Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 2 • 2017

S. aureus blodbaneinfeksjon

– hvilken rolle spiller bakteriene?

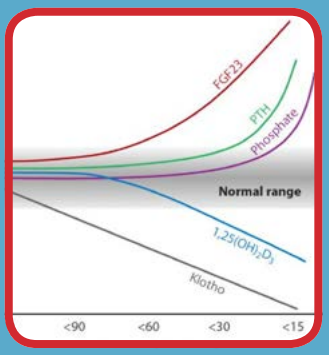
s.10

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

Akutt reversering av dabigatran med antidot **s. 19**

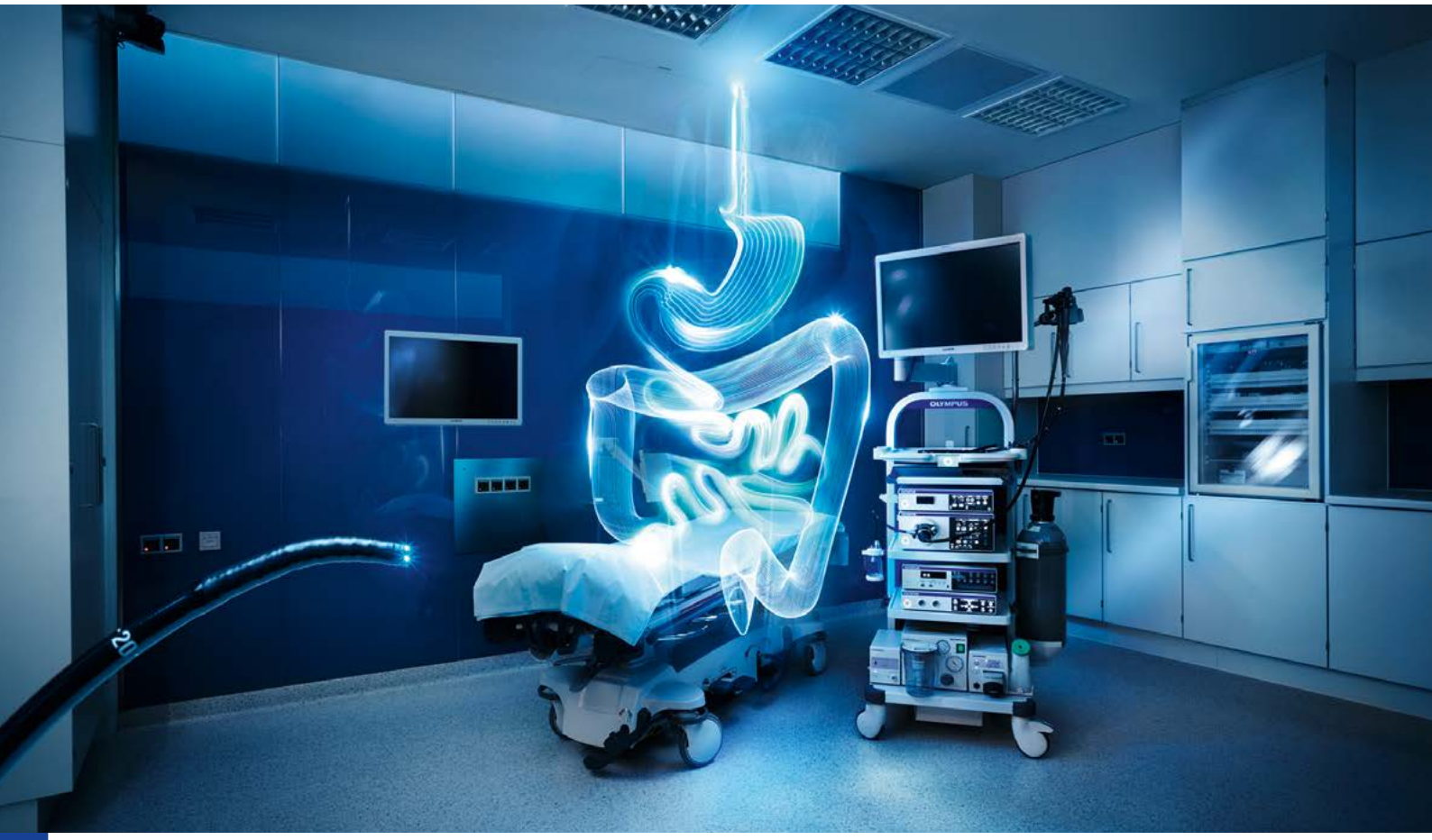


Kronisk nyresykdom og forstyrrelser i kalsium-fosfat-omsetningen **s. 26**

Blodutstrykksaften i Tromsø **s. 46**

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
Drengsrudbekken 12, 1383 Asker, 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: Anita Blomfeldt

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 / Kongens gate 6, 7 etg.
Pb. 39 Sentrum, 0153 Oslo / Tlf. 92 84 84 02
E-post: ragnar.madsen@cox.no / www.cox.no

Faste spalter

Redaktøren 4

Leder 5

Fagartikler

Omtale av fagartiklene 9

S. aureus blodbaneinfeksjon – hvilken rolle spiller bakteriene? 10

Ernæring, helse og folkesykdommer 16

Akutt reversering av dabigatrans antikoagulerende effekt med antidotet idarusizumab 19

Kronisk nyresykdom og forstyrrelser i kalsium- fosfatomsetningen 26

Faktorer assosiert med forlenget sykehusinnleggelse ved akutt forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom 29

Kardiogent sjokk - patofysiologi og behandling 34

Selskapspresentasjon

Renessanse for klinisk fysiologi? 42

Foreningsnytt

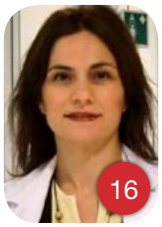
Indremedisinsk høstmøte 2017 8

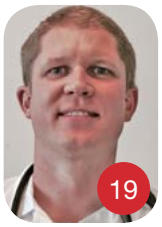
Allsidig kommandør 43

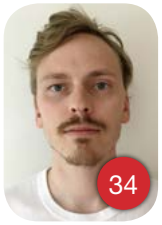
Fremtidens legespesialister og deres akademiske kompetanse 44

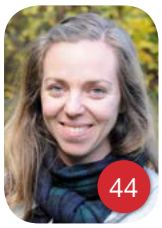
Blodutstrykningsaften i Tromsø 46

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









Kjære kolleger!

I skrivende stund overlater redaksjonen snarlig en ny utgave til trykking. Vi er takknemmelige til alle bidragsytere og samarbeidspartnere. Målet er dere alle kan finne minst noe av innholdet interessant og til videre stimulans.

Det er lærerikt å kunne følge faget gjennom redaksjonelt arbeid, hvilket har vært en viktig del av undertegnedes motivasjon til å delta i dette. En annet viktig mål har vært å binde det indremedisinske faget sterkere sammen. På den ene siden er mange av fagressursene ujevnt fordelt, men også innad i mange sykehus er som kjent faget blitt mer fragmentert. Responsen vi får, oppmuntrer til videre innsats.

I spenning venter vi på den nye norske læreboken i indremedisin. Den blir et viktig fundament i fremtidig norsk legeutdanning, og samtidig et verdifullt samlende dokument med alle forutsetninger til å styrke norsk indremedisin. Indremedisineren har frem til i dag vært et supplement til utenlandske lærebøker og parallelle tidsskrifter, og vårt potensial vil kunne styrkes med ny norsk lærebok.

Legeforeningen har nylig avholdt landsmøte. Det har vært godt å registrere at mange av Legeforeningens synspunkter synes å bli vektlagt i ny Nasjonal sykehusplan. Vi viser til Hanne Thürmers omtale av dette.

Vi har i senere år vært vitne til at stordriftsulempene ikke er ubetydelige, og det er ikke gitt at stordriftsfordelene vil veie opp for -ulempene. Det skal bli interessant å følge denne utviklingen videre med tanke på optimal organisering av sykehusene.

Interessant å merke seg har også vært de kirurgiske krefter som har arbeidet for en generell kirurgisk spesialitet, ved siden av spesialiteter innen de tradisjonelle grenene. Dette er nå vedtatt som en del av Legeforeningens arbeidsprogram fremover. Vi har fra Norsk indremedisinsk forening fremhevet behovet for generell kirurgisk kompetanse i fremtidens sykehus. Med den kommende spesialitetsstruktur synes også en egen generell kirurgisk spesialitet fornuftig.

Det går så mot sommer, og de fleste kan gå mot en roligere tilværelse. Forhåpentlig er da Indremedisineren et blad å hente frem. Redaksjonen ønsker dere alle en riktig god sommer!

På vegne av redaksjonen

Stephen Hewitt
Redaktør

Organisering av den fagmedisinske aksen i legeforeningen

Landsrådsmøtet i den norske legeforening ble avholdt i Ålesund 30. mai til 1. juni. Vi gratulerer Marit Hermansen med fornyet tillit som president i foreningen! Mange viktige saker ble debattert og besluttet under landsmøtet, men jeg vil spesielt nevne to saker som angår NIF som del av FaMe. Forslag om en ny organisering av de fagmedisinske foreningene og forslag om egne foreningsledd for LIS i de fagmedisinske foreningene.

Hanne Thürmer

Legeforeningen har tre søyler: Fylkesforeningene, yrkesforeningene og de fagmedisinske foreningene. Vi er alle medlemmer av disse tre søylene.

- Fylkesforeningen organiserer på tvers av yrker og fag, og bidrar til lokale møter og løsninger.
- Yrkesforeningene er fagforeningen som kjemper for arbeidsvilkår, avtaler, lønn og rettigheter.
- De fagmedisinske foreningene følger spesialitetene. De fagmedisinske foreningene leverer høringssvar, stiller med kompetanse på enkeltsaker og er grunnlaget for legeforeningens faglige styrke i samfunnsdebatter og politikk.

Dagens organisering av de fagmedisinske foreningene er forholdsvis løs, og det er vanskelig for oss å framstå samlet som den viktige del av Legeforeningen vi er. Det er også ønskelig å skille fagforening og fagmedisin tydelig i organisasjonskartet. Derfor har man over tid arbeidet med organisering av FaMe. På landsrådsmøtet la Sentralstyret fram rapporten «Utvikling av den fagmedisinske akse i Legeforeningen».

Forslaget til ny modell har mange fellestrekk med måten yrkesforeningene er organisert på. Forslaget innebærer at faglandsråd der alle fagmedisinske foreninger møter, og et fagstyre som velges av faglandsrådet. Fagstyret vil være et kontaktpunkt for Legeforeningen, myndigheter, media og andre i faglige spørsmål. Leder av fagstyret bør ha tale- og forslagsrett på sentralstyrets møter. Siden det foreløpig er et debattnotat kan detaljene endres og modellen utvikles videre. Faglandsrådet skal ha minst en fra hver av de ca. 45 foreningene, LIS skal være representert, og de store foreningene bør ha flere representanter. Faglandsrådet må ikke bli uhåndterlig stort. Allerede her er det mange hensyn som må veies mot hverandre. Som alltid regner jeg med at engasjerte indremedisinere deltar i debatten! Saken kommer til behandling på landsrådmøtet i 2018.

I tillegg vedtok møtet en ny organisering av LIS-legene i de fagmedisinske foreningene. Arbeidstittel er det kryptiske Fuxx, der Fu står for fagutvalg for utdanningskandidater, og xx angir forening. I dag har 6 fagmedisinske foreninger etablert LIS-utvalg. Vi i NIF er stolte over vår NYI, Norske yngre indremedisinere. FuNYI kan bli en morsom tittel!

Formålet med Fuxx'ene er spesielt å bidra til utdanning og fagutvikling for LIS. Hver fagmedisinske forening kan finne egnet innretning på «sin» Fuxx. En viktig oppgave blir å foreslå LIS-representanter til spesialitetskomitéene, en oppgave Ylf har hatt. Det var hyggelig at Ylf helhjertet støtte opprettelse av Fuxx i hvert fag.

I 2017 er det også valg i Norsk Indremedisinsk forening (NIF). NIF har en dyktig valgkomité på jakt etter kandidater. 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 en fagmedisinsk forening er både interessant og lærerikt. Det gir deg mulighet til å påvirke fagets utvikling. Riktig god sommer!

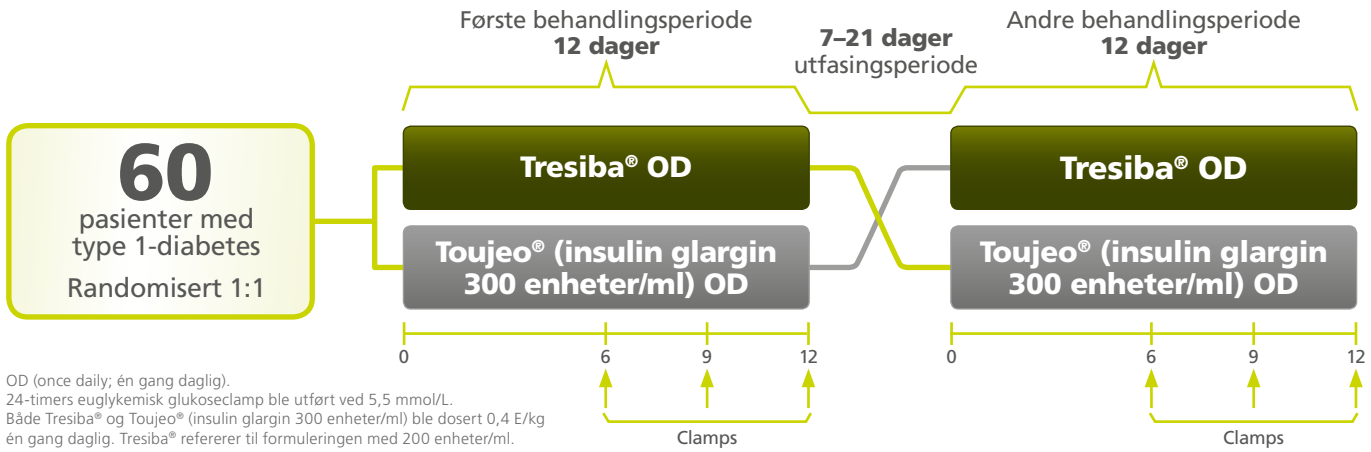
Hanne Thürmer, leder NIF

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

Studiedesign[1]

En enkeltsenter, randomisert, dobbeltblind, to-periodisk, farmakodynamisk overkrysningsstudie

- 57 pasienter fullførte begge behandlingsperiodene



OD (once daily; én gang daglig).
24-timers euglykemisk glukoseclamp ble utført ved 5,5 mmol/L.
Både Tresiba® og Toujeo® (insulin glargin 300 enheter/ml) ble dosert 0,4 E/kg én gang daglig. Tresiba® refererer til formuleringen med 200 enheter/ml.

▼ Tresiba «Novo Nordisk»

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

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

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

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

Dosering: Administreres 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag. Fleksibilitet i valg av administreringstidspunkt tillates når det ikke er mulig å administrere ved samme tidspunkt hver dag, men klinisk erfaring med dette mangler hos barn og ungdom. Glemt dose anbefales tatt så snart den oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseregime med 1 daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. Doseres i overensstemmelse med pasientens individuelle behov. Optimalisering av glykemisk kontroll anbefales vha. dosejustering basert på fastende plasmaglukose. Dosejustering kan være nødvendig ved økt fysisk aktivitet, endret kosthold, eller annen samtidig sykdom. Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng blodglukosekontroll i overgangsperioden og de første påfølgende uker. Dose og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater, eller annen samtidig antidiabetisk behandling, må ev. justeres. Insulin degludec 1 enhet (E) tilsv. humaninsulin 1 internasjonal enhet (IE), insulin glargin (100 E/ml) 1 enhet (E) eller insulin detemir 1 enhet (E). ***Diabetes mellitus type 1:*** Skal kombineres med hurtigvirkende insulin for å dekke insulinbehovet ved måltider. Tas 1 gang daglig sammen med måltidsinsulin, etterfølgende individuelle dosejusteringer er påkrevd. Overgang fra andre insulinpreparater: En dosereduksjon på 20% av den tidligere dosen med basalinsulin eller den tidligere basalkomponenten i et kontinuerlig s.c. insulininfusjonsregime bør vurderes, etterfulgt av individuell dosejustering basert på glykemisk respons. ***Diabetes mellitus type 2:*** Kan administreres alene eller i enhver kombinasjon med orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister og bolusinsulin. Anbefalt daglig startdose er 10 enheter, etterfulgt av individuell dosejustering. Ved tillegg av insulin degludec til GLP-1-reseptoragonister er anbefalt startdose 10 enheter daglig etterfulgt av individuelle dosejusteringer. Ved tillegg av GLP-1-reseptoragonister til insulin degludec anbefales det å redusere dosen av insulin degludec med 20%, for å minimere risikoen for hypoglykemi. Dosen justeres deretter individuelt. Overgang fra andre insulinpreparater: For pasienter som behandles med basalinsulin 1 gang daglig, basalbolusbehandling, eller behandling med blandingsinsulin eller selvblandet insulin, kan overgangen fra basalinsulin til insulin degludec gjøres enhet for enhet basert på tidligere basalinsulindose, etterfulgt av individuelle dosejusteringer. En dosereduksjon på 20% av den tidligere dosen med basalinsulin bør vurderes ved overgang fra basalinsulin 2 ganger daglig og ved overgang fra insulin glargin (300 E/ml), etterfulgt av individuell dosejustering. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:* Måling av glukose må intensiveres, og insulindosen justeres individuelt. *Barn og ungdom <18 år:* Kan brukes av ungdom og barn fra 1 år. Ved endring av basalinsulin til Tresiba er det nødvendig å overveie individuell dosereduksjon av basal- og bolusinsulin for å minimere risikoen for hypoglykemi. *Eldre ≥65 år:* Måling av glukose må intensiveres, og insulindosen justeres individuelt. ***Tilberedning/Håndtering:*** Oppløsning som ikke fremstår som klar og fargeløs skal ikke brukes. Skal ikke etterfylles, deles med andre eller blandes med andre legemidler. Skal ikke tilsettes infusjonsvæsker. *FlexTouch ferdigfylt penn:* Med ferdigfylt penn 100 enheter/ml kan det administreres en dose fra 1-80 enheter pr. injeksjon, i trinn på 1 enhet. Med ferdigfylt penn 200 enheter/ml kan det administreres en dose fra 2-160 enheter pr. injeksjon, i trinn på 2 enheter. Dosetelleren viser antallet enheter uansett styrke, og det skal ikke foretas noen doseomregning ved overgang til ny styrke. FlexTouch brukes sammen med NovoFine nåler med lengde opptil 8 mm. Se pakningsvedlegg. *Penfill sylinderampuller:* Brukes sammen med NovoFine nåler og insulininjeksjonssystemer fra Novo Nordisk. Se pakningsvedlegg. ***Administrering:*** Kun til s.c. injeksjon i låret, overarmen eller abdominalveggen. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi. Skal ikke administreres i.v., da dette kan gi alvorlig hypoglykemi. Skal ikke administreres i.m., da dette kan endre absorpsjonen. Skal ikke brukes i insulininfusjonspumper. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** *Hypoglykemi:* Utelatelse av et måltid, ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, eller for høy insulindose i forhold til insulinbehovet kan føre til hypoglykemi. Hos barn (spesielt ved basal-bolusregimer) er det viktig å tilpasse insulindoser med matinntak og fysisk aktivitet for å minimere risikoen for hypoglykemi. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen (f.eks. ved intensivert insulinbehandling), kan oppleve endring i vanlige varselsymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselsymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner og feber, øker vanligvis insulinbehovet. Samtidig sykdom i nyre, lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea, kan kreve doseendringer. Den forlengede effekten av insulin degludec kan forsinke restitusjon etter hypoglykemi. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og ved bilkjøring bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå dette. Det bør overveies om bilkjøring er tilrådelig for pasienter som har nedsatte eller manglende forvarsler på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. *Hyperglykemi:* Administrering av hurtigvirkende insulin anbefales ved alvorlig hyperglykemi. Utilstrekkelig dosering og/eller avbrytelse av behandlingen kan føre til hyperglykemi og potensielt til diabetisk ketoacidose. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner, kan føre til hyperglykemi og økt insulinbehov. Ved diabetes mellitus type 1 fører ubehandlet hyperglykemi etter hvert til diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. Skifte til insulin av annen type, annet merke eller fra annen tilvirker, må skje under medisinsk kontroll og kan kreve doseendring. *Kombinasjon med pioglitazon:* Tilfeller av hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis kombinasjonen vurderes, og pasienten skal observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. *Hvordan unngå feilmedisinering:* Insulinetiketten skal kontrolleres før hver injeksjon, for å unngå utilsiktet forveksling mellom de to styrkene av ferdigfylt penn, samt forveksling med andre insulinpreparater. Antall valgte enheter på pennens doseteller skal kontrolleres visuelt, og det kreves derfor at pasienter som skal injisere selv kan lese av dosetelleren. Blinde/svaksynte skal alltid få hjelp/assistanse fra annen person med godt syn, og som har fått opplæring i bruk av pennen. *Øyesykdom:* Intensivering av insulinbehandling med umiddelbar forbedret glykemisk kontroll kan være forbundet med forbigående forverring av diabetisk retinopati, mens langvarig forbedret glykemisk kontroll reduserer risikoen for progresjon av diabetisk retinopati. *Insulinantistoffer:* Administrering av insulin kan føre til dannelse av insulinantistoffer. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av slike insulinantistoffer kreve justering av insulindosen for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. Oktreotid/lanreotid kan enten redusere eller øke insulinbehovet. Alkohol kan forsterke eller redusere insulinets hypoglykemiske effekt. Følgende kan redusere insulinbehovet: Orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister, monoaminoksidasehemmere (MAOH), betablokkere, ACE-hemmere, salisylater, anabole steroider og sulfonamider. Følgende kan øke insulinbehovet: Orale antikonsepsjonsmidler, tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, veksthormon og danazol. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen klinisk erfaring med bruk hos gravide. Dyrestudier har ikke vist forskjell mellom insulin degludec og humant insulin når det gjelder embryotoksisitet og teratogenisitet. Intensivert blodglukosekontroll og overvåkning anbefales generelt hos gravide med diabetes, og ved planlagt graviditet. Insulinbehovet minker vanligvis i 1. trimester og stiger deretter i 2. og 3. trimester. Etter fødselen går insulinbehovet vanligvis raskt tilbake til samme nivå som før graviditeten. *Amming:* Ingen klinisk erfaring. Hos rotter ble insulin degludec utskilt i melk; konsentrasjonen i melk var lavere enn i plasma. Ukjent om insulin degludec skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det forventes ingen metabolsk effekt på nyfødte/spedbarn som ammes. *Fertilitet:* Reproduksjonsstudier på dyr har ikke indikert negativ effekt på fertilitet. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi[1]. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet[2]. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Lipodystrofi[3]. Øvrige: Perifert ødem. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Immunsystemet: Overfølsomhet[4], urticaria. *Spesielle pasientgrupper:* Ingen indikasjon på forskjeller mht. frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger observert hos eldre, barn og ungdom (>1 år til <18 år) og hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon i forhold til den generelle populasjonen.

[1] Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall, og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller t.o.m. dødsfall.[2]

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

[3] Inkludert lipohypertrofi, lipoatrofi. Kontinuerlig variasjon av injeksjonsstedet innenfor det bestemte injeksjonsområdet kan bidra til å redusere risikoen.[2]

[4] Manifestert ved hevelse i tunge og lepper, diaré, kvalme, tretthet, kløe.[2]

Overdosering/Forgiftning: Hypoglykemi kan utvikles i sekvensielle faser. *Symptomer:* Varierer fra matthet, sult, svette og kramper til bevisstløshet (insulinsjokk). *Behandling:* Ved mild hypoglykemi gis glukose eller sukkerholdige produkter oralt. Det anbefales derfor at pasienten alltid har med seg glukoseholdige produkter. Ved alvorlig hypoglykemi, der pasienten er bevisstløs, injiseres glukose i.v. eller glukagon (0,5-1 mg) i.m. eller s.c. Glukose skal gis i.v. hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10-15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevisstheten, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insulin og analoger A10A side c. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Langtidsvirkende insulinanalog, fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. *Virkningsmekanisme:* Bindes spesifikt til humaninsulinreseptoren og gir samme farmakologiske effekt som humant insulin. Blodglukosenedsettende effekt skyldes at opptak av glukose lettes ved at insulinet bindes til reseptorer i muskel- og fettceller, samtidig som utskillelse av glukose fra lever hemmes. *Absorpsjon:* Etter s.c. injeksjon dannes oppløselige og stabile multiheksamerer som danner et insulindepot i det subkutane vevet. Insulin degludec monomerer spaltes gradvis av fra multiheksamerene og fører til en sakte og kontinuerlig tilførsel av insulin degludec inn i sirkulasjonen. I løpet av en 24-timers periode med behandling 1 gang daglig, er glukosenedsettende effekt jevnt fordelt gjennom første og andre 12-timers periode. Virkningstiden er >42 timer innenfor terapeutisk doseområde. Steady state-konsentrasjon i serum nås etter 2-3 dager ved daglig administrering. Doseproporsjonalitet ved total eksponering er observert etter s.c. administrering innenfor terapeutisk doseområde. Kravene til bioekvivalens er oppfylt for styrkene 100 enheter/ml og 200 enheter/ml. Sammenligning med komparator (se SPC for mer informasjon): Ved diabetes mellitus type 1 er det ved steady state vist 4 × lavere dag til dag variasjon i glukosenedsettende effekt, og betydelig antall færre alvorlige hypoglykemiske episoder. Ved diabetes mellitus type 1 og 2 er det vist betydelig antall færre nattlige hypoglykemiske episoder. Reduksjon i hypoglykemi oppnås ved lavere gjennomsnittlig fastende plasmaglukosenivå og likt HbA1C-resultat. *Proteinbinding:* >99%. *Halveringstid:* Ca. 25 timer, uavhengig av dose. *Metabolisme:* Metaboliseres på lignende måte som humant insulin. Alle metabolitter som dannes er inaktive. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Holdes borte fra kjøleelementet. Skal ikke fryses. Beskyttes mot lys. Frosset insulin skal ikke brukes. *Etter anbrudd eller medbrakt som reserve:* FlexTouch (ferdigfylt penn): Oppbevares ved høyst 30°C eller ved 2-8°C (i kjøleskap) i maks. 8 uker. La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys. Penfill (sylinderamp.): Legemidlet skal ikke oppbevares i kjøleskap. Oppbevares <30°C i maks. 8 uker beskyttet mot lys.

Pakninger og priser: ***Injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle: 100 enheter/ml:*** 5 × 3 ml[1] (Penfill sylinderamp.) kr 747,20. ***Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn: 100 enheter/ml:*** 5 × 3 ml[1] (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 747,20. ***200 enheter/ml:*** 3 × 3 ml[1] (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 888,10.

Refusjon: ***[1]A10A E06_1 Insulin degludec***

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 1 diabetes mellitus

Refusjonskode:

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

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

Sist endret: 09.05.2017. **Basert på SPC godkjent av SLV:** 28.04.2017. Pris per mai 2017

Referanser: 1. Heise T, Nørskov M, Nosek L, et al. Insulin degludec: lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared to insulin glargine U300 in type 1 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2017; doi: 10.1111/dom.12938 (05.05.2017). **2.** Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14:859–864. **3.** Tresiba® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8 (sist oppdatert 28.04.2017) **4.** https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959529 (8.12.2016)

NO/TB/0517/0189

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

novo nordisk®

TRESIBA®
insulin degludec

3,7

ganger lavere dag-til-dag variabilitet med Tresiba®
sammenliknet med Toujeo®[1*]

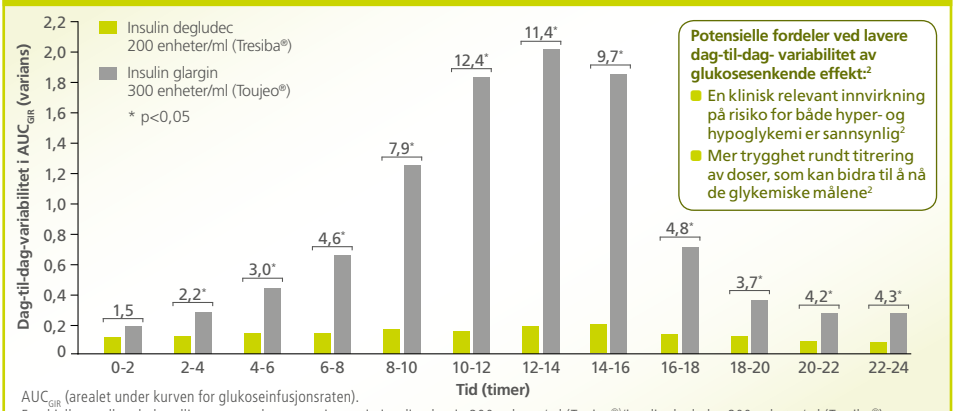
NYE DATA:
head-2-head farmakodynamisk overkrysningsstudie insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba®) vs insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo®)[1]

37%

Lavere variabilitet gjennom dagen med Tresiba®
sammenliknet med Toujeo®[1**]

* Variansratio Toujeo®/Tresiba® 3,70, 95% KI [2,42; 5,67], p < 0,0001
** Relativ fluktuasjon, estimert ratio Tresiba®/Toujeo® 0,63, 95 % KI [0,54; 0,73], p < 0,0001

DAG-TIL-DAG-VARIABILITET AV GLUKOSESENKENDE EFFEKT I LØPET AV 24 TIMER VED STEADY STATE[1]



AUC_{GIR} (arealet under kurven for glukoseinfusjonsraten).
Forskjellen mellom behandlingene uttrykt som variansratio insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo®)/insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba®).

Insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba®) har lavere dag-til-dag-variabilitet og variabilitet gjennom dagen enn insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo®) og en mer stabil glukosesenkende effekt, noe som kan lette titrering og tillate bedre glykemisk kontroll med en redusert risiko for hypoglykemi.[1]

Sikkerhetsinformasjon fra studien[1]:

- Begge behandlingsarmene var godt tolerert. Hyppigheten av bivirkninger var lik mellom insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba®) (22,0%) og insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo®) (22,4%). Ingen alvorlige bivirkninger inntraff i noen av gruppene.
- Forekomsten av hypoglykemi med insulindose på 0,4 E/kg (dvs ikke individuelt tilpasset) var høyere for insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba®) vs insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo®) (35,6% vs 25,9% av pasientene), noe som kan skyldes at insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo®) er mindre potent.
- Ingen tilfeller av alvorlig hypoglykemi ble rapportert.

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

Refusjonsberettiget bruk
Behandling av type 1 diabetes mellitus.

Refusjonskode:

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

Vilkår:

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

Utvalgt sikkerhetsinformasjon[3]
Kun til s.c. injeksjon i lår, overarm eller abdominalvegg. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi. I de tilfeller der det ikke er mulig å administrere ved samme tidspunkt hver dag tillater Tresiba fleksibilitet i valg av tidspunkt for administrering av insulinet. Glemt dose anbefales tatt så snart det oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseregime med 1 daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. Det er ingen klinisk erfaring med fleksibilitet i doseringstidspunkt hos barn og ungdom. Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng blodglukosekontroll i overgangsperioden og de første påfølgende uker. Dose og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater må ev. justeres. Hypoglykemi kan forekomme dersom insulindosen er for høy i forhold til insulinbehovet. Reaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme, disse er vanligvis milde og forbigående, og forsvinner normalt ved fortsatt behandling. En egen kardivaskulær sikkerhetsstudie er gjennomført for insulin degludec (Tresiba®)[4].
Det er viktig at alle bivirkninger og uønskede medisinske hendelser som oppstår under behandling rapporteres til Statens Legemiddelverk eller Novo Nordisk.

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

Les fullstendig preparatomtale før forskrivning av Tresiba®.

novo nordisk®

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

TRESIBA®
insulin degludec

Velkommen til Indremedisinsk høstmøte 2017!

Sted: Hotell Bristol, Kristian IVs gate 7, Oslo
Dato: Torsdag 19.10. og fredag 20.10. kl. 09.00-16.30

Program

Torsdag 19.10.
Tema: Metabolsk syndrom
Tema: Ultralyd i indremedisinen. Det legges opp til muligheter for å øve selv, på ultralyd-simulator.

Fredag 20.10.
Faglige nyheter fra alle de ulike indremedisinske grenene.
Årsmøte Norsk indremedisinsk forening.

Generelt:
Ingen forhåndspåmelding, bare å møte opp.

Deltakelse på begge dager av høstmøtet gir 15 tellende timer som valgfritt kurs til spesialiteten indremedisin, og som klinisk emnekurs i allmennmedisin

Kursbevis utdeles ved registrering begge dager og innbetalt kursavgift kr. 500,-

Stor, gratis lunsjbuffet begge dager.

Vel møtt på hotell Bristol 19.-20. oktober 2017!

Omtale av fagartiklene

I dette nummeret av Indremedisineren, har vi 6 fagartikler fra ulike deler av indremedsin, som vi håper leserne vil finne interessante:

Anita Blomfeldt og Jørgen V. Bjørnholt gjennomgår resultatene av en 3-årig prospektiv studie på infeksjoner med *Stafylococcus aureus i blodbanen (SAB)* utført ved Akershus Universitetssykehus. I artikkelen pekes bl.a. på at dødeligheten ved denne type infeksjoner kan være høy, slik at det er viktig med forebyggende tiltak og en dypere forståelse av mekanismene som fører til blodbaneinfeksjoner.

Gulen Arslan Lied, Simon Dankel og Oddrun Gulbrandsen presenterer det nye senteret for ernæringsforskning ved Universitetet i Bergen. I artikkelen gjøres rede for *helsemessige og forebyggende effekter av kosthold* samt interaksjoner mellom kosthold og tarmbiota. Mange folkesykdommer, slik som f.eks. diabetes type 2, øker i omfang, og forfatterne skriver at hensikten med det nye senteret er å frembringe mer kunnskap om helsemessige og forebyggende effekter av kosthold.

Helt siden nye perorale antikoagulasjonsmidler (NOAK) ble introdusert, har man etterlyst antidot. For dabigatran er ikke dette lenger tilfelle. Ole Christian Rutherford m.fl. går i sin artikkel gjennom *akutt reversering av dabigatrans antikoagulerende effekt med antidotet idarusizumab*. I lys av den økende bruken av NOAK og dabigatran, er det viktig med kunnskap om bruken av dette antidotet, slik at denne artikkelen bør leses av alle.

Inger Hjørdis Bleskestad og Lasse Gøranson tar for seg *kronisk nyresykdom og forstyrrelser i kalsium-fosfatomsetningen* og den betydningen dette kan ha for den høye forekomsten av hjerte- og karsykdom blant pasienter med kronisk nyresykdom. I artikkelen gis en fin oversikt over Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), nyere forskningsresultater og behandlingsmuligheter.

Alle som jobber på en medisinsk avdeling, har tatt imot pasienter som innlegges grunnet akutt forverring av KOLS. Hvorfor blir enkelte liggende lenge på sykehus? I sin fagartikkel presenterer Ying Wang og Knut Stavem ved Akershus Universitetssykehus resultatene fra sin studie av *faktorer assosiert med forlenget innleggelse av pasienter med KOLS-forverring på sykehus*, og i artikkelen gjennomgås disse.

Kardiogent sjokk er en alvorlig diagnose med høy dødelighet. Stud. med. Mathias Bauman Melberg skriver om temaet etter sin studentoppgave med litteraturgjennomgang. Artikkelen gir en grundig oversikt over både patofysiologi og behandling av kardiogent sjokk, som trolig vil være nyttig for leserne.

Til sist, vil redaksjonen nok en gang takke artikkelforfatterne for gode fagartikler, og ikke minst takke for kolleger i andre redaksjoner for at vi også kunne publisere enkelte av disse artiklene.

Med vennlig hilsen
redaksjonen ved Ole
Kristian H. Furulund

Ole Kristian H. Furulund

S. aureus blodbaneinfeksjon
– hvilken rolle spiller bakteriene?

De fleste blodbaneinfeksjoner forårsaket av *S. aureus* er helsetjenesteassosierte. Bakteriemi er ofte en komplikasjon til primære lokale infeksjoner som potensielt kan forebygges. Eldre pasienter med underliggende sykdom er mest utsatt og dødeligheten er høy. Spesifikke egenskaper hos enkelte *S. aureus* påvirker sykdomsforløp og utfall. En dypere forståelse av samspillet mellom bakterie og vert kan definere forebyggende tiltak og behandling.

Anita Blomfeldt, seksjonsleder, PhD, Forskning og Utvikling, Avdeling for Mikrobiologi og Smittevern, Akershus Universitetssykehus
Jørgen V. Bjørnholt, overlege, dr med, Avdeling for Mikrobiologi, Oslo Universitetssykehus og 1. amanuensis, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Anita Blomfeldt

Jørgen V. Bjørnholt

Staphylococcus aureus blodbaneinfeksjon (SAB) er en alvorlig tilstand med høy dødelighet. Infeksjonen oppstår ikke tilfeldig, men er resultatet av et komplekst samspill mellom bakterie, vert og miljø. Hva er risikofaktorene for SAB i Norge? I hvilken grad er utfallet predikert av spesielle egenskaper hos bakteriene? Her presenteres resultatene fra en 3-årig prospektiv studie på SAB utført på Akershus Universitetssykehus (Ahus) (1, 2).

Gule stafylokokker

S. aureus eller gule stafylokokker er en typisk del av vår normalflora (Figur 1). Bakteriene koloniserer særlig nese og hals, men trives også i armhuler, underliv og tarmkanal. Rundt en tredjedel av oss er kroniske bærere. En rekke faktorer assosieres med kronisk kolonisering som alder, kjønn, etnisitet, yrke, underliggende sykdommer, genetiske faktorer, immunstatus, kontakt med helsevesenet og bruk av antibiotika (3).

Kolonisering er en risikofaktor for *S. aureus* infeksjoner. Hos nesebærere er det vist at > 80 % av *S. aureus* infeksjoner er endogene (4). Bakteriene kan forårsake et vidt spekter av infeksjoner i alle organer, hyppigst hud- og bløtdelsinfeksjoner. Smitte forekommer ved direkte person til person kontakt eller indirekte via kontaminerte hender og overflater. I sykehus er stafylokokkene hyppigste årsak til nosokomial infeksjoner (5). Håndhygiene er det viktigste smitteverntiltaket.

S. aureus kolonier på blodskål

S. aureus har et bredt arsenal av virulensfaktorer som gjør at bakteriene kan invadere og skade vertsceller samt interagere med og hemme immunforsvaret på mange ulike måter (6). I tillegg har de utviklet resistens mot flere antibiotikaklasser, særlig har meticillin-resistente *S. aureus* (MRSA) vanskeligjort behandling og ført til økte kostnader.

Gener som koder for virulens og antibiotikaresistens overføres gjerne horisontalt mellom ulike stafylokokkstammer, primært av bakteriofager som er virus som angriper bakterier. Slik mobilitet av gener er viktig for bakterienes utvikling og tilpasning til ulike miljø. *S. aureus* har en klonal populasjonsstruktur dominert av 10 store og en rekke mindre klonale kompleks (CC), som hver inneholder en unik kombinasjon av gener. Innenfor hver CC-genotype sees likevel betydelig genetisk variasjon som følge av mobile gener som hopper inn og ut, og som i tillegg til tilfeldige mutasjoner, kan påvirke virulenspotensialet i en gitt bakteriestamme. Stafylokokkenes genetiske profil kan karakteriseres ved ulike genotypingsmetoder. I våre studier har vi blant annet brukt DNA microarray, en metode basert på nanoteknologi for simultanpåvisning av et stort antall gener og bestemmelse av CC.

Blodbaneinfeksjoner

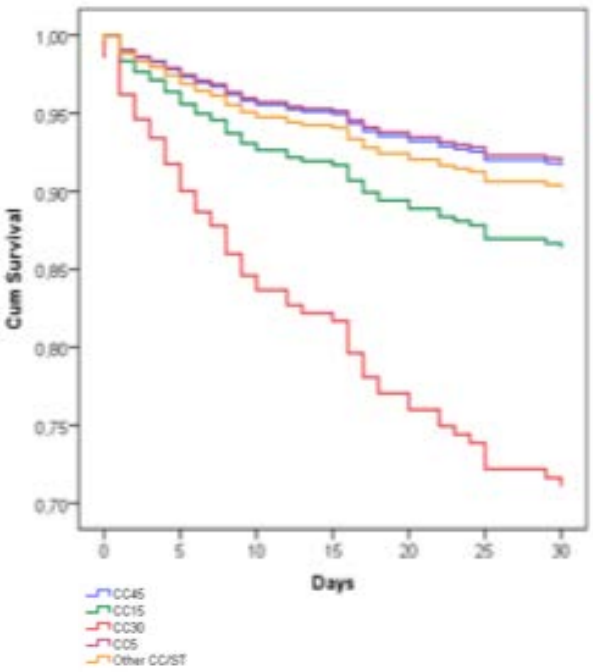
S. aureus er nest hyppigste årsak til blodbaneinfeksjoner etter *E. coli*. Internasjonalt ligger insidensen av SAB på 15–50 tilfeller pr. 100 000 innbyggere pr. år (7), mens vi i Norge ligger på rundt 30 tilfeller. Insidensen ved Ahus over en treårsperiode viste en svakt stigende (ikke signifikant) tendens. En nylig publisert multinasjonal studie kunne ikke påvise en generell økning av SAB, men store regionale forskjeller ble observert grunnet ulike forekomster av MRSA og nosokomiale SAB (7). Økt bruk av avansert medisinsk behandling, inkludert invasive inngrep og immunsuppressiv behandling, også utenfor sykehusene, forventes å øke forekomsten av SAB.

Oppvekst av *S. aureus* i blodkultur indikerer klinisk relevans da kun 1,5 % av funnene kan oppfattes som kontaminering. I blodbanen fremkaller *S. aureus* en dysregulert vertsrespons som fører til sepsis og septisk sjokk. Studien vår inkluderer 303 sepsispasienter over 18 år. Kliniske variabler er gjengitt i Tabell 1 stratifisert på sykehusservervet (HA), helsetjenesteassosiert (HCA) eller samfunnservervet (CA) infeksjon. Kategoriene er basert på når etter

Tabell 1 Kliniske variabler hos pasienter med *S. aureus* blodbaneinfeksjon klassifisert som sykehusservervet, helsetjenesteassosiert og samfunnservervet infeksjon

	Totalt		Sykehusservervet (HA)		Helsetjeneste-assosiert (HCA)		Samfunnservervet (CA)	
Pasienter	303		84	(27,7)	130	(42,9)	89	(29,4)
Median alder (IQR)	71	(56-81)	70	(56-80)	75	(62-83)	63	(47-76)
Kjønn, menn	186	(61,4)	48	(57,1)	84	(64,6)	54	(60,7)
Underliggende sykdom								
Ingen	92	(30,4)	22	(26,2)	28	(21,5)	42	(47,2)
1	101	(33,3)	30	(35,7)	42	(32,3)	29	(32,6)
≥ 2	110	(36,3)	32	(38,1)	60	(46,2)	18	(20,2)
Primær infeksjon								
Ukjent fokus	96	(31,7)	11	(13,1)	37	(28,5)	48	(53,9)
Intravaskulært kateter	73	(24,1)	47	(56,0)	26	(20,0)	0	0
Hud/bløtdel	67	(22,1)	8	(9,5)	27	(20,8)	32	(36,0)
Urinveier	22	(7,3)	5	(6,0)	13	(10,0)	4	(4,5)
Operasjonssår	21	(6,9)	6	(7,1)	15	(11,5)	0	0
Nedre luftveier	19	(6,3)	5	(6,0)	9	(6,9)	5	(5,6)
Andre foci*	5	(1,7)	2	(2,4)	3	(2,3)	0	0
Sekundær infeksjon								
Endokarditt	14	(4,6)	1	(1,2)	3	(2,3)	10	(11,2)
Osteomyelitt/artritt	81	(26,8)	5	(6,0)	31	(24,0)	45	(50,6)
Abscess	53	(17,5)	4	(4,8)	15	(11,6)	34	(38,2)
Andre infeksjoner**	17	(5,6)	1	(1,2)	7	(5,4)	9	(10,1)
Sykehusopphold								
Median dager totalt (IQR)	16	(8-27)	20	(13-27)	13	(6-22)	19	(11-36)
Median dager etter SAB (IQR)	14	(7-24)	12	(6-18)	13	(6-21)	19	(11-36)

SAB - S. aureus blodbaneinfeksjon; IQR - interkvartilbredde
* Andre foci: Ascites, blodtransfusjonsreaksjon, kronisk osteomyelitt, konjunktivitt og epiduralt kateter
** Andre infeksjoner (n): aorta stentgraft (3), cerebralt infarkt, emboli (2), empyem (2), mykotisk aneurisme (2), pacemaker (2), pneumoni (2), protese, pseudo-aneurisme og scrotum abscess



Figur 2 Kaplan-Meier plott for kumulativ overlevelse innen 30 dager for pasienter med *S. aureus* blodbaneinfeksjon stratifisert på *S. aureus* genotype (justert for alder, kjønn, underliggende sykdom og primær infeksjon).

innleggelse den positive blodkulturen ble tatt (HCA/CA < 48 timer, HA > 48 timer) og om pasienten har hatt kontakt med helsetjenesten/bodd på sykehjem (HCA) eller ikke (CA) siste 3 måneder (8). Median alder hos pasientene er høy (71 år), signifikant flere menn enn kvinner rammes. To tredjedeler av pasientene har en eller flere underliggende

tilstander, vanligst er diabetes, kreft, KOLS, hjertesvikt, nyresvikt og levercirrhose. Det er illevarslende at 70 % av SAB tilfellene er assosiert med mottak av helsetjenester (HA + HCA). Infeksjoner med *S. aureus* er uønskede komplikasjoner som truer pasientsikkerheten.

Primære og sekundære infeksjoner

De fleste blodbaneinfeksjoner skyldes spredning av *S. aureus* fra en primær lokal infeksjon, oftest i form av et infisert intravaskulært kateter eller en hud-/bløtdelsinfeksjon. Rask identifikasjon og effektiv fjerning eller drenasje av primær infeksjon bedrer prognosen og reduserer faren for komplikasjoner. Hos en tredjedel av SAB pasientene påvises ingen primær infeksjon. Dette kan ha sammenheng med varierende diagnostisk praksis og ulik prioritering av tiltak hos pasienter med generell dårlig prognose (terminal fase).

Komplikasjoner i form av sekundærinfeksjoner forekommer i 40 % av SAB tilfellene. *S. aureus* spres via blodbanen og kan forårsake osteomyelitt, artritt og dype abscesser. Endokarditt ble påvist i 5 % av SAB tilfellene, en lavere andel enn det som er rapportert fra andre land (9, 10). Det argumenteres for at en utstrakt bruk av ekkokardiografi i diagnostikken kan fange opp flere tilfeller (11). I vår studie ble 62 % av pasientene undersøkt enten med transtorakal alene (38 %) eller med tillegg av transøsofageal (24 %) ekkokardiografi.

Tabell 2 Risiko (hazard ratio) for død innen 30 dager for pasienter med S. aureus blodbaneinfeksjon beregnet ved multivariat Cox-regresjon

	p verdi	Hazard ratio	95 % CI
Alder	<0.001	1,06	(1,04-1,09)
Kjønn	0,61	1,15	(0,67-2,00)
Underliggende sykdom			
Ingen	Referanse		
1	0,47	1,31	(0,63-2,73)
≥ 2	<0.001	3,78	(1,93-7,42)
Primær infeksjon			
Intravaskulært kateter	Referanse		
Hud/bløtdel	0,37	1,57	(0,59-4,18)
Urinveier	0,11	2,82	(0,78-10,13)
Operasjonssår	0,33	2,02	(0,50-8,23)
Nedre luftveier	<0.001	12,7	(4,64-34,59)
Andre foci	0,15	5,06	(0,56-45,06)
Ukjent fokus	0,001	4,48	(1,86-10,76)
***S. aureus* klonale kompleks (CC)**			
CC45	Referanse		
CC30	0,001	3,9	(1,79-8,50)
CC15	0,22	1,68	(0,73-3,85)
CC5	0,95	0,96	(0,27-3,45)
Andre CC	0,66	1,18	(0,57-2,44)

Bakteriens rolle

Det var signifikante forskjeller mellom SAB kategoriene. Pasienter med SAB assosiert med helsetjenester (HA og HCA) var eldre, hadde flere underliggende sykdommer og primær infeksjon relatert til invasive medisinske prosedyrer, mens pasienter med CA-SAB oftere hadde ukjent primær infeksjon eller hudinfeksjon, hyppigere sekundære infeksjoner og lengre sykehusopphold etter at SAB diagnosen er stilt. Likevel ser vi ingen forskjeller i *S. aureus* genotyper mellom kategoriene. Genotypingen viste at *S. aureus* isolatene tilhører over 30 ulike CC-genotyper, hvorav 4 – CC5, CC15, CC30 og CC45 – dominerer og utgjør 60 % av isolatene. Ingen signifikante trender eller endringer over tid kunne påvises, noe som støtter påstanden om at enhver *S. aureus* stamme kan gi en invasiv infeksjon, gitt de rette omstendigheter.

Antibiotikaresistens

De fleste *S. aureus* (72 %) produserer beta-laktamase som gir resistens mot penicillin. Svært få pasienter (1.6 %) hadde SAB forårsaket av MRSA, noe som kan tyde på at tiltakene i vår «search and destroy policy» innlemmet i MRSA veilederen er effektive (12). Forekomsten av resistens mot makrolider, tetrasykliner og fucidin ligger på 3-5 % og mot gentamicin, kloramfenikol og mupirocin opptil 2 %.

Risikofaktorer for død

SAB er forbundet med høy dødelighet. Vi fant at 21 % av pasientene døde innen 30 dager. En nylig oversiktsartikkel oppsummerer at dødeligheten har stabilisert seg rundt 20 %, men med store variasjoner relatert til ulike risikofaktorer (13). Alder, underliggende sykdom, ukjent primær fokus, nedre luftveisinfeksjon og endokarditt er risikofaktorer forbundet med høyere dødelighet. Disse bekreftes alle i vår studie (Tabell 2). Et nytt interessant funn er at SAB forårsaket av *S. aureus* genotype CC30 i vår pasientpopulasjon var assosiert med signifikant høyere dødelighet (Figur 2). Sammenhengen ble også indikert i vår retrospektive studie av SAB (14). Genotype CC30 er tidligere blitt assosiert med invasive infeksjoner generelt og hematogene komplikasjoner, endokarditt og vedvarende bakteriemi spesielt (15-17). Hvilke genetiske mekanismer hos *S. aureus* som ligger til grunn for denne assosiasjonen er det for tidlig å si noe om. DNA microarray analyse av *S. aureus* virulens og resistensgener kunne ikke peke på spesifikke gener som kunne forklare den høyere dødeligheten (1). Vi har derfor initiert helgenomsekvensering av stafylokokkene i håp om å finne noen svar.

Konklusjon

SAB har høy dødelighet. En stor andel SAB er assosiert med medisinsk behandling (HA + HCA infeksjoner) og primære infeksjoner som potensielt kan forebygges; for eksempel kan intervensjoner som fokuserer på gode opplæringsprogram og etterlevelse av retningslinjer innen smittevern, vise til opptil 55 % reduksjon av kateterrelaterte blodbaneinfeksjoner (18, 19). Infeksjonsmedisinsk konsultasjon ved hvert SAB tilfelle er assosiert med bedre behandlingsforløp og høyere overlevelse og anbefales implementert som rutine i alle sykehus (20). Kontinuerlig overvåking av SAB forekomst kan inngå som en nyttig kvalitetsindikator (21).

Spesifikke bakterielle egenskaper synes å være assosiert med utfallet av SAB. Veien fram til bedre behandling og kontroll med SAB ligger i en dypere forståelse av mekanismene som fører til blodbaneinfeksjoner – det inkluderer studier av både bakterier og vertsfaktorer, samt deres komplekse samspill, som leder til alvorlige infeksjoner.

Referanser

1. Blomfeldt A, Aamot HV, Eskesen AN, Monecke S, White RA, Leegaard TM, Bjørnholt JV. 2016. DNA microarray analysis of *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infection: bacterial genes associated with mortality? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 35:1285-95.
2. Blomfeldt A, Eskesen AN, Aamot HV, Leegaard TM, Bjørnholt JV. 2016. Population-based epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: clonal complex 30 genotype is associated with mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 35:803-13.
3. Sollid J, Furberg A, Hanssen A, Johannessen M. 2014. *Staphylococcus aureus*: determinants of human carriage. Infect Genet Evol 21:531-41.
4. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, van Belkum A, Voss A, Kluytmans JA, van Keulen PH, et al. 2004. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. Lancet 364:703-5.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. 2015. Annual epidemiological report 2014 - Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. ECDC, Stockholm.
6. Foster TJ, Geoghegan JA, Ganesh VK, Hook M. 2014. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. Nat Rev Micro 12:49-62.
7. Laupland KB, Lyytikäinen O, Søgaard M, Kennedy K, Knudsen J, Ostergaard C, Galbraith J, et al. 2013. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. Clin Microbiol Infect 19:465-71.
8. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, et al. 2002. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med 137:791-7.
9. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler Jr VG, Hellmich M, Hopkins S, Kern WV, et al. 2014. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A pooled analysis of five prospective, observational studies. J Infect 68:242-51.
10. Rasmussen RV, Høst U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, Schønheyder HC, et al. 2011. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. Eur J Echocardiogr 12:414-20.
11. Holland TL, Arnold C, Fowler VG, Jr. 2014. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: A review. JAMA 312:1330-41.
12. Elstrøm P, Kacelnik O, Bruun T, Iversen B, Hauge SH, Aavitsland P. 2012. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Norway, a low-incidence country, 2006-2010. J Hosp Infect 80:36-40.
13. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. 2012. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Microbiol Rev 25:362-86.
14. Aamot HV, Blomfeldt A, Eskesen AN. 2012. Genotyping of 353 *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates collected between 2004 and 2009 at a Norwegian University Hospital and potential associations with clinical parameters. J Clin Microbiol 50.
15. Fowler VG, Nelson CL, McIntyre LM, Kreiswirth BN, Monk A, Archer GL, Federspiel J, et al. 2007. Potential associations between hematogenous complications and bacterial genotype in *Staphylococcus aureus* Infection. J Infect Dis 196:738-47.
16. Nienaber JJC, Sharma Kuinkel BK, Clarke-Pearson M, Lamlertthon S, Park L, Rude TH, Barriere S, et al. 2011. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis isolates are associated with clonal complex 30 genotype and a distinct repertoire of enterotoxins and adhesins. J Infect Dis 204:704-13.
17. Xiong YQ, Fowler VG, Yeaman MR, Perdreau-Remington F, Kreiswirth BN, Bayer AS. 2009. Phenotypic and genotypic characteristics of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in vitro and in an experimental endocarditis model. J Infect Dis 199:201-8.
18. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, Sexton B, et al. 2006. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. N Engl J Med 355:2725-32.
19. Geubbels EL, Bakker HG, Houtman P, van Noort-Klaassen MA, Pelk MS, Sassen TM, Wille JC. 2004. Promoting quality through surveillance of surgical site infections: five prevention success stories. Am J Infect Control 32:424-30.
20. Paulsen J, Solligård E, Damås JK, DeWan A, Åsvold BO, Bracken MB. 2016. The impact of infectious disease specialist consultation for *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: A systematic review. Open Forum Infectious Diseases 3:ofw048.
21. Collignon PJ, Wilkinson IJ, Gilbert GL, Grayson ML, Whitby RM. 2006. Health care-associated *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a clinical quality indicator for all hospitals. Med J Aust 184:404.

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 (Cl_{CR} <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 injiseres 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 reflukssykdom, 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 re-aksjon. 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 bevisstheit, 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. Blodglukosesenkende 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. insulineffekt. 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 april 2017

NO/XT/1216/0278 (1)

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

novo nordisk®

changing diabetes®

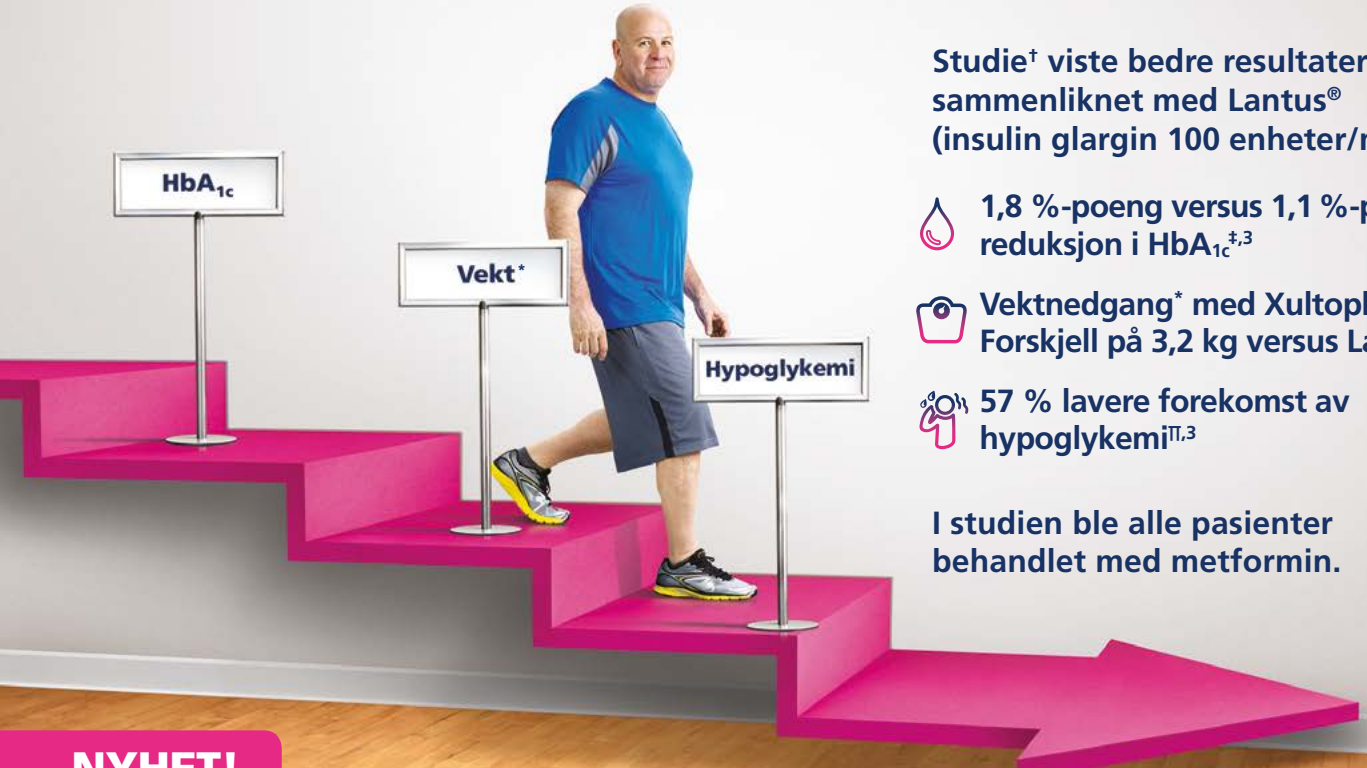
Xultophy®
insulin degludec/liraglutid

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[π,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. [π] 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 dosereduksjon 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

Ernæring, helse og folkesykdommer

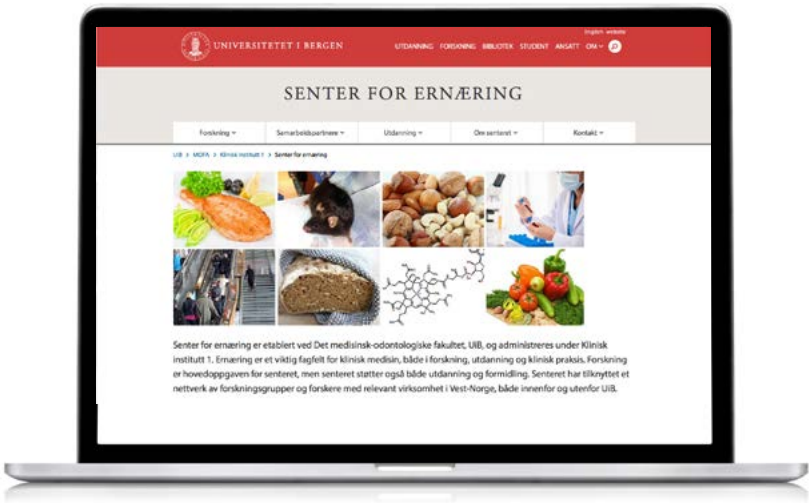
Folkesykdommer som fedme, diabetes, hjerte-karsykdommer og mage-tarmsykdommer øker i omfang. Det nye senteret for ernæringsforskning ved Universitetet i Bergen fokuserer på å studere helsemessige og forebyggende effekter av kost, samt underliggende mekanismer knyttet til ernæring ved folkesykdommer.

Gülen Arslan Lied, Simon Dankel og Oddrun Gudbrandsen

Gülen Arslan Lied, Senter for ernæring, Klinisk institutt 1, Universitetet i Bergen, og Seksjon for gastroenterologi og Seksjon for klinisk allergologi, Haukeland Universitetssykehus.
Simon Dankel, Senter for Ernæring, Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen.
Oddrunn Gudbrandsen, Senter for ernæring, Klinisk institutt 1, Universitetet i Bergen.

Gülen Arslan Lied

Ernæring er et eget og viktig medisinsk fagfelt, både når det gjelder forskning, utdanning og klinisk praksis. Mange sykdommer er direkte knyttet til næringsinntak, opptak eller metabolisme. Det er viktig å kartlegge kostens forebyggende og helsefremmende effekter på livsstilssykdommer, samt undersøke underliggende fysiologisk mekanismer som kan bidra med kunnskap om hvordan ernæring påvirker kropp og helse. Derfor er ernæringsundervisningen også viktig, og det bør være mer fokus på ernæring gjennom hele medisinstudiet, slik det nå skal bli i den nye studieplanen ved Universitetet i Bergen (UiB).



Folkesykdommer som fedme, diabetes, hjerte-karsykdommer og mage-tarmsykdommer er i stor grad livsstilssykdommer og øker stadig. Slik blir ernæringsforskning viktigere over hele verden. Ernæringsfaget har stor tverrfaglighet og involverer aktører fra ulike disipliner. Det spenner fra grunnforskning til anvendt evidensbasert ernæringskunnskap innen forebygging, pasientbehandling og matvareproduksjon. Fagfeltet er viktig for folkehelsen og samfunnsøkonomien. Pasienter som har sykdom relatert underernæring har cirka tre ganger lenger liggetid på sykehus og koster mye for samfunnet. Det er nødvendig med økt kunnskap for å sikre at ernæringsrelatert behandling har effekt.

Det var et økende behov for å samle ernæringsforskningen under et senter, samt styrke og videreutvikle ernæringsforskningen systematisk, tverrfaglig og interdisiplinært med nasjonale og internasjonale nettverk ved UiB. Senter for ernæring ble opprettet og åpnet offisielt med åpningsseminar den 30. januar 2017 ved Det medisinske og odotologiske fakultet, UiB (Figur 1). Senteret er en møteplass som fremmer ernæringsforskning gjennom et tverrfaglig og interdisiplinært samarbeid mellom forskere, enheter og institusjoner. I tillegg ønsker vi et felles kompetansemiljø med stor grad av synergi, ressurs- og kompetansedeling. Forskningstemaene ved senteret er brede, med forskning på helseeffekter av marine proteiner til underernæring, overvekt, diabetes, hjerte-karsykdommer, mage-tarmsykdommer, mor og barn- helse, global ernæring og epidemiologi. Forskerne har utbredte nettverk med sterke forskningsmiljøer, både nasjonalt og internasjonalt. Nedenfor følger oppsummeringer fra noen av de forskningsteamene.

Overvekt og fedme

Overvekt og fedme øker risikoen for diabetes, hjertesykdom, kreft og flere andre utbredte sykdommer (1). Utviklingen ventes å fortsette dersom vi ikke finner mer effektive måter å bedre kostholdet på. Vi vil blant annet studere hvordan bedring av matkvalitet kan bidra til å forebygge og behandle fedme og relaterte sykdommer.

Vi gjennomførte nylig en studie på 38 menn med fedme. Deltakerne ble tilfeldig fordelt enten til høyfett-lavkarbo kost eller til lavfett-høykarbo kost i tre måneder (FATFUNC-studien). På tross av en svært stor forskjell i inntaket av fett og karbohydrater, gikk begge gruppene i gjennomsnitt ned 12 kg, og viste markant reduksjon i sykdomsrisiko. Begge gruppene spiste like mye energi og protein, og økte inntaket av grønsaker. Alle deltakerne minimerte også inntaket av tilsatt sukker og raffinerte melprodukter/prosessert mat. Sukker og mel utgjør det vi kan kalle "acellulære" karbohydrater, der cellene i den opprinneligehavlige matvaren er brutt ned, konsentrasjonen av raskt fordøyelige karbohydrater har økt, og vitaminer og mineraler har gått tapt (2).

For å sammenligne helseeffekter av cellulære og acellulære karbohydrater mer direkte, planlegger vi nå å gjennomføre en ny kostintervensjon med både menn og kvinner ("CARBFUNC"). Vi vil her undersøke i hvilken grad det kan gi helsegevinster å erstatte melprodukter og opptil fem energiprosent sukker (i tråd med offentlige anbefalinger) med cellulære former for karbohydrater (helkorn og ris).

Dette kan gi bedre grunnlag for å vurdere hvilke kostholdsgrep som er mest effektfulle for å hjelpe personer med overvekt og fedme. Spise mindre og/eller bedre? Mange som sliter med overvekt og fedme har gått flere runder på diett med mindre mat, men opplever likevel å legge på seg. Om man heller får hjelp til å etablere vaner med et næringsrikt og mettende kosthold med god matkvalitet, kan det bli lettere å holde seg til et moderat og sunt kosthold over tid. Matkvalitet kan påvirke hvor mye vi spiser, og dårlig matkvalitet kan gi oss for lite vitaminer og mineraler som vi trenger for å bruke energien vi spiser på en effektiv måte, og vi kan lettere få fordøyelsesplager. Karbohydrater utgjør det meste av matproduksjonen, og i stor grad i form av hvitt mel og sukker. Slik raffinert mat kan typisk lagres over lengre tid og dermed gi større økonomisk lønnsomhet for industrien. Men denne, historisk sett forholdsvis nye maten, kan ha alvorlige helsemessige baksider, i form av fedme og relaterte sykdommer.

Interaksjoner mellom kost og tarm-mikrobiota

Mat, immunforsvaret og mikrobiota er hete emner innen de fleste sykdommer, og funksjonelle mage-tarmsykdommer er en av dem (3). Diettintervensjon har i lengre tid vært ansett som førstelinjebehandling for pasienter med irritabel tarmsyndrom (IBS). Lav-FODMAP-dietten (FODMAP; fermenterbare oligosakkarider, disakkarider, monosakkarider og polyoler) har en positiv effekt på mange IBS-pasienter (4). Samtidig vet man at ulik kost kan endre sammensetningen av tarmens bakterieflora.

Forskningsgruppen for funksjonelle mage-tarmsykdommer gjennomførte en dobbeltblind placebokontrollert overkrysningsstudie hvor 20 pasienter med moderat eller alvorlig IBS ble veiledet til å følge en lav-FODMAP-diett gjennom en studieperiode på ni uker. Etter tre uker ble deltakerne randomisert til å supplere dietten med et daglig tilskudd av enten høy-FODMAP (frukt-oligosakkarider) eller lav-FODMAP (placebo) i ti dager. Etter en "washout-periode" på tre uker fikk deltakerne motsatt tilskudd av det de mottok i første periode. Lav-FODMAP-diett gav en signifikant bedring i magetarmplagene til deltakerne, sammenlignet med kostholdet før studieoppstart. I tillegg ble det rapportert bedring av andre ofte hyppig forekommende symptomer, inkludert tretthet og hodepine. Når deltakerne videre mottok høy-FODMAP og placebo, ble det sett en signifikant symptomforverring på førstnevnte intervensjon, noe som indikerer at symptomendringene som er assosiert med dietten, er mer enn bare placebo. I tillegg førte lav-FODMAP-diett til en reduksjon av de pro-inflammatoriske cytokinene IL-6 og IL-8, og en reduksjon i bestemte tarmbakterier (mikrobiota) (Figur 1) og kortkjedete fettsyrer som er forbundet med helsegunstige egenskaper (5). Endret bakterieflora som konsekvens av å følge en lav-FODMAP-diett er også registrert i noen andre studier, og vi vet ikke om dietten kan medføre uheldige langsiktige konsekvenser i mikrobiotas sammensetning og funksjon. Derfor er det utvilsomt et behov for flere studier på dette området.

SENTER FOR ERNÆRING

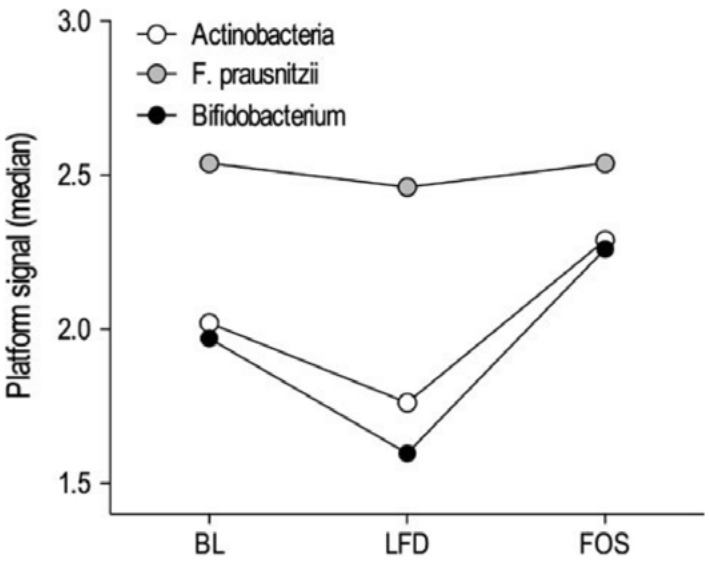
Senteret er en møteplass som fremmer ernæringsforskning gjennom et tverrfaglig og interdisiplinært samarbeid mellom forskere, enheter og institusjoner. I tillegg ønsker vi et felles kompetansemiljø med stor grad av synergi, ressurs- og kompetansedeling. Forskningstemaene ved senteret er brede, med forskning på helseeffekter av marine proteiner til underernæring, overvekt, diabetes, hjerte-karsykdommer, mage-tarmsykdommer, mor- og barnehelse, global ernæring og epidemiologi. Forskerne har utbredte nettverk med sterke forskningsmiljøer, både nasjonalt og internasjonalt.

I en annen studie der 61 pasienter med moderat til alvorlig IBS fulgte «tradisjonell» eller lav-FODMAP-diett i 4 uker, ble avføringsprøver tatt før og etter intervensjon. Analyse av bakterieprofilen i avføringen viste at de forskjellige diettene påvirket mikrobiotasammensetningen i forskjellig grad. Pasienter som ikke responderte på lav-FODMAP-dietten hadde større ubalanse i bakterieprofilen (dysbiose) i forkant av studiestart, enn de som responderte på lav-FODMAP-diett. Disse resultatene indikerer at en avføringsprøve før oppstart kan predikere om pasienten vil respondere på diettbehandling (6). Da diettintervensjon er ressurskrevende i dagens kliniske virksomhet, er muligheten for å kunne predikere pasientens respons ved lav-FODMAP diett svært verdifull. Fremtidige studier som er basert på manipulering av tarmflora kan også åpne relevante forebyggende og terapeutiske perspektiver i dette feltet.

Sjømat og helseeffekter av marine peptider

Laks, sild og sei inneholder ikke bare sunne omega-3 fettsyrer (EPA, DHA og DPA), men er også kilder til høykvalitetsproteiner, jern, jod, zink, selen og vitaminene A, B12, D og E. Fisk har sunne proteiner som motvirker høyt blodsukker, kolesterol og hjerte-karsykdommer (7, 8). «Din mat er din medisin», skal Hippokrates ha sagt for to og et halvt tusen år siden, og legekunstens far var kanskje inne på noe. Vi har vist at fisk har flere gunstige helseeffekter. Forskerne ved proteingruppa på senteret studerer helseeffekter av å spise fileter fra ulike typer marine fiskeslag, som er tilberedt på ulike måter, og de studerer effekter av isolerte intakte proteiner og hydrolyserte proteiner (peptider) fra fileter og avskjær fra ulike fiskeslag. Hovedfokus på denne forskningen er glukoseregulering, lipidmetabolisme og inflammatoriske prosesser, og forskerne arbeider med intervensjonsstudier hos voksne med overvekt, voksne som trener muskelstyrke, eldre med sarkopeni, og med dyremodeller for fedme, diabetes, hypertensjon og nefropati. De har blant annet sett at isolerte proteiner fra ulike fiskeslag har ulike effekter. Torskeproteiner og proteinhydrolysat fra laks har gunstig effekt på den postprandiale glukosereguleringen, men ingen effekt på kolesterol i rotter. Proteinhydrolysat fra sild senker derimot kolesterolet, men har mindre effekt på glukosereguleringen. De har også sett at torskeproteiner bedrer glukosereguleringen hos overvektige voksne, i doser helt ned til 3 g protein per dag (tilsvarer 15g torskefilet) (7-9). Det kan være store forskjeller mellom ulike typer proteiner i mat når det gjelder helseeffekt. Det er allerede identifisert flere peptid-typer som ser ut til å ha gunstige helseeffekter i laboratorieforsøk og dyreforsøk.

Det er særlig effekter på blodtrykksregulering, kolesterol og kreft som er studert. Små proteiner, såkalte peptider, synes å kunne påvirke alt fra veksten av kreftceller til betennelsesprosesser. Det er spennende å tenke på at mat, eller komponenter fra mat (proteinpiller fra fisk), kanskje i fremtiden kan brukes til behandling eller forbygging av sykdommer.
I løpet av de nærmeste årene skal man vite mye om proteiner kan påvirke risikofaktorer for hjertekarsykdom, diabetes og muskelsvinn, og finne ut hvilke peptider som er de beste for å øke muskelmasse og styrke.



Figur 1: Overflod av luminale Actinobacteria, Bifidobacterium og Faecalibacterium prausnitzii i avføringprøver samlet ved baseline (BL), etter en 3-ukers low-FODMAP diett (LFD), og etter 10 dager Fruktosoligosakkarider (FOS) provokasjon hos pasienter med irritabel tarmsyndrom (n = 20; BL vs LFD: Actinobacteria, p = .015; Bifidobacterium, p= .008; og F. prausnitzii, p = .009; og LFD vs FOS : Actinobacteria, p = .004; Bifidobacterium, p= .009; and F. prausnitzii, p = .03)

Referanser

1. Botchlett R, Woo SL, Liu M, et al. Nutritional approaches for managing obesity-associated metabolic diseases. J Endocrinol. 2017 Apr 11. pii: JOE-16-0580. doi: 10.1530/JOE-16-0580. [Epub ahead of print].
2. Veum et al. Visceral adiposity and metabolic syndrome after very high–fat and low-fat isocaloric diets: a randomized controlled trial. American Journal of Clinical Nutrition 2017 Jan;105(1):85-99.
3. Rajili–Stojanovi- M, Jonkers DM, Salonen A, et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? Am J Gastroenterol. 2015;110(2):278-87.
4. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2014;146(1): 67-75.e5.
5. Hustoft T, Hausken T, Ystad SO, et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. Neurogastroenterology and Motility 2016; Oct 16. doi: 10.1111/nmo.12969.
6. Bennet S, Bohn L, Liljebo T, et al. Multivariate modelling of gut microbial profiles predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs. Gut. 2017 Apr 17. pii: gutjnl-2016-313128. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313128. [Epub ahead of print]
7. Vikøren LA, Nygård OK, Lied E, et al. A randomised study on the effects of fish protein supplement on glucose tolerance, lipids and body composition in overweight adults. Br J Nutr. 2013 Feb 28;109(4):648-57.
8. Drotningsvik A, Mjøs SA, Høgøy I, et al. A low dietary intake of cod protein is sufficient to increase growth, improve serum and tissue fatty acid compositions, and lower serum postprandial glucose and fasting non-esterified fatty acid concentrations in obese Zucker fa/fa rats. Eur J Nutr. 2015 Oct;54(7):1151-60.
9. Drotningsvik A, Mjøs SA, Pampanin DM, et al. Dietary fish protein hydrolysates containing bioactive motifs affect serum and adipose tissue fatty acid compositions, serum lipids, postprandial glucose regulation and growth in obese Zucker fa/fa rats. Br J Nutr. 2016 Oct;116(8):1336-1345.

Akutt reversering av dabigatrans antikoagulerende effekt med antidotet idarusizumab

Med økende bruk av nye perorale antikoagulasjonsmidler (NOAK) har behovet meldt seg for et middel med antikoagulerende effekt (antidot). I dag foreligger kun antidot mot dabigatran. I denne artikkelen gjennomgås klinisk behov, virkningsmekanisme og illustrasjon på den antikoagulerende effekten av antidotet idarusizumab, også eksemplifisert ved en akutt cancerindusert gastrointestinal blødning.

Ole-Christian Rutherford, Overlege, Medisinsk avdeling, Sykehuset Østfold HF, Kalnes,
Waleed Ghanima, Overlege, 1. amanuensis dr. med, Sykehuset Østfold HF, Kalnes og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo,
Svein Roseth, Medical manager cardiovascular Ph. D., Boehringer Ingelheim Norge, Asker
Odd Erik Johansen, Medisinsk direktør, Lege, Ph. D., Boehringer Ingelheim Norge, Asker
Dan Atar, Overlege professor dr. med., Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo og Kardiologisk avd B, Oslo Universitetssykehus.

Ole-Christian Rutherford

Utfordringer knyttet til antikoagulasjonsbehandling

Demografien i Norge er i endring. Med en jevn økning av eldre, vil andelen eldre > 75 år anslagsvis øke med 100% innen 2040 (1). Prevalensen av atrieflimmer (AF) er relativt høy blant eldre personer, ca 10% ved 75 års alder, sammenlignet med 2% i den generelle befolkningen (2). Med økende alder øker også antall pasienter med AF og behovet for antikoagulasjon. Den økende bruk av antikoagulasjon er illustrert i tabell 1.

I dag behandles totalt ca 140 000 pasienter i Norge med antikoagulantia, og pågående antikoagulasjonsbehandling ved akutte sykehusinnleggelser er assosiert med økt risiko for blødning og komplikasjoner, forlenget sykehusopphold, forsinket kirurgi, samt prematur død (4).
Det er særlig to hovedgrupper av pasienter på antikoagulasjonsbehandling, som kan ha behov for akutt normalisering av hemostase:

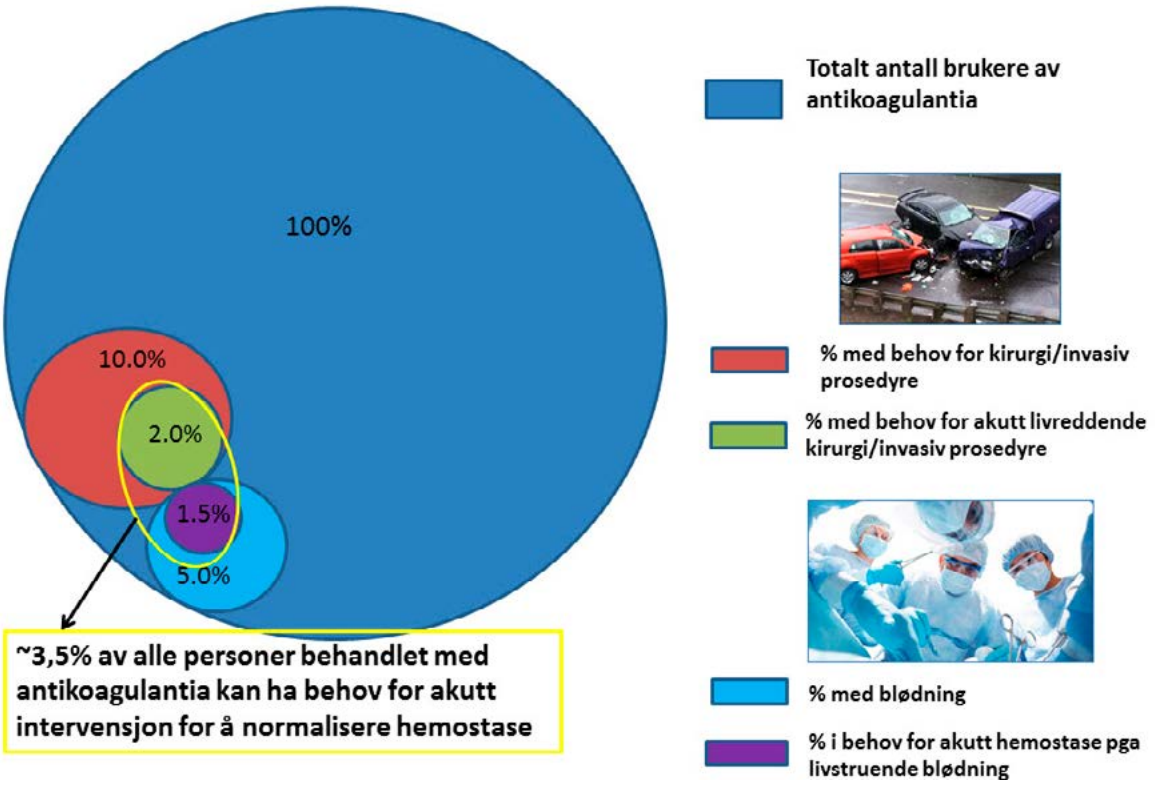
1) Pasienter med behov for akutt kirurgi (f.eks. etter fraktur eller ulykke) eller akutt invasiv prosedyre (f.eks. behov for pacemaker), som ifølge internasjonal litteratur gjelder ca. 2% årlig (3-8).
2) Pasienter som utvikler alvorlig blødning (f.eks. hjerneblødning eller gastrointestinal blødning) relatert til bivirkninger av antikoagulantia, som i henhold til studier gjelder ca. 1,5% årlig (figur 1) (6-8).

3,5% av totalt 140 000 pasienter på antikoagulasjon i Norge, hvorav 80 000 pasienter på NOAK, utgjør et ikke ubetydelig antall pasienter som kan ha behov for akutt normalisering av hemostase, hhv. ca. 4 900 og 2 800 pasienter per år (Figur 1).

I dag behandles totalt ca 140 000 pasienter i Norge med antikoagulantia, og pågående antikoagulasjonsbehandling ved akutte sykehusinnleggelser er assosiert med

Tabell 1. Bruk av antikoagulerende midler blant voksne 2010-2016 i hht reseptregisteret (www.reseptregisteret.no).

Antall voksne brukere av antikoagulerende midler i Norge 2010-2016							
År	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Dabigatran (Pradaxa)	187	1168	4102	13879	15357	13843	13327
Rivaroksaban (Xarelto)	191	898	1332	13423	20792	25478	28924
Apiksaban Eliquis)	0	0	335	2260	8640	21505	37276
Edoksaban (Lixiana)	0	0	0	0	0	0	15
SUM NOAKs	2388	4077	7781	31575	46803	60826	79542
Warfarin Marevan)	88630	92131	94709	87994	77750	69289	60537
SUM antikoagulantia	89008	94197	100478	117556	122539	130115	140079



Figur 1. Illustrasjon i andel pasienter behandlet med antikoagulasjon årlig som potensielt kan ha behov for umiddelbar normalisering av hemostase. både nasjonalt og internasjonalt.

økt risiko for blødning og komplikasjoner, forlenget sykehusopphold, forsinket kirurgi, samt prematur død (4). Det er særlig to hovedgrupper av pasienter på antikoagulasjonsbehandling, som kan ha behov for akutt normalisering av hemostase:
1) Pasienter med behov for akutt kirurgi (f.eks. etter fraktur eller ulykke) eller akutt invasiv prosedyre (f.eks. behov for pacemaker), som ifølge internasjonal litteratur gjelder ca. 2% årlig (3-8).

2) Pasienter som utvikler alvorlig blødning (f.eks. hjerneblødning eller gastrointestinal blødning) relatert til bivirkninger av antikoagulantia, som i henhold til studier gjelder ca. 1,5% årlig (figur 1) (6-8).

3,5% av totalt 140 000 pasienter på antikoagulasjon i Norge, hvorav 80 000 pasienter på NOAK, utgjør et ikke ubetydelig antall pasienter som kan ha behov for akutt normalisering av hemostase, hhv. ca. 4 900 og 2 800 pasienter per år (Figur 1).

Praktisk håndtering av pasienter

Ved behov for øyeblikkelig reversering av vitamin K-antagonister (warfarin) sin effekt, benyttes i dag hovedsakelig inaktivert protrombinkonsentrater PCC (octaplex, beriplex, prothroplex) eller octaplas. Effekten av disse behandlingsalternativene er uklar i forhold til å begrense blødning, da veldig få studier har studert dette prospektivt (9,10). Administrering av vitamin K, som et middel for å reversere effekten ved å gjenopprette normal syntese av de vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorene gir ingen akutte effekter da denne effekten inntrer sent (ofte etter 12-24 timer), men benyttes i klinikken i mangel av andre alternativer.

NOAKs er i utbredt bruk som primær- og sekundærprofylakse av embolisk slag blant voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert AF med én eller flere risikofaktorer. Andre indikasjoner omfatter behandling av venøs trombose og tromboseprofylakse ved kne-/hofteprotesekirurgi.

Håndtering av alvorlige blødninger hos pasienter som behandles med NOAK har frem til nå vært relativ lik som hos pasienter behandlet med vitamin K-antagonister, bortsett fra at vitamin K ikke gis (10). Seponering av antikoagulasjonsbehandlingen, bruk av mekanisk kompresjon, tilførsel av plasma- og/eller blodprodukter (erytrocytter, trombocytter) eller behandling med protrombinkompleks-konsentrat («PCC», f.eks Prothromplex, Octaplex eller Confidex) eller aktivert PCC (aPCC) (f.eks Feiba) kan være aktuelt. Studier vedrørende protrombinkonsentrater og NOAK er begrenset til dyreforsøk og studier på friske frivillige (10). Hos stabile pasienter på dabigatran kan også hemodialyse vurderes (11).

Grunnet relativt kort halveringstid av NOAK, forutsatt normal nyrefunksjon (tabell 2), har tradisjonelt ekspektans vært utøvet ved semi-akutte tilstander. Ettersom tidsaspektet er viktig, særlig ved høy-risiko kirurgi, er imidlertid dette problematisk

Tabell 2. Halveringstider for NOAK basert på respektive preparatomtaler (felleskatalogen.no per 25.05.2017) ved normal nyrefunksjon.

NOAK	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Halveringstid (timer)	11-14	5-13	12	10-14
Utskillelse	Hovedsakelig uforandret i urin	Ca. 2/3 av dosen gjennomgår metabolsk nedbrytning, der halvparten utskilles renalt og andre halvparten utskilles via feces. 1/3 gjennomgår direkte renal utskillelse.	Ca. 25% gjenfinnes som metabolitter, størsteparten i feces. Utskillelse via nyrene står for ca. 27% av total clearance. Utskilles også via galle og direkte fra tarmen.	Ca. 35% via nyrer, resten via galle og tarm

for alle NOAK-klasser og tilgjengeligheten av en spesifikk antidot vil da kunne være avgjørende.

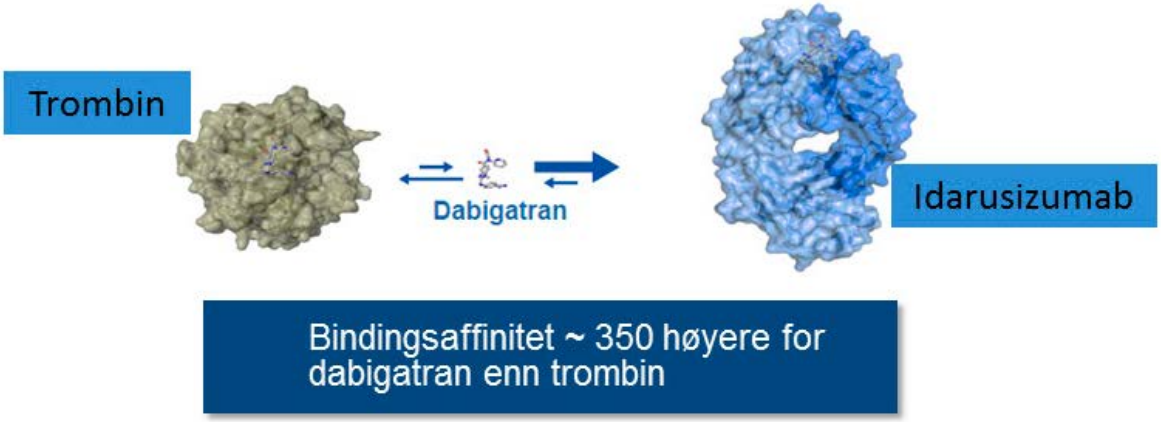
Nytt behandlingsprinsipp tilgjengelig

Et middel som nå er tilgjengelig og som umiddelbart opphever antikoagulasjonseffekten spesifikt for et av de tilgjengelige NOAKs (dabigatran), er idarusizumab (Praxbind).

Idarusizumab er et humanisert monoklonalt antistoffragment som har blitt spesifikt utarbeidet som et reverserende middel for dabigatran. Det fasiliterer umiddelbar, fullstendig og vedvarende (minst 12 timer) normalisering av hemostase ved å binde fritt og trombinbundet dabigatran (12), med en affinitet som er ca. 350 ganger høyere enn for bindingen av dabigatran til trombin (Figur 2).

Idarusizumab er spesifikk for dabigtran og har til nå ikke vist protrombotiske eller plateaktiverende effekter. Den farmakologiske effekten av idarusizumab er dose-avhengig, karakteriseres ved rask binding og langsom dissosiasjon fra dabigatran, hvilket er typisk for en høy-affinitetsbinding. Dette innebærer i praksis en tilnærmet irreversibel binding, og dermed et stabilt idarusizumab-dabigatran kompleks. Blant friske frivillige oppnås maksimal konsentrasjon av idarusizumab etter 5 minutter infusjon.

Idarusizumab (Tabell 3) ble anbefalt tatt i bruk av Beslutningsforum 14. mars 2016 (13). Legemiddelet er i dag tilgjengelig på de fleste norske sykehus og har allerede blitt benyttet ved ulike akutte situasjoner, som bl.a. hofteoperasjon, gastrointestinal (GI) blødning, hjerneblødning og for behandling før trombolysebehandling av iskemisk hjerneinfarkt.
Studien som ligger til grunn for godkjenning av idarusizumab er fase III-studien RE-VERSE AD™ (study of the REVERSal of Effects of idarucizumab in patients on Active Dabigatran), som totalt inkluderte 503 pasienter (12, 14, 15). Fem norske sykehus (Tromsø, Haukeland, Ullevål, Drammen og Østfold) har deltatt i studien med totalt 13 pasienter. Studien har en åpen design, og inkluderte pasienter behandlet med dabigatran med ukontrollerte eller livstruende blødninger (gruppe A, n=298) eller med behov for akutt kirurgi eller invasive prosedyrer (gruppe B, n=196) (16). Dette inkluderer alvorlig syke eller skadde pasienter



Figur 2. Skjematisk illustrasjon av idarusizumabs virkningsmekanisme (omarbeidet fra Schiele et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. Blood 2013;121:3554-62).

Tabell 3. Administreringsprosedyre for idarusizumab ved umiddelbart behov for normalisering av hemostase ved pågående dabigatranbehandling (14).	
	Medikamentet kommer i 2x50 ml hetteglass (hvert à 2.5 g) som ferdigblandet løsning. 5 g idarusizumab skal gis ved hver behandling.
Alternativ 1	To påfølgende intravenøse infusjoner over 5-10 minutter hver
Alternativ 2	Gi hele 5 g dosen som to etterfølgende intravenøse bolusinjeksjoner
Holdbarhet 36 måneder, oppbevares i kjøleskap 2-8 grader Celsius. Etter åpning er idarusizumab (Praxbind) påvist å være kjemisk og fysisk stabil i 1 time ved romtemperatur.	

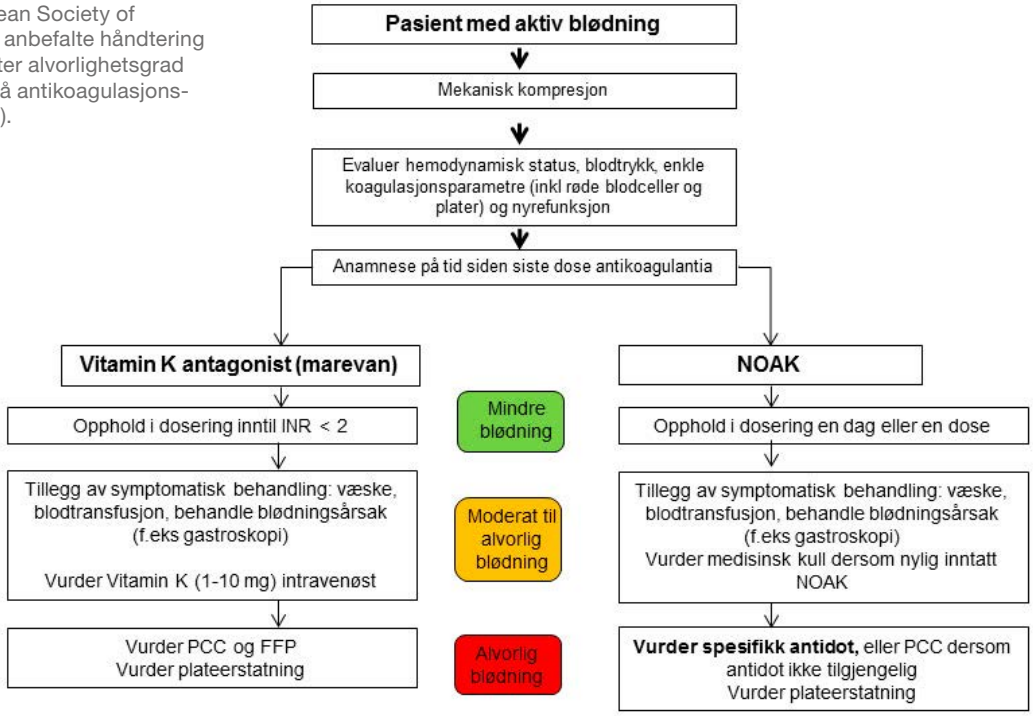
(f.eks. pasienter i trafikkulykker med omfattende skader, pasienter med aortaaneurisme, pasienter som trenger akutt implantasjon av pacemaker eller med GI blødning) (12, 14, 15).

Det primære endepunktet for studien, reversering av den antikoagulerende effekten av dabigatran innen fire timer ble målt som fortynnet trombintid (dTT) og «ecarin clotting time» (ECT; en laboratorietest for å måle aktiviteten av direkte trombinhemmere) (14, 15), og ble oppnådd for 100 % av pasientene.

Som sekundære kliniske endepunkt, ble i tillegg følgende evaluert:

1) Hvorvidt det under prosedyren eller inngrepet forelå normal hemostase i gruppe B (d.v.s. pasienter med behov for akutt kirurgi eller invasive prosedyrer). 93% av operatørene rapporterte dette.
2) Tid til klinisk blødningsstopp i gruppe A (d.v.s. pasienter behandlet med dabigatran med ukontrollerte eller livstruende blødninger), som ble rapportert til 3,5 – 4,5 timer.
Det ble ikke gjort observasjoner som utløste bekymring angående sikkerhet eller bivirkninger knyttet til

Figur 3. European Society of Cardiology sin anbefalte håndtering av blødning etter alvorlighetsgrad for pasienter på antikoagulasjonsbehandling (10).



bruken av idarusizumab, og kun få pasienter (1,4%) trengte mer enn 5 g administrasjon av medikamentet for å oppnå normalisering av hemostase.

Antidotet er nå også inkludert i en anbefalt behandlingsstrategi for håndtering av blødning for pasienter under antikoagulasjonsbehandling (Figur 3) (10).

Illustrasjon i bruk av Praxbind ved cancerindusert GI blødning

Kasuistikken beskriver en 96 år gammel kvinne med permanent AF med CHA2DS 2–VASc skår på 3, som ble hospitalisert med 9-dagers sykehistorie med rektalblødning (16). Hun hadde vært mangeårig behandlet med dabigatran 110 mg x 2. Ved hospitalisering var pasienten ved full bevissthet, men var anemisk med hemoglobin 9,8 g/dL og hadde tegn på alvorlig redusert nyrefunksjon med estimert GFR (Cockroft-Gault formel) på 16 mL/min. Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), et kvalitativt mål på den totale aktiviteten av det interne koagulasjons¬systemet, var forhøyet på 59 sekunder (referansenivå 28-41 sek). Etter initial støttende behandling med krystalloider, ble idarusizumab intravenøst administrert kort tid etter innkomst (2,5 g x 2 intravenøst), og øvre endoskopi ble gjennomført uten funn av blødningsfokus. Etter kort tid stoppet blødningen, uten annen intervensjon, og etter 12 timer ble aPTT målt til 26 sek. Kolonoskopi påviste en tumor i rektum som ble vurdert som fokuset for GI blødningen.

Konklusjon

Det er begrensede muligheter for umiddelbart å oppheve antikoagulasjonseffekten til de nye orale antikoagulantia. Avhengig av nyrefunksjon, vil det gå mellom ett og fire døgn før effekten av NOAK går ut (17). Kasuistikken illustrerer imidlertid at for ett av de tilgjengelige nye orale antikoagulantia (dabigatran), kan administrasjon av idarusizumab umiddelbart fasilitere normal hemostase til tross for pågående antikoagulasjon. Således, for pasienter som behandles med dabigatran i behov for øyeblikkelig hjelp ved alvorlige eller livstruende blødninger, eller behov for akutt kirurgi, vil hurtig og spesifikk reversering av antikoagulasjon med idarusizumab være et effektivt hjelpemiddel.

Interessekonflikter

Overlege Ole-Christian Rutherford, overlege Waleed Ghanima og overlege/professor Dan Atar har mottatt foredragsstøtte fra Boehringer Ingelheim, produsenten av idarusizumab. PhD Svein Roseth og lege/PhD Odd Erik Johansen er ansatt i medisinsk avdeling i Boehringer Ingelheim.

Referanser

1. Søreide K, Desserud KF. Emergency surgery in the elderly: the balance between function, frailty, fatality and futility. Scand Journal of Trauma, Resucitation and Emergency Medicine 2015; 23:10.
2. Tveit A, Abdelnoor M, Enger S et al. Atrial fibrillation and antithrombotic therapy in a 75-year-old population. Cardiology 2008;109:258-62.
3. Dossett LA, Riesel JN, Griffin MR et al. Prevalence and implications of preinjury warfarin use: an analysis of the National Trauma Databank. Arch Surg 2011; 146:565-70.
4. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S et al. Use and Outcomes Associated With Bridging During Anticoagulation Interruptions in Patients With Atrial Fibrillation. Circulation 2015; 131:488-94.
5. Garcia D, Alexander JH, Wallentin, L et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. Blood 2014; 124:3692-8.
6. Sherwood A, Douketis JD, Patel MR et al. Outcomes of Temporary Interruption of Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Circulation 2014; 129:1850–1859.
7. Haeley JS, Eikelboom J, Douketis J et al. Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin. Circulation 2012; 126:343-8.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 361:1139-51.
9. Hu TY, Vaidya VR and Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. Vasc Health Risk Manag. 2016; 12: 35–44.
10. Kirchhof P, Benussi, S Kotecha, D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893–2962.
11. Chang DN, Dager WE, Chin AI. Removal of dabigatran by hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2013;61:487-9.
12. Pollack CV, Reilly PA, Bernstein R et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. Thromb Haemost. 2015; 114:198-205.
13. https://nyemetoder.no/nyheter/innforer-legemiddel-mot-blodningerfor å reversere livstruende blødninger eller ved akutt behov for operasjon. www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf
14. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Eng J Med 2015;373:511-20.
15. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal: Updated Results of the RE-VERSE AD Study. Presented on 15 November at the American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2016, New Orleans, Louisiana.
16. Gendron N, Feral-Pierssens AL, Jurcisin I, et al. Real-world use of idarucizumab for dabigatran reversal in three cases of serious bleeding. Clin Case Rep. 2017;5:346-350
17. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015;17:1467-507.

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

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

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

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

KAPSLER, harde 75 mg, 110 mg og 150 mg: Hver kapsel inneh.: Dabigatraneteksilat (som mesilat) 75 mg, resp. 110 mg og 150 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin (E 132), jernoksid (E 172), paraoransje (E 110), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** *110 mg og 150 mg:* Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, som tidligere slag eller TIA, alder ≥75 år, hjertesvikt NYHA klasse ≥II, diabetes, hypertensjon. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne.75 mg og 110 mg: Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. **Dosering:** Før dabigatraneteksilatbehandling startes, må nyrefunksjonen undersøkes for alle pasienter ved å beregne CICR for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR <30 ml/minutt). Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer: *Voksne:*Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig. Behandling av DVT og LE, og forebygging av residiverende DVT og LE (DVT/LE): Voksne: Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig etter behandling med parenteralt antikoagulantium i minst 5 dager. Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødning. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter medatrieflimmer, DVT/LE: Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales: 1 kapsel à 110 mg 2 ganger daglig er anbefalt til eldre (≥80 år) og pasienter som samtidig bruker verapamil (verapamil og Pradaxa tas til samme tid). For følgende pasienter bør man velge dosering 300 mg eller 220 mg basert på individuell vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning: Pasienter 75-80 år, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CICR 30-50 ml/minutt), gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom, andre pasienter med økt blødningsrisiko. Pasienter med økt blødningsrisiko: Nøye klinisk observasjon (tegn til blødning og anemi) anbefales i hele behandlingsperioden og dosejusteringer kan gjøres individuelt. Overgang til parenteralt antikoagulantium: Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte til parenteralt antikoagulantium. Overgang fra parenteralt antikoagulantium: Seponer parenteralt antikoagulantium og start dabigatraneteksilat 0-2 timer før tidspunktet som neste dose parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). Overgang til vitamin K-antagonist (VKA, f.eks. warfarin): CICR ≥50 ml/minutt, VKA startes 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat. CICR ≥30-<50 ml/minutt, VKA startes 2 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Siden dabigatran kan øke INR, vil INR bedre reflektere VKAs effekt først etter at Pradaxa har vært seponert i minst 2 dager. Overgang fra VKA (f.eks. warfarin): VKA bør seponeres og dabigatraneteksilat kan tas når INR er <2. Konvertering av atrieflimmer:Pasienten kan behandles med dabigatraneteksilat i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. Primær forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi:*Voksne:* Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 28-35 dager. Behandlingsstart bør utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler 1 gang daglig. Primær forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi:*Voksne:* Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 10 dager. Behandlingsstart bør utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler 1 gang daglig. Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales: 150 mg (2 kapsler à 75 mg) 1 gang daglig er anbefalt til eldre (>75 år), pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CICR 30-50 ml/minutt) og ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil (Pradaxa tas samtidig med disse legemidlene). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av verapamil, bør det vurderes å redusere doseringen av dabigatraneteksilat til 75 mg daglig.Overgang til parenteralt antikoagulantium: Det anbefales å vente 24 timer fra siste dose før bytte fra dabigatraneteksilat til parenteralt antikoagulantium.Overgang fra parenteralt antikoagulantium: Seponer parenteralt antikoagulantium og start dabigatraneteksilat 0-2 timer før tidspunktet som neste dose parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). *Spesielle pasientgrupper: Nedsatt nyrefunksjon (alle indikasjoner):* Begrenset klinisk erfaring ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises. Under behandling må nyrefunksjonen følges der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen); ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter >75 år, minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor).*Barn og ungdom <18 år (alle indikasjoner):* Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. *Eldre >75 år (alle indikasjoner):* Begrenset klinisk erfaring. Forsiktighet bør utvises. Nyrefunksjonen bør følges minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor). **Administrering:** Tas med eller uten mat. Svelges hele med et glass vann. Kapslene skal ikke åpnes da inntak av kapselinnholdet alene kan gi økt blødningsrisiko. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR <30 ml/minutt). Aktiv klinisk signifikant blødning. Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig oppstått gastrointestinalsår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne- eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander. Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin, osv.), heparinderivater (fondaparinuks osv.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, apiksaban osv.), unntatt i spesielle situasjoner som bytte av antikoagulasjonsbehandling eller når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent. Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen. Samtidig behandling med følgende sterke P-gp-hemmere: Systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og dronedaron. Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling. **Forsiktighetsregler:** Anbefales ikke ved forhøyede leverenzymer >2 × øvre normalverdi. Svært begrenset klinisk erfaring med anbefalt dosering hos pasienter <50 kg eller >110 kg. Dosejustering er ikke nødvendig, men nøye klinisk overvåkning anbefales. Blødningsrisiko: Hos eldre ≥75 år er dabigatran forbundet med høyere forekomst av større gastrointestinale blødninger ved dosering 150 mg 2 ganger daglig. Nøye klinisk observasjon (tegn på blødning eller anemi) anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved sykdommer som medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser, trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter, nylig biopsi eller større traumer, bakteriellendokarditt, øsofagitt, gastritt eller gastrointestinal refluks. Skader, tilstander, prosedyrer og/eller farmakologisk behandling (som NSAID, platehemmere, SSRI,SNRI) som signifikant øker risikoen for større blødninger, krever nøye nytte-/risikovurdering. Pradaxa skal kun gis hvis fordelene oppveier blødningsrisikoen. Ved tilleggsfaktorer for blødning kan måling av dabigatrans antikoagulasjonseffekt være nyttig for å unngå for stor eksponering. INR-test er upålitelig hos pasienter som behandles med dabigatran og bør derfor ikke utføres. ECT, dTT og aPTT kan gi nyttig informasjon, men testene er ikke standardiserte og resultatene bør tolkes med forsiktighet. Ved alvorlige blødninger må behandlingen seponeres og blødningsårsaken undersøkes (se Overdosering/forgiftning for bruk av antidot). Legemidler som øker blødningsrisikoen bør ikke brukes samtidig med eller må brukes med forsiktighet sammen med dabigatran. Ved utvikling av akutt nyresvikt må dabigatran seponeres. Bruk av fibrinolytiske preparater til behandling av akutt iskemisk slag kan overveies hvis dTT, ECT eller aPTT ikke overstiger øvre referansenivå iht. lokale referanseverdier. Plasmakonsentrasjonene av dabigatraneteksilat kan øke ved samtidig bruk av svake til moderate P-gp-hemmere (f.eks. verapamil, amiodaron, posakonazol, kinidin og tikagrelor), nedsatt nyrefunksjon (CICR 30-50 ml/minutt) eller alder ≥75 år - for dosejustering, se Dosering. Kirurgi og intervensjoner: Pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep eller invasive prosedyrer er utsatt for økt blødningsrisiko, og det kan være behov for midlertidig seponering. Forsiktighet bør utvises når behandlingen blir midlertidig seponert da utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid ved nedsatt nyrefunksjon. Ved behov for akutt kirurgi/intervensjon bør behandling avbrytes minst 12 timer før inngrepet, hvis mulig. Hvis inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko avveies mot behovet for akutt intervensjon. Den spesifikke antidoten idarusizumab kan gis dersom rask reversering av antikoagulasjonseffekten er påkrevet. Behandling med dabigatran kan gjenopptas 24 timer etter administrering av idarusizumab dersom pasienten er klinisk stabil og adekvat hemostase er etablert.Spinal-/epiduralanestesi, lumbalpunksjon: Økt risiko for spinale eller epiduralehematomer kan forekomme ved traumatiske eller gjentatte punksjoner og ved bruk av epiduralkatetre over lengre tid. 1. dose bør administreres minimum 2 timer etter at kateteret er fjernet. Det kreves hyppig observasjon for nevrologiske tegn og symptomer. Pasienter med høy risiko for død knyttet til kirurgisk inngrep og med risikofaktorer for tromboemboliske hendelser bør behandles med forsiktighet, da det foreligger begrensede sikkerhets- og effektdata. Kapselen inneholder fargestoffet paraoransje (E 110), som kan giallergiske reaksjoner. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se B01A E07. Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere: Begrenset erfaring med følgende behandlinger som kan gi økt blødningsrisiko ved samtidig bruk med dabigatraneteksilat: Ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin og heparinderivater, (fondaparinuks, desirudin), trombolytiske legemidler og vitamin K-antagonister, rivaroksaban eller andre orale antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere som GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dekstran og sulfinpyrazon. Ufraksjonert heparin kan likevel administreres i doser nødvendig for å bevare et åpent sentralt vene- eller arteriekateter. ASA- eller klopidogrelbehandling samtidig med dabigatraneteksilat 110 mg eller 150 mg 2 ganger daglig, kan gi økt risiko for større blødninger. NSAID: Pga. blødningsrisiko, særlig for NSAID medhalveringstid >12 timer, anbefales nøye observasjon for tegn på blødning. Blødningsrisikoen kan være økt ved samtidig bruk av dabigatraneteksilat ogSSRI eller SNRI. Dabigatraneteksilat er substrat for efflukstransportproteinet P-gp. Samtidig administrering med P-gp-hemmere (amiodaron, posakonazol, verapamil, kinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin og tikagrelor) forventes å gi økt dabigatranplasmakonsentrasjon. For dosejustering ved samtidig bruk med amiodaron, verapamil og kinidin, se Dosering. Forsiktighet må utvises og nøye klinisk observasjon (tegn til blødning eller anemi) er påkrevd, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon. Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, itrakonazol, ciklosporin og dronedaron er kontraindisert. Samtidig behandling med takrolimus anbefales ikke. Lang halveringstid for amiodaron gir mulighet for vedvarende interaksjon i uker etter amiodaronseponering. Samtidig bruk av P-gp-induktorer som rifampicin, johannesurt (prikkperikum), karbamazepin eller fenytoin reduserer dabigatrankonsentrasjonen og bør unngås. Proteasehemmere inkl. ritonavir (som påvirker P-gp), er ikke undersøkt og samtidig behandling anbefales ikke. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Begrensede data. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Mulig risiko for mennesker er ukjent. Kvinner i fertil alder bør unngå graviditet under behandling. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. *Amming:* Ingen kliniske data. Amming bør avbrytes under behandling. *Fertilitet:* Ingen tilgjengelige humane data. **Bivirkninger:** Vanligst rapportert er blødninger som forekommer hos ca. 14% av pasientene som er 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, sårsekresjon. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):*Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, dyspepsi, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, dysfagi. Hjerte/kar: Blødning. Immunsystemet: Utslett, pruritus,anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blodig væsking, blødning ved innsnittstedet,anemi postoperativt, sårdrenering, postoperativ drenering. Ukjent 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 absorpsjon forekom vanligvis bare på operasjonsdagen. De påfølgende dager er dabigatranabsorpsjonen rask og Cmax oppnås etter 2 timer. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av dabigatran, men forlenger tiden til Cmax med 2 timer. Oral biotilgjengelighet kan øke med 75% etter en enkeltdose og 37% ved steady state, hvis kapselinnholdet inntas alene uten kapselskallet. Proteinbinding: 34-35%. Fordeling: Vd: 60-70 liter. *Halveringstid:* Plasmakonsentrasjonen av dabigatran viser et bieksponentielt fall med gjennomsnittlig terminal t1/2 på 11 timer hos friske, eldre pasienter, og ca. 12-14 timer etter multiple doser. T1/2er doseuavhengig og forlenget ved nedsatt nyrefunksjon. Metabolisme:Dabigatran konjugeres til farmakologisk aktive acylglukuronider. Spor av andre metabolitter er påvist. *Utskillelse:* Hovedsakelig uforandret i urin.
Oppbevaring og holdbarhet:
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Sist endret: 18.03.2016
(priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag)
Basert på SPC godkjent av SLV: 28.01.2016

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

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.

PRA161011

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

Boehringer Ingelheim

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

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

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

Boehringer Ingelheim

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

Pradaxa® dabigatran etexilaat

▼Praxbind® idarusizumab

Kronisk nyresykdom og forstyrrelser i kalsium- fosfatomsetningen

Kronisk nyresvikt med sin prevalens på rundt 10 % utgjør et betydelig folkehelseproblem. Hjerte- og karsykdom er 3-5 ganger økt hos pasienter med kronisk nyresvikt sammenlignet med den generelle befolkningen og er hovedårsak til sykelighet og dødelighet hos disse pasientene. Intervensjon rettet mot klassiske risikofaktorer som hypertensjon og hyperkolesterolemi har ikke gitt tilstrekkelig effekt. Blant de ikke-tradisjonelle risikofaktorene regnes forstyrrelser i mineralmetabolismen inkludert hyperfosfatemi, hyperkalsemi og sekundær hyperparathyroidisme (SHPT) [1].

Inger Hjørdis Bleskestad, ph.d., spesialist i indremedisin og endokrinologi, forskningssjef ved Stavanger universitetssjukehus.
Lasse G Gøransson, ph.d., spesialist i indremedisin og nyresykdommer, seksjonsoverlege ved Stavanger universitetssjukehus og professor II ved Klinisk institutt 1, Universitetet i Bergen.

Inger Hjørdis Bleskestad

Mineralmetabolismen: klassisk syn

Utskillelsen av kalsium og fosfat i nyren er underlagt en streng hormonell kontroll. Forstyrrelser i mineralmetabolismen utvikles tidlig hos pasienter med kronisk nyresvikt. I løpet av sykdomsutviklingen affiseres nær alle pasienter [2]. Forstyrrelsene ble lenge sett på som et direkte resultat av en gradvis reduksjon i mengden normalt fungerende nyrevev med en redusert aktivering av vitamin D til 1,25(OH)2 vitamin D med påfølgende redusert serum kalsium og fosfatretensjon. En kompensatorisk økning av PTH sikrer så at kalsium og fosfatverdiene blir holdt relativt stabile innenfor normalområdene inntil GFR faller under 20 ml/min/1,73 m2 (klassisk «trade off» hypotese) [3].

Parathyroideahormon (PTH)
PTH er den klassiske biomarkøren for SHPT og ved endestadium nyresvikt (end stage renal disease, ESRD) kan nivåene bli svært høye. På grunn av sin aktive rolle i benresorpsjon har PTH vært brukt som indikator på nyreassosiert bensykdom (adynamisk bensykdom og osteodystrofi/osteitis fibrosa cystica). Den direkte sammenhengen mellom PTH nivåer og histologiske forandringer i benvev har imidlertid vært svak. Ved nyresvikt akkumuleres en rekke ulike PTH fragmenter og en mulig årsak til inkonsistente funn, er bruk av forskjellige PTH assays. Tredje generasjons PTH assays måler det intakte hormonet bestående av aminosyre 1-84, men foreløpig har en ikke klart å vise at dette bedrer den diagnostiske treffsikkerheten [4].

Flere observasjonsstudier har vist en sammenheng mellom høy PTH og risiko for død og hjerte- og karsykdom, og PTH har i mange år blitt betraktet som et uremisk toksin med ødeleggende effekter på kardiomyocyttene. Den sterkeste lineære sammenhengen er funnet hos hemodialysepasienter der det ble påvist en signifikant økt risiko for hjerte- og karsykdom ved PTH verdier over 600 pg/ml [5]. Resultatene er imidlertid ikke entydige. I en annen studie av hemodialysepasienter var både høye og lave verdier av PTH assosiert med økt sykelighet og død, og det har blitt argumentert for at sammenhengen ikke er lineær, men U-formet [6]. Flere negative studier har blitt kritisert for å ha brukt statistiske metoder som kun ville påvise en lineær sammenheng om den fantes [7]. En ytterligere svakhet ved studiene er at dagens PTH assays ikke diskriminerer mellom oksiderte inaktive former for PTH og ikke-oksiderte former, og det kan se ut til at kun sistnevnte er assosiert med lavere dødelighet. Oksidativt stressnivå kan derfor vise seg å være en betydelig konfunderende faktor som det må tas høyde for i fremtidige studier av sammenhengen mellom PTH og risiko for uønskede hendelser [4].

Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)

SHPT med vekst av parathyroidea og økt utskillelse av PTH er en av hovedkomplikasjonene til kronisk nyresvikt. Det er et nært samspill mellom parathyroidea, ben og hjerte- og karsystemet og betegnelsen Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) ble i 2005 introdusert for å dekke et bredere klinisk syndrom bestående av elektrolyttforstyrrelser, bensykdom og kalsifisering av bløtvev og kartre [8]. Humane cellekulturer av glatte muskelceller (VSMC, vascular smooth muscle cells) differensierer mot osteoblastlignende celler når de utsettes for høye fosfatkonsentrasjoner. Kalsifiseringen av kartreet kan således sees som en aktiv prosess som har likheter med bennydannelse og understøtter oppfatningen av CKD-MBD som et klinisk syndrom [9].

Fosfatregulerende hormoner (fosfatoniner)

Studier av pasienter med de arvelige fosfattapende sykdommene autosomal-dominant hypofosfatemisk rakitt (ADHR) og X-bundet hypofosfatemisk rakitt (XLH), samt tumor indusert osteomalaci (TIO), førte til identifikasjon av det fosfatregulerende hormonet fibroblast growth factor 23 (FGF23) i 2000 [10]. ADHR er forårsaket av en aktiverende FGF23 mutasjon, mens XLH pasienter har en rekke

inaktiverende mutasjoner i et gen (PHEX) som styrer FGF23 ekspresjonen i ben og medfører en fenotype nær identisk med ADHR. -Klotho ble oppdaget i 1997 i forbindelse med museforsøk (random insertional mutation experiments) [11]. Mus uten FGF23 eller -Klotho utviste like fenotypiske trekk forbundet med det å eldes (vekst retardasjon, forkortet livslengde, osteomalaci, kalsifiseringer i bløtvev og kartre) og videre studier avdekket -Klotho som en obligat ko-receptor for FGF23.

FGF23 – et fosfaturisk, anti-vitaminD hormon

Fylogenetiske studier av fibroblast growth factors (FGF) indikerer at de kan inndeles i 7 undergrupper og videre klassifiseres etter virkningsmekanisme som intrakrine (FGF11), auto/parakrine (FGF1,4,7,8 og 9) og endokrine (FGF19,21 og 23) [12]. De endokrine FGF er involvert i reguleringen av lipid-, glukose og mineralmetabolismen. FGF23 produseres i benvev og har sin viktigste virkning i nyren der den hemmer 1α-hydroksylasen (Cyp27b1) og derved aktiveringen av vitamin D og øker fosfatutskillelsen ved å internalisere ionekanaler (NaPi-2a og NaPi-2c kotransportere) i proksimale tubuli. FGF23 hemmer også syntesen og sekresjonen av PTH. Nettoeffekten av FGF23 er således reduserte fosfat (og kalsium) nivåer via samordnede virkninger på nyren og glandula parathyroidea [13].

Den greske gudinnen Klotho – spinner av livstråden

-Klotho, med navn fra gresk mytologi, er uttrykt hovedsakelig i nyren og parathyroidea og sikrer slik FGF23s vevsspesifisitet som en obligat koreseptor for FGF23. -Klotho foreligger også i to sirkulerende isoformer og har FGF23 uavhengige effekter på kalsium (øker) og fosfat (senker) nivåene. Det gjenstår imidlertid mye forskning før -Klothos effekter er fullstendig kartlagt. Et hovedproblem har vært mangelfulle målemetoder, spesielt når det gjelder vevsbundet Klotho [14].

«Trade off» hypotesen på ny

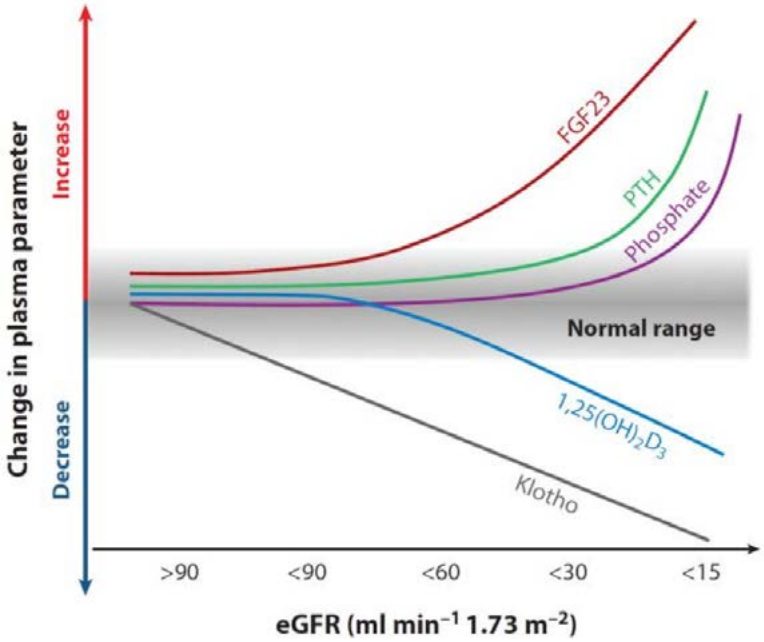
Reduksjonen i aktivt vitamin D, kommer tidlig ved kronisk nyresvikt, og står ikke i forhold til den reduserte nyremassen som først blir av betydning sent i sykdomsutviklingen. Oppdagelsen av FGF23 og påvisningen av økte nivåer ved kronisk nyresvikt har endret forståelsen av dette kompliserte samspillet radikalt. I tidlige stadier av nyresvikt er det er nær lineær sammenheng mellom nyrefunksjon (GFR) og FGF23 nivåene, mens denne sammenhengen blir eksponentiell i senere stadier der en kan se verdier opp mot 1000 ganger normalverdien. Årsaken til disse ekstreme verdiene er ikke fullstendig kartlagt, men kan sees på som et resultat av FGF23 resistens med redusert ekspresjon av -Klotho, figur 1 [13]. En tenker seg nå at fosfatverdien holdes innenfor ønsket nivå av FGF23 som virker direkte fosfaturisk på nyren og samtidig hemmer aktiveringen av vitamin D og derved også fosfat (og kalsium) absorpsjonen fra tarm og frigjøring fra benvev. Prisen vi betaler for å holde fosfatet normalt er høye verdier av både FGF23 (stiger tidlig) og PTH (stiger noe senere) [3].

FGF23 og uønskede hendelser

Observasjonsstudier av en rekke ulike pasientpopulasjoner har funnet en sterk og uavhengig assosiasjon mellom FGF23 og hjerte- og karsykdom og død. FGF23 ser videre ut til også å ha en direkte skadelig effekt på kardiomyocyttene via en Klotho uavhengig virkning. Det er vist at FGFR4 oppreguleres i kardiomyocyttene ved høye FGF23 nivåer, og at FGF23 også virker via en calcineurinavhengig signalvei [15]. Det gjenstår å fastslå når beskyttelsesmekanismene mot forhøyet fosfat skyter over mål og gjør mer skade enn gavn.

Behandlingsmuligheter

I 2009 kom Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) behandlingsretningslinjene for CKD-MBD som fortsatt er gjeldende [16]. Godkjent behandling av forstyrrelser i mineralmetabolismen består i dag av fosfatbindere (fosfatreduksjon) og aktive vitamin D analoger og cinacalcet (PTH reduksjon). Aktive vitamin D analoger senker PTH, men øker samtidig kalsium og fosfat, noe som begrenser bruken. Cinacalcet er et peroralt «kalsimimetikum» som



Figur 1
Foreslått tidsprofil for endringer i mineralstoffskiftet i relasjon til nyrefunksjon. Gjengitt fra Annual Review of Physiology 2013 [13]. Gjengitt med tillatelse.

ved binding til den kalsiumfølsomme reseptoren (Calcium Sensing Receptor (CaSR)) i parathyroidea hemmer PTH sekresjonen og indirekte senker fosfat og FGF23 nivåene uten samtidig å gi pasienten en positiv kalsiumbalanse. Det har av denne grunn vært knyttet sterke forhåpninger til denne medikamentgruppen.

The Evaluation of Cinacalcet Hydrochloride Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) studien er den første store randomiserte, kontrollerte intervensjonsstudien som har vurdert om en senkning av PTH ville føre til en reduksjon i hjerte- og karsykdom og død hos hemodialysepasienter [17]. Studien omfattet 3883 pasienter med ESRD og SHPT der intervensjonsgruppen ble gitt cinacalcet og kontrollgruppen fikk standard behandling. Hjerte- og karsykdom omfattet i denne studien hjerteinfarkt, hospitalisering for ustabil angina pectoris, hjertesvikt eller perifer karsykdom inkludert revaskulariseringsinngrep på underekstremitetene og ikke traumatisk amputasjon. Begrunnelsen for det sammensatte endepunktet var at studiegruppen på forhånd ikke visste hvilken type karsykdom de ville lykkes i å redusere. Studien ble analysert etter "Intention To Treat" (ITT) prinsippet og var i så måte negativ. Et av problemene var blant annet at de som et resultat av randomiseringen fikk en intervensjonsgruppe som var 1 år eldre enn kontrollgruppen. En stor andel av pasientene sluttet å ta medikamentet (mange «drop-outs»), og det var også en stor andel "drop ins", d.v.s. at pasientene i placebogruppen fikk Cinacalcet, som er kommersielt tilgjengelig. Dette reduserte den statistiske styrken i studien.

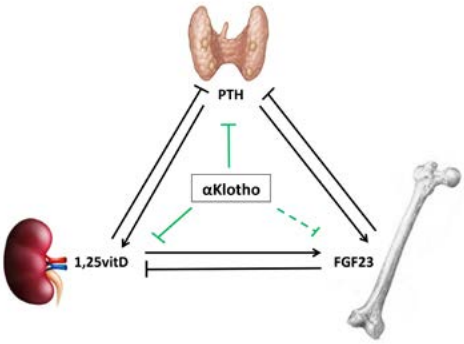
I årets januarutgave av JAMA [18, 19] er det publisert tre studier med et annen-generasjons intravenøst kalsimimetikum, etelcalcetide, som kan gis tre ganger per uke sammenfallende med dialysebehandling. Studiedesignet hindret problemene med «drop-outs» og «drop-ins», og slik ble forskjellen mellom behandlings- og kontrollgruppen opprettholdt gjennom studieperiodene. I de to placebokontrollerte studiene over 27 uker oppnådde behandlingsgruppene det primære endepunktet (30 % reduksjon i PTH) i 74,0 og 75,3 % v.s. 8,3 og 9,6 % i kontrollgruppene, p<0.001 for begge studiene [19]. Etelcalcetide reduserte signifikant serum fosfat og FGF23 nivåene. Det foreligger imidlertid ingen studier med harde endepunkter.

Oppsummering

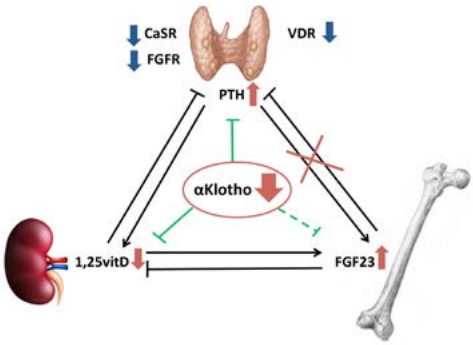
Det primære målet med behandling av CKD-MBD er å redusere de toksiske virkningene av forhøyet serum fosfat. Mye tyder på at behandlingen bør initieres tidligere enn det dagens behandlingsretningslinjer fra 2009 anbefaler. Harde endepunktsstudier som inkluderer pasienter i CKD stadium 3 og 4 før karsykdom er etablert og videre studier av pasienter i hemodialyse er nødvendige for evalueringen av fosfatreduserende behandling sin effekt på hjerte- og karsykdom.

Referanser

1. Hajhosseiny R, Khavandi K, Goldsmith DJ. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: untying the Gordian knot. Int J Clin Pract 2013;67(1):14-31
2. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int 2007;71(1):31-38
3. Gutierrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the "trade-off" hypothesis. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(9):1710-1716
4. Mazzaferro S, Tartaglione L, Rotondi S, et al. News on biomarkers in CKD-MBD. Semin Nephrol 2014;34(6):598-611
5. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004;15(8):2208-2218
6. Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. Nephrol Dial Transplant 2011;26(6):1948-1955
7. Natoli JL, Boer R, Nathanson BH, et al. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis. BMC Nephrol 2013;14:88
8. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006;69(11):1945-1953
9. London GM. Mechanisms of arterial calcifications and consequences for cardiovascular function. Kidney International Supplements 2013;3:442-445
10. Consortium A. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. Nat Genet 2000;26(3):345-348
11. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature 1997;390(6655):45-51
12. Itoh N, Ornitz DM. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. J Biochem 2011;149(2):121-130
13. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. Annu Rev Physiol 2013;75:503-533
14. Olauson H, Vervloet MG, Cozzolino M, et al. New insights into the FGF23-Klotho axis. Semin Nephrol 2014;34(6):586-597
15. Leifheit-Nestler M, Grosse Siemer R, Flasbart K, et al. Induction of cardiac FGF23/FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2016;31(7):1088-1099
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKDMBDWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 2009(113):S1-130
17. Investigators ET, Chertow GM, Block GA, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med 2012;367(26):2482-2494
18. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317(2):156-164
19. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, et al. Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. JAMA 2017;317(2):146-155



Figur 2
Foreslått modell: Det foreligger klassiske endokrine feedback sløyfer mellom vitamin D, FGF23 og PTH. Sirkulerende -Klotho (sentral boks i figuren) stammer under normale forhold i all hovedsak fra nyren og det er holdepunkter for at -Klotho har en sentral plass i reguleringen av mineralmetabolismen (jf ref).



Figur 3
CKD-MBD: Hva som er utløsende faktor ved kronisk nyresvikt er ikke kartlagt, men det ser ut for at -Klotho reduseres før FGF23 stiger. Nyren klarer ikke å opprettholde produksjonen av -Klotho og aktivt vitamin D. For å holde serum fosfat- og serum kalsiumnivåene innenfor normalområdet, stimuleres benvev til FGF23 produksjon og parathyroidea til PTH produksjon. Ved utvikling av SHPT reduseres kalsium sensing reseptor- (CaSR), FGFreseptor- (FGFR) og vitamin D reseptor- (VDR) tettheten i den hyperplastiske parathyroideakjertelen og FGF23 klarer ikke å hemme PTH produksjonen. Det utvikles en ende-organ hormonresistenstilstand.
Ref: Neyra JA, HU MC. Potential application of Klotho in human CKD. Bone 2017. In press

Faktorer assosiert med forlenget sykehusinnleggelse ved akutt forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom

Ying Wang

Knut Stavem

Akutt forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) som krever sykehusinnleggelse, er en alvorlig hendelse som kan ha mange negative effekter. Det innebærer økt risiko for død, reinnleggelse og redusert livskvalitet (1-6). Liggetiden ved sykehusinnleggelser for forverring av KOLS er ofte lang, noe som indikerer at denne pasientgruppen er sårbar og trenger mer helsehjelp enn mange andre pasientgrupper (7).

Ying Wang, overlege, PhD, Lungemedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus
Knut Stavem, overlege, professor, Lungemedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus

Innledning

Det foreligger få etablerte prediktorer for forlenget liggetid eller standard liggetid ved akutt forverring av KOLS. Faktorer som demografiske data, kliniske variabler, komorbiditet, medikamenter og ukedag for innleggelse er assosiert med lange sykehusopphold, men det er lite samsvar mellom studier (8-13).

Hensikten med denne studien var å identifisere faktorer som var assosiert med forlenget sykehusinnleggelse hos pasienter innlagt på sykehus for akutt forverring av KOLS. Siden det ikke foreligger noen etablert definisjon for hva som er lang liggetid, definerte vi liggetid over 75 persentilen i utvalget som forlenget liggetid.

Materiale og metode

Vi identifiserte 599 aktuelle pasienter som ble innlagt for akutt forverring av KOLS på daværende Aker universitetssykehus i Oslo i perioden mars 2006—desember 2008. Kun den første innleggelsen for hver pasient i perioden ble inkludert. Inklusjons-kriterier var:
1) KOLS som hoveddiagnose (J43 eller J44) basert på ICD-10;
2) Respirasjonssvikt (J96) eller pneumoni (J12-J18) som hoveddiagnose pluss KOLS (J43 eller J44) som bidiagnose.

Vi gikk gjennom den elektroniske pasient-journalen og ekstraherte en rekke data fra innkomstjournalen (Tabell 1) og blodprøver og blodgassverdier på innleggelses-tidspunktet. Fra journalen registrerte vi også FEV1 nærmest mulig opptil eller etter innleggelsen, antall liggedøgn for sykehusoppholdet og ukedag for innleggelsen. I analysen delte vi ukedager i to kategorier, torsdag–lørdag og søndag–onsdag. Dette fordi vi vurderte at pasientene innlagt torsdag–lørdag kunne bli utskrevet like før eller etter påfølgende helg, slik at sykehusoppholdet lett kunne bli for forlenget gjennom helgen. Basert på tidligere studier valgte vi 14 variabler fra vårt datasett til statistiske analyser. Manglende verdier for FEV1, S-albuminnivå og PaCO2 ble imputert ved hjelp av multippel lineær regresjonsanalyse. Totalt ble 590 pasienter inkludert i den endelige analysen.

Resultater

Gjennomsnittsalder (SD) var 73,2 (10,8) år. 54 % var kvinner. Gjennomsnittlig liggetid for sykehusoppholdet var 8,3 (9,7) dager, og median liggetid (interkvartilbredde) var 6 (3,5 -11) dager.

I bivariat analyse var flere variabler assosiert med liggetid >11 dager. I multivariabel analyse var kun innleggelser torsdag–lørdag, høy PaCO2, lav S-albumin, og komobiditeter som hjertesvikt, diabetes mellitus eller gjennomgått slag assosiert med liggetid >11 dager (Tabell 2).

Tabell 1. Beskrivende statistikk for pasienter innlagt for akutt KOLS forverring som er inkludert i analysen (n=590), gjennomsnitt ± SD eller antall (%)

Alder, år	73,2±10,7
Kjønn, kvinne	319 (54)
Gjennomsnittlig arterielt blodtrykk (MAP), mmHg	104±16
Puls, slag/minutt	95±22
PaCO2, kPa	5,9±1,6
S-albumin	38,8±4,6
FEV1, l/s	1,0±0,5
Bor i institusjon	61 (10)
Langtids oksygenbehandling	42 (7)
Røntgen thorax forenlig med pneumoni	176 (30)
Minst en komorbiditet	498 (84)
Psykiatrisk diagnose	87 (15)
Minst en KOLS-relatert innleggelse*	111 (19)
Innleggelse på torsdag–lørdag	237 (40)

*Minst en KOLS-relatert innleggelse i løpet av de siste 12 måneder før den aktuelle innleggelsen

Tabell 2. Resultatet av multivariabel logistisk regresjonsanalyse av liggetid >11 dager versus ≤11 dager ved innleggelser for akutt forverring av KOLS (n=590)

Risikofaktorer	Odds ratio	95% CI
PaCO2, kPa	1,25	1,11–1,41
S-albumin, g/l	0,91	0,87–0,96
Innleggelse torsdag–lørdag	2,50	1,66–3,77
Tidligere KOLS-relatert innleggelse*	1,60	0,98–2,62
Komorbiditeter, ≥1 versus 0	2,08	1,08–4,02
Hjertesvikt	2,26	1,34–3,80
Diabetes mellitus	1,90	1,07–3,37
Cerebralt insult	1,83	1,04–3,21

* Minst en KOLS-relatert innleggelse i løpet av de siste 12 måneder før den aktuelle innleggelsen CI: konfidensintervall

Diskusjon

Sammenhengen mellom ukedag for innleggelsen og liggetid ved innleggelse for akutt forverring av KOLS er lite studert. Vår forklaring på dette er at det "naturlige" utskrivingstidspunktet for mange pasienter innlagt torsdag–lørdag vil være like før eller i løpet av påfølgende helg, siden median liggetid i denne studien var 6 dager. Manglende kontinuitet av personale og redusert bemanning i helgene kan forsinke utskriving fra sykehuset og derved bidra til lenger liggetid (16, 22). Det kan også skyldes redusert kapasitet i primærhelsetjenesten eller manglende støtte fra pårørende i helgene.

Sammenhengen mellom komorbiditet og forlenget liggetid, er i mindre grad studert enn sammenhengen mellom komorbiditet og mortalitet ved KOLS. Tidligere studier har fokusert på en enkelt komorbiditets innvirkning på liggetid, mens i vår studie studerte vi sammenhengen med en rekke komorbiditer som er vanlige ved KOLS. Både hjertesvikt og diabetes mellitus er vanlig forekommende ved KOLS, og behandling av akutt forverring av KOLS med beta-agonist og systemiske steroider kan forverre både hjertesvikt og diabetes mellitus, som igjen kan bidra til et lengre sykehusopphold. PaCO2 gjenspeiler sammen med andre blodgassverdier alvorlighetsgraden av respirasjonssvikt. Det er rimelig at høyere PaCO2, som indikerer alvorligere respirasjonssvikt, er forbundet med lengre liggetid. I vår studie ga hver kPa økning av PaCO2 i blodgass ved ankomst akuttmottaket økt odds på 1,26 for liggetid >11 dager ved sykehusoppholdet.

S-albuminnivå er en surrogat-markør for ernæringsstatus, og lav S-albumin er assosiert med høyere langtidsmortalitet hos pasienter med KOLS. S-albumin er også et akuttfaseprotein som stiger ved aktive prosesser, slik at lav albumin kan indikere forverring av klinisk status eller økt persisterende inflammasjon ved alvorlig forverring av KOLS.

Konklusjon

I studien var innleggelse torsdag - lørdag, høy PaCO2, lavt S-albuminnivå og komorbiditeter som hjertesvikt, diabetes mellitus og gjennomgått slag assosiert med liggetid >11 dager ved sykehusopphold for akutt forverring av KOLS. Funnene kan hjelpe klinikker å identifisere pasienter med økt risiko for forlenget liggetid i et tidlig stadium av sykehusoppholdet og derved gi mulighet for å tilby bedre helsehjelp. Årsaken til forlenget liggetid er trolig multidimensjonal, og fremtidige studier bør fokusere på både pasientrelaterte og ikke-pasientrelaterte faktorer.

Innlegget er tidligere publisert i Best Practice – Lunge nr 1 2017 og trykkes med tillatelse.

Referanser

1. Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A, et al. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiration. 2006;73(3):311–317. [PubMed]
2. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(4 Pt 1):959–967. [PubMed]
3. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2002;57(10):847–852. [PMC free article] [PubMed]
4. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM, Estudi del Factors de Risc d'Agudització de la MPOC investigators Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. Thorax. 2003;58(2):100–105. [PMC free article] [PubMed]
5. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(5 Pt 1):1418–1422. [PubMed]
6. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. Respir Med. 2009;103(5):692–699. [PubMed]
7. Roche N, Rabbat A, Zureik M, Huchon G. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in emergency departments: predictors of outcome. Curr Opin Pulm Med. 2010;16(2):112–117. [PubMed]
8. Díaz-Peromingo JA, Grandes-Ibá-ez J, Fandi-o-Orgeira JM, Barcala-Villamarín P, Garrido-Sanjuán JA. Predicting factors contributing to length of stay in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: the role of the emergency room. Acta Medica (Hradec Kralove) 2004;47(1):29–32. [PubMed]
9. Nowi-ski A, Kami-ski D, Korzybski D, Stokłosa A, Górecka D. The impact of comorbidities on the length of hospital treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pneumonol Alergol Pol. 2011;79(6):388–396. Polish. [PubMed]
10. Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2002;57(2):137–141. [PMC free article] [PubMed]
11. Agboado G, Peters J, Donkin L. Factors influencing the length of hospital stay among patients resident in Blackpool admitted with COPD: a cross-sectional study. BMJ Open. 2012;2(5):e000869. [PMC free article] [PubMed]
12. de la Iglesia F, Valiño P, Pita S, et al. Factors predicting a hospital stay of over 3 days in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. J Intern Med. 2002;251(6):500–507. [PubMed]
13. Parappil A, Depczynski B, Collett P, Marks GB. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. Respirology. 2010;15(6):918–922. [PubMed]

Eliquis «Bristol-Myers Squibb, Pfizer» ***Antitrombotisk middel.*** ATC-nr.: B01A F0

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), titandioksid (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 behandling 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:* Ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon uten andre kriterier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt) er dosejustering ikke nødvendig. Men ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og serumkreatinin ≥133 µmol/liter forbundet med alder ≥80 år eller kroppsvekt ≤60 kg, er dosereduksjon nødvendig, 2,5 mg 2 ganger daglig anbefales. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 15-29 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. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med Cl_{CR} <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 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 spinalpunksjon. Pasienter må jevnlig overvåkes for tegn og symptomer på nevrologisk svekkelse (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, dysfunksjon i tarm eller blære). Dersom nevrologiske utfall blir registrert, er umiddelbar diagnose og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen vurdere mulig nytte mot risiko hos antikoagulerte pasienter eller hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av 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 leverfunksjonstest. *Hoftebruddskirurgi:* Ingen data foreligger, og bruk er ikke anbefalt. *Laboratorieparametre:* Små og varierende forandringer i koagulasjonstester ved forventet terapeutisk dose. *Hjelpestoffer:* Inneholder laktose og bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, 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 C_{max} 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 forbundet 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 blødning 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. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Potent, oral, reversibel, direkte og meget selektiv aktiv hemmer av faktor Xa. Krever ikke antitrombin III for antitrombotisk aktivitet. *Virkningsmekanisme:* Hemmer fritt og trombebundet faktor Xa, og protrombinaseaktivitet. Ingen direkte effekter på blodplateaggregasjon, men hemmer indirekte trombinindusert blodplateaggregasjon. Hindrer generering av trombin og utvikling av blodpropp ved å inhibere faktor Xa. Antitrombotisk effekt i forebygging av arterielle og venøse tromboser ved doser som bevarte hemostasen er vist i dyremodeller. *Absorpsjon:* Absolutt biotilgjengelighet er tilnærmet 50% for doser opptil 10 mg. Absorberes raskt med C_{max} etter 3-4 timer. Lineær farmakokinetikk med doseproporsjonale økninger med eksponering for orale doser opptil 10 mg. Oppløsningsbegrenset absorpsjon med begrenset biotilgjengelighet ved doser ≥25 mg. *Proteinbinding:* Ca. 87%. *Fordeling:* Vd ca. 21 liter. *Halveringstid:* Ca. 12 timer. *Metabolisme:* Flere eliminasjonsveier. Metaboliseres i hovedsak via CYP3A4/5 med mindre bidrag fra CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2. Hoveddelen av legemiddelrelatert komponent i humant plasma er uendret apiksaban uten sirkulerende metabolitter. Apiksaban er substrat for transportproteiner, P-gp og brystkreft resistensprotein (BCRP). *Utskillelse:* Ca. 25% gjenfinnes som metabolitter, størsteparten i feces. Total clearance er ca. 3,3 liter/time. Utskillelse via nyrene står for ca. 27% av total clearance. Utskilles også via galle og direkte fra tarmen. **Pakninger og priser:** ***2,5 mg:*** 10 stk.[1] (blister) kr 167,10. 20 stk.[1] (blister) kr 302,70. 60 stk.[1] (endose) 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 institusjonspakning. **Refusjon:** ***[1]B01A F02_1 Apiksaban - 2,5 mg*** *Refusjonsberettiget bruk:* Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått hofte- eller kneprotesekirurgi. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder f.o.m. 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (f.o.m. NYHA klasse II). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter.

Refusjonskode:

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

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

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

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

Refusjonskode:

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

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

Vilkår: Ingen spesifisert.

Sist endret: 24.02.2017

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]

PP-ELI-NOR-0625.AD:15.05.2017 432NO17PR04474-01

Referanser:
1. Eliquis preparatomtale 16.02.17, 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.

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

Kardiogent sjokk
- patofysiologi og behandling

Det er estimert at akutte myokardinfarkter kompliseres av kardiogent sjokk i 5–15 % av tilfellene (avhengig av hvilken definisjon som brukes), med en liten nedgang i hendelser de senere år (1–4). Behandling av akutt hjerteinfarkt har forbedret seg drastisk de siste tiår. Mortaliteten for pasienter med akutt hjerteinfarkt uten kardiogent sjokk er redusert fra 30 % til < 5 % (5). Når det gjelder behandling av kardiogent sjokk, har ikke fremskrittene vært like store. Kardiogent sjokk er den ledende årsaken til død ved hjerteinfarkt, med en inneliggende mortalitetsrate på rundt 50 % (4, 6, 7, 8). Vi ønsket å oppsummere aktuell kunnskap om og behandling av kardiogent sjokk, samt redegjøre for evidensen til de ulike behandlingsmodalitetene utover medikamentell behandling.

Mathias Baumann Melberg, Lege i spesialisering, Hjerteavdelingen, Stavanger universitetssykehus.
Artikkelen er basert på studentoppgave ved Universitet i Bergen. Den er tidligere trykket i Hjerteforum nr 1 2017 og trykkes med tillatelse.
Veileder: Dennis Nilsen. Biveileder: Tor Melberg.

Mathias Baumann Melberg

Forbedret prehospital logistikk og døgnbemannet, hurtig perkutan koronar intervensjon (PCI) har redusert mortaliteten ved kardiogent sjokk, og gjort mekanisk støttebehandling tilgjengelig for store pasientgrupper. Intra-aorta-ballongpumpe (IABP) er den vanligste og mest tilgjengelige mekaniske støttebehandlingen som brukes ved kardiogent sjokk, men det mangler evidens for behandlingens nytteverdi. Det samme gjelder nyere behandlingsmodaliteter som ekstrakorporal membranøs oksygenering og mekanisk støttebehandling for venstre ventrikkel (for eksempel Impella®). Dødeligheten for nyere studerte kohorter ligger fortsatt rundt 40- 50 %. En nyere retrospektiv studie fra Massachusetts, USA, som studerte hjerteinfarkt-pasienter som utviklet kardiogent sjokk etter innleggelse mellom 2001-2011, viser lavere mortalitetsrate i nyere tid: 47,1 % døde i 2001/2003, 42,0 % døde in 2005/2007 og 28,6 % døde in 2009/2011. Gjennomsnittlig mortalitetsrate for hele perioden var 41,4 %, mens insidensraten var stabil (gjennomsnitt 3,7 % for hele perioden) (9).

Metoder

Opprinnelig ble det utført litteratursøk for perioden 2012-2014 som en del av særemne/originalartikkel om IABP under medisinstudiet ved Universitetet i Bergen. Søk ble gjort i MEDLINE, PubMed og Cochrane. Dette ble oppdatert med nye søk for 2015-2016. UpToDate har også blitt benyttet. Søkeord er: Myocardial infarction, acute coronary syndrome, cardiogenic shock, intra -aortic balloon pump, Impella® og ECMO.

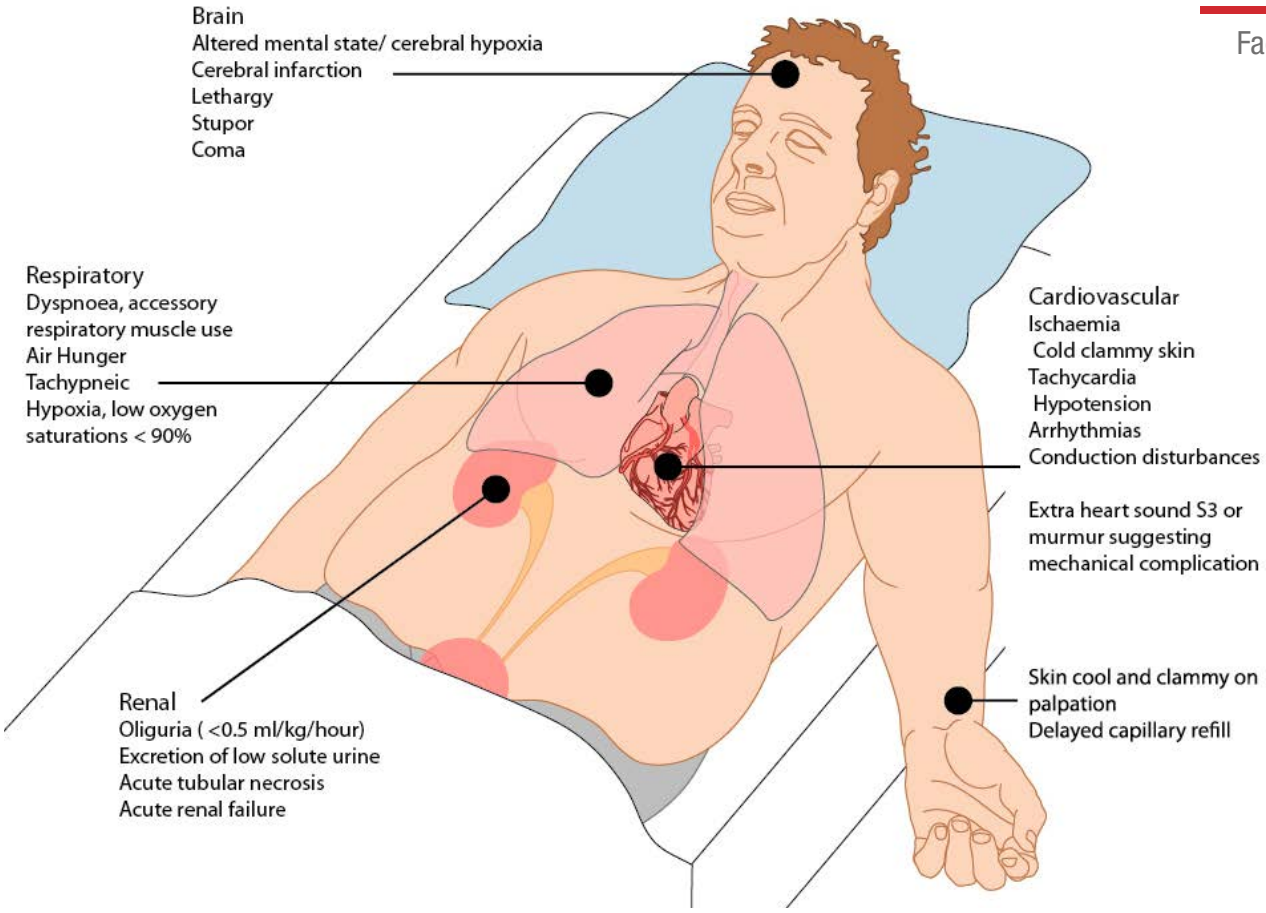
Definisjoner

Kardiogent sjokk er en kompleks tilstand karakterisert av inadekvat perfusjon av endeorganer grunnet redusert hjerteminuttvolum og forårsakes oftest av akutt hjerteinfarkt. Klinisk kjennetegnes kardiogent sjokk av hypotensjon og nedsatt perfusjon av endeorganer.

Hemodynamisk defineres kardiogent sjokk som:

(1) systolisk blodtrykk < 90 mm Hg med varighet over 30 minutter (med adekvat fylningstrykk) eller at det trengs vasopressorterapi for å opprettholde et systolisk blodtrykk ≥ 90 mm Hg, (2) reduksjon av hjerteindeks (≤ 1,8 l/min/m- uten støtte og 2,0 -2,2 l/min/m- med støtte, igjen avhengig av anvendt definisjon) og (3) øket fylningstrykk i venstre ventrikkel (pulmonalkapillært kiletrykk > 18mm Hg) (7, 9).

Kardiogent sjokk Diagnostiske kriterier:
Hemodynamiske kriterier
1) Systolisk blodtrykk < 90 mmHg i > 30 min (m/ adekvat fylningstrykk), eller at det trengs vasopressorterapi for å opprettholde systolisk blodtrykk ≥ 90 mm Hg. 2) Lungeødem eller øket fylningstrykk i venstre ventrikkel (pulmonalkapillært kiletrykk > 18mm Hg).
Hemodynamiske kriterier
1) Kjølige ekstremiteter grunnet sentralisering. 2) Nedsatt urinproduksjon (< 30 ml per time). 3) Endring av mental status. 4) Forhøyede laktatverdier.
Referanser: 7, 14.



Redusert gjennomblødning til endeorganene kan manifestere seg klinisk ved (1) kjølige ekstremiteter grunnet sentralisering, (2) nedsatt urinproduksjon (< 30 ml per time) og (3) endring av mental status. For å stille diagnosen kardiogent sjokk er det ikke nødvendig med invasiv måling av fylningstrykket i venstre ventrikkel og minuttvolum med arterielt pulmonalkateter. Diagnosen kan stilles klinisk ved vurdering av blodtrykket sammenholdt med kliniske tegn til lungeødem og hypoperfusjon (5, 7, 10). Serum-laktat kan også benyttes til å vurdere i hvilken grad den perifere mikrosirkulasjonen er nedsatt (11, 12). Den hemodynamiske dysfunksjonen kan variere fra mild hypoperfusjon til alvorlig sjokk, og graden av forstyrrelse er direkte relatert til kortidsutkomme (13).

Årsaker

Akutt hjerteinfarkt med påfølgende venstre ventrikkelsvikt p.g.a. myokardskade er den hyppigste årsaken til kardiogent sjokk. Komplikasjoner ved hjerteinfarkt kan også bidra til utviklingen av kardiogent sjokk. De viktigste komplikasjonene er de mekaniske: Ventrikkelseptumruptur, ruptur av fri vegg og papillemuskelruptur eller -dysfunksjon. Disse tilstandene forårsaker rundt 12 % av alle tilfeller av kardiogent sjokk, og ventrikkelseptumruptur har den høyeste mortalitetsraten (87 %). Mekaniske komplikasjoner bør mistenkes ved non-anteriore hjerteinfarkt med kardiogent sjokk, særlig hvis pasienten gjennomgår sitt første infarkt (14). For å utelukke slike komplikasjoner er ekkokardiografi et diagnostisk førstevalg; med mindre pasienten skal hastes til PCI. I tillegg kan blødning, infeksjon og/eller tarmiskemi bidra til sjokk under akutt hjerteinfarkt.

Tilstander som forårsaker akutt, alvorlig venstre og/eller høyre ventrikkelsvikt kan føre til kardiogent sjokk: Takotsubo-kardiomyopati (kjent som stressindusert kardiomyopati) og akutt myokarditt kan føre til kardiogent sjokk. Underliggende hypertrofisk kardiomyopati kan forverre hypotensjon/sjokk av andre årsaker, for eksempel sepsis eller hypovolemi. Det kliniske bildet ved disse tilstandene kan likne iskemisk hjertesykdom: Sjokk, stigning av hjerteinfarktmarkører (CK-MB, troponin

Vanlige årsaker til kardiogent sjokk:

Akutt myokard infarkt:

- AMI med ventrikulær (høyre og/eller venstre) dysfunksjon (~80% av tilfellene).
- Mekaniske komplikasjoner:
  - Ventrikkel septumruptur (~4%).
  - Ruptur av fri vegg (~2%).
  - Akutt, alvorlig mitralinsuffisiens (~7%).

Kardiogent sjokk ikke relatert til AMI:

- Akutt myokarditt.
- Stressindusert kardiomyopati (F. Eks. Takotsubo kardiomyopati).
- Akutt klaffeinsuffisiens (for eksempel ved endokarditt, chordaruptur).
- Tamponade.
- Lungeemboli.
- Aortadisseksjon kombinert med AMI eller klaffeaffeksjon.
- Arrytmier.

T/troponin I) og ST-elevasjon. Andre viktige årsaker til kardiogent sjokk inkluderer akutt klaffeinsuffisiens (hyppig forårsaket av endokarditt eller chordaruptur som følge av skade og eller degenerativ sykdom), aortadisseksjon kombinert med akutt hjerteinfarkt eller klaffesykdom, hjertetamponade og lungeemboli.

Kjente risikofaktorer for utvikling av kardiogent sjokk ved akutt hjerteinfarkt inkluderer høy alder, fremreveggsinfarkt, hypertensjon, diabetes mellitus, omfattende koronarsykdom, tidligere akutt hjerteinfarkt eller angina pectoris, kronisk hjertesvikt, ST-elevasjons hjerteinfarkt (STEMI) og venstre grenblokk (15). Det er blitt rapportert om høyere insidens blant kvinner (4). Blant pasientene som utvikler kardiogent sjokk etter innleggelse, finner man oftere ved første undersøkelse raskere hjerterytme og lavere blodtrykk (14).

Patofysiologi

Kardiogent sjokk er en konsekvens av forstyrrelser i hele det sirkulatoriske systemet. Det er en kompleks og ikke fullt ut forstått tilstand. Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon fører til systolisk og diastolisk dysfunksjon og er i de fleste tilfeller den primære årsaken til kardiogent sjokk. Det er likevel viktig å være klar over at andre komponenter i sirkulasjonssystemet bidrar. Et dødelig utkomme er vanligvis et resultat av tre nært beslektede faktorer: Multiorgandysfunksjon, progressivt forverret hemodynamikk og utvikling av systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS) (16, 17).

Akutt hjerteinfarkt forårsaker systolisk dysfunksjon som igjen fører til nedsatt slagvolum og minuttvolum. Systolisk og diastolisk dysfunksjon medfører lungeødem som forverrer den pågående hypoksemien og iskemien. Nedsatt minuttvolum og hypotensjon gir systemisk og koronar hypoperfusjon. Hypoperfusjonen fremmer iskemi, celledød og medfører perifer vasokonstriksjon. Frigivelse av katekolaminer kompenserer til en viss grad det sviktende hjertet ved å øke myokardial kontraktilitet og perifer blodgjennomstrømning, men på bekostning av øket myokardialt oksygenbehov og fare for arytmi. Vasokonstriksjon kan føre til midlertidig hemodynamisk forbedring, men det øker også afterload og er vanligvis utilstrekkelig. En forklaring på den begrensede effekten av vasokonstriksjon er at infarktet og celleiskemi disponerer for utvikling av SIRS, som forårsaker uønsket vasodilatasjon og redusert systemisk vaskulær motstand. Det er ikke forstått hvorvidt denne inflammatoriske responsen spiller en kausal rolle eller er en konsekvens av vaskulær dysfunksjon. Et relatert fenomen er uhensiktsmessig produksjon av nitrogenoksyd (NO) og peroksynitrat som følge av økt ekspresjon av induserbar og endotelial NO-syntetase (iNOS og eNOS respektivt). NO er en negativ inotrop substans som forårsaker vasodilatasjon og forstyrrer katekolaminenes effekt. Andre kjente inflammatoriske markører som deltar i kardiogent sjokk, inkluderer interleukin-6 og tumor nekrosefaktor.

Det er viktig å ta hensyn til iatrogene årsaker til kardiogent sjokk da store registre viser at omtrent ¾ av tilfellene med kardiogent sjokk relatert til akutt hjerteinfarkt utvikler seg etter innleggelse på sykehus (18, 19). En rekke av medikamentene som brukes under behandling av hjerteinfarkt, er assosiert med en liten sjanse for utvikling av kardiogent sjokk: Betablokkere, ACE-hemmere eller beslektede angiotensin II-reseptorblokkere og morfin. Selv om risikoen assosiert med bruk av disse medikamentene er liten, vil et høyt pasientvolum i sum gi et betydelig antall hendelser (14). Særlig under behandling av pasienter med høy risiko for å utvikle kardiogent sjokk er det plausibelt at medikamenter som betablokkere og ACE-hemmere kan bidra negativt. En annen viktig gruppe medikamenter er diuretika. Diuretika har blitt mistenkt for å ha både en kausal og bidragsytende effekt relatert til utviklingen av kardiogent sjokk ved akutt hjerteinfarkt (15, 16). Under akutt hjerteinfarkt nedsettes venstre ventrikkels ettergivelighet, hvilket er en hyppig årsak til lungeødem. Sammenfallende ser vi en redistribusjon av det intravaskulære volumet ettersom den intravasale væsken lekker inn i lungene og forårsaker et plutselig fall i det sirkulerende plasmavolumet hos pasienter som ikke lider av kronisk hjertesvikt. Høye doser diuretika forverrer denne situasjonen ved å fremme videre tap av plasmavolum. Tilførsel av store væskemengder intravenøst kan føre til stuvning og bidra til utviklingen av kardiogent sjokk.

Blødning under hemodynamisk stabile hjerteinfarkt har tidligere vært knyttet til økt mortalitetsrisiko (20, 21). Dette er særlig interessant under behandling av kardiogent sjokk, da blødning ofte blir behandlet med blodtransfusjoner, som i seg selv er assosiert med forhøyede mortalitetsrater under akutt koronarsyndrom. De komplekse mekanismene bak dette fenomenet er ufullstendig kartlagt. (14, 22).

Behandling

Generelle støttetiltak:
Tilførsel av væske for å korrigere hypovolemi, stabilisere pasienten og oppnå optimalt fylningstrykk er indisert for alle pasienter med kardiogent sjokk. Det er dog ingen gode randomiserte data som understøtter væsketerapi, og grunnlaget for å gi væske er basert på patofysiologisk forståelse. Opprettholdelse av adekvat arteriell oksygendistribusjon er viktig fordi det minimerer iskemi. Mekanisk ventilering (endotrakeal tube eller maske) bør etableres hurtig hvis det er indisert. Blodsukkeret bør holdes under 10 mmol/L hvis det er mulig, samtidig bør man unngå hypoglykemi (23).

Revaskularisering

Fibrinolyse har begrenset effekt og er derfor reservert for situasjoner der PCI ikke er tilgjengelig eller transporttiden vil betydelig forsinke behandlingen (24). Aggressiv invasiv diagnostikk og behandling reduserer mortaliteten på kort og lang sikt (25). The SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK (SHOCK)-studien viste at pasienter som ble revaskularisert enten gjennom PCI eller aortokoronar bypass-operasjon hadde en 13 % økning i ett års overlevelsesrate (10, 26). Sammenlik-

net med initial medisinsk behandling og stabilisering var «numbers needed to treat» for å redde et liv < 8 (5). En ufullstendig randomisert sveitsisk studie (Swiss Multisenter Study of Angioplasty for Shock (SMASH)) viste liknende resultater (27).
Det er gjennomført en rekke register-baserte studier som konkluderer med at tidlig revaskularisering reduserer mortaliteten signifikant, både for yngre og eldre pasienter (4, 6, 7, 8.) I SHOCK-studien var utkomme (overlevelse og livskvalitet) likt for aortokoronar bypass-operasjon og PCI (28, 29). På tross av disse studiene finnes det ikke en klar revaskulariseringsstrategi for pasienter med flerkarsykdom (28). Dette utgjør en betydelig utfordring siden flerkarsykdom er en hyppig tilstand ved kardiogent sjokk. 87 % av pasientpopulasjonen i SHOCK-studien hadde flerkarsykdom (30). Nåværende retningslinjer anbefaler PCI mot multiple kar for pasienter i kardiogent sjokk (aortokoronar bypass-operasjon er anbefalt for hemodynamisk stabile pasienter), og denne anbefalingen gjennomføres i omtrentlig 1/3 av tilfellene (28, 30). Det er viktig å nevne at det ikke finnes randomiserte kliniske studier med overbevisende data som understøtter den potensielle nytten av PCI mot flere kar under kardiogent sjokk. Uten RCT-er bør grunnlaget for beslutningen om å gjøre flerkar-PCI, i tillegg til intervensjon mot *culprit lesion*, være basert på lesjonens morfologi, predikert suksessrate, mistanke om iskemi i hvile, karets tilførselsomfang og pasientens hemodynamikk (5). Persisterende kardiogent sjokk etter gjennomført PCI mot *culprit lesion* er indikasjon for å utføre intervensjon mot resterende lesjoner. Alternative behandlingsmodaliteter er stegvis PCI-behandling eller aortokoronar bypass-operasjon (stegvis eller øyeblikkelig på vital indikasjon).

Risikofaktorer for utvikling av kardiogent sjokk ved AMI

- Høy alder
- Fremreveggsinfarkt
- Hypertensjon
- Diabetes mellitus
- Omfattende koronarsykdom
- Tidligere akutt hjerteinfarkt eller angina pectoris
- Kronisk hjertesvikt
- ST-elevasjons hjerteinfarkt (STEMI) og venstre grenblokk

Mekanisk støttebehandling

Intra-aorta-ballongpumpe (IABP)

IABP er den hyppigst benyttede mekaniske støttebehandling i dag og har vært benyttet ved behandling av kardiogent sjokk i rundt 40 år. Dog ble IABP bare brukt i 25- 40 % av tilfellene med kardiogent sjokk internasjonalt, ifølge en oversikt fra 2010, og bruken kan ha endret seg ytterligere etter senere negative studieresultater) (5) (5)

Ballongkateteret innlegges perkutant via arteria femoralis og føres opp til aorta thoracalis. Virkningsmekanismen er en diastolisk inflasjon og hurtig systolisk deflasjon av ballongen ved bruk av helium-gass. En konsoll som overvåker hjertesyklus, kontrollerer pumpen, og følgelig er behandlingen mest effektiv under regelmessig hjerterytme. Motpulsasjonen fra pumpen senker endesystolisk trykk og øker topptrykket under diastolen, hvilket fører til en reduksjon av *afterload*, forbedret koronar perfusjon og reduksjon av myokardiell oksygenforbruk (31). Grunnet motpulsasjonen er IABP kontraindisert ved alvorlig aortainsuffisiens. Dessverre er det liten forbedring av minuttvolum, og det er ikke klarlagt om det er nok til å redusere mortaliteten (31).

I den moderne, invasive æra har IABP blitt tilgjengelig i norske sykehus på en langt større skala enn tidligere. Pumpen var tidligere kun tilgjengelig ved sykehus som hadde hjertekirurgisk kompetanse, og mens indikasjonen tidligere kun var støtteterapi før og etter åpen hjertekirurgi, er nå hovedindikasjonen kardiogent sjokk som kompliserer akutt hjerteinfarkt.

Samtidig har bruk av IABP som profylaktisk støtte under store fremreveggsinfarkt blitt mindre vanlig. Nylig viste en randomisert studie (CRISP-akutt hjerteinfarkt) at IABP-støtte ikke bidrar til å redusere størrelsen av infarktet ved store fremreveggsinfarkt uten kardiogent sjokk (32).

For pasienter som skal behandles med PCI er det optimale tidspunkt (før eller etter PCI) for innleggelse av IABP ikke avklart grunnet motstridende funn og få studier (33, 34). I IABP-SHOCK II fant man ingen forskjell i mortalitet mellom før og etter PCI (35). En liten studie (n=48) fra 2010 som sammenliknet innleggelse av IABP før og etter PCI hos pasienter med AMI og KS, fant lavere 30-dagers mortalitet hos gruppen som fikk IABP før PCI (19 versus 69 %) (34).

I starten var IABP-terapi ofte forbundet med alvorlige komplikasjoner som tromboembolisme, skader mot aorta, blødning og infeksjon (rapporterte risikofaktorer inkluderer kvinnelig kjønn, liten kroppsstørrelse og perifer vaskulær sykdom). Utstyrsforbedringer har gjort behandlingen langt tryggere. I nye, store registre ligger hyppigheten av *alvorlige* komplikasjoner på 2,8 %, mens hyppigheten av alle komplikasjoner ligger på 7,8 % (36).

Det vitenskapelige grunnlaget for bruk av IABP har alltid vært begrenset, og evidensen stammer hovedsakelig fra registerstudier. I SHOCK-studien kunne man vise til lavere sykehusmortalitet for pasienter som fikk kombinert behandling med IABP og tidlig revaskularisering (37). I studien Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries (GUSTO-1) fant man lavere 30-dagers og ettårs totalmortalitet for akutt hjerteinfarktpasienter behandlet med IABP og trombolyse. I samme studie var IABP dessverre forbundet med økt risiko for uønskede hendelser og blødning (38). Registerdata fra American National Registry of Myocardial Infarction finner lavere mortalitet

når IABP-terapi kombineres med trombolyse, men ikke for PCI (39).

Man håpet at den største og mest omfattende IABP-studien til dags dato, den randomiserte, kliniske studien Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II), ville bekrefte de positive virkningene av IABP-terapi (35). Den viste isteden at rutinemessig bruk av IABP på pasienter med akutt hjerteinfarkt komplisert med kardiogent sjokk som gjennomgår revaskularisering, sammenliknet med standardterapi, ikke forbedrer overlevelsen. I tillegg var der ingen signifikant forskjell i noen av de sentrale, sekundære endepunkter som inkluderte hemodynamikk, nyrefunksjon, laktatstigning og CRP-stigning. Det var dog en ikke-signifikant trend mot at yngre pasienter og pasienter med førstegangsinfarkt fikk et bedre utkomme med IABP-terapi.

Å gjennomføre randomiserte studier som ser på kardiogent sjokk og IABP, har vist seg å være svært vanskelig, og man finner en rekke mulige feilkilder i SHOCK II. Selv om studien er ambisiøs, viser det seg at studiepopulasjonen er for liten (n=600) til å være konklusiv, og kohorten med en 30-dagers mortalitet på 40 % regnes for å være en populasjon med middels risiko for død. Resultatene kan således ikke overføres til høyrisikopasienter, og overlevelsesraten i studien reflekterer hurtig revaskularisering. Man ville ha forventet en forbedring av overlevelsesraten, ettersom nød-PCI og medisinsk behandling stadig forbedres. I lys av dette gjennomførte forfatterne en post-hoc-analyse som ikke viste noen forbedring av overlevelse for pasienter med blodtrykk under 80 mm Hg (40). Et annet viktig moment er den høye andelen av overkrysning av pasienter fra kontrollgruppen til IABP-gruppen. Det kan ha påvirket ”intention-to-treat”-analysen, men forfatterne gjennomførte en tilpasset analyse ved å ekskludere overkrysserne og fikk liknende resultater.

En Cochrane metaanalyse fra 2015 som undersøkte relevante RCT-er (7 studier, inkludert IABP-SHOCK II. N=790) konkluderte med at IABP-behandling under AMI som kompliseres av KS kan ha positiv innvirkning på noen hemodynamiske parametere, men der finnes ingen overbevisende randomiserte data som støtter bruk av IABP under nevnte tilstand (41).

I juni 2015 publiserte JAMA (42) en omfattende metaanalyse der man undersøkte nytteeffekten av IABP ved akutt hjerteinfarkt, som viste nedslående resultater. Etter gjennomgang av 12 RCT-er fant man ingen påvisbar bedring av mortaliteten, uavhengig av om pasienten hadde kardiogent sjokk eller ikke. Forfatterne gjennomgikk også 15 observasjonsstudier. I motsetning til RCT-ene var resultatene i de store observasjonsstudiene sprikende. Det kunne se ut til at pasienter med kardiogent sjokk som fikk IABP hadde lavere mortalitet. Forfatterne mener at de ved å undersøke pasientenes karakteristika ved inklusjonstidspunktet har kunnet påvise en tydelig forskjell mellom pasientenes utgangspunkt. I flertallet av disse studiene hadde pasientene som mottok IABP en bedre utgangsprofil hva angår risikofaktorer for død enn pasientene som ikke fikk IABP.

IABPs rolle i behandling av kardiogent sjokk er blitt utfordret som følge av resultatene i SHOCK II samt resultater fra metaanalyser og manglende evidens andre steder. Før 2012/ 2013 støttet europeiske og amerikanske retningslinjer IABP-behandling av kardiogent sjokk med en klasse I anbefaling. ESCs retningslinjer fra 2012 endret sin anbefaling for rutinebruk av IABP ved KS til klasse II b med evidensnivå B (43), og til klasse III A i 2014 (44). Det anbefales videre at kortvarig mekanisk støttebehandling kan vurderes for pasienter med ACS og kardiogent sjokk (Klasse IIB C). I tillegg bør man vurdere IABP når det gjelder pasienter som er hemodynamisk ustabile/i kardiogent sjokk grunnet mekaniske komplikasjoner (Klasse IIa C) (44). AHA/ACC sine retningslinjer fra 2013 har en klasse IIa anbefaling, med evidensnivå B: IABP-behandling kan være gunstig for pasienter med kardiogent sjokk etter STEMI, som ikke lar seg hurtig stabilisere farmakologisk (23).

Oversikt over annen mekanisk støtteterapi

Det finnes en rekke andre apparater eller «devices» som enten brukes eller utprøves til behandling av kardiogent sjokk:

TandemHeart™ er et perkutant apparat som trekker arterielt blod fra venstre atrium til arteriell sirkulasjon ved å bruke et kateter som føres inn via vena femoralis med krysning av atrieseptum. Blodet returneres til arteriell sirkulasjon via retrograd perfusjon gjennom et kateter plassert i arteria femoralis. Indikasjoner for TandemHeart™ inkluderer midlertidig sirkulatorisk støtte under høy-risiko-PCI eller i påvente av forbedret ventrikkelfunksjon. Potensielle komplikasjoner ved TandemHeart™ er tamponade, ekstremitets-iskemi, stor blødning, sepsis, arytmi, og vedvarende atrieseptum defekt.

Impella® 2.5, CP og 5.0 er et perkutant (eller kirurgisk) støtteapparat for venstre ventrikkel (LVAD: Left Ventricular Assist Device). Denne føres via arteriell sirkulasjon, gjennom aortaklaffen og inn i venstre ventrikkel. Den virker gjennom en mikroaksial pumpe som roterer i høy fart og trekker blod ut av venstre ventrikkel og forbi enden av pumpen som munner ut i aorta ascendens. Potensielt kan Impella ® øke minuttvolumet med 2,5, 3,5 eller 5,0 l/min. En annen potensiell gunstig effekt er dekompresjon av venstre ventrikkel, noe som forhåpentligvis senker myokards oksygenbehov og øker perfusjonen i både koronararterier og endeorganer. Sammenliknet med IABP trengs et større kateter for å oppnå tilgang, og det tar lenger tid før behandlingen starter.

Et annet alternativ er å bruke perkutan kardiopulmonal bypass og gjennomføre **ekstrakorporal membranøs oksygenering (ECMO)**. Med veno-arteriell «bypass» vil den ekstrakorporale pumpen gi støtte til systemisk perfusjon og kunne behandle både sirkulatorisk og respiratorisk svikt. ECMO er kontraindisert ved alvorlig aortainsuffisiens, alvorlig perifer karsykdom, blødningstendens,

nylig gjennomgått cerebrovaskulær hendelse/hodeskade og sepsis.

Det er lite evidens og klinisk erfaring med perkutane LVAD ved kardiogent sjokk, noe som gjør det vanskelig å vurdere nytten. De er per dags dato ikke førstelinjebehandling, og bruken er basert på individuell erfaring ved ulike spesialiserte sentre som Haukeland universitetssykehus (HUS) og Oslo universitetssykehus (OUS). En metaanalyse av tre randomiserte studier (med totalt 100 pasienter) som sammenliknet perkutane LVAD med IABP viste ingen signifikant forbedring av 30-dagersmortaliteten. To studier omhandlet TandemHeart™ og én Impella® (45, 46, 47, 48). Sammenliknet med IABP-behandling viste LVAD-terapi forbedret hemodynamikk (øket hjerteindeks, høyere arterielt middeltrykk og lavere pulmonalt kiletrykk). TandemHeart™-gruppen hadde flere blødningskomplikasjoner.

Andre relevante data kommer fra en multisenter registerstudie: 120 pasienter med kardiogent sjokk etter akutt hjerteinfarkt ble først behandlet med IABP og deretter med Impella 2,5®. 30-dagersmortaliteten var 64,2 % (49). Utover forventede komplikasjoner som tromboembolisme, skader mot aorta, blødning og infeksjon er det rapportert om moderat hemolyse og trombocytopeni under Impella-behandling (50).

Teoretisk burde LVAD-terapi være en god behandling av kardiogent sjokk ved å motvirke iskemi, hypotensjon og myokardiell dysfunksjon, men det er en rekke problemer assosiert med LVAD-behandling (5). Overflaten til de intraluminalt plasserte LVAD-ene kan fremprovosere SIRS som forverrer sjokkbildet og kan føre til multiorgansvikt. Ekstrakorporeal sirkulasjon øker også risikoen for SIRS, og i tillegg aktiverer man komplementsystemet og promoterer koagulasjon. I verste fall kan dette føre til disseminert intravaskulær koagulasjon og alvorlig blødning.

Oppsummering

Flere pasienter enn tidligere overlever akutt hjerteinfarkt komplisert av kardiogent sjokk. Det finnes solid evidens for at forbedret strategi, logistikk og teknikk for hurtig reperfusjon, først og fremst primær PCI, er den viktigste årsaken til dette (4, 6, 7, 8, 51).

Hvilken betydning aggressiv mekanisk støttebehandling har er fortsatt uavklart.

Etter over fire tiår med studier og klinisk bruk har man ikke klart å finne evidens for at IABP-behandling forbedrer mortaliteten ved kardiogent sjokk. IABP-behandling bør kombineres med koronar revaskularisering, og det er lite som taler for å benytte seg av IABP-terapi uten pågående kardiogent sjokk. Dette valget støttes av nye data (se tidligere under *Behandling*) hvor man ikke har kunnet påvise en gunstig effekt av profylaktisk IABP-behandling under store fremreveggsinfarkt (32). Ved høyspesialiserte sentra som HUS og OUS, har man tatt i bruk ressurskrevende og dyr behandling i form av LVAD-er som Impella ® og ECMO, uten overbevisende evidens. Det finnes et klart insentiv for å søke nye og mer originale måter å behandle kardiogent sjokk. Norske kardiologer bør nå vurdere om de skal fortsette å ta i bruk IABP. Den vedvarende bruken av IABP (og LVAD) kan, med tanke på den manglende evidensen, mistenkes å skyldes et ønske om å «foreta seg noe» i møte med en svært dødelig tilstand, eller såkalt «handlingsbias».

De europeiske retningslinjene anbefaler ikke lenger IABP-terapi som standard førstelinjebehandling ved PCI-behandling hos pasienter med KS.

En avgjørende årsak til denne beslutningen skyldes resultatene i IABP-SHOCK II. Det er derfor viktig å påpeke begrensningene til SHOCK II: høy andel overkrysning og muligheten for at de pasientene som fallerte hurtig ble ekskludert eller krysset over. Ved øyeblikkelig hjelp-PCI kan man argumentere med at rutinebruk av IABP-terapi utsetter pasientene for en unødvendig ekstra risiko for komplikasjoner.

Referanser

1. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C, Gore JM. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. N Engl J Med 1999;340:1162–1168.
2. Holmes DR Jr, Bates ER, Kleiman NS, Sadowski Z, Horgan JH, Morris DC, et al. Contemporary reperfusion therapy for cardio- genic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1995;26:668–674.
3. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002;23:1190–1201.
4. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. Circulation 2009;119:1211–1219.
5. Thiele H, Allam B, Chatellier G, Schuler G, Lafont A. Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials? Eur Heart J 2010;31;1828-1835.
6. Thiele H, Schuler G. Cardiogenic shock: to pump or not to pump? Eur Heart J 2009;30:389-390.
7. The TRIUMPH Investigators. Effect of Tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. The TRIUMPH Randomized Con- trolled Trial. JAMA 2007;297:1657-1666.
8. Thom T, Haase N, Rosamund W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics- 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcomittee. Circulation 2006;113: e85-151.
9. Goldberg RJ, Makam RC, Yarzebski J, McManus DD, Lessard D, Gore JM. Decade-long trends (2001–2011) in the incidence and hospital death rates associated with the in-hospital development of cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2016;9:117-125.
10. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardio- genic Shock. N Engl J Med 1999;341:625-634.
11. Thiele H, Lauer B, Hambrecht R, Boudriot E, Cohen HA, Schuler G. Reversal of cardiogenic shock by percutaneous left-atrial-to-femoral arterial bypass assistance. Circulation 2001;104:2917–2922.
12. Thiele H, Sick P, Boudriot E, Diederich KW, Hambrecht R, Niebauer J, et al. Randomized comparison of intraaortic balloon support versus a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Eur Heart J 2005;26:1276–1283.
13. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. J Am Coll Cardiol 2004;44:340-348.
14. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock. Current concepts and improving outcomes. Circulation 2008;117:686–697.
15. Lindholm MG, Kober L, Boesgaard S, Torp-Pedersen C, Aldershvile J. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: prognostic impact of early and late shock development. Eur Heart J. 2003;24:258-265.
16. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. Circulation. 2003;107:2998–3002.
17. Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, et al. Intraaortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. Crit Care Med 2010;38:152-160.
18. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. JAMA. 2005; 294: 448–454.
19. Jeger RV, Harkness SM, Ramanathan K, Buller CE, Pfisterer ME, Sleeper LA, et al. Emergency revascularization in patients with cardiogenic shock on admission: a report from the SHOCK trial and registry. Eur Heart J. 2006;27:664–670.

Viser til full referanseliste i Hjerteforum nr 1 2017.

Praluent®
alirokumab

▼C Praluent «sanofi-aventis»

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 4-8 uker etter oppstart eller dosejustering, og dosen kan justeres deretter. Ved behov for ytterligere LDL-C reduksjon hos pasienter behandlet med 75 mg 1 gang hver 2. uke eller 300 mg 1 gang hver 4. uke (månedlig), kan doseringen justeres til maksimaldosen 150 mg 1 gang hver 2. uke. ***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, eller 300 mg 1 gang hver 4. uke (månedlig). ***Glemt dose:*** Tas så raskt som mulig, og deretter gjenoppta behandlingen til vanlig tid. ***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. Ved administrering av 300 mg-dosen, gi to 150 mg-injeksjoner etter hverandre på to forskjellige injeksjonssteder. 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:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Klinisk relevante interaksjoner forventes ikke. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data. Bør bare gis til gravide dersom absolutt påkrevd. *Amming:* Ingen data. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Kløe. Luftveier: Øvre luftveisplager inkl. smerter i munnhule og svelg, rennende nese, nysing. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet inkl. erytem/rødhet, kløe, hevelse, smerter/ømhet. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Hud: Urticaria, nummulat eksem. Immunsystemet: Hypersensitivitet, hypersensitivitetsvaskulitt. **Overdosering/Forgiftning:** *Behandling:* Symptomatisk. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Humant monoklonalt antistoff (IgG_1). *Virkningsmekanisme:* PCSK9-hemmer. Hindrer binding av PCSK9 til LDL-reseptorer (LDLR) i leveren. Antall LDLR som kan binde LDL øker, og LDL-nivået senkes. *Absorpsjon:* T_{max} etter s.c. injeksjon av 50-300 mg er 3-7 dager. Biotilgjengelighet 85%. Steady state nås etter 2-3 doser. *Fordeling:* V_d: 0,04-0,05 liter/kg. *Halveringstid:* Ved steady state 17-20 dager ved monoterapi, 12 dager ved samtidig behandling med et statin. *Metabolisme:* Nedbrytning til peptider og aminosyrer. **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 og priser:** ***75 mg/ml:*** 2 stk. (ferdigfylt penn) (108413) 5327,10. 6 stk. (ferdigfylt penn) (170486) 15895,00. ***150 mg/ml:*** 2 stk. (ferdigfylt penn) (556694) 5327,10. 6 stk. (ferdigfylt penn) (406106) 15895,00.

Sist endret: 05.12.2016

* sekundærprofylakse etter akutt koronarsykdom (hjerteinfarkt, ustabil angina med sykehusinnleggelse), koronar- eller annen arteriell revaskularisering, angina pectoris, ischemisk hjerneslag eller symptomatisk perifer arteriell sykdom

** Praluent (alirokumab) er ikke markedsført ved indikasjonen homozygot familiær hyperkolesterolemi. Helfo kan derfor ikke innvilge stønad til Praluent ved denne konkrete indikasjonen.

1. Helfo. Nye retningslinjer for stønad til kolesterolsenkende legemidler (PCSK9-hemmere). https://helfo.no/Documents/Lege/Alirokumab2017.pdf (8/5-2017) 2.PRALUENT SPC 14.11.2016 punkt 5.1. 3. 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. 4. PRALUENT SPC 14.11.2016 punkt 4.2 5.PRALUENT SPC. 14.11.2016 punkt 4.1 6. PRALUENT SPC 14.11.2016 punkt 4.8 7.PRALUENT SPC 14.11.2016 punkt 4.4.

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

GODKJENT for individuell REFUSJON med vilkår[1]

PRALUENT®:
Kraftig LDL-C reduksjon[2, 3]

Praluent®
alirokumab

PCSK9-HEMMER med 2 styrker for individuell dosering[4]

Individuell refusjon med vilkår:[1]

INDIKASJON	HYPERKOLESTEROLEMI VED ETABLERT ATEROSKLEROTISK SYKDOM* (SEKUNDÆRPREVENSJON)	FAMILIÆR HYPERKOLESTEROLEMI**	HYPERKOLESTEROLEMI HOS PASIENTER SOM FÅR ELLER ER AKTUELLE FOR LDL-AFERESEBEHANDLING
Diagnosekode	**ICD-10: - 26 / ICPC-2: -26**	**ICD-10: E78.0 / ICPC-2: T93**	**ICD-10: E78.0 / ICPC-2: T93**
Vilkår	LDL-kolesterol ≥ 4 mmol/L under pågående behandling med maksimalt tolererbare doser av statin og/eller ezetimib (Ezetrol)	Gentest skal være utført. LDL-kolesterol ≥ 5 mmol/L under pågående behandling med maksimalt tolererbare doser av statin og/eller ezetimib (Ezetrol)	
Krav til tidligere behandling	*For brukere som ikke tåler statiner (statinintoleranse):* Minst 3 forhåndsgodkjente statiner (ATC-kode C10AA) og ezetimib (Ezetrol). Rosuvavastin eller atorvastatin i laveste dose skal være forsøkt. *For brukere som tåler statiner:* Rosuvastatin (ATC-kode C10AA07) eller atorvastatin (ATC-kode C10AA05) i høyeste tolererbare dose i kombinasjon med ezetimib (ATC-kode C10AX09). *Ved kontraindikasjoner, jf. punkt 4.3 i SPC, mot statiner skal ezetimib (Ezetrol) være forsøkt.*		
SPESIALISTKRAV	**Søknad fra spesialist i indremedisin, spesialist i barnesykdommer, eller fra lege ved tilsvarende sykehusavdeling**		

Grafisk fremstilt av Sanofi

Indikasjoner:
Til voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett: I kombinasjon med et statin eller statin med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-kolesterol- (LDL-C)-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller alene eller i kombinasjon med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. Effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ennå ikke fastslått[5]

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[6]

Ved symptomer på alvorlig allergisk reaksjon, skal behandlingen stanses og relevant symptomatisk behandling gis.
Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon[7]

SANO.ALI.17.05.0155

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

SANOFI

Renessanse for klinisk fysiologi?

Når du vil teste forskjellen på en VW boble og en Porsche, så gjør du det på motorveien og ikke på parkeringsplassen. I norsk medisin har vi en tradisjon for å undersøke pasienter når de ligger i sengen, selv om mange har sine plager når de belaster seg fysisk. Kanskje er det lurt å undersøke dem når de er i aktivitet også?

Morten Nissen Melsom, Seksjonsoverlege, Dr.med., LHL-klinikkene Glittre.

Morten Nissen Melsom

Tidligere spesialitet

Klinisk fysiologi var godkjent spesialitet fra 1965 og frem til 1994. Etter hva jeg har fått av muntlige referater, ble spesialiteten nedlagt fordi man anså at dens virksomhet hørte naturlig inn under enten spesialiteten lungemedisin eller hjertemedisin. Koblet til nedleggelsen var det en forutsetning at lungeleger og hjerteleger i fellesskap skulle ta ansvaret for at fagfeltet ble opprettholdt og videreført. Det var nok en opplevelse at ingen påtok seg ansvaret fullt ut, og dermed har mange opplevet at klinisk fysiologi ble et stemoderlig behandlet fagfelt i norsk medisin etter 1994.

Standhaftige sentre og enkeltpersoner

Til tross for dette, har det vært noen standhaftige sentre – eller kanskje enkeltpersoner – som fortsatte å være interessert i klinisk fysiologi, og som brukte dette i sin kliniske hverdag. Disse enkeltpersonene søkte etter hvert sammen. Det er verdt å merke seg at de første pådriverne for et fellesskap, ikke var leger, men fysioterapeut, bioingeniør og idrettsfysiologer. Etterhvert fikk de med seg et par entusiastiske leger – en hematolog og en pediater. Ingen av dem var lungelege eller hjertelege, men de hadde interesse for klinisk fysiologi. Denne gruppen med initiativrike fysiologer fikk etterhvert hjelp av AstraZeneca som teknisk møtearrangør, og i 2005 ble det første møtet i Forum For Klinisk Fysiologi avholdt. Til dette møtet ble lungeleger, hjerteleger, barneleger, idrettsfysiologer, fysioterapeuter, bioingeniører, sykepleiere og andre som drev med klinisk fysiologi (i sær ergospirometri), invitert.

Ergospirimetri/Cardio-Pulmonal Exercise Test

Ergospirometri har vært et godt innarbeidet begrep i norsk medisin, men begrepet inneholder ingen referanse til at man i tillegg til en god funksjonsvurdering av lunger, også får en god vurdering av hjertet og sirkulasjonen, og dermed hele transportveien for oksygen fra luften omkring oss, og frem til mitokondriene. Derfor er det nå flere som argumenterer for at vi i Norge bør bruke samme nomenklatur som man gjør internasjonalt, og heller snakke om Cardio-Pulmonal Exercise Test (CPET).

Årlige møter

Siden 2005 har det vært arrangert årlige møter i Forum For Klinisk Fysiologi. De første årene ble møtene finansiert av industrien. I 2008 ble forumet fristilt fra industrien ettersom etiske retningslinjer ble endret, og også fordi man ønsket at møtene skulle gi tellende kurstimer.

Forumet ble organisert som en underavdeling av lungelegeforeningen. De årlige møtene har etter dette vært holdt på universitetsinstitusjoner og sykehus. Til å begynne med var det ca. 50 deltakere på møtene, og etter hvert er man kommet opp i ca. 100. Økningen i deltakerantall har nok sammenheng med disse møtenes utforming og regi. De er en slags blanding av grunnkurs for "nybegynnere" og kongress for "gamle travere". Seniorene bidrar med god undervisning i basale temaer og grunnleggende ferdigheter, og de deler av sine erfaringer både innen forskning og klinikk. Aktive forskere får presentere sine nyeste funn. Det er god tid for kasuistikker, diskusjoner og nettverksbygging. Det er en inkluderende møteplass hvor de som har vært med en stund, gleder seg over å kunne dele av sine erfaringer og kunnskap, slik at nykommere føler seg velkomne og dermed har tendens til å forbli i miljøet. Det er med andre ord et sted hvor man knytter kollegialt vennskap på tvers av spesialiteter og profesjoner. Opp gjennom årene har vi hatt besøk av flere ledende fysiologer fra utlandet. Brian Whipp, Susan Ward, Kim Prisk og Per Gustafsson er noen av dem som har bidratt til at flere norske fysiologer nå er på et internasjonalt nivå.

Klinisk Fysiologi – nyttig i arbeidet

Vi opplever at kunnskap og ferdigheter i klinisk fysiologi er nyttig i arbeidet med pasienter, og her snakker vi om det utvidede pasientbegrepet. Vi interesserer oss i alt fra de sykeste pasientene til de friskeste toppidrettsutøverne, fra de yngste barna til de eldste eldre. Veldig mye handler om dyspnoe og mangel på oksygen til vevet og hvorfor, og nettopp derfor blir forumet et naturlig møtepunkt for hjerteleger, lungeleger, fysiologer, pediatere, fysioterapeuter, bioingeniører, sykepleiere… Klinisk fysiologi og de undersøkelsesmodaliteter det omfatter, viser seg ofte å være et meget godt diagnostisk verktøy – ikke minst differensialdiagnostisk.

Plan for Forum for Klinisk Fysiologi

Planen er å arrangere Forum For Klinisk Fysiologi årlig også fremover. Som nyvalgt leder for forumet, inviterer jeg med dette alle med interesse for klinisk fysiologi til å delta på neste kurs som etter planen holdes 11. -12. januar 2018 i Forskningsparken i Oslo. Følg med på forumets nettside www.cardiopulm.no, eller kursoversikten til Legeforeningen. Møtene har til nå vært godkjent som videre- og etterutdanningskurs hos Legeforeningen for diverse spesialiteter. Vi åpner for påmelding når programmet for 2018 er klart, og vi har kursgodkjenning fra Legeforeningen. Målgruppen er også forskere som bruker, eller skal bruke, CPET som metode (opplæring). I kongressdelen presenteres og diskuteres ferske CPET-funn fra friske og pasienter fra ulike studier.

Allsidig kommandør

FREMRAGENDE INNSATS: Stein Arne Evensen har vært en markant og profilert norsk indremedisiner. I sin lange yrkeskarriere som overlege, professor og dekan har Evensen jobbet for bedre legeutdanning, god forskningskvalitet, riktige helseprioriteringer samt bedre behandling for blødernes behandlingstilbud.

Før påske ble Stein Arne Evensen (74) utnevnt til kommandør av St. Olavs Orden for fremragende innsats for medisin og helse. Professoren, overlegen og samfunnsdebattanten er den nest lengst sittende dekan ved Det medisinske fakultet ved Universitetet i Oslo (UiO), og han spilte en betydelig rolle for å bedre blødernes behandlingstilbud i Norge. På den faglige merittlisten står verv som leder av regional komite for forskningsetikk (REK) og redaksjonskomiteen i Tidsskrift for den norske legeforening. Privat dyrker han interessen for klassisk musikk, numismatikk og egyptisk historie.

Lengst sittende dekan

Stein A. Evensen var overlege ved Rikshospitalet, professor ved UiO og dekan i perioden 1998–2006. – Kun en person har vært dekan ved Det medisinske fakultet i lengre tid enn Evensen, sa UiO-rektor Ole Petter Ottersen i sin hilsen. Han siktet til universitetets første medisinprofessor Michael Skjelderup (1769–1852), som var dekan i flere perioder på 1800-tallet. Som dekan i åtte år bidro Evensen sterkt til at den nye studieplanen «Oslo 96» ble satt ut i livet. Han var sentral i etableringen av Forskerlinjen ved fakultetet og en pådriver for å opprette «Samarbeidsorganene» mellom universiteter og regionale helseforetak, som blant annet fordeler forskningsmidler.

I spissen for hjemmetransfusjon

I tillegg til innsatsen for bedre legeutdanning og god forskningskvalitet, har han som hematolog spilt en spesielt viktig rolle for å bedre blødernes behandlingstilbud. Evensen foreslo tidlig å lære opp bløderne til å behandle seg selv. Hjemmetransfusjon kom i gang våren 1975 i Norge, som ett av de første landene i verden. Da ble dette ansett som radikalt, i dag er hjemmetransfusjon en naturlig og selvsagt del av blødernes behandlingstilbud. Evensens, og det norske fagmiljøets insisterende holdning til at Norge skulle være selvforsynt med blodprodukter og ikke kjøpe utenlandske faktorkonsentrater, førte også til at Norge kom bedre ut av hiv/aids-katastrofen enn nesten alle andre europeiske land.

Prioriteringer og helsepolitikk

Flere statsråder har blitt konfrontert med Evensens engasjement i prioriteringsspørsmål i helsetjenesten. Han var medlem av prioriteringsutvalget

som Inge Lønning ledet på 1990-tallet (Lønning II), og han har demonstrert prioriteringsevne i praksis. Som initiativtaker til Benmargstransplantasjons-gruppen ved Rikshospitalet sørget han for konsensus om hvem som skulle transplanteres – og i hvilken rekkefølge.

Stein A. Evensen var og er en synlig og meningssterk samfunnsdebattant med sans for spissformuleringer: «En berlinmur gjennom Oslo», kalte han det daværende skillet mellom Helse Sør og Helse Øst. Han argumenterte sterkt for sammenslåingen av de to helseregionene, noe som banet veien for den senere etableringen av OUS.

Geir Åge Heggelund, Dagens Medisin
Innlegget er tidligere publisert i Dagens Medisin nr 8, 2017 og trykkes med tillatelse.

Fremtidens legespesialister og deres akademiske kompetanse

Spesialistenes evne til å ta innover seg ny, forskningsbasert kunnskap krever god akademisk kompetanse. Det er viktig at ny spesialistutdanning legger til rette for å drive forskning og spesialisering samtidig. Dersom man oppnår akademiske læringsmål før spesialisering bør dette telle i spesialiseringen.

Liv Ariane Augestad, Postdoktor, Institutt for helse og samfunn ved UiO og styremedlem i LVS

Liv Ariane Augestad

Første april var Helsedirektoratets høringsfrist for innspill til læringsmålene del 2 og 3 i spesialistutdanning av leger. Mange av Legeforeningens ledd, og særlig spesialitetskomitéene, har nedlagt et stort arbeid for at den nye utdanningen skal bli så god som mulig innenfor de rammene som er gitt. Foreningen for Leger i vitenskapelige stillinger (LVS) har naturlig nok et særskilt fokus på den akademiske kompetansen, og har sett på læringsmålene knyttet til dette.

Kunnskapsutvikling i fremtiden

Som mange av forslagene til de enkelte spesialiseringene påpeker i introduksjonsdelen, er utdanningsforløpet nå ment å danne et fundament for videre utvikling og livslang læring. LVS mener dette er en riktig tilnærming (1). Omfanget av publiserte vitenskapelige artikler er stort, og vil fortsette å øke. Viktigheten av å kunne søke opp ny kunnskap, og på selvstendig grunnlag vurdere kvaliteten av forskningen er derfor økende. Den kontinuerlige oppdateringen av klinisk praksis forutsetter en slik vurderingsevne, ikke bare ved innføring av ny behandling, men også i kritisk refleksjon over allerede etablert behandling. Akademisk kompetanse vil være viktig for alle legespesialister i en selvstendig utøvelse av alle medisinspesialiteter.

PhD samtidig med spesialisering

LVS mener ikke at egen forskningsaktivitet bør være en betingelse for å bli spesialist. Likevel mener vi at det å forske selv, helst med utgangspunkt i en PhD, er det som gir den tyngste akademiske kompetansen. Forskningskompetanse og kunnskapshåndtering er de senere år styrket i grunnutdanningen, og det er viktig at spesialiseringen bygger videre på dette. I grunnutdanningen har forskerlinjen vært den beste rekrutteringsarenaen for medisinforskere. LVS er bekymret for en utvikling der det ikke legges til rette for dobbeltløp - spesialisering og PhD samtidig. En

Læringsmål	Forslag til obligatoriske læringsaktiviteter	Forslag til metode for kompetansevurdering
Læringsmål 138 Ha god kunnskap om medisinsk forskning og selvstendig kunne anvende og formidle kunnskapen i konkrete situasjoner.	Klinisk tjeneste ved avdeling med forskningskompetanse og -aktivitet innen spesialiteten Internundervisning	Observasjon og vurdering Evalueringskollegium
Delmål 138.1 Ha kunnskap om hvordan informasjon fra oppdaterte nasjonale og internasjonale guidelines innhentes og ha forståelse for hvordan dette anvendes i behandlingen av barn*.	Presentere eget vitenskapelig arbeid (poster, presentasjon, artikkel) på nasjonalt eller internasjonalt møte eller publisert i tidsskrift med fagfellevurdering (veiledet av en av enhetens overleger med Ph.D eller	Observasjon og vurdering/ evaluering av veileder
Delmål 138.2 Ha svært god kunnskap om hvordan utføre artikkelsøk og selvstendig presentere oppdatert kunnskap og relevant pediatrisk* forskning for kolleger, for faglig oppdatering og medvirkning til utvikling av fagmiljø.	Delta i undervisning ledet av overlege med Ph.D eller tilsvarende vitenskapelig kompetanse	Evalueringskollegium
Delmål 138.4 Kunne videreformidle pediatrisk* kunnskap.	Delta i de undervisningsplikter avdelingen har overfor studenter, leger og andre faggrupper på alle nivåer	Observasjon og vurdering

pause i forskningen, fra studieslutt til ferdig spesialist, er uholdbart for forskerlinjestudentene, fordi få forskningsprosjekt som tåler et slikt opphold - både forskningsspørsmål og innsamlede data risikerer å bli utdatert for publisering mens de venter på at førsteforfatter skal bli ferdig spesialist. LVS tror også at insentivet om redusert spesialiseringstid har vært viktig for forskerlinjestudenter. Når dette faller bort er vi bekymret for en rekrutteringssvikt til forskerlinjene, særlig med tanke på at de må bruke 7 år på grunnutdanningen. Faste LIS-stillinger er gunstig for muligheten til å gjennomføre et dobbeltløp med spesialisering og PhD samtidig. Det samme gjelder forslaget om at LIS kan oppnå læringsmål, selv i redusert klinisk stilling. LVS savner likevel en stadfesting i forskriften fra Helsedirektoratet om at det er ønskelig med dobbeltløp, samt en formalisering av hvordan dette kan foregå. Hvilke føringer skal for eksempel de regionale utdanningssentrene ha for å legge til rette og koordinere et dobbeltløp?

> Forskningskompetanse og kunnskapshåndtering er de senere år styrket i grunnutdanningen, og det er viktig at spesialiseringen bygger videre på dette.

Er akademisk kompetanse så viktig at den kan telle med i spesialiseringen?

Mange av forslagene nevner forskningskompetanse som en sentral del av faget. Den akademiske kompetansen som er foreslått i læringsmål, delmål og læringsaktiviteter er allerede oppnådd for en LIS som har en PhD. Det er derfor rimelig å vurdere på nytt om akademisk kompetanse i form av PhD kan redusere tid frem til spesialist med 6 eller 12 mnd. Dette gjelder særlig for de spesialiseringene som stadfester at forskning og akademisk kompetanse er en sentral del av faget, og har mer omfattende læringsmål, delmål og læringsaktiviteter knyttet til dette.

Vurdering av læringsmål knyttet til akademisk kompetanse og viktige delmål

Det som ligger inne av forskningsforståelse og akademisk kompetanse i felles kompetansemodul er ikke tilstrekkelig for fremtidens legespesialister, og de vedtatte læringsmål i del 1 av utdanningen dekker ikke vesentlig mer enn det som er gjeldende pensum i medisinske grunnutdanninger (2). Det er derfor bra at så og si alle spesialiseringene nå har ytterligere forslag til slike læringsmål.

De fleste av spesialiseringene har nærmest identiske formuleringer av læringsmål og delmål, slik at man kunne tenke seg en felles beskrivelse av basal akademisk kompetanse på tvers av spesialiseringene.

Det overordnete læringsmålet, stort sett formulert som «Ha god kunnskap om medisinsk forskning og selvstendig kunne anvende og formidle kunnskapen i konkrete situasjoner», er godt formulert, men gir ikke tilstrekkelig indikasjon for hvilket nivå spesialiseringene legger seg på. Ettersom akademisk kompetanse ikke er en dikotom størrelse, er det i stor grad delmålene og læringsaktivitetene som angir forventet grad av kompetanse. De fleste spesialiseringene bruker også standardformuleringen for delmål, og LVS stiller seg bak disse formulerte delmålene som et minimum av innhold i et spesialiseringsløp.

Hva skal forskriftsfestes?

Selv om Helsedirektoratet angir at læringsaktivitetene og delmål ikke skal forskriftsfestes, er disse den sterkeste indikasjonen på hvilket nivå av kompetanse som forventes. De fleste spesialiseringene angir presentasjon av forskning på nasjonal eller internasjonal konferanse eller publisering i fagfellevurdert tidsskrift som forslag til obligatorisk læringsaktivitet. Implikasjonen av dette er at spesialiseringskandidatene selv skal være aktivt involvert i forskning. Dette er et ambisiøst mål, og kan ikke nås uten å sette av ytterligere ressurser og tid i forhold til dagens situasjon. Dersom et slikt krav innføres, burde det komme en presisering om at medisinsk forskning, også publisert før påbegynt spesialisering, oppfyller kravet.

år RHF'ene overtar

LVS er bekymret for at undervisningsaktiviteter og fordypningstid kan bli presset ut av en arbeidsgiver som fokuserer på volum av pasientbehandling. Dette blir særlig relevant når de regionale helseforetakene overtar ansvaret for spesialistutdanningen. Det kan være vanskelig å evaluere om de akademiske delmålene er oppnådd, særlig dersom oppnåelse av akademisk kompetanse er noe som blir presset ut av regulær arbeidstid. Delmål og obligatoriske læringsaktiviteter er noe som vil demme opp mot arbeidsgivers press om å nedprioritere arbeid som ikke er direkte pasientrelatert. Flere av spesialistkomitéene anbefaler minstetider for internundervisning og presentasjoner, evt obligatoriske kurs, og dette støtter LVS.

Hva nå?

Akkurat nå er ballen hos Helsedirektoratet, og vi er sikre på at mange venter i spenning på resultatet. For tiden er det mange leger som tar en PhD, og et insentiv for mange er at dette er en måte å oppnå fast overlegestilling. Dette gjelder imidlertid ikke hele landet, og hvordan situasjonen vil være i fremtiden er mer usikkert. Vi håper derfor at Helsedirektoratet ikke hviler seg på at man antar at spesialister uansett vil ta en PhD «etter hvert». For det er liten tvil om at mengden forskningsresultater som skyller over oss vil fortsette å øke, og da må spesialistenes akademiske kompetanse være på plass.

Referanser:

1. Læringsmål for de medisinske spesialitetene del 2 og 3 [Internet]. Helsedirektoratet.no. [cited 2017 May 16]. Available from: https://helsedirektoratet.no/horinger/leringsmal-for-de-medisinske-spesialitetene-del-2-og-3
2. Spesialistutdanning for leger [Internet]. Helsedirektoratet.no. [cited 2017 May 16]. Available from: https://helsedirektoratet.no/autorisasjon-utdanning-og-godkjenning/spesialistgodkjenning/lege/spesialistutdanning-for-leger#lis1---leger-i-spesialisering-i-del-1-av-spesialistutdanningen-

Blodutstrykksaften i Tromsø

På forrige høstmøte uttrykte Norsk indremedisinsk forening et ønske om å bidra mer til faglig utvikling av unge indremedisinere, med bl.a. reisestipend, kursstøtte og forskningsstipend.

Ieva Martinaityte, styremedlem for NYI og stipendiat ved UNN Tromsø

Ieva Martinaityte

Da det ofte er for lite tid til å øve på praktiske ferdigheter, søkte vi midler til å arrangere en blodutstryk-kveld ledet av overlege dr. Tove Skjelbakken ved Hematologisk seksjon, UNN Tromsø.

Tolv deltakere (som var det maksimale antall det var plass til) møtte opp på onsdag ettermiddag den 10. mai for å mikroskopere blodutstryk. Vi øvde på å utføre diff. telling, å kjenne igjen jernmangelanemi med bl.a. 'target celler'; disseminert intravasal koagulopati (DIC), kronisk lymfatisk leukemi, akutt myelogen leukemi med blaster og andre tilstander.

Stemningen var mye bedre enn man kunne forvente rett etter en lang arbeidsdag. Vi fikk servert sushi, vårruller og sjokolade. Etter dette kurset kan vi litt mer om blodutstryk, og vi har nå litt lavere terskel for å forsøke oss på egen hånd i vakt-sammenheng. Det er også godt kjent at det å dele et godt måltid styrker sosiale bånd, og bidrar til fordring av et allerede godt samarbeid på arbeidsplassen. Takk for NIF og NYI!

Som LIS i indremedisin kan man søke reisestipend til den indremedisinske kongressen i Milano i september (31. august – 2. september). For andre gang arrangeres kongressen direkte av EFIM (Europeisk indremedisinsk forening) med årets tema 'Thinking outside the box'. Viktig forskjell fra andre kongresser er at det er fokus også på yngre indremedisinere. For eks. i fjor kunne man bli med på diskusjoner innen relevante faglige og yrkesrelaterte temaer som etiske dilemmaer eller arbeidsforhold for LIS internasjonalt. Stemningen var mindre formell og mer inkluderende, og det var lettere å bli kjent med andre LIS og å få større utbytte fra de intensive dager.

Som LIS kan man også bli med i utvekslingsprogram, halvårige kurs for LIS (vinter- og sommerskoler), eller søke NIF om midler til lignende faglige og sosiale arrangementer. Mer informasjon finner man på NYI Facebook side og på NIF side.

▼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/ 16.03.2017)

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

*P<0.001

Vanligste bivirkninger: hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon.
Kontraindikasjon: ACE-hemmer 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.

** RRR=relativ risikoreduksjon, ARR= absolutt risikoreduksjon, NNT=number needed to treat

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