorlige hypoglykemier og ketoacidoser, og fenomenet «dead in bed» hos diabetikere skyldes ofte alvorlig hypoglykemi. Aksepterer man denne argumentasjonen, så vil man ha et vidt spenn i kravet til hvor sikker en kunstig pankreas må være i bruk. Samtidig er det nok slik at de pasientene med den beste blodsukkerkontrollen, også er de som best ivaretar sin sykdom og som også må antas å håndtere en kunstig pankreas mest adekvat. Så kanskje er det slik at også sikkerheten ved bruk av en kunstig pankreas er mer avhengig av brukeren enn av selve teknologien og de innebygde sikkerhetsmekanismene. Det vil i så fall være en utfordring for de pasientene som tross alt trenger en kunstig pankreas mest og som trolig vil ha mest å vinne m.h.t. god blodsukkerkontroll ved bruk av en kunstig pankreas. Så langt har ikke slike pasientgrupper vært inkludert i studier med kunstig pankreas. Tvert i mot foreligger bare dokumentasjon hos de pasientene som kanskje minst trenger en kunstig pankreas utfra en rent medisinsk vurdering, og funnene i disse studiene har begrenset overføringsverdi til de pasientgruppene man antar vil ha størst utbytte av en kunstig pankreas.

En utfordring har vært at CGM kan påvirkes av medikamentinntak. Ved inntak av paracetamol kan CGM med dagens teknologi angi glukoseverdier som er opptil 4-5 ganger høyere enn faktisk blodglukose (20). Dette skyldes at alle hydrogenperoksid-baserte sensorer blir påvirket av paracetamol og at alle de enzymbaserte CGM-systemene (gjelder alle som inntil nå er tilgjengelig på det norske markedet) har hydrogenperoksid i et av stegene i reaksjonen. Det vil ha stor betydning for sikkerheten av en kunstig pankreas, basert på subkutan CGM. Nå angis det at paracetamol-påvirkningen på glukosesensoren er løst ved hjelp av en ekstra membran, men uavhengig dokumentasjon av det foreligger ikke. Det er også holdepunkter for at CGM kan påvirkes av andre medikamenter som brukes av DM1 pasienter, samt alkoholbruk.

Sikkerheten og nøyaktigheten ved glukosemåling som ledd i en kunstig pankreas har også vært forsøkt ivaretatt ved redundans, d.v.s. samtidig bruk av to CGM målere for mer presis måling av glukose. Forbedringen i glukosemåling er moderat, og samtidig bruk av to målere basert på samme teknologi vil ikke løse utfordringen med medikamentpåvirkning på CGM. Det er derfor et stort behov for å utvikle ny CGM teknologi til bruk ved en kunstig pankreas.

Forskningsgruppen APT i Trondheim

Forskningsgruppen Artificial Pancreas Trondheim (APT) ved NTNU og St. Olavs hospital ble dannet i 2013. Bakgrunnen var bl.a. mangeårig forskning på biosensorer, inkludert sensorer for kontinuerlig intravaskulær glukosemåling. Ved modellering av automatisk styring av insulintilførsel hos pasienter med diabetes mellitus type 1 (DM type 1) fant vi at det ikke er mulig å få en virkelig god glukosekontroll med en dobbelt subkutan kunstig pankreas pga de ovenfor nevnte forsinkelsene både i glukosemåling og spesielt insulinvirkningen. På bakgrunn av dette utarbeidet vi vårt eget konsept, som ble støttet av Samarbeidsorganet ved Helse Midt-Norge, og som i 2016 også ble ett av 6 forskningsprosjekter i Digitalt Liv Norge, en av Forskningsrådets satsninger på bioteknologi.

Dobbelt intraperitoneal kunstig pankreas

APT jobber nå med en dobbelt intraperitoneal (IP) tilnærming for en kunstig pankreas. Dette er basert på egne og andres data som finner raskere glukosedynamikk i bukhulen og tilnærmet dobbelt så rask absorpsjon av insulin (21). Ved modellering har vi funnet at det burde være mulig å normalisere glukosenivået hos pasienter med DM type 1 uten fare for hypoglykemier. APT har derfor som mål å utvikle en kunstig pankreas som kan normalisere glukosenivået samtidig som den er så robust at pasientene ikke lenger behøver å ha et daglig fokus på sykdommen. Det skal være tilstrekkelig å forholde seg til varsler om batteribytte/lading og behov for etterfylling av insulin. På denne måten kan man forhåpentlig fjerne forekomsten av diabetiske senkomplikasjoner, normalisere leveutsiktene til pasientene og gi dem tilnærmet normal livskvalitet.

> Artificial Pancreas Trondheim (APT) ved NTNU og St. Olavs hospital jobber med dobbelt intraperitoneal (IP) tilnærming for en kunstig pankreas.

APT mener i dag at en dobbelt IP tilnærming er eneste mulige løsning dersom man ønsker å normalisere leveutsiktene. Samspillet mellom lever og pankreas etterlignes best ved IP tilførsel av insulin, hvor mye av insulinet absorberes til portakretsløpet, der man vil tilnærme de høye insulinnivåene i blodet som leveren vanligvis får hos friske personer uten diabetes. Ved en dobbelt subkutan kunstig pankreas vil man uansett grad av normalisering av glukosenivået ha hyperinsulinemi. Denne hyperinsulinemien som man alltid vil ha ved subkutan tilførsel av insulin, kan være en viktig årsak til den økte forekomsten av hjerte- og karsykdommer hos pasienter med DM type 1 (22).

Utfordringer med en dobbelt IP kunstig pankreas

Den største utfordringen med dobbelt IP tilnærming er at det per i dag ikke finnes noen teknologi for langtids IP glukosemåling. Det finnes noe umoden teknologi som muligens kan videreutvikles, men trolig må ny teknologi utvikles. APT ser på flere mulig løsninger, bl.a. i samarbeid med det norske firmaet Prediktor Medical AS. Målet med dette er å utvikle minst to teknologier som kan brukes parallelt og på den måten oppnå en sikrere glukosemåling enn bruken av bare én teknologi kan gi.

En annen utfordring er at det også må utvikles en abdominal port hvor fiber/ledninger e.l. til glukosesensoren og kanylen for insulintilførsel kan føres igjennom og inn i bukhulen. Noe av dette utstyret vil det være behov for å bytte med jevne mellomrom, slik at porten også må være enkel å bruke. Og i tillegg vil en abdominal port som åpen tilgang til bukhulen potensielt medføre en infeksjonsproblematikk som må reduseres til et minimum, noe som innebærer en minst like steril håndtering som man kjenner til ved peritoneal dialyse.

Oppsummering

Den første halvautomatiske kunstige pankreasen for bruk hos pasienter med DM1 er allerede godkjent i USA og forventes å bli godkjent i Europa i år. Den vil trolig raskt komme i bruk i Norge. Denne teknologien som baserer seg på subkutan måling av glukose og subkutan administrasjon av insulin, har innebygde fysiologiske begrensninger som medfører at det ikke er mulig å oppnå virkelig god glukosekontroll. Pasientene må også fortsatt selv dosere insulin til måltidene eller angi hvor mye karbohydrater de skal eller har inntatt.

En alternativ tilnærming for en kunstig pankreas er å måle glukose og tilføre insulin i bukhulen. For å lage en slik kunstig pankreas, må ny teknologi utvikles. Forskningsgruppen Artificial Pancreas Trondheim jobber med denne utfordringen. Uansett om dette arbeidet lykkes eller ikke, så vil man de aller nærmeste årene se en rivende utvikling på området kunstig pankreas, og indremedisinere vil raskt bli nødt til å ha noe kunnskap om denne teknologien.

Referanser

1. Marliss EB, Murray FT, Stokes EF, Zinman B, Nakhooda AF, Denoga A, Leibel BS, Albisser AM: Normalization of glycemia in diabetics during meals with insulin and glucagon delivery by the artificial pancreas. Diabetes 26:663-672, 1977
2. Mirouze J, Selam JL, Pham TC, Cavadore D: Evaluation of exogenous insulin homoeostasis by the artificial pancreas in insulin-dependent diabetes. Diabetologia 13:273-278, 1977
3. Albisser AM, Leibel BS, Ewart TG, Davidovac Z, Botz CK, Zingg W, Schipper H, Gander R: Clinical control of diabetes by the artificial pancreas. Diabetes 23:397-404, 1974
4. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kayne DM, Reed JH, White NH, Mastrototaro JJ: Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. Diabetes Technol Ther 2:49-56, 2000
5. Laffel L: Improved Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Systems in Pediatric Patients with Diabetes Mellitus: Results from Two Studies. Diabetes Technol Ther 18 Suppl 2:S223-S233, 2016
6. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR: Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. N Engl J Med 369:224-232, 2013
7. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW: Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA 310:1240-1247, 2013
8. Kropff J, DeVries JH: Continuous Glucose Monitoring, Future Products, and Update on Worldwide Artificial Pancreas Projects. Diabetes Technol Ther 18 Suppl 2:S253-S263, 2016
9. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, Brazg RL, Ilany J, Slover RH, Anderson SM, Bergenstal RM, Grosman B, Roy A, Cordero TL, Shin J, Lee SW, Kaufman FR: Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther 2017
10. Blevins TC, Bode BW, Garg SK, Grunberger G, Hirsch IB, Jovanovic L, Nardacci E, Orzeck EA, Roberts VL, Tamborlane WV, Rothermel C: Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on continuous glucose monitoring. Endocr Pract 16:730-745, 2010
11. Facchinetti A, Sparacino G, Guerra S, Luijf YM, DeVries JH, Mader JK, Ellmerer M, Benesch C, Heinemann L, Bruttomesso D, Avogaro A, Cobelli C: Real-time improvement of continuous glucose monitoring accuracy: the smart sensor concept. Diabetes Care 36:793-800, 2013
12. Cobelli C, Schiavon M, Dalla MC, Basu A, Basu R: Interstitial Fluid Glucose Is Not Just a Shifted-in-Time but a Distorted Mirror of Blood Glucose: Insight from an In Silico Study. Diabetes Technol Ther 18:505-511, 2016
13. Stavdahl Ø, Fougner AL, Kölle K, Christiansen SC, Ellingsen R, Carlsen SM: The Artificial Pancreas: A Dynamic Challenge. IFAC-PapersOnLine, Volume 49, Issue 7, 2016, Pages 765–772
14. Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Kirchsteiger H, Freckmann G, Heinemann L, Del RL: Time Delay of CGM Sensors: Relevance, Causes, and Countermeasures. J Diabetes Sci Technol 9:1006-1015, 2015
15. Heise T, Hovelmann U, Brondsted L, Adrian CL, Nosek L, Haahr H: Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. Diabetes Obes Metab 17:682-688, 2015
16. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Balaa N, Malcolm J, Boulay P, Khandwala F, Sigal RJ: Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care 36:537-542, 2013
17. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, Balliro C, Hillard MA, Nathan DM, Damiano ER: Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. N Engl J Med 371:313-325, 2014
18. Sovik O, Thordarson H: Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. Diabetes Care 22 Suppl 2:B40-B42, 1999
19. Basu A, Close CF, Jenkins D, Krentz AJ, Nattrass M, Wright AD: Persisting mortality in diabetic ketoacidosis. Diabet Med 10:282-284, 1993
20. Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, Ly T, Messer L, Clinton P, Westfall E, Wadwa RP, Buckingham B: Effect of acetaminophen on CGM glucose in an outpatient setting. Diabetes Care 38:e158-e159, 2015
21. Fougner AL, Kölle K, Skjærvold NK, Elvemo NA, Hjelme DR, Ellingsen R, Carlsen SM, Stavdahl Ø: Intraperitoneal Glucose Sensing is Sometimes Surprisingly Rapid. Modeling, Identification and Control 2016;37(2):121-131.
22. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L: Insulin resistance and risk of congestive heart failure. JAMA 294:334-341, 2005

Ref. 1. Xultophy® SPC, avsnitt 4.2 og 5.1. (09.01.2017). **2.** Xultophy® SPC, avsnitt 4.1 (09.01.2017). **3.** Lingvay I, Manghi FP, Garcia-Hernandez P, et al. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized controlled trial. JAMA. 2016;315(9):898-907. doi:10.1001/jama.2016.1252. **4.** Xultophy® SPC, avsnitt 5.1 (09.01.2017). **5.** Xultophy® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8. (09.01.2017). **6.** Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322 **7.** https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959529 (8.12.2016)

▼ Xultophy «Novo Nordisk»

C ***Langtidsvirkende insulinanalog + GLP-1-analog.*** ATC-nr.: A10A E56

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn *100 enheter/ml + 3,6 mg/ml:* *1 ml inneh.:* Insulin degludec 100 enheter (E), liraglutid 3,6 mg, glyserol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 for å forbedre glykemisk kontroll i kombinasjon med orale glukosesenkende legemidler, når disse alene eller kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll (se SPC for tilgjengelige data for de ulike kombinasjonene).
Dosering: Administreres 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis til samme tid hver dag. Administreres som dosetrinn. 1 dosetrinn inneholder insulin degludec 1 enhet og liraglutid 0,036 mg. Maks. daglig dose er 50 dosetrinn (insulin degludec 50 enheter og liraglutid 1,8 mg). Doseres iht. 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. ***Glemt dose:*** Anbefales tatt så snart den oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseringsregime med 1 daglig dose. Det skal alltid gå minst 8 timer mellom injeksjonene. Gjelder også når administrering til samme tid hver dag ikke er mulig. ***Ved overgang fra GLP-1-reseptoragonist:*** Behandling med GLP-1-reseptoragonist skal seponeres før behandling med Xultophy påbegynnes. Anbefalt startdose er 16 dosetrinn (insulin degludec 16 enheter og liraglutid 0,6 mg). Anbefalt startdose skal ikke overskrides. Ved overgang fra langtidsvirkende GLP-1-reseptoragonist (f.eks. dosering 1 gang/uke), skal det tas hensyn til forlenget effekt. Behandlingen skal initieres på tidspunktet som neste dose av den langtidsvirkende GLP-1-reseptoragonisten skulle tas. Streng glukosekontroll anbefales i overgangsperioden og i påfølgende uker. ***Overgang fra basalinsulin:*** Behandling med basalinsulin skal seponeres før behandling med Xultophy påbegynnes. Ved overgang fra behandling med basalinsulin er anbefalt startdose 16 dosetrinn (insulin degludec 16 enheter og liraglutid 0,6 mg). Anbefalt startdose skal ikke overskrides. Streng glukosekontroll anbefales i overgangsperioden og i påfølgende uker. ***Som tillegg til orale glukosesenkende legemidler:*** Kan gis i tillegg til eksisterende oral antidiabetikabehandling. Anbefalt startdose er 10 dosetrinn (insulin degludec 10 enheter og liraglutid 0,36 mg). Som tillegg til sulfonylureapreparat bør dosereduksjon av sulfonylurea vurderes. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Bruk kan ikke anbefales pga. begrenset erfaring. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon skal måling av glukose intensiveres og dosen justeres individuelt. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ClCR <30 ml/minutt), inkl. terminal nyresykdom. *Barn og ungdom <18 år:* Bruk ikke relevant. *Eldre ≥65 år:* Kan brukes. Glukosemåling må intensiveres og dosen justeres individuelt. Erfaring med eldre ≥75 år er begrenset. ***Tilberedning/Håndtering:*** For detaljert bruksanvisning, se pakningsvedlegget. Oppløsning som ikke fremstår som klar og fargeløs skal ikke brukes. Preparat som har vært frosset skal ikke brukes. Den ferdigfylte pennen skal kun brukes av én person. Den ferdigfylte pennen kan gi fra 1-50 dosetrinn i én injeksjon, i trinn på ett dosetrinn. Dosetelleren viser antall dosetrinn. Utformet til bruk sammen med NovoFine injeksjonsnåler med lengde opptil 8 mm. *Blandbarhet:* Skal ikke blandes med andre legemidler eller tilsettes infusjonsvæsker. ***Administrering:*** Kun til s.c. injeksjon i lår, overarm eller abdomen. Injeksjonssted skal alltid varieres innen samme område for å redusere risiko for lipodystrofi. Skal ikke gis i.v. eller i.m. Kan injisereres uavhengig av måltid.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.
Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. *Hypoglykemi:* For høy dose i forhold til behovet, utelatelse av et måltid eller ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, kan gi hypoglykemi. Ved behandling i kombinasjon med sulfonylurea kan risikoen for hypoglykemi reduseres ved å redusere sulfonylureadosen. Samtidig sykdom i nyre, lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea, kan kreve doseendring. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen (f.eks. ved intensivert behandling), kan oppleve endring i sine vanlige varselsymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselsymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Preparatets forlengede effekt kan forsinke restitusjonen etter hypoglykemi. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og pasienten må rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi ved bilkjøring. Det bør vurderes om bilkjøring er tilrådelig for pasienter med nedsatt eller manglende forvarsler på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. *Hyperglykemi:* Utilstrekkelig dosering og/eller avbrytelse av diabetesbehandlingen kan føre til hyperglykemi og potensielt til hyperosmolært koma. Ved seponering skal det sikres at retningslinjer for initiering av alternativ diabetesbehandling blir fulgt. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner, kan føre til hyperglykemi og dermed føre til økt medisineringsbehov. Administrering av hurtigvirkende insulin bør vurderes ved alvorlig hyperglykemi. Ubehandlede hyperglykemiske tilfeller fører etter hvert til hyperosmolært koma/diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. *Kombinasjon med pioglitazon:* Hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer for hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis kombinasjonen vurderes. Hvis kombinasjonen benyttes skal pasienten observeres for tegn/symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. *Øyesykdom:* Intensivering av insulinbehandlingen 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. *Antistoffer:* Bruk av preparatet kan forårsake dannelse av antistoffer mot insulin degludec og/eller liraglutid. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av slike antistoffer kreve dosejustering for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi. *Akutt pankreatitt:* Bruk av GLP-1-reseptoragonister inkl. liraglutid, er forbundet med risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Få tilfeller av akutt pankreatitt er rapportert. Pasienten bør informeres om karakteristiske symptomer, og ved mistanke om pankreatitt bør preparatet seponeres. Bekreftes akutt pankreatitt, bør behandling ikke gjennopptas. Forsiktighet bør utvises ved tidligere pankreatitt. *Thyreoidea:* Thyreoideabivirkninger, inkl. økt kalsitonin i blodet, struma og thyreoideaneoplasme, er rapportert, spesielt ved allerede eksisterende thyreoideasykdom, og preparatet bør derfor brukes med forsiktighet til disse pasientene. *Inflammatorisk tarmsykdom og diabetisk gastroparese:* Ingen erfaring, og preparatet anbefales derfor ikke til disse pasientene. *Dehydrering:* Tegn/symptomer på dehydrering, inkl. nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt, er rapportert. Pasienten bør informeres om potensiell risiko for dehydrering i forbindelse med GI-bivirkninger og ta forholdsregler for å unngå væskemangel. *Feilmedisinering:* Pasienten skal informeres om alltid å kontrollere etiketten på pennen før hver injeksjon for å unngå utilsiktet forveksling med andre injiserbare diabetespreparater. *Ikke-undersøkte populasjoner:* Overføring til preparatet fra doser av basalinsulin <20 og >50 enheter er ikke undersøkt. Preparatet er ikke undersøkt i kombinasjon med DPP-4-hemmere, glinider eller måltidsinsulin. Begrenset erfaring hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, NYHA I-II, og preparatet bør derfor brukes med forsiktighet. Ingen erfaring hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, NYHA III-IV, og preparatet anbefales derfor ikke.
Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse.
Farmakodynamiske interaksjonsstudier er ikke utført. In vitro-data tyder på at potensialet for farmakokinetiske interaksjoner knyttet til CYP og proteinbinding er lav for både liraglutid og insulin degludec. En rekke stoffer påvirker glukosemetabolismen og kan kreve dosejustering. Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. Oktreotid/lanreotid kan enten øke eller redusere behovet for Xultophy. Alkohol kan forsterke eller redusere den hypoglykemiske effekten av preparatet. Følgende kan redusere behovet for preparatet: Antidiabetika, MAO-hemmere, betablokkere, ACE-hemmere, salisylater, anabole steroider og sulfonamider. Følgende kan øke behovet for preparatet: Orale antikonseptiva, tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, veksthormoner og danazol. Liraglutid kan gi en liten forsinkelse i magetømmingen, som kan påvirke absorpsjonen av orale legemidler som tas samtidig. Farmakokinetiske interaksjonsstudier viser ingen klinisk relevant forsinkelse av absorpsjon, men klinisk relevant interaksjon med virkestoff med dårlig oppløselighet eller med lav terapeutisk indeks, slik som warfarin, kan ikke utelukkes. Hyppigere monitorering av INR anbefales ved oppstart av Xultophy-behandling hos pasienter på warfarin eller andre kumarinderivater.
Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Ingen klinisk erfaring. Hvis pasienten ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen seponeres. Dyrestudier med insulin degludec har ikke vist forskjell mellom insulin degludec og humant insulin når det gjelder embryotoksisitet og teratogenisitet. Dyrestudier med liraglutid har vist reproduksjonstoksiske effekter. Human risiko er ukjent. *Amming:* Ingen klinisk erfaring. Ukjent om insulin degludec eller liraglutid utskilles i human morsmelk. Bør ikke brukes under amming pga. manglende erfaring. Insulin degludec utskilles i melk hos rotter, men konsentrasjonen i melk var lavere enn i plasma. Dyrestudier har vist liten overgang til morsmelk for liraglutid og strukturelt lignende metabolitter. Prekliniske studier med liraglutid har vist behandlingsrelatert reduksjon av neonatal vekst hos diende rotter. *Fertilitet:* Ingen klinisk erfaring. Reproduksjonsstudier på dyr med insulin degludec har ikke indikert negativ effekt på fertilitet. Bortsett fra en svak reduksjon i antall levende embryo etter implantasjon, indikerte dyrestudier med liraglutid ingen skadelige effekter mht. fertilitet.
Bivirkninger: Hyppigst rapportert er GI-bivirkninger (kan forekomme hyppigere ved behandlingsstart og avtar vanligvis i løpet av få dager/uker ved fortsatt behandling) og hypoglykemi. *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi[1]. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, diaré, oppkast, obstipasjon, dyspepsi, gastritt, magesmerte, gastroøsofageal refluksssykdom, abdominal distensjon. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt. Undersøkelser: Økt amylase, økt lipase. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet[2]. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Gulping/raping, flatulens. Hud: Hudutslett, kløe, ervervet lipodystrofi[3]. Immunsystemet: Urticaria, overfølsomhet. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering. Undersøkelser: Økt hjertefrekvens. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Gastrointestinale: Pankreatitt (inkl. nekrotiserende pankreatitt). Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. Øvrige: Perifert ødem.
[1] Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall, og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller t.o.m. dødsfall.
[2] Inkl. hematom, smerte, blødning, erytem, knuter, hevelse, misfarging, kløe, varmefølelse samt klump på injeksjonsstedet. Vanligvis milde og forbigående, forsvinner normalt ved fortsatt behandling.
[3] Inkl. lipohypertrofi, lipoatrofi. Kontinuerlig variasjon av injeksjonssted innenfor det bestemte injeksjonsområdet kan bidra til å redusere risikoen.
Overdosering/Forgiftning: Begrensede data. Hypoglykemi kan utvikles ved høyere dose enn det er behov for. *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 bevisstheet, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall.
Egenskaper: *Klassifisering:* Langtidsvirkende insulinanalog (insulin degludec) og glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog (liraglutid), begge fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. Liraglutid har 97% homologi for inkretinhormonet humant GLP-1. *Virkningsmekanisme:* Kombinasjonspreparat som består av insulin degludec og liraglutid som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll. Forbedrer glykemisk kontroll via varig reduksjon av fastende plasmaglukosenivåer og postprandiale glukosenivåer etter alle måltider. Insulin degludec bindes spesifikt til humaninsulinreseptoren og gir samme farmakologiske effekt som humant insulin. Bloddglukosesenkende effekt av insulin degludec skyldes at opptaket av glukose lettes ved at insulinet bindes til reseptorer i muskel- og fettceller, samtidig som utskillelse av glukose fra lever hemmes. Etter s.c. injeksjon danner insulin degludec oppløselige multiheksamerer som danner et insulindepot hvorfra insulin degludec kontinuerlig og langsomt absorberes over i sirkulasjonen. Dette gir en flat og stabil glukosesenkende effekt med lav dag-til-dag-variasjon mht. insuleffekt. Virkningen av liraglutid medieres via en spesifikk interaksjon med GLP-1-reseptorer. Ved høy blodglukose blir insulinutskillelse stimulert og glukagonutskillelse hemmet. Omvendt vil liraglutid under hypoglykemi redusere insulinutskillelse og ikke svekke glukagonutskillelsen. Mekanismen med blodglukosesenking involverer også en mindre forsinkelse i magetømming. Liraglutid reduserer kroppsvekt og mengde kroppsfett via mekanismer som involverer redusert sult og nedsatt energiinntak. Se SPC for ytterligere informasjon. *Absorpsjon:* Steady state-konsentrasjon av insulin degludec og liraglutid nås etter 2-3 dager. *Proteinbinding:* Insulin degludec: >99%. Liraglutid >98%. *Halveringstid:* Insulin degludec: Ca. 25 timer. Liraglutid: Ca. 13 timer. *Metabolisme:* Insulin degludec metaboliseres på lignende måte som humant insulin. Alle metabolitter som dannes er inaktive. Liraglutid metaboliseres på lignende måte som store proteiner uten at noe spesifikt organ er identifisert som hovedeliminasjonsvei.
Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Holdes borte fra fryseelementet. Skal ikke fryses. La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys. Etter anbrudd: Oppbevares ved høyst 30°C eller i kjøleskap (2-8°C). La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys. Preparatet skal kasseres 21 dager etter anbrudd.
Pakninger og priser: 3 × 3 ml (ferdigfylt penn) kr 1474,70.
Refusjon:
A10A E56_1_Insulin degludec og liraglutid
Refusjonsberettiget bruk: Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med metformin når metformin kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
Refusjonskode:

ICPC		***Vilkår nr***	***ICD***		***Vilkår nr***
T90	Diabetes type 2	225	E11	Diabetes mellitus type 2	225

Vilkår: (225) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.
Sist endret: 10.01.2017
Basert på SPC godkjent av SLV: 09.01.2017
Pris per januar 2017

NO/XT/1216/0278 (1)

novo nordisk® | changing diabetes®
Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
0484 Oslo
www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

▼Xultophy®
insulin degludec/liraglutid

Forhåndsgodkjent refusjon

Type 2-diabetes

Xultophy® – én gang daglig[1]
For bedre kontroll[2]

Studie† viste bedre resultater sammenliknet med Lantus® (insulin glargin 100 enheter/ml):

- **1,8 %-poeng versus 1,1 %-poeng reduksjon i HbA_{1c}[‡,3]**
- **Vektnedgang* med Xultophy®. Forskjell på 3,2 kg versus Lantus®[Δ,3]**
- **57 % lavere forekomst av hypoglykemi[¶,3]**

I studien ble alle pasienter behandlet med metformin.

NYHET!

Basalinsulin- og GLP-1-analog i én penn

*** Vektnedgang er ikke godkjent indikasjon.** † Pasienter med type 2-diabetes utilstrekkelig kontrollert med insulin glargin 100 enheter/ml (Lantus®) og metformin[1,2]
‡ Estimert forskjell -0,59 (95 % KI: -0,74; -0,45), P<0,001.[Δ] -3,2kg (95 % KI: -3,77; -2,64), P<0,001.[¶] Bekreftet hypoglykemi (alvorlig og/eller < 3,1 mmol/l) 2,23 vs 5,05 per pasientår. Estimert ratio: 0,43 (95 % KI: 0,30;0,61), p<0,001.

Xultophy® er et kombinasjonspreparat som består av insulin degludec og liraglutid som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll[4]

Indikasjon
Xultophy® er indisert for behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 for å forbedre glykemisk kontroll i kombinasjon med orale glukosesenkende legemidler når disse alene eller kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll (se SPC for tilgjengelige data for de ulike kombinasjonene).

Kontraindikasjon:
Overfølsomhet overfor ett av eller begge virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene glyserol, fenol, sinkacetat, saltsyre (for justering av pH), natriumhydroksid (for justering av pH), vann til injeksjonsvæsker.

Refusjonsberettiget bruk
Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med metformin når metformin kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr
T90	Diabetes type 2	225
ICD		Vilkår nr
E11	Diabetes mellitus type 2	225

Vilkår:
225 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[5]
- Xultophy® inneholder en kombinasjon av insulin degludec og liraglutid. Xultophy® administreres i dosetrinn. Ett dosetrinn inneholder 1 enhet insulin degludec og 0,036 mg liraglutid.
- Kun til s.c. injeksjon i lår, overarm eller abdominalvegg. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi.
- Kan tas når som helst på dagen, uavhengig av måltider. Pasienter som glemmer en dose, anbefales å ta den når de oppdager det, og deretter gjenoppta det vanlige doseregimet med en daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene også når administrasjon på samme tidspunkt hver dag ikke er mulig.
- Gastrointestinale bivirkninger, inkludert kvalme, oppkast og diare er vanlige (≥1/100 til <1/10 brukere). Disse forekommer oftest i begynnelsen av behandlingen og reduseres vanligvis i løpet av få dager eller uker med fortsatt behandling. Ta forhåndsregler for å unngå væskemangel.
- Hypoglykemi er en hyppig rapportert bivirkning (≥1/10 brukere). For høy dose i forhold til behovet, utelatelse av et måltid eller ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet kan gi hypoglykemi. Vurdér doseredukson av sulfonylurea ved samtidig bruk.
- Hos eldre ≥ 65 år: kan brukes. Måling av glukose intensiveres, og dosen justeres individuelt. Erfaring med behandling hos pasienter ≥75 år er begrenset.
- Ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, skal måling av glukose intensiveres og dosen justeres individuelt.
- Bruk av Xultophy® anbefales ikke ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl <30ml/min), nedsatt leverfunksjon eller hjertesvikt NYHA-klasse III-IV
- Overføring til Xultophy® fra doser av basalinsulin < 20 og > 50 enheter er ikke undersøkt.
- Kardiovaskulære sikkerhetsstudier er gjennomført for liraglutid[6] og for insulin degludec[7].

Skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose.
Unngå feilmedisinering. Pasienter skal gis beskjed om alltid å kontrollere etiketten på pennen før hver injeksjon for å unngå utilsiktet forveksling mellom Xultophy® og andre injiserbare diabetespreparater.
Det er viktig at alle bivirkninger og uønskede medisinske hendelser som oppstår under behandling rapporteres til Statens Legemiddelverk eller Novo Nordisk.
Les preparatomtalen før forskrivning av Xultophy®.

NO/XT/1216/0278(1)

novo nordisk® | changing diabetes®
Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
0484 Oslo
www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

▼Xultophy®
insulin degludec/liraglutid

Trening som medisin for bedre hjertehelse

Hjerterehabilitering i form av trening har sterk anbefaling i gjeldende internasjonale retningslinjer. Helseeffekten er svært godt dokumentert, men fortsatt er det mange leger som ikke henviser pasientene til trening. Norges første nasjonale kompetansetjeneste jobber for at flere hjertepasienter skal dra nytte av Trening som medisin.

1) Elisabeth Vesterbekkmo, LIS i Kardiologi/Stipendiat, Fagansvarlig, Nasjonal kompetansetjenesteTrening som medisin, St. Olavs Hospital og NTNU i Trondheim
2) Anders Revdal, kommunikasjonsrådgiver, Nasjonal kompetansetjeneste Trening som medisin
3) Øivind Rognmo, forsker, Nasjonal kompetansetjeneste Trening som medisin

Elisabeth Vesterbekkmo

Innledning

Regelmessig fysisk aktivitet er et veletablert primær- og sekundærforebyggende tiltak mot minst 26 kroniske sykdommer [1]. Effektene er solide, med en risikoreduksjon på 20-30 % når fysisk aktivitet assosieres til harde endepunkter som sykelighet og dødelighet [2]. En stor studie [3] anslår at fysisk inaktivitet forårsaker så mye som 6-10 % av alle dødsfall fra hjerte- og karsykdommer, type 2-diabetes, bryst- og tykktarmskreft. Videre viser den at inaktivitet forårsaker mer enn 5,3 av de 57 millioner dødsfall som skjedde i verden i 2008, en like høy andel som røyking. Hvis alle i Norge som i dag ikke oppfyller anbefalingene om fysisk aktivitet øker sitt aktivitetsnivå fra inaktiv eller delvis aktiv til aktiv, er den årlige velferdsgevinsten estimert å være ca. 239 milliarder kroner.

Nasjonal kompetansetjeneste

Det er også indikasjoner på at trening kan være like effektivt som optimal medisinering med hensyn til sekundærforebygging av koronar hjertesykdom, rehabilitering etter hjerneslag, behandling av hjertesvikt, og forebygging av diabetes [4]. Risikoreduksjon for død blant hjertesyke som trener, er på omlag 25-30 %, og i størrelsesorden lik den man finner ved blodtrykkssenkende og lipidsenkende intervensjoner.

I fjor ble Norges første nasjonale kompetansetjeneste for Trening som medisin etablert ved St. Olavs Hospital. Denne tjenesten skal forske på og formidle kunnskap om hvordan trening kan brukes som medisin for pasienter med tilstander som etablert koronarsykdom, hjertesvikt, kols og perifer karsykdom. Målet er å heve kompetansen blant helsepersonell, pasienter og pårørende slik at trening blir en like naturlig del av behandlingen som rekvirering av medikamenter. Trening bedrer arbeidskapasiteten og gir en rekke andre fordelaktige fysiologiske responser for vår pasientgruppe. En intensitet høyere enn 70 % av maksimal hjertefrekvens, altså moderat til høy intensitet, må til for å få en effekt. Det betyr at man må bli svett og andpusten for å få de treningstilpasningene vi er ute etter.

Trening øker oksygenopptaket

Det er vanlig å betegne det høyeste O2-opptaket oppnådd i løpet av en progressiv økende belastningstest til utmattelse som peak oksygenopptak (VO_{2peak}) [5]. Det finnes også flere måter å estimere peak oksygenopptak på uten å gjennomføre en slik test. En fersk metaanalyse av 55 randomiserte kontrollerte studier på pasienter med koronarsykdom eller hjertesvikt, viser at intervensjoner med høyere gjennomsnittlig treningsintensitet gir større forbedringer i VO_{2peak} [6].

Nettopp aerob kapasitet er i flere studier vist å være en sterkere prediktor for dødelighet enn tradisjonelle risikofaktorer som høyt blodtrykk, røyking, fedme, hyperlipidemi og type 2-diabetes [7]. Trening øker VO_{2peak} gjennom en kombinasjon av sentrale og perifere tilpasninger, noe som gjør det lettere å gjennomføre daglige aktiviteter. Hjertet og det kardiovaskulære systemet blir i bedre stand til å levere blod til arbeidende muskler, og musklene bedrer evnen til å utnytte oksygenet som blir levert.

De perifere tilpasningene kjennetegnes av en større forskjell i O_2-differansen mellom arterielt og venøst blod (a-vO_2 differanse) [5]. Dette skyldes bedre mikrosirkulasjon på grunn av flere kapillærer, samt flere mitokondrier og oksidative enzymer i de trente muskelfibrene, noe som sikrer mer effektivt oksygenforbruk. De perifere tilpasningene gjør at hjertets oksygenbehov på enhver submaksimal arbeidsbelastning reduseres, noe som gir lavere hjertefrekvens, lavere systolisk blodtrykk, og mindre sirkulerende katekolaminer [5]. Fordelene med disse treningstilpasningene er at man kan anstrenge seg på en større arbeidsbelastning før det oppstår anginøse plager grunnet iskemi.

Det har tidligere vært antydet at eldre mennesker og hjertepasienter først og fremst bedrer perifer a-vO_2 differanse ved trening [8], men man har nå gode holdepunkter for at også pasienter med koronar hjertesykdom kan bedre hjertets pumpekapasitet (minuttvolum) etter treningsperioder ved høy intensitet tilsvarende 85-95 % av maksimal hjertefrekvens. I tillegg tyder det på at trening til en viss grad bedrer vasomotorisk funksjon gjennom stabilisering av plakk og dilatasjon i koronarkarene. Dette øker oksygentilførselen til hjertemuskelen noe som potensielt øker hjertets slagvolum [9]. I studier der koronarpasienter har gjennomført høyintensitetstrening ved 85-95 % av maksimal hjertefrekvens, er det indikasjoner på at en rekke parametere bedres, inkludert hjertets ejeksjonsfraksjon, slagvolum, diastolisk funksjon og veggbevegelse [10]. I tillegg bedres det autonome nervesystemet, noe som kan observeres ved et raskere fall i hjertefrekvens etter fysisk anstrengelse. Slik bedring i vagustone er forbundet med redusert risiko for å dø av alle årsaker [11].

Intervalltrening med høy intensitet

Intervalltrening kan være en effektiv måte for å implementere høyintensitetstrening med tanke på å øke aerob kapasitet hos hjertepasienter. Prinsippet om høyintensitets intervalltrening (HIIT) baserer seg på korte arbeidsperioder med høy intensitet, avløst av perioder med lavere intensitet, som gjør det mulig å hente seg inn igjen. Totalt akkumulert tid med høy intensitet kan avgjøre utfallet av treningen. En økt med HIIT kan enkelt gjennomføres i pasientens nærmiljø med bruk av for eksempel motbakker, sykkelturer eller trapper, der målet er å nå en intensitet nær maksimal hjertefrekvens (85-95 %) eller VO_{2peak} (80-90 %) i ca. 4-5 minutter. Mellom hvert intervalldrag gjennomføres aktive pauser med betydelig lavere intensitet (65-75 % av maksimal hjertefrekvens) i 2-4 minutter. Intensiteten i arbeidsperiodene tilsvarer 16-18 på Borgs skala.

En systematisk oversikt og metaanalyse som inkluderte ti randomiserte kontrollerte studier på pasienter med livsstilsindusert kardiometabolsk sykdom, viste at HIIT ga større tilpasninger enn moderat kontinuerlig trening [12]. HIIT forbedret VO_{2peak} med nesten det dobbelte av moderat trening (19,4% vs 10,3%), og førte også til en bedre risikoprofil, inkludert redusert blodtrykk, økt HDL-kolesterol, reduksjon av triglyserider, fastende glukose, oksidativt stress, inflammasjon, kroppsvekt, adiponectin, bedre insulinfølsomhet og β-cellefunksjon [12]. Videre kan HIIT være nødvendig for å få effekt på struktur og funksjon av venstre ventrikkel. Hos både pasienter med koronarsykdom og hjertesvikt er reversering av remodellering og forbedringer i systolisk og diastolisk

Nasjonal kompetansetjeneste Trening som medisin

Retningslinjer for trening til personer med koronar hjertesykdom

Treningsprogrammet kombinerer ofte styrke- og utholdenhetsøvelser. Øvelsene må være tilpasset personens kapasitet når det gjelder fysisk form og funksjon, og eventuelle komorbiditeter.

Utholdenhetstrening:

- 3-5 ganger per uke med en intensitet mellom 50-95% av maksimal hjertefrekvens (HFmax) i 20-60 minutter.
- Øvelsene kan utføres kontinuerlig eller intervallbasert i form av gange, løping, sykling, roing, trappegange, e.l.
- Intervalltrening er veksling mellom høy og moderat intensitet. En kan veksle mellom 3-4 minutter med høy intensitet (90-95% HFmax) og 3-4 minutter med moderat intensitet (60-70% av HFmax).

Styrketrening:

- 2-3 ganger per uke med en intensitet på 1-3 serier med 10-15 repetisjoner til moderat utmattelse.
- 8-10 øvelser for over- og underekstremiteter.

Generelt:

- Inkluder oppvarming (10-15 min) og nedtrapping samt tøyninger i hver treningsøkt.

Progresjon:

- Utholdenhet: øk intensitet ved for eksempel å øke hastighet/helning på tredemøllen dersom du klarer å holde ut lenger.
- Styrke: øk antall repetisjoner eller antall serier dersom du klarer flere enn forskrevet.

Kilder: Balady et al. 2007; Kwan & Balady 2012

Nasjonal kompetansetjeneste
Trening som medisin

Retningslinjer for trening til personer med hjertesvikt

For personer med stabil hjertesvikt (NYHA I-III) er det anbefalt å kombinere styrke- og utholdenhetstrening. For svært dekondisjonerte personer er det anbefalt å starte med lav intensitet og en gradvis progresjon. Under beskrives noen generelle anbefalinger.

Utholdenhetstrening:

- Blir vanligvis utført ved å gå i raskt tempo, løpe eller sykle. Kan utføres innen- (på tredemølle eller ergometersykkel) eller utendørs.
- Kontinuerlig eller intervallbasert: 3-5 ganger per uke med moderat til høy intensitet (40-95 % av peak oksygenopptak) i 20-60 minutter.
- Ved intervallbasert trening veksler man mellom høy og moderat intensitet. Høyintensitetsintervallene må tilpasses personens kapasitet.
- Eksempel på intervaller:

1. 4x4 minutter med høy intensitet (90-95 % av maksimal hjertefrekvens) med aktive pauser i mellom (3-4 minutter) på moderat intensitet. Oppvarming og nedtrapping i 5-10 minutter.
2. 30 og 60 sekunders intervaller med henholdsvis høy og moderat intensitet. Intervallene kan utføres 10-12 ganger.

Styrketrening:

- For å øke muskelmasse anbefales styrketrening 2-3 ganger per uke med en intensitet på 40-60 % av 1-RM (maksimalt 15 på Borg skalaen) med 8-15 repetisjoner.
- Viktig med innlæring av riktig løfteteknikk og unngå Valsalva manøver.
- Ved alvorlig svikt og lav toleranse for trening kan man: 1) redusere belastningen 2) trene med små muskelgrupper 3) ha korte arbeidsperioder 4) øke hvileperiodene mellom seriene.
- Treningsprogrammet må være individuelt tilpasset.

Kilder: McMurray et al. 2012; Piepoli et al. 2011

hjertefunksjon kun observert etter høyintensitetstrening [10, 13].

Henvis til hjerterehabilitering!

Trening er ansett som trygt også for hjertepasienter. Selv om sikkerheten ved intensiv trening ikke er like godt dokumentert for pasienter som for friske, har vi stadig mer data som viser at denne treningsformen kan utføres med relativt lav risiko hos stabile pasienter [14]. Ved Cardiac Exercise Research Group i Trondheim har vi sett på risikoen for kardiovaskulære hendelser under organisert HIIT og moderat kontinuerlig trening hos til sammen 4846 koronarpasienter ved fire norske rehabiliteringssentre. Den absolutte risikoen var lav etter begge former for trening henholdsvis én og to hendelser i de to gruppene [15].

En nylig publisert studie [16] viser at 60 % av norske pasienter som nylig har gjennomgått et hjerteinfarkt er fysisk inaktive. Bare 2 % av pasientene klarte å følge rådene for å redusere alle de kjente risikofaktorene ved hjerte- og karsykdom. Andre studier viser at bare et fåtall deltar i organisert rehabilitering. Hjerterehabilitering med pasientopplæring og trening er tilbud som finnes ved de fleste store og mellomstore sykehus i Norge. I tillegg er det flere kommunale fysioterapeuter, Frisklivssentraler og lokale LHL-lag som tilbyr trening.

Manglende henvisning fra lege burde ikke være en av grunnene til at pasientene ikke trener. Men til tross for at helseeffektene ved trening som medisin er godt dokumentert, samt at hjerterehabilitering har sterk anbefaling i gjeldende retningslinjer, er det fortsatt for få leger som aktivt anbefaler denne behandlingen. Oppfordringen fra Nasjonal kompetansetjeneste Trening som medisin er derfor enkel: Få pasienten på rehab!

Referanser

1. Pedersen, B.K. and B. Saltin, Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. Scand J Med Sci Sports, 2015. 25 Suppl 3: p. 1-72.
2. Warburton, D.E. and S.S. Bredin, Reflections on Physical Activity and Health: What Should We Recommend? Can J Cardiol, 2016. 32(4): p. 495-504.
3. Lee, I.M., et al., Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet, 2012. 380(9838): p. 219-29.
4. Naci, H. and J.P. Ioannidis, Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. BMJ, 2013. 347: p. f5577.
5. Fletcher, G.F., et al., Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 2013. 128(8): p. 873-934.
6. Uddin, J., et al., Predictors of exercise capacity following exercise-based rehabilitation in patients with coronary heart disease and heart failure: A meta-regression analysis. Eur J Prev Cardiol, 2016. 23(7): p. 683-93.
7. Ross, R., et al., Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation, 2016. 134(24): p. e653-e699.
8. Murias, J.M., J.M. Kowalchuk, and D.H. Paterson, Mechanisms for increases in V O2max with endurance training in older and young women. Med Sci Sports Exerc, 2010. 42(10): p. 1891-8.
9. Erbs, S., et al., Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. Circ Heart Fail, 2010. 3(4): p. 486-94.
10. Wisloff, U., et al., Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. Circulation, 2007. 115(24): p. 3086-94.
11. Jolly, M.A., D.M. Brennan, and L. Cho, Impact of exercise on heart rate recovery. Circulation, 2011. 124(14): p. 1520-6.
12. Weston, K.S., U. Wisloff, and J.S. Coombes, High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med, 2014. 48(16): p. 1227-34.
13. Wisloff, U., O. Ellingsen, and O.J. Kemi, High-intensity interval training to maximize cardiac benefits of exercise training? Exerc Sport Sci Rev, 2009. 37(3): p. 139-4653.
14. Thompson, P.D., et al., Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. Circulation, 2007. 115(17): p. 2358-68.
15. Rognmo, Ø., et al. Cardiovascular risk of high- versus moderate-intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients. Circulation, 2012 Sep 18;126(12):1436-40
16. Sverre, E., et al. Unfavourable risk factor control after coronary events in routine clinical practice. BMC Cardiovascular Disorders, 2017. 17(1), 40.

Utdanning i indremedisin – veien videre

Etter at myndighetene aksepterte indremedisin som egen hovedspesialitet, har Norsk indremedisinsk forening (NIF) og spesialitetskomitéen arbeidet med å utvikle del 3 også for indremedisin.

Ved Hanne Thürmer, leder Norsk indremedisinsk forening.

NIF var svært fornøyd med at indremedisin ble egen hovedspesialitet til slutt, men kom sent i gang med læringsmål og læringsaktiviteter for del 3. NIF og spesialitetskomitéen for indremedisin la ned et stort arbeid, og fikk levert de nødvendige dokumenter i tide.

I ettertid har spesialitetskomitéen i indremedisin sett at det må ryddes noe i læringsmål og aktiviteter mellom del 2 og del 3. Dette arbeidet er nå nesten ferdig. Læringsmål for alle de nye spesialitetene var ute på høring med frist 1. april. Det var anledning for alle å gå inn på helsedirektoratets "Quest back" høringsportal og uttale seg om hvilken som helst spesialitet. NIF har selvsagt også levert høringsuttalelser om del 2 og del 3 i indremedisin.

Legeforeningen inviterte til seminar om spesialistutdanningen 17. februar og 9. mars. I tillegg til sentralstyret var alle fagmedisinske foreninger og spesialitetskomitéer invitert. Gode innledninger av president Hermansen og andre i sentralstyret viste oss hvor viktig legeforeningens innsats i utdanningsspørsmål er. Legeforeningen har også fått en mer avklart rolle i utdanningsaker.

Legeforeningen bekymret for del 1 av spesialistutdanningen

YLF og turnusrådet la fram sin bekymring for håndteringen av del 1, den gamle turnustjenesten. Del 1 ble utviklet i samarbeid med faglige arbeidsgrupper. Dokumenter med læringsmål og -aktiviteter ble sendt på høring. Svært mange la inn høringssvar basert på disse dokumentene. I Nasjonal helse- og sykehusplan la Stortinget også til grunn at "turnustjenesten videreføres med små endringer". Del 1 ble vedtatt og forskriftsfestet januar 2017. De som deltok i arbeidet med læringsmål for del 1 var forundret, disse dokumentene var ugjenkjennelige! En "lettere" redigering hadde fjernet konkrete læringsmål, kurs og aktiviteter. Ikke engang obligatorisk tjeneste på en indremedisinsk avdeling sto igjen. NIF er svært skuffet over dette, og har bedt Legeforeningen ta saken videre. Vi mener tjeneste på en indremedisinsk avdeling bør inngå som et obligatorisk ledd i turnustjenesten (del 1). Vi håper arbeidet med del 2 og 3 ikke håndteres på samme måte!

Hva skal en god indremedisiner kunne?

Når det gjelder læringsmål i indremedisin som hovedspesialitet er dette et spennende og viktig utviklingsarbeid. Hva skal en god indremedisiner kunne? Hva er felles for alle indremedisinere, hva er kunnskap og ferdigheter bare organspesialisten forventes å beherske? Indremedisinere må kunne mye om hjerte, lunger, nyrer, aldring, blod, endokrinologi, infeksjoner og fordøyelse. Indremedisinere forventes å ha stor kunnskap om medikamenter og deres interaksjoner og bivirkninger. Indremedisinere skal integrere symptomer, funn, tegn, resultater fra klinisk-kjemi, billeddiagnostikk m.m. Behov for oppfølging og observasjon over tid kjennetegner også mange indremedisinske tilstander. Flere sykdommer samtidig må håndteres på best mulig måte. Indremedisineren kan ha rollen som "pasientens fastlege på sykehus", den som samordner og holder kontinuitet gjennom ulike akutte og kroniske sykdommer.

Hanne Thürmer

Hvordan utforme læringsmål for del 2 og del 3 av indremedisin?

Det må nødvendigvis bli mye overlapp mellom de 10 nye indremedisinske hovedspesialitetene. Vi har mye felles, og må fortsatt hegne om dette felleskapet. Samtidig vil hver hovedspesialitet utvikle seg. Vi er i en internasjonal sammenheng og må sikre at norske spesialister godkjennes i Europa og andre land. Vi må kunne ta imot spesialister fra andre land. Utdanning og spesialiststruktur er viktige oppgaver for de fagmedisinske foreningene, og vil være et stort arbeidsområde for NIF i tiden som kommer. Nå er vi i oppstart av en ny spesialistutdanning. Del 2 skal være en felles kompetanse for 10 nye hovedspesialiteter. Vi må finne måter å utvikle del 2 på framover, kompetansekrav må tilpasses den medisinske og organisasjonsmessige utvikling som helt sikkert kommer. NIF og spesialitetskomitéen i indremedisin har en stor oppgave med å følge opp utdanningskandidatene i del 2. I tillegg skal vi nå utvikle indremedisin som en hovedspesialitet på linje med organspesialitetene. På neste høstmøte håper jeg på gode faglige innlegg både fra "grenene", og fra "Indremedisin".

FaMe og utviklingen av Legeforeningens fagmedisinske akse

FaMe er de 20 valgte landsstyrerepresentantene fra de fagmedisinske foreninger. Det er behov for å tydeliggjøre den fagmedisinske aksen i Legeforeningen samtidig som tilhørigheten til Legeforeningen som overordnet paraplyforening bevares. Alle fagmedisinske foreninger bør etablere egne underforeninger for leger i spesialisering.

Cecilie Risøe, leder av FaMe

Cecilie Risøe

Tre tilhørigheter

I yrkeslivet som lege har vi til enhver tid minst 3 tilhørigheter. Vi har en faglig tilhørighet, f.eks. indremedisin og/eller en av de indremedisinske spesialitetene, en yrkesforeningstilhørighet (f.eks. YLF) og en geografisk tilhørighet (f.eks. Oslo legeforening) som bestemmes av hvor arbeidsplassen ligger. For de fleste leger er fagtilhørigheten viktigst, og den vi nevner først i sosiale sammenhenger, men yngre leger vil ofte definere seg både ved faglig tilhørighet og yrkesforening, «jeg er lege i spesialisering i …». Vårt faglige engasjement er organisert i de fagmedisinske foreningene (FMF), og Norsk Indremedisinsk Forening er en av 45 FMF som utgjør Legeforeningens fagmedisinske akse. Leder Hanne Thürmer skrev om FaMe-gruppens fremtid i forrige nummer av Indremedisineren. Som leder av FaMe er jeg blitt oppfordret til å følge opp temaet.

Fagmedisinske foreninger

Mange av dagens FMF ble stiftet for flere tiår siden. De hadde en løsere tilknytning til Legeforeningen enn i dag og ble kalt Legeforeningens spesialforeninger. De kunne organisere leger på tvers av spesialitet, f.eks. Norsk hypertensjonsforening, men de fleste var opprettet for å fremme egen spesialitets interesser og fagutvikling. Begrepet fagmedisinske foreninger ble introdusert ved siste omorganisering av Legeforeningen som trådte i kraft 1. januar 2007. Det skal være en FMF for hver godkjent spesialitet, og de FMF ble tettere knyttet til Legeforeningen ved at formål, oppgaver, rettigheter og plikter ble nedfelt i Legeforeningens lover. Omorganiseringen hadde også praktiske konsekvenser som at medlemskontingenten fra 2007 blir innkrevd av Legeforeningen som en del av totalkontingenten. Medlemskap ble samtidig obligatorisk for alle godkjente spesialister i faget. Senere er det vedtatt i Landsstyret at også alle LIS må være medlem av en fagmedisinsk forening.

Hvor kommer FaMe inn?

Erfaringsmessig er dette ofte uklart, selv for styremedlemmer i FMF. Legeforeningens øverste organ er Landsstyret. Ved omorganiseringen i 2007 ble det nedfelt i lovene at de fagmedisinske foreningene samlet velger 20 representanter til Legeforeningens landsstyre. De 45 FMF er inndelt i 6 valggrupper med fra 1 til 15 foreninger i hver valggruppe, og hver gruppe velger 3-4 representanter. Leger i spesialisering skal være representert blant landsstyredelegatene på en måte som gjenspeiler medlemsmassen i FMF. I følge Legeforeningens lover skal fagmedisinske foreningers landsstyrerepresentanter konstituere seg som et fast utvalg og skal virke som kontakt- og samarbeidsorgan i forholdet mellom Legeforeningen og de FMF. Dette utvalget har tatt navnet FaMe og har valgt å organisere seg med en leder og en nestleder som velges for 2 år på første FaMe-møte i valgperioden.

Det er en vanlig misforståelse at alle de fagmedisinske foreningene er representert i FaMe. I realiteten er omtrent en tredjedel av de FMF indirekte representert med valgte kandidater. Landsstyredelegatene (FaMe) skal styrke fagets stemme i landsstyret, men etter min oppfatning er FaMe-gruppen satt sammen primært slik at den politiske balansen i Landsstyret ikke skal forrykkes, ikke for å tjene den fagmedisinske aksens behov. Dette har vi forsøkt å bøte på ved å arrangere halvårlige faglige seminarer der leder eller en styrerepresentant for alle de 45 FMF inviteres. Fagutvikling, forskning og ikke minst spesialistutdanningen er interessefelt som engasjerer alle foreningene, og omorganiseringen av spesialistutdanningen har vært hovedtema for de halvårlige seminarene de siste 2 årene. Møtene i FaMe-gruppen har vært holdt i tilslutning til seminarene og under landsstyret.

Tross halvårlige fellessamlinger er erfaringene til nåværende og tidligere FaMe-ledelse at dagens organisering ikke er god dersom målet er å ivareta de fagmedisinske foreningers egne behov. I det fortløpende arbeidet med faglig utvikling og utdanningsspørsmål har FaMe bare en indirekte kontaktflate med FMF. FaMe har heller ikke uttalerett overfor Legeforeningen i høringer om faglige spørsmål. FaMe-ledelsen kan opptre på vegne av de valgte landsstyredelegatene, men har i liten grad myndighet til å opptre på vegne av alle de 45 FMF. I hovedsak har FaMe konsentrert engasjementet om saker som skal opp til behandling i kommende Landsstyre.

Fra Landsstyremøtet i Den norske legeforening, der FaMe-gruppen deltar i diskusjonene!

Legeforeningen kun fagforening?

Legeforeningen oppfattes av helsemyndighetene og media først og fremst som legenes fagforening. I mange land er det faglige arbeidet organisert i en frittstående forening. Den norske modellen med en felles forening er uvanlig, men oppfattes som god, og det er ikke stemning blant de FMF for å endre denne. Samtidig er det bred enighet om at det er behov for å tydeliggjøre den fagmedisinske aksen i Legeforeningen.

Sentralstyret i Legeforeningen har nedsatt en arbeidsgruppe som skal fremlegge et forslag til ny organisering av den fagmedisinske aksen for Landsstyret. En tydeligere fagmedisinsk organisering vil kunne styrke faglig utvikling og ha potensiale til synergieffekter der gode løsninger i en forening kan ha overføringsverdi for andre.

En mulig modell er et årsmøte med alle 45 FMF til stede som velger et fagmedisinsk styre som håndterer løpende saker mellom årsmøtene. Styresammensetningen bør bestemmes av faglige behov, ikke politiske. En av oppgavene det vil være naturlig å delegere til et slikt styre, er godkjenning av spesialitetskomitéene etter forslag fra den enkelte fagmedisinske forening. En slik organisering vil forhåpentlig også bidra til at Helsedirektoratet og andre aktører finner det lettere å rette faglige henvendelser til det fagmedisinske styret eller direkte til de fagmedisinske foreningene. Årsmøtet vil også måtte velge en landsstyredelegasjon svarende til dagens FaMe. Det fagmedisinske styret kan være en kjerne som bygges ut slik at gruppen blir politisk balansert eller en kan velge andre løsninger. Streiken i høst forsinket arbeidsgruppens modellutvikling. Forslag til modell og nødvendige lovendringer vil derfor ikke foreligge tidlig nok til et vedtak på årets landsstyremøte, men det er håp om at diskusjonen dras i gang i år og at en ny og sterkere organisering kan vedtas i 2018.

Bedre organisering av den fagmedisinske aksen bør også understøttes av bedre fagmedisinsk organisering av LIS. Norsk indremedisinsk forening har gått foran og har opprettet et eget utvalg, Norske yngre indremedisinere. Arbeidsgruppens forslag om opprettelse av et fagutvalg for utdanningsleger i alle FMF (Fuxx) er sendt på høring internt i Legeforeningen. Forhåpentlig blir det allerede på årets Landsstyremøte vedtatt at det skal opprettes et slikt utvalg i alle FMF og at Fuxx i den enkelte fagmedisinske forening skal ha forslagsretten på LIS-representant i spesialitetskomitéen i eget fag.

> Det er behov for bedre organisering av den fagmedisinske aksen i Legeforeningen.

Vi gratulerer

Thor Edvardsen

President i European Association of Cardiovascular Imaging

Thor Edvardsen, avdelingsleder på kardiologisk avdeling, OUS Rikshospitalet og professor ved UiO, er valgt til den første nordiske president i European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). Organisasjonen er en gren av European Society of Cardiology og regnes som verdens ledende organisasjon innen hjerteimaging. Edvardsen forsker på hjertes funksjon og bildediagnostikk av hjertesykdommer. Forskergruppen jobber med å utvikle nye teknikker på etablerte bildediagnostiske metoder for å forutsi prognosen til pasientene ved ulike hjertesykdommer.

Fra UiO nettsider

Lars Gullestad

Nasjonalforeningens hjerteforskningspris 2017

Lars Gullestad, overlege på kardiologisk avdeling, OUS Rikshospitalet og professor ved UiO, mottok Nasjonalforeningens hjerteforskningspris 2017. Juryen uttalte at "Lars Gullestad har vært en betydningsfull deltaker i norsk kardiologisk forskning. Særlig hans forskning på sammenhengen mellom betennelse og hjertesvikt, har bidratt til ny forståelse for – og behandling av hjertesviktpasienter og hjertetransplanterte." Gullestad har ledet Norsk Cardiologisk Selskaps Arbeidsgruppe for hjertesvikt i flere år samt drevet utstrakt forskningssamarbeid på internasjonalt nivå.

Fra OUS nettsider v/Hedda Holth og Børge Einrem.

▼ 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.

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

Norske hjerteleger blant de mest siterte

Visste du at tre hjerteleger og fire andre forskere i Norge innen medisin og helse er på listen over de mest siterte i verden i henhold til Thomson Reuters?

Stephen Hewitt, redaktør, Indremedisineren

Stephen Hewitt

Analysebyrået Thomson Reuters gir årlig ut en internasjonal oversikt over de én prosent forskere med størst gjennomslagskraft innen sitt fagfelt. Listen utarbeides med utgangspunkt i blant annet antall publiserte vitenskapelige artikler de siste ti årene, siteringer og hvor artiklene er publisert.

Flere i 2016

Rangeringen for 2016 med over 3000 forskernavn inkluderte 12 norske forskere. Til sammenlikning var 9 forskere i Norge på listen i 2015. Blant de 12 i den siste rangeringen fra 2016, ses blant andre de tre hjertelegene: Dan Atar og Sverre E. Kjeldsen ved Universitetet i Oslo (UiO), samt Kenneth Dickstein ved Universitetet i Bergen (UiB). Andre forskernavn innen medisin og helse er Andrew D. Oxman og Gunn E. Vist, begge ved Kunnskapssenteret/Folkehelseinstituttet. Nobelpris-vinnerne May-Britt Moser og Edvard Moser ved NTNU står også på listen.

Flest innen klinisk medisin

Internasjonalt var det flest forskere innen klinisk medisin, med 377 navn internasjonalt. Kjeldsen, Atar og Dickstein har holdt høy vitenskapelig produksjon og skrevet mange gode artikler over flere år. Sverre Kjeldsen er seksjonsoverlege ved Hjertemedisinsk avdeling, og Dan Atar er forskningsleder ved Medisinsk klinikk ved Oslo universitetssykehus (OUS). Kenneth Dickstein er overlege ved medisinskintensiv overvåking ved Stavanger universitetssykehus (SUS). Alle er professorer ved henholdsvis UiO og UiB.

> Kjeldsen, Atar og Dickstein har holdt høy vitenskapelig produksjon og skrevet mange gode artikler over flere år.

Resultat av hardt arbeid gjennom mange år

Kjeldsen har i hele sitt akademiske liv forsket på hypertensjon (høyt blodtrykk) og hypertensiv hjertesykdom. Posisjonen som en av de mest siterte forskerne i verden tilskriver han langvarig hardt forskningsarbeid gjennom 40 år. Han har publisert i størrelsesorden 600 artikler om høyt blodtrykk, hvorav temmelig mange i høyt indekserte tidsskrifter. Kjeldsen var også med på Thomson Reuters forrige oversikt over høyt siterte forskere i 2014.

Dan Atar har i mange år forsket på hjerteinfarkt og hvordan man kan stille diagnosen basert på blodprøver. De siste årene har han også engasjert seg med atrieflimmer, der antallet pasienter bare øker.

– Disse temaene er viktige da de rammer utrolig mange pasienter. Hjertekarsykdommer er fortsatt dødsårsak nr. 1 i Norge, sier Atar.

Store framskritt innen kardiologifaget

– Kardiologifaget har utviklet seg med ny kunnskap og teknologi og har brakt store framskritt. Det kan være en av forklaringene på hyppig sitering. I tillegg må man huske at det er mange folks hardt arbeid gjennom mange år som gir seg utslag i høy siteringsgrad, sier Atar, som vil takke det uovertrufne kollegiale miljøet på UiO og OUS for at forskningen blir så mye verdsatt i verden.

Går alltid rundt med et tidsskrift

Hjerteforskeren *Kenneth Dickstein* har vært på listen tre år på rad og forskar på hjartesvikt.

– Det er den vanligste årsaken til innleggelse på medisinske avdelinger i hele verden. Over halvparten av de som legges inn har hjertesvikt som primær eller sekundær diagnose, sier Dickstein.

Han trur at mye energi og en god forståelse av spillereglene innen vitenskaplig publisering gjør at han er høyt oppe på listen.

– Jeg har alltid vært interessert i medisinsk litteratur, og har et spesielt forhold til tidsskriftene. Far min var også lege, og hadde den samme interessen. Da jeg var ferdig med medisinstudiet, spurde han meg hvor mange tidsskrift han skulle abonnere på. «Velg alle, er du snill!», svarte jeg. Før alt ble elektronisk, gikk jeg aldri rundt uten minst ett tidsskrift i lommen. Jeg leste i heisen, når jeg er hos frisøren, eller på møter. Jeg liker det, det er som ein hobby for meg.

På listen: Kardiologene Dan Atar (f.v.) og Sverre E. Kjeldsen, begge ved Universitetet i Oslo, står sammen med Kenneth Dickstein ved Universitetet i Bergen på listen over de 3000 forskerne som er hyppigst sitert. Arkivfoto: Anne Grete Storvik/Rune Thorstein, Dagens Medisin.

Lett å forske

Kardiologen Dickstein, som opprinnelig er fra USA, mener det er svært lett å drive med klinisk forskning i Norge.
– Du kan få gjort mye her i landet. Pasientene liker og stoler på legene. Det er ikke slik andre steder, der er det ofte mistanke og skepsis til leger. De pasientene jeg har inkludert i forskningsprosjekter, er veldig glade for å få vera med. Hvis du inkluderer en pasient i en studie får han optimal hjelp. Jeg har sagt til mor min: «Hvis du blir syk, finn en forskingsstudie å bli med i. Der kan folk passe ekstra godt på deg», sier Dickstein.

Han har skrevet over 350 artikler og sitert over 60 000 gonger.

– Med høy deltakelse og god infrastruktur ligger forholdene til rette for utmerket forskning. Jeg får mye ros, men det er forskningsstaben og de jeg jobber sammen med som gjør arbeidet, avslutter Dickstein.

Oversikt over de mest siterte forskere i Norge:

Dan Atar, professor i kardiologi, **Universitetet i Oslo**
Sverre E, Kjeldsen, professor i kardiologi, **Universitetet i Oslo**
Glen P. Peters, forskar, **Cicero**
Andrew D. Oxman, seniorforskar, **Kunnskapssenteret for helsetjenesten i Folkehelseinstituttet**
Gunn E. Vist, **Kunnskapssenteret for helsetjenesten i Folkehelseinstituttet**
Michael Scultz, forskar, **Meteorologisk institutt**
Andreas Stohl, seniorforskar, **Norsk institutt for luftforskning (NILU)**
May-Britt Moser, professor i nevrovitenskap, **Norges teknisk- naturvitenskapelige universitet**
Edvard Moser, professor i nevrovitenskap, **Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet**
Kenneth Dickstein, professor i kardiologi, **Universitetet i Bergen (Stavanger universitetssjukehus)**
Christopher Henshilwood, professor i arkeologi, **Universitetet i Bergen**
Carlos Duarte, professor i arktisk og marin biolog, **King Abdullah University of Science & Technology, Saudi Arabia og Universitetet i Tromsø**

Kilder
Dagens Medisin, 22.11.2016
Uniforum, Nettavis for Universitetet i Oslo, 17.11.16
Oslo universitetssykehus - nyheter for ansatte, 22.11.16

Nytt fra NYI

I februar ble enda en vinterskole for indremedisinere vellykket gjennomført. Årets representanter fra Norge var Maren Glomsrød og Ishita Barua. Det er med glede å melde at vi i år har et større omfang av tilbud av kurs og konferanser for våre medlemmer.

Vikas Sarna, stipendiat og styreleder NYI, Avdeling for Immunologi, OUS - Rikshospitalet
Martine Marcussen, lege i spesialisering og styremedlem NYI, Lungeavdelingen, OUS, Rikshospitalet
Ieva Martinaityte, stipendiat og styremedlem NYI, Geriatrisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge

Vikas Sarna

Martine Marcussen

Ieva Martinaityte

Ny spesialitetsstruktur

De fleste har vel fått med seg de vedtatte endringene i spesialitetsstrukturen. For indremedisinske fag gjelder at alle grenspesialiteter blir gjort om til hovedspesialiteter, generell indremedisin beholdes som hovedspesialitet, og at det innføres en ny spesialitet i akutt- og mottaksmedisin. Totalt blir det derfor ti indremedisinske spesialiteter som får en felles plattform i en treårig modul (del 2). Del 1 av spesialistutdanningen, det som tilsvarer dagens turnustjeneste, implementeres til høsten. Læringsmålene for denne delen ble forskriftsfestet i januar i år, og den endelige versjonen av disse har overrasket flere av oss. Læringsmålene i del 1 bærer preg av å være veldig generelle, det er ingen krav om obligatoriske læringsaktiviteter og ingen krav om hvilke avdelinger tjenesten skal utføres på. Styret i Norsk Indremedisinsk Forening har bidratt aktivt med å utarbeide læringsmål for generell indremedisin i del 2 og del 3, som i disse dager er ute på høring.

European School of Internal Medicine (ESIM)

ESIM er hjertebarnet til den europeiske indremedisinske foreningen (EFIM) og arrangeres to ganger i året, henholdsvis som sommer- og vinterskole, og pleier vanligvis å være samme sted tre år på rad. I år var det siste gang vinterskolen ble holdt i Riga, og etter stor konkurranse fra medlemslandene, gikk Finland av med seieren for å overta som arrangør. Fra 2018 blir vinterskolen i Lappland med lovnader om et flott faglig opplegg som vanlig og muligheter for blant annet hundesledekjøring.

ESIM sommerskole er lagt til Ede, midt i Holland, øst for Utrecht, 25. juni – 1. juli. Det overordnede tema for samlingen er harmoni, og det vil bli fokusert spesielt på delt ansvar i forbindelse med multidisiplinært arbeid, kliniske drøftinger og avgjørelser, basale medisinske problemstillinger og pasient behandling i en virtuell verden.

Det mest interessante med samlingene er deltagernes egne «case presentations» om et pasientforløp. I tillegg inneholder samlingene kulturelle innslag byen og området rundt har å by på, i tillegg til hyggelige sammenkomster på kveldene. Kurset teller som valgfritt kurs, og Norsk indremedisinsk forening dekker utgiftene til turen og oppholdet for to deltakere.

McMaster kurs i Krakow og Indremedisinsk kongress i Milano

Det er 3. gang MIRCIM (McMaster International Review course in Internal Medicine) blir organisert av McMaster Universitetet i Hamilton, Canada i samarbeid med det Jagiellonske Universitetet i Krakow, Polen. Fokuset på undervisningen er basert på evidensbasert medisin og problembasert læring.

Det hele går av stabelen 11-13. mai. Det nye av året er kliniske workshops som finner sted 11. mai, hvor man blir delt inn i mindre grupper for å få mer «hands on» tid på forskjellige

Søk på årets indremedisinske sommerskole og tilbring en uke i vakre Ede i Nederland med kolleger fra hele Europa. *http://www.esim2017.com/index.php.*

MIRCIM kurset i Krakow, Polen, er kjent for å holde en høy faglig standard.

Den europeiske indremedisinske kongressen er i år lagt til Milano, Italia.

stasjoner. Der fokuseres det blant annet på effektiv diabetes type II behandling, EKG hos akutt syke pasienter og ultralydundersøkelser hos revmatologiske pasienter med fokus på små ledd.

Norsk indremedisinsk forening dekker kursavgift, reise og opphold til MIRCIM i Krakow. Skynd deg og søk, så blir du kanskje en av de heldige som får reise til Krakow på den tiden av året hvor Krakow viser seg fra sin beste side.

16th European Congress of Internal Medicine i Milano

Den 16. europeiske Indremedisinske kongress holdes 31. august – 2. september i år. Norsk indremedisinsk forening dekker kursavgift, reise og opphold til ECIM i Milano. Det er ønskelig at søker har sendt inn et «abstract» til konferansen (vanligvis aksepteres også interessante kasuistikker), men dette er ikke et absolutt krav.

Årets hovedoverskrift er «Thinking outside the box in a world of limited resources». En av de største utfordringene leger står overfor i dag, er hvordan håndtere de eldre med mange komorbide tilstander på en sikker, medisinsk riktig og kostnadseffektiv måte. Faget utvikler seg raskt, og vi må til tross for det ikke glemme de viktige mellommenneskelige relasjonene som eksisterer i et pasient og lege forhold.

Indremedisinsk høstmøte 2017 og lokale tiltak

Høstmøtet blir, etter fjorårets positive erfaringer, lagt ved hotell Bristol i Oslo de neste årene. I tillegg til å være kjent for sine gode lunsjer, blir dette en viktig arena for fag og meningsutveksling. Vi oppfordrer alle yngre indremedisinere til å støtte opp om dette møtet i en tid der faget vårt blir mer og mer fragmentert. Deltagelse er gratis, og konferansen er poenggivende med 15 timer, så møt opp 19 - 20. oktober!

Selv om LIS i indremedisin har obligatoriske og valgfrie kurs, ønsker man ofte noe ekstra for å bli faglig bedre. For eksempel kan det være ønskelig med litt mer praksis eller kurs i ekkokardiografi, ultralyd, benmargsbiopsi, tolkning av røntgenbilder, mikroskopi av urin eller blodutstryk. Med støtte fra NYI planlegges det for eksempel en kveld i Trømsø med kurs i tolkning av blodutstryk, kombinert med lett servering. NYI ønsker å støtte slike lokale tiltak og er interessert i henvendelser og idéer. Ta i så fall kontakt med Ieva Martinaityte: *ieva.zostaut@yahoo.com*.

Søknad og frister

Om du ønsker å delta på noen av arrangementene send en e-post til *martine.marcussen@gmail*.com med CV og begrunnelse på hvorfor akkurat du bør få delta.

Frist for sommerskolen i Ede, Holland:
20. april. Mer informasjon på *http://www.esim2017.com/index.php*.

Frist for MIRCIM, Krakow:
31. mars. Mer informasjon på *http://empendium.mp.pl/mircim/*

Frist for Indremedisinsk kongress i Milano:
1. mai. Mer informasjon på *http://www.ecim2017.org/*

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

INJEKSJONS-/INFUSJONSVÆSKE, opplösning 2,5 g/50 ml: *Hvert hetteglass (50 ml) inneh.:* Idarusizumab 2,5 g, natriumacetattrihydrat, eddiksyre, sorbitol, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Spesifikt reverserende middel for dabigatran, indisert til voksne pasienter som får behandling med Pradaxa (dabigatraneteksilat) når rask reversering av dets antikoagulasjonseffekt er påkrevd; ved akutt kirurgi/akutte prosedyrer, ved livstruende eller ukontrollert blødning.

Dosering: Anbefalt dose er 5 g (2 × 2,5 g, dvs. 2 × 50 ml). Administrering av ytterligere 5 g kan vurderes i følgende situasjoner: Ny klinisk relevant blødning sammen med forlengede koagulasjonstider, dersom en potensiell reblødning ville være livstruende og det observeres forlengede koagulasjonstider eller dersom pasienten trenger ytterligere akutt kirurgi/akutt prosedyre og har forlengede koagulasjonstider. Idarusizumab kan brukes sammen med medisinsk hensiktsmessig standard støttebehandling. *Gjenopptak av antitrombotisk behandling:* Behandling med Pradaxa kan gjenopptas etter 24 timer hvis pasienten er klinisk stabil og adekvat hemostase er oppnådd. Annen antitrombotisk behandling (f.eks. lavmolekylært heparin) kan påbegynnes når som helst hvis pasienten er klinisk stabil og adekvat hemostase er oppnådd. *Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever-/nyrefunksjon:* Ingen dosejustering.*Barn:* Ingen data. *Tilberedning:* Skal ikke blandes med andre legemidler. **Administrering:** I.v., som 2 påfølgende infusjoner over 5-10 minutter hver, eller som bolusinjeksjon. **Kontraindikasjoner:** Ingen kjente.

Forsiktighetsregler: Bindes spesifikt til dabigatran og reverserer dets antikoagulasjonseffekt. Reverserer ikke effekten av andre antikoagulanter. *Hypersensitivitet:* Risikoen ved kjent hypersensitivitet for innholdsstoffene må veies nøye opp mot potensielle fordeler ved behandlingen. Ved anafylaktisk eller annen alvorlig reaksjon, bør administreringen av idarusizumab opphøre umiddelbart og hensiktsmessig behandling påbegynnes. Tromboemboliske hendelser: Reversering av dabigatranbehandling eksponerer pasienten for tromboserisiko pga. underliggende sykdom. Antikoagulasjonsbehandling bør derfor gjenopptas så snart det er medisinsk hensiktsmessig. Sorbitol: Anbefalt dose inneholder 4 g sorbitol. Risikoen må veies opp mot potensielle fordeler ved arvelig fruktoseintoleranse. Ved eventuell behandling kreves intensivert medisinsk overvåkning under og i 24 timer etter eksponering. Natrium: Inneholder 2,2 mmol (50 mg) natrium, og dette skal vurderes ved kontrollert natriumdiett. **Interaksjoner:** Ingen interaksjonsstudier utført. Basert på farmakokinetiske egenskaper og den høye spesifisiteten ved binding til dabigatran, er klinisk relevante legemiddelinteraksjoner usannsynlig.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Ingen data. Kan brukes under graviditet hvis forventet klinisk fordel oppveier potensiell risiko. *Amming:* Utskillelse i morsmelk er ukjent. *Fertilitet:* Ingen data. **Bivirkninger:** Ingen bivirkninger påvist.

Overdosering Forgiftning: Ingen klinisk erfaring. **Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Bindes potent og spesifikt til dabigatran og dets metabolitter, og nøytraliserer antikoagulasjonseffekten. *Fordeling:* Multifasisk disposisjonskinetikk og begrenset ekstravaskulær distribusjon. Vdss: 8,9 liter. *Halveringstid:* Initial t ½ 47 minutter, terminal t ½ 10,3 timer. *Metabolisme:* Biodegradering til mindre molekyler som reabsorberes og inkorporeres i den generelle proteinsyntesen.*Utskillelse:* Total clearance 47,0 ml/minutt. 32,1% av dosen gjenfinnes i urin etter 6 timer, <1% i de påfølgende 18 timene. Resten antas eliminert via proteinkatabolisme.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares ved 25°C i <48 timer, hvis de oppbevares i originalemballasjen eller <6 timer ved eksponering for lys. Skal brukes umiddelbart etter anbrudd. Etter anbrudd er idarusizumab kjemisk og fysisk stabil i 1 time ved romtemperatur. Brukeren er ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold, hvis preparatet ikke brukes umiddelbart. **Andre opplysninger:** Idarusizumab gir midlertidig proteinuri. Dette indikerer ikke nyreskade og bør tas i betraktning ved urintesting. **Utlevering:** Kun til bruk i sykehus **Pakninger, priser og refusjon:** 2 × 2,5 g (hetteglass), 29 804,70 kr **Sist endret:** 30.11.15 **Basert på SPC av 27.07.16.**

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

KAPSLER, harde 75 mg, 110 mg og 150 mg: *Hver kapsel inneh.:* Dabigatraneteksilat (som mesilat) 75 mg, resp. 110 mg og 150 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin (E 132), jernoksid (E 172), paraoransje (E 110), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** *110 mg og 150 mg:* Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, som tidligere slag eller TIA, alder ≥75 år, hjertesvikt NYHA klasse ≥II, diabetes, hypertensjon. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne. 75 mg og 110 mg: Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. **Dosering:** Dosering: Før dabigatraneteksilatbehandling startes, må nyrefunksjonen undersøkes for alle pasienter ved å beregne Cl_{cr} for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{cr} <30 ml/minutt). **Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer:** *Voksne:* Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig. **Behandling av DVT og LE, og forebygging av residiverende DVT og LE (DVT/LE):** *Voksne:* Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig etter behandling med parenteralt antikoagulantium i minst 5 dager. Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødning. **Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE:** *Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales:* 1 kapsel à 110 mg 2 ganger daglig er anbefalt til eldre (≥80 år) og pasienter som samtidig bruker verapamil (verapamil og Pradaxa tas til samme tid). For følgende pasienter bør man velge dosering 300 mg eller 220 mg basert på individuell vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning: Pasienter 75-80 år, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CICR 30-50 ml/minutt), gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom, andre pasienter med økt blødningsrisiko. *Pasienter med økt blødningsrisiko:* Nøye klinisk observasjon (tegn til blødning og anemi) anbefales i hele behandlingsperioden og dosejusteringer kan gjøres individuelt. *Overgang til parenteralt antikoagulantium:* Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte til parenteralt antikoagulantium. Overgang fra parenteralt antikoagulantium: Seponer parenteralt antikoagulantium og start dabigatraneteksilat 0-2 timer før tidspunktet som neste dose parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). *Overgang til vitamin K-antagonist (VKA, f.eks. warfarin):* CICR ≥50 ml/minutt, VKA startes 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat. CICR ≥30-<50 ml/minutt, VKA startes 2 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Siden dabigatran kan øke INR, vil INR bedre reflektere VKAs effekt først etter at Pradaxa har vært seponert i minst 2 dager. *Overgang fra VKA (f.eks. warfarin):* VKA bør seponeres og dabigatraneteksilat kan tas når INR er <2. *Konvertering av atrieflimmer:* Pasienten kan behandles med dabigatraneteksilat i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. **Primær forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi:** *Voksne:* Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 28-35 dager. Behandlingsstart bør utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler 1 gang daglig. Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales: 150 mg (2 kapsler à 75 mg) 1 gang daglig er anbefalt til eldre (>75 år), pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CICR 30-50 ml/minutt) og ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil (Pradaxa tas samtidig med disse legemidlene). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av verapamil, bør det vurderes å redusere doseringen av dabigatraneteksilat til 75 mg daglig. *Overgang til parenteralt antikoagulantium:* Det anbefales å vente 24 timer fra siste dose før bytte fra dabigatraneteksilat til parenteralt antikoagulantium. *Overgang fra parenteralt antikoagulantium:* Seponer parenteralt antikoagulantium og start dabigatraneteksilat 0-2 timer før tidspunktet som neste dose parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). **Spesielle pasientgrupper:** *Nedsatt nyrefunksjon (alle indikasjoner):* Begrenset klinisk erfaring ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises. Under behandling må nyrefunksjonen følges der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen); ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter >75 år, minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor). *Barn og ungdom <18 år (alle indikasjoner):* Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. *Eldre >75 år (alle indikasjoner):* Begrenset klinisk erfaring. Forsiktighet bør utvises. Nyrefunksjonen bør følges minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor).

Administrering: Tas med eller uten mat. Svelges hele med et glass vann. Kapslene skal ikke åpnes da inntak av kapselinnholdet alene kan gi økt blødningsrisiko. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} <30 ml/minutt). Aktiv klinisk signifikant blødning. Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig oppstått gastrointestinalsår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne- eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander. Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin, osv.), heparinderivater (fondaparinuks osv.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, apiksaban osv.), unntatt i spesielle situasjoner som bytte av antikoagulasjonsbehandling eller når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent. Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen. Samtidig behandling med følgende sterke P-gp-hemmere: Systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og dronedaron. Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling.

Forsiktighetsregler: Anbefales ikke ved forhøyede leverenzymer >2 × øvre normalverdi. Svært begrenset klinisk erfaring med anbefalt dosering hos pasienter <50 kg eller >110 kg. Dosejustering er ikke nødvendig, men nøye klinisk overvåkning anbefales. *Blødningsrisiko:* Hos eldre ≥75 år er dabigatran forbundet med høyere forekomst av større gastrointestinale blødninger ved dosering 150 mg 2 ganger daglig. Nøye klinisk observasjon (tegn på blødning eller anemi) anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved sykdommer som medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser, trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter, nylig biopsi eller større traumer, bakteriell endokarditt, øsofagitt, gastritt eller gastrointestinal refluks. Skader, tilstander, prosedyrer og/eller farmakologisk behandling (som NSAID, platehemmere, SSRI, SNRI) som signifikant øker risikoen for større blødninger, krever nøye nytte-/risikovurdering. Pradaxa skal kun gis hvis fordelene oppveier blødningsrisikoen. Ved tilleggsfaktorer for blødning kan måling av dabigatrans antikoagulasjonseffekt være nyttig for å unngå for stor eksponering. INR-test er upålitelig hos pasienter som behandles med dabigatran og bør derfor ikke utføres. ECT, dTT og aPTT kan gi nyttig informasjon, men testene er ikke standardiserte og resultatene bør tolkes med forsiktighet. Ved alvorlige blødninger må behandlingen seponeres og blødningsårsaken undersøkes (se Overdosering/forgiftning for bruk av antidot). Legemidler som øker blødningsrisikoen bør ikke brukes samtidig med eller må brukes med forsiktighet sammen med dabigatran. Ved utvikling av akutt nyresvikt må dabigatran seponeres. Bruk av fibrinolytiske preparater til behandling av akutt iskemisk slag kan overveies hvis dTT, ECT eller aPTT ikke overstiger øvre referansenivå iht. lokale referanseverdier. Plasmakonsentrasjonene av dabigatraneteksilat kan øke ved samtidig bruk av svake til moderate P-gp-hemmere (f.eks. verapamil, amiodaron, posakonazol, kinidin og tikagrelor), nedsatt nyrefunksjon (Cl_{cr} 30-50 ml/minutt) eller alder ≥75 år - for dosejustering, se Dosering. *Kirurgi og intervensjoner:* Pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep eller invasive prosedyrer er utsatt for økt blødningsrisiko, og det kan være behov for midlertidig seponering. Forsiktighet bør utvises når behandlingen blir midlertidig seponert da utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid ved nedsatt nyrefunksjon. Ved behov for akutt kirurgi/intervensjon bør behandling avbrytes minst 12 timer før inngrepet, hvis mulig. Hvis inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko avveies mot behovet for akutt intervensjon. Den spesifikke antidoten idarusizumab kan gis dersom rask reversering av antikoagulasjonseffekten er påkrevet. Behandling med dabigatran kan gjenopptas 24 timer etter administrering av idarusizumab dersom pasienten er klinisk stabil og adekvat hemostase er etablert. *Spinal-/epiduralanestesi, lumbalpunksjon:* Økt risiko for spinale eller epidurale hematomer kan forekomme ved traumatiske eller gjentatte punksjoner og ved bruk av epidurallkatetre over lengre tid. 1. dose bør administreres minimum 2 timer etter at kateteret er fjernet. Det kreves hyppig observasjon for nevrologiske tegn og symptomer. Pasienter med høy risiko for død knyttet til kirurgisk inngrep og med risikofaktorer for tromboemboliske hendelser bør behandles med forsiktighet, da det foreligger begrensede sikkerhets- og effektdata. Kapselen inneholder fargestoffet paraoransje (E 110), som kan gi allergiske reaksjoner.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se B01A E07. Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere: Begrenset erfaring med følgende behandlinger som kan gi økt blødningsrisiko ved samtidig bruk med dabigatraneteksilat: Ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin og heparinderivater, (fondaparinuks, desirudin), trombolytiske legemidler og vitamin K-antagonister, rivaroksaban eller andre orale antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere som GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dekstran og sulfinpyrazon. Ufraksjonert heparin kan likevel administreres i doser nødvendig for å bevare et åpent sentralt vene- eller arteriekateter. ASA- eller klopidogrelbehandling samtidig med dabigatraneteksilat 110 mg eller 150 mg 2 ganger daglig, kan gi økt risiko for større blødninger. NSAID: Pga. blødningsrisiko, særlig for NSAID med halveringstid >12 timer, anbefales nøye observasjon for tegn på blødning. Blødningsrisikoen kan være økt ved samtidig bruk av dabigatraneteksilat og SSRI eller SNRI. Dabigatraneteksilat er substrat for efflukstransportproteinet P-gp. Samtidig administrering med P-gp-hemmere (amiodaron, posakonazol, verapamil, kinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin og tikagrelor) forventes å gi økt dabigatranplasmakonsentrasjon. For dosejustering ved samtidig bruk med amiodaron, verapamil og kinidin, se Dosering. Forsiktighet må utvises og nøye klinisk observasjon (tegn til blødning eller anemi) er påkrevd, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon. Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, itrakonazol, ciklosporin og dronedaron er kontraindisert. Samtidig behandling med takrolimus anbefales ikke. Lang halveringstid for amiodaron gir mulighet for vedvarende interaksjon i uker etter amiodaronseponering. Samtidig bruk av P-gp-induktorer som rifampicin, johannesurt (prikkperikum), karbamazepin eller fenytoin reduserer dabigatrankonsentrasjonen og bør unngås. Proteasehemmere inkl. ritonavir (som påvirker P-gp), er ikke undersøkt og samtidig behandling anbefales ikke.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Begrensede data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Mulig risiko for mennesker er ukjent. Kvinner i fertil alder bør unngå graviditet under behandling. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. *Amming:* Ingen kliniske data. Amming bør avbrytes under behandling. *Fertilitet:* Ingen tilgjengelige humane data.

Bivirkninger: Vanligst rapportert er blødninger som forekommer hos ca. 14% av pasientene som er korttidsbehandlet for elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, 16,5% av pasienter med atrieflimmer behandlet for forebyggelse av slag og systemisk emboli og hos 14,4% av pasienter behandlet for DVT/LE. Større eller alvorlige blødninger kan forekomme og, uavhengig av lokalisasjon, være invalidiserende, livstruende eller fatale. Slike hendelser er imidlertid lite rapportert i kliniske studier. Forebygging av primær VTE etter hofte- eller kneprotesekirurgi: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Reduserthemoglobin. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Anemi, redusert hematokrit. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, diaré, kvalme, rektal blødning, blødning fra hemoroider, oppkast. Hjerte/kar: Hematom, blødning fra sår. Hud: Hudblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Lever/galle: ForhøyetALAT/ASAT, økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Luftveier: Epistakse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl.hematuri. Øvrige: Blødning ved sår, postoperativt hematom, postoperativ blødning, postoperativ væsking, sårskresjon. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, dyspepsi, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, dysfagi. Hjerte/kar: Blødning. Immunsystemet: Utslett, pruritus,anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. *Øvrige:* Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blodig væsking, blødning ved innsnittstedet,anemi postoperativt, sårdrenering, postoperativ drenering. Ukjent frekvens:Immunsystemet: Bronkospasme. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, abdominalsmerte, diaré, dyspepsi, kvalme. Hud: Hudblødning. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Redusert hemoglobin,trombocytopeni. Gastrointestinale: Rektal blødning, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, dysfagi. Hjerte/kar: Hematom, blødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, utslett, pruritus. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester, forhøyet ALAT/ASAT. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Redusert hematokrit. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Lever/galle: Økte leverenzymer,hyperbilirubinemi. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blødning ved sår, blødning ved innsnittstedet. Ukjent frekvens: Immunsystemet: Bronkospasme. DVT/LE behandling og DVT/LE profylakse: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, dyspepsi, rektal blødning. Hud: Hudblødning. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl.hematuri. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, diaré, kvalme, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast. Hjerte/kar: Hematom, blødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, utslett, pruritus. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester, forhøyet ALAT eller ASAT, økte leverenzymer. Luftveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Øvrige: Blødning ved sår. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe:Trombocytopeni. Gastrointestinale: Dysfagi. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blødning ved innsnittstedet. Ukjent frekvens: Blod/lymfe: Redusert hemoglobin, redusert hematokrit. Immunsystemet: Bronkospasme. Lever/galle: Hyperbilirubinemi.

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Høyere doser enn anbefalt gir økt blødningsrisiko. Behandling: Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Adekvat diurese må opprettholdes. Passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon bør vurderes. Når rask reversering av antikoalgulasjonseffekten er påkrevet, er antidoten idarusizumab (Praxbind) tilgjengelig. Koagulasjonsfaktorkonsentrater eller rekombinant faktor VIIa kan overveies, men data vedrørende klinisk nytte er svært begrenset. Koagulasjonstester kan være upålitelige ved administrering av de foreslåtte koagulasjonsfaktorkonsentratene. Ved trombocytopeni eller ved bruk av langtidsvirkende platehemmere bør administrering av blodplatekonsentrat også overveies. Symptomatisk behandling bør gis utifra klinisk vurdering. Dabigatran kan fjernes ved dialyse. Begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A E07.

Egenskaper: *Klassifisering:* Kompetitiv, reversibel, direkte trombinhemmer.Virkningsmekanisme: Dabigatraneteksilat er et småmolekylært prodrug uten farmakologisk aktivitet, som omdannes raskt og fullstendig til dabigatran ved esterasekatalysert hydrolyse i plasma og lever. Hemming av trombin forebygger utvikling av tromber. Dabigatran hemmer fritt trombin, fibrinbundet trombin og trombinindusert plateaggregasjon. Klar korrelasjon mellom plasmakonsentrasjon av dabigatran og grad av antikoagulasjonseffekt. Dabigatran forlenger TT, ECT og aPTT. *Absorpsjon:* Absolutt biotilgjengelighet for dabigatran ca. 6,5%. Absorpsjonen postoperativt er relativt langsom sammenlignet med friske individer og viser en jevn plasmakonsentrasjonstidskurve uten høye topper. Cmax oppnås 6 timer etter administrering i postoperativ periode. Langsom og forsinket absorpsjonforekom vanligvis bare på operasjonsdagen. De påfølgende dager er dabigatranabsorpsjonen rask og Cmax oppnås etter 2 timer. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av dabigatran, men forlenger tiden til Cmax med 2 timer. Oral biotilgjengelighet kan øke med 75% etter en enkeltdose og 37% ved steady state, hvis kapselinnholdet inntas alene uten kapselskallet. Proteinbinding: 34-35%. Fordeling: Vd: 60-70 liter. *Halveringstid:* Plasmakonsentrasjonen av dabigatran viser et bieksponentiell fall med gjennomsnittlig terminal t1/2 på 11 timer hos friske, eldre pasienter, og ca. 12-14 timer etter multiple doser. T1/2er doseuavhengig og forlenget ved nedsatt nyrefunksjon. Metabolisme:Dabigatran konjugeres til farmakologisk aktive acylglukuronider. Spor av andre metabolitter er påvist. *Utskillelse:* Hovedsakelig uforandret i urin.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Pakninger og priser: 75 mg:** 10 stk.[1] (endose) Pris (kr)[1] 168,40,- 60 stk.[1] (endose)Pris (kr)[1] 804,80,- 110 mg: 10 stk.[2] (endose) Pris (kr)[1] 168,40,- 60 stk.[2] (endose) Pris (kr)[1] 804,80,- 180 stk.[2] (endose) Pris (kr)[1] 2329,40,- 150 mg: 60 stk.[3] (endose) Pris (kr)1 804,80,- 180 stk.[3] (endose) Pris (kr)[1] 2329,40,-

Refusjonsberettiget bruk: Forebyggelse av slag og systemisk embo-lisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer slik som tidligere slag eller TIA (transient ischemic attack); alder f.o.m. 75 år, hjertesvikt (f.o.m. NYHA klasse II), diabetes, hypertensjon. **Refusjonskoder:** ICPC K78, ICD I48. **Vilkår:** Ingen. Primærforebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotese-kirurgi eller total kneprotesekirurgi. **Refusjonskoder:** ICPC 20, ICD 20. Vilkår: 136) Refusjon ytes selv om legemidlet skal benyttes i mindre enn 3 mnd. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter. **Refusjonskoder:** ICPC: K93: Lungeemboli. K94: Dyp venetrombose ICD: I26: Lungeemboli. I80: Flebitt og tromboflebitt. I82: Annen emboli og trombose i vener. **Vilkår:** Ingen spesielle.

Sist endret: 18.03.2016 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag)
Basert på SPC godkjent av SLV: 28.01.2016

Boehringer Ingelheim

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

PRADAXA® -

PRADAXA®
DEN ENESTE NOAK MED ANTIDOT[1,3,7,8]

EN VELDOKUMENTERT SIKKERHETSPROFIL.[1,2] EN ANTIDOT NÅR DET TRENGS.[3]

Pradaxa 150 mg BID reduserer slag og systemisk emboli vs warfarin, inkludert hjerneinfarkt [1,2,*]

En godt dokumentert sikkerhetsprofil i både kliniske studier og klinisk praksis [1,2,4-6]

En antidot for uforutsette akutte situasjoner [3]

Pradaxa har dokumentert god effekt på **forebyggelse av slag**, både i standarddose 150 mg og for dem som trenger redusert dose, 110 mg.[1,2] I tillegg viser både kliniske studier og registerstudier fra klinisk praksis **reduksjon av blødningsrisiko** sammenlignet med warfarin.[1,2,4-6]

Likevel kan **uforutsette situasjoner** oppstå, der den blodfortynnende effekten trenger å reverseres umiddelbart – ulykker, fall, behov for akutte prosedyrer eller alvorlige blødninger. Som eneste NOAK har Pradaxa et **spesifikt reverserende middel**, Praxbind, som virker umiddelbart, fullstendig og vedvarende.[1,3,7,8]

Pradaxa er indisert bl.a. til pasienter med ikke-klaffeassosiert AF og minst én tilleggsrisikofaktor. Det er viktig å fortsatt håndtere blødningsfaren ved Pradaxa, med riktig dose til riktig pasient. Pradaxa skal ikke brukes hos pasienter med kunstig hjerteklaff eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Fravær av antitrombotisk behandling eksponerer pasientene for tromboserisiko på grunn av deres underliggende sykdom eller tilstand. Følg viktige forsiktighetsregler og kontraindikasjoner i SPC.

* RRR - 34 %
ARR - 0,58 %

Pradaxa® dabigatran etexilate

Praxbind® idarusizumab

1. Pradaxa SPC kap. 4.4 (28.01.16) **2.** Connolly SJ, Michael MD, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. NEJM 2009 Sep 17;361:1139-1151 (Erratum: NEJM 2010 Nov 4;363:1875-1876 and NEJM 2014 Oct 9;371(15):1464-1465) **3.** Praxbind SPC kap. 4.4. **4.** Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation 2015 Jan 13; 131(2):157-164. **5.** Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fi brillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ 2016; 353:i3189. **6.** Halvorsen S, Ghanima W, Tvete IF et al: A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy 2016;doi: 10.1093/ehjcvp/pvw031 **7.** Xarelto SPC kap. 4.9. (09/16) **8.** Eliquis SPC kap. 4.9. (24.09.15)

PRA170210

Boehringer Ingelheim

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

Ny norsk lærebok i indremedisin

Vi intervjuer redaktørene

Sommerens store indremedisinske nyhet er definitivt ny norsk lærebok i indremedisin. Mens vi venter i spenning, intervjuer vi her redaktørene Kåre Birkeland, Lars Gullestad og Lars Aabakken under de siste forberedelsene av boken.

Redaksjonen, Indremedisineren

Fortell litt om bakgrunnen til at boken kom i stand.
– Forlaget Vett & Viten som tidligere blant annet har utgitt en stor norsk lærebok i nevrologi og nevrokirurgi, som brukes av mange studenter, tok kontakt med oss. Forlaget ønsket å utgi en bok i indremedisin på norsk, og med utgangspunkt i norske tradisjoner for diagnostikk og behandling.

Vi forstår dere har mange medforfattere …
– Så spesialisert som medisinen er blitt, var det helt naturlig å involvere et stort antall medforfattere til å skrive de ulike kapitlene. Vi har lagt vekt på å invitere toneangivende, aktive fagfolk, men også på å involvere mange sykehus- og universitetsmiljøer.

Ble det gitt noen føringer for lærebokens innhold?
– Som fagredaktører har vi stått helt fritt i å velge medforfattere og emner. Forlaget hadde en oppfatning av hvor stor boken burde være, og vi ble blant annet raskt enige om at innholdet burde få plass i ett bind. Vi var også tidlig enige om at tabeller og figurer er viktige, og det er laget en lang rekke nye originale illustrasjoner som vi synes har blitt flotte.

Har læreboken noen spesiell målgruppe?
– Hovedmålgruppen er medisinerstudenter i Norge, men vi tror også at mange leger i spesialisering og allmennpraktikere, som trenger en oppdatert norsk oppslagsbok i faget, vil kjøpe boken.

Hva synes dere kjennetegner boken?
– Vi synes medforfatterne har levert kapitler av høy kvalitet med vekt på både det faglige innholdet og den pedagogiske fremstillingen. En utfordring med så mange forfattere er selvsagt å gi boken et helhetlig preg. Samtidig tror vi det kan være en styrke at kapitlene er litt forskjellige. Det kan gjøre boken mer levende og morsom å lese.

Kan dere røpe noe mer om innholdet?
– Boken får to hoveddeler - en generell første del, som vi tenker kan være en fin introduksjon til indremedisinen, og som dessuten inneholder kapitler som ikke naturlig hører hjemme i subspesialitetene. Det kommer blant annet kapitler om «Vanlige symptomer ved indremedisinske sykdommer» og «Den akutte indremedisinske pasient», som vi tror egner seg særlig godt for studenter som skal begynne å lære indremedisin. De grenspesialiserte kapitlene følger i stor grad inndelingen til tradisjonelle utenlandske lærebøker i faget og søker å dekke så bredt som mulig. I tillegg til hovedteksten med tabeller og figurer, så vil alle kapitlene ha en innledning, et sammendrag og en kort litteraturliste med noen kjernereferanser.

Dette er den første norske indremedisinske lærebok for leger. Skiller den seg fra tilsvarende andre lærebøker på noen måter?
– Det spesielle er vel at den søker å gi en samlet oversikt over indremedisinen på norsk med en dybde som vi mener er tilstrekkelig for de fleste situasjoner studenter og leger i målgruppene er i og at den involverer så mange medforfattere. Det tror vi gjør den ekstra relevant for norske forhold.

Hvordan ser dere for dere den fremtidige utviklingen til indremedisinen generelt i lys av den rivende teknologiske utviklingen?
– Utfordringen alle snakker om er jo å holde faget samlet når kunnskapsmengden blir så stor og kravene til teknologi og ferdigheter så strenge. Det er åpenbart at nettbaserte verktøy i diagnostikk og behandling bare vil øke i betydning. Samtidig er det viktigere enn noen gang at den praktiserende indremedisiner er bredt og dypt nok skolert til å kunne møte den enkelte pasient med tilstrekkelig kunnskap blandet med empati og kommunikasjonsferdigheter, slik at god behandling ivaretas.

Redaktørene Lars Gullestad, Kåre Birkeland og Lars Aabakken.

Hvordan har arbeidet forløpt?
– Vi har hatt et effektivt og godt samarbeid oss i mellom og med forlaget. Mye kommunikasjon skjer selvsagt i dag via epost, men regelmessige møter mellom forlagets representanter og fagredaktørene gjennom hele forløpet har vært viktig og nødvendig.

Har det vært noen spesielle utfordringer underveis i arbeidet?
– Den viktigste utfordringen har vært å rekruttere gode medforfattere og få inn manuskriptene i tide. Vi har hatt noen diskusjoner om å gjøre deler av materialet og supplerende læringsressurser tilgjengelig på nett. Men foreløpig har vi måttet la dette ligge for å prioritere utgivelsen av papirutgaven. Kanskje kan det komme senere.

> Vi synes medforfatterne har levert kapitler av høy kvalitet med vekt på både det faglige innholdet og den pedagogiske fremstillingen.

Var det noe som overrasket dere underveis?
– Slike ting tar lenger tid enn man tror. Vi er imidlertid positivt overrasket over kollegers villighet til å bidra.

Er det noe som har imponert dere i dette arbeidet?
– Forlagets profesjonalitet og ønske om å satse på kvalitet i alle ledd og medforfatternes villighet til å levere kapitler av høy kvalitet.

Reisebrev fra ESIM

Vinterskole, Riga 6-10. februar 2017

Den andre uken i februar i år var 49 yngre leger fra hele Europa med interesse for indremedisin samlet i den latviske hovedstaden Riga for årets indremedisinsk vinterskole. Undertegnede og Ishita Barua fra medisinsk avdeling Bærum sykehus var de heldige utvalgte fra Norge. For en uke vi hadde!

Maren Glomsrød, lege i spesialisering, Geriatrisk avdeling, UNN Tromsø.

Maren Glomsrød

European School of Internal Medicine

European School of Internal Medicine (ESIM) så dagens lys i 1998 med mål om å kunne bidra til fornyet og bedre kunnskap hos yngre indremedisinere. Og, vel så viktig, bidra til å knytte kollegiale bånd og vennskap på tvers av landegrensene til European Federation of Internal Medicine (EFIM) sine medlemsland. Norske deltagere utvelges etter søknad til Norsk Indremedisinsk Forening. Reise, kost, losji og deltageravgift dekkes. Kurset godkjennes som valgfritt kurs.

Ny og fornyet kunnskap

Det var en faglig og sosialt innholdsrik uke for både deltagere og arrangører. Det gikk i ett fra ankomst til avreise, og personlig er fortsatt ikke alle inntrykkene bearbeidet. Den faglige delen besto av forelesninger, workshops og kasuistikker. Forelesningene ble holdt av engasjerte leger fra hele Europa og handlet om alt fra migrasjonsmedisin, NIV og hepatitt, til IgG4 relatert sykdom og kritisk lesning av vitenskapelig artikkel. Vår favoritt var et glimrende innlegg av den skotske professor le Roux om det komplekse samspillet mellom GI-traktus og hjerne. Han utfordret våre fordommer når det gjelder årsak til overvekt, og ga en god innføring i dagens forskingsresultater på området og fremtidige muligheter innen kirurgisk og medikamentell behandling ved sykelig overvekt.

'Choosing wisely'

Gjennom flere pasientkasustikker utfordret den finske indremedisineren dr. Parry oss på valg av utredning og behandling av våre pasienter på denne workshopen. Fokus var unødvendig prøvetakning, undersøkelser og behandling som kun påfører våre pasienter (og vår felles pengekasse) unødvendig belastning. Hvilke prøver/undersøkelser er det indikasjon for? Får svaret behandlingsmessig konsekvens? Her var det gjennomgående enighet om at vi i stor grad rekvirerer uten å ha tenkt oss godt nok om. For de som er interessert i emnet anbefales nettsiden *www.choosingwisely.org.*

Uheldige hendelser

Sykehuset er et farlig sted. Sjansen for å rammes av en dødelig feil/uhell er estimert til 1/300 mot 1/6.000.000 om du setter deg på et fly. Hvorfor gjør vi feil? Hva er systemfaktorene og skal vi stilletiende akseptere situasjonen om forholdene ikke er lagt til rette for at vi kan gi forsvarlig helsehjelp til våre pasienter?
Dr Campos startet foredraget med sine erfaringer og feil, og åpnet dermed for diskusjon og refleksjon rundt våre egne feil. I vår kliniske hverdag er samarbeid, åpenhet, meldingssystemer og det å holde seg faglig oppdatert viktige faktorer, men rammebetingelsene i form av tilstrekkelig bemanning, organisering, rutiner og samarbeid må være tilstede. Jeg tror de fleste gjorde seg opp noen tanker rundt hvordan uheldige hendelser kan unngås på sin arbeidsplass og viktigheten av å snakke sammen i kollegiet når det først går galt. Og ikke minst, det viktige "jeg beklager" og åpenhet overfor pasienten når han eller hun rammes.

Ishita Barua presenterer en lærerik kasuistikk hentet fra pilotprogrammet for screening av kolorektal cancer.

Workshop i orienterende ultralyd abdomen i mottak. Bør en generell indremedisiner i fremtiden kunne beherske enklere ultralydsunder-søkelser? Er ultralydproben det nye stetoskopet?

Deltagere på ESIM vinterskole i Riga 2017.

Faglig høydepunkt

Til tross for gode forelesere var nok de faglige høydepunktene, kasuistikkene, som ble presentert av deltakerne fra hvert enkelt land. Her gikk det i forskjellige vaskulitter, infeksjonssykdommer som Lemierres syndrom og isolert B. Henselae infeksjon i milt, pyroglutamat acidose og endokrine rariteter. Variasjonen var stor og det ble ofte høylytte diskusjoner underveis i presentasjonene rundt valg av utredning og sannsynlige diagnose. Det var veldig inspirerende å se hvor faglig dyktige, nysgjerrige og åpne alle var, uansett ressurser tilgjengelig i hjemlandet.

Generell indremedisin

Det vi brukte mest tid på i pausene var å forstå det indremedisinske spesialiseringsløpet i de forskjellige landene og hvordan man jobber etter endt spesialisering. Her er det store forskjeller, og jeg tror ikke nødvendigvis den norske modellen med subspesialiserte avdelinger er den beste. De fleste kjenner seg vel igjen i frustrasjonen fra mottak eller post ved å finne 'rett' avdeling for pasienten som innlegges med f.eks. lungebetennelse og forvirring, eller de komplekse pasientene med svikt i flere organsystemer og sammensatt sykdomsbilde I de fleste land starter LIS-legene rett på spesialiseringen generell indremedisin etter endte studier, og de fleste jobbet på generelle avdelinger med all type indremedisin, inkludert revmatologi, også på universitetssykehus. Det var gjennomgående i gruppen at jo mer subspesialisert og oppstykket organiseringen var på sykehuset de jobbet, jo mer frustrasjon rundt ansvarsfraskrivelse, forsinket diagnostisering og behandling var det. Hvem vil i fremtiden være den generelle indremedisineren, særlig på universitetssykehusene, som kan samle trådene når alle skal subspesialiseres innen et fagfelt?

Nye venner

Som seg hør og bør opptok det faglige størstedelen av uken, men det var likevel godt med tid til å bli kjent med resten av deltagerne. Det var utrolig å se hvor åpne, imøtekommende og inkluderende alle blir i en slik setting, og jeg tror de fleste reiste hjem med en avtale om gjensyn enten via fremtidig faglig samarbeid, en felles ferietur eller fremtidige felles konferanser. Til tross for at det var lange dager med undervisning fra 9 til 18, ble kveldene fylt med sosiale aktiviteter som pubrunder, karaoke, ballettforestilling og avslutningsvis gallamiddag med Nasjonal Sangfestival, hvor alle måtte synge en populær sang fra hjemlandet. For en tonedøv skandinaver var dette langt utenfor komfortsonen, men Ishita reddet kvelden med en frisk remix av 'la det svinge' med undertegnede som kordame.

> …jeg tror ikke nødvendigvis den norske modellen med subspesialiserte avdelinger er den beste.

Ellers vet vi dessverre lite av hva Riga har å by på ettersom vi prioriterte spa og massasje fremfor sightseeing i 15 minusgrader. Vi anbefaler alle kolleger å søke på fremtidige sommer- eller vinterskoler. Dette er et minne for livet og verdt å få med seg!

▼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