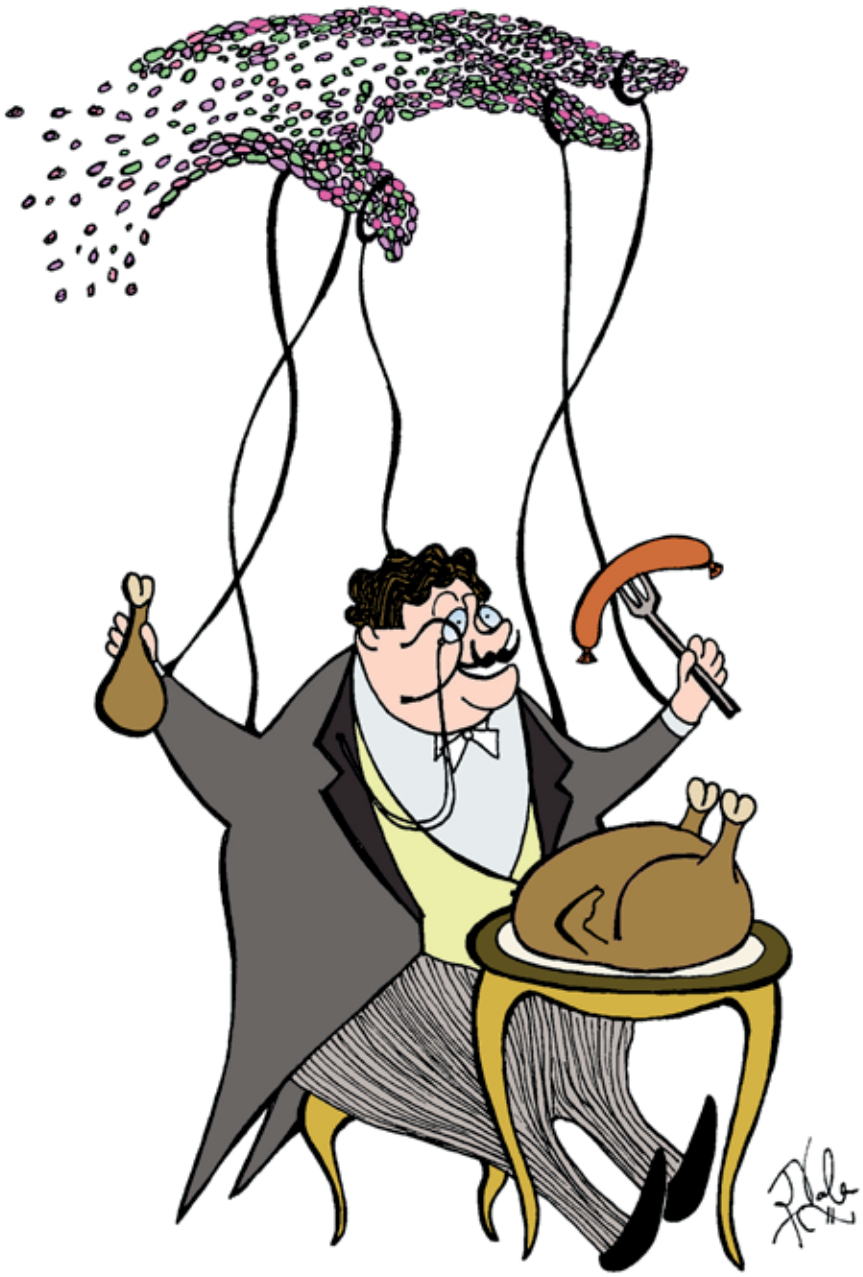
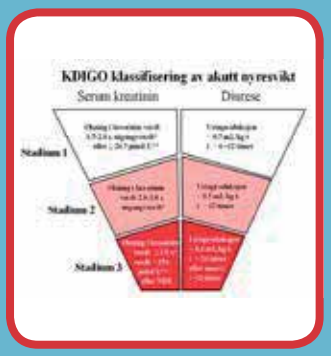
Indremedisineren

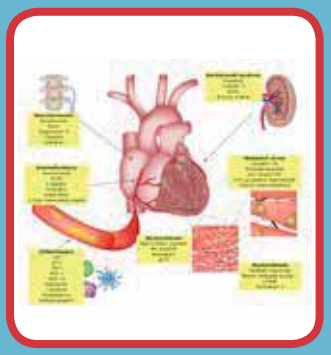
Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 1 • 2018

Styrer tarmbakteriene fedmeepidemien?





Akutt nyresvikt etter gjennomgått hjertestans
s. 6



Klinisk bruk av hjerte-spesifike markører
s. 12

Rapport fra vinter-ESIM
s. 38

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

Indremedisin I & II

Nytt læreverk gir en samlet oversikt over de indremedisinske sykdommene. Bidragsyterne presenterer moderne diagnostikk og behandling etter gjeldende internasjonal standard, slik det praktiseres i de beste norske fagmiljøene. Læreverket er rikt illustrert av Kari Toverud.

Fagredaktører:

Kåre I. Birkeland, professor i endokrinologi

Lars Gullestad, professor i kardiologi

Lars Aabakken, professor i indremedisin og gastroenterologi

Medisinsk illustratør:

Kari C. Toverud (CMI)

Pris: 1198,–

Indremedisineren

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

Kåre Birkeland
Formann
OUS Rikshospitalet,
k.i.birkeland@medisin.uio.no

Knut Lundin
OUS Rikshospitalet

Elisabeth K. Vesterbekkmo
St. Olavs Hospital

Vikas Sarna
OUS Rikshospitalet
Styremedlem for NYI

Bjørn Jørgensen
Drammen Sykehus
Spesialistkomiteen i indremedisin

Trond Vartdal
OUS Rikshospitalet
Høsmøtekomiteen

Stephen Hewitt
OUS, Aker
Indremedisineren

Redaksjon:

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

Ole Kristian H. Furulund (assisterende redaktør)
Statens Helsetilsyn
Avdeling for
spesialisthelsetjenester

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

Maya Bass
Akuttmottaket,
Bærum sykehus,
mctbass@hotmail.com

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 2018	1.5	15.5	15.6
Nr. 3 2018	1.9	15.9	15.10
Nr. 4 2018	1.11	15.11	15.12

Forsideillustrasjon: Jørgen Valeur

Annonsepriser

Bakside	17.400	1/1 side	14.200
Omslagsside	15.000	1/2 side	9.500

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

Tema:

Akutt nyresvikt etter gjennomgått hjertestans 6
Klinisk bruk av hjertespesifikke biomarkører 12
Hypnoterapi ved irritabel tarmsyndrom 17
Fedmeepidemien – ligger svaret i tarmen? 22
Hjerneslag - siste nytt om nye retningslinjer, endovaskulær behandling og pakkeforløp 26

Foreningsnytt

Omtale av ny lærebok i indremedisin 32
Presentasjon – nytt styre i Norsk indremedisinsk forening 34
Kurs om preventiv kardiologi DNLF kurs nr. 32578 36
Reisestipend 37
Faglig oppdatering? 37
Vinter-ESIM 37
Reisebrev fra European School of Internal Medicine 2018 i Levi, Finland 38
Smakebiter fra 4 historiske medicinske tidsskrifter 42

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

Kjære kolleger!

Vi takker forfattere og bidragsytere nok en gang for gode og interessante artikler. Fagartiklene i dette nummer omtaler hjertemarkører, nyresvikt etter hjertestans, hyponoterapi ved irritabel tarmsyndrom, tarmflora og fedme, samt nye retningslinjer for hjerneslag. Under foreningsnytt nevnes spesielt omtale av den nye læreboken i indremedisin og reisebrev fra vinter-ESIM i Finland.

Beitland presenterer resultater fra sin kliniske studie på akutt nyresvikt som følge av hjertestans ved pasientmateriale fra OUS. I dette materialet utviklet 112 av 245 pasienter akutt nyresvikt etter hjertestans. Hun gir i sitt innlegg en oppfriskning av klassifiseringen og patofysiologien bak tilstanden. Videre gis en oversikt over risikofaktorer for bedre å identifisere tilstanden, samt forebyggende og behandlingsmessige tiltak.

Myhre og Lyngbakken presenterer de hyppigst brukte hjertespesifikke biomarkørene og gir en klinisk nyttig og grundig redegjørelse for disse. Forbedret sensitivitet av troponinanalysene kan åpne for raskere diagnostikk av hjerteinfarkt og gi bedre prognostisk informasjon om hjerterelatert død og hjertesvikt. Den gunstige virkningen av natriuretiske peptider ved hjertesvikt omtales, samt at man med stor sikkerhet kan utelukke hjertesvikt ved normale serumnivåer av disse.

Sogstad og Lundin redegjør for bruk av hypnoterapi ved irritabel tarmsyndrom og tar til orde for at metoden bør vurderes ved flere behandlingsinstitusjoner. Det vises til enkelte studier som viser symptombedring hos pasienter som ikke responderer på annen behandling. Noen av behandlingsprinsippene presenteres. Dels vektlegges hypnoterapiens evne til å påvirke sinnsstemningen, og det knyttes paralleller til den kjente placeboeffekten.

Risstad og Valeur omtaler mulige sammenhenger mellom tarmens bakterieflora og forekomsten av fedme. Lavt bakteriemangfold er i flere studier assosiert med både fedme, insulinresistens, dyslipidemia og inflammasjon. Kosten kan påvirke mangfoldet, og mangfoldet kan samtidig predikere respons av kostintervensjon. Forfatterne beskriver også et komplekst samspill mellom tarm og hjerne via nerver, nevrotransmittere, hormoner og gallesyrer.

Ihle-Hansen og Hagberg tar for seg de nye retningslinjene for behandling og rehabilitering av hjerneslag. Særlig vektlegges et pakkeforløp for organisering, utredning og behandling med tidskrav. Det angis f.eks. definerte mål for kontakttid til AMK og tid til innleggelse, billeddiagnostikk og trombolyse/trombektomi. I retningslinjene stilles ikke lenger absolutt krav til trombocyttallet for trombolyse, hvilket åpner opp for prehospital trombolyse og kortere tid til behandling. Nye studier synes også å tillate et lenger tidsvindu for trombektomi.

I Ole Kristian Furulund sin omtale av den nye læreboken i indremedisin vektlegges det store mangfoldet av aktive bidragsytere fra ulike deler av faget, miljøer og landet - både kjente personligheter og andre mindre profilerte bidragsytere. Bokens innholdsmessige struktur er gjenkjennelig, og det er rikt med supplerende illustrasjoner.

Gulati rapporterer fra den siste europeiske vinterskolen i Finland, som nylig fant sted i Lappland, Finland. Det faglige nivået og den internasjonale miljøfaktoren trekkes frem også i dette reisebrevet. Et sentralt tema var medisinske feil og håndteringen av disse.

Alt i alt bør dette være god påskelektyre for de mange interesserte blant oss.

På vegne av redaksjonen, og med ønske om en riktig god påske!

Med vennlig hilsen
Stephen Hewitt
Redaktør

Persontilpasset medisin, presisjonsmedisin, molekylære eller sosiale nettverk?

Med persontilpasset medisin menes forebygging, diagnostikk, behandling og oppfølging tilpasset biologiske forhold hos den enkelte (Nasjonal strategi for persontilpasset medisin i helsetjenesten, IS-2446, 2016). Andre vil ikke gå like langt i personfokuseringen og bruker gjerne begrepet presisjonsmedisin, som fokuserer på å klassifisere individer i subgrupper som har ulik risiko for en bestemt sykdom, ulik patofysiologi for eller prognose ved den bestemte sykdom de utvikler eller ulik respons på en behandling.

De siste tiårs store fremskritt i genteknologiske metoder og deres anvendelse på biologisk materiale fra store befolkningsundersøkelser eller mindre, velkarakteriserte pasientpopulasjoner har utvidet våre kunnskaper om human biologi og sykdomsmekanismer betydelig. Likevel synes de fleste klinikere å være av den oppfatning at denne enorme innsatsen i form av hjernekraft og forskningsmidler i skuffende liten grad har endret behandlingstilbudet for pasientene.

Denne situasjonen ser nå kanskje ut til å endre seg. Særlig innen kreftbehandling har målrettet terapi mot kjente molekylære sykdomsmekanismer blitt aktuell behandling de senere årene, for eksempel vemurafenib til pasienter med BRAF V600E mutasjon. Og barn med enkelte monogene diabetesformer (Maturity Onset Diabetes of the Young, MODY), kan få påvist den spesifikke mutasjonen som er årsak til sykdommen og med fordel bytte ut injeksjonsbehandling med insulin med enklere og mer effektiv tablettbasert behandling. Men MODY-diagnostikken har også tydelig vist oss at det kan være store fenotypiske variasjoner hos pasienter med mutajon i samme gen. Ja, av og til også ganske forskjellig sykdomsforløp hos individer med nøyaktig den samme mutasjonen!

Og hvis vi gå til de mer komplekse indremedisinske sykdommene - de er det tross alt flest av - slik som type 2 diabetes, astma eller hypertensjon, vet vi at det store flertallet av pasienter ikke har mutasjoner i enkeltgener som årsak, selv om det åpenbart ofte er en arvelig disposisjon. Store genomvide assosisjonsstudier (GWAS) har påvist hundrevis av gener som er assosiert til disse sykdommene, men polymorfismer i enkeltgener betyr svært lite for å forklare sykdomsforekomsten i befolkningen. I den situasjonen er det kanskje lite sannsynlig at nitide og nøyaktige genetiske undersøkelser skal medføre store terapeutiske gjennombrudd?

En annen innvending som er blitt reist mot presisjonsmedisinen, er av mer fundamental, filosofisk og etisk art: Fører et slikt fokus til reduksjonisme og et mekanisk syn på mennesket som vanskeliggjør den helhetlige terapeutiske tilnærmingen de fleste pasienter har størst nytte av? En tankevekkende leder i ett av våre mest anerkjente internasjonale medisinske tidsskrifter stilte nylig dette spørsmålet [1]. Lederskribentene trakk frem to supplerende synspunkter på sykdomsmekanismer – molekylære og sosiale nettverk.

Referanser

1. Greene, J.A. and J. Loscalzo, Putting the Patient Back Together - Social Medicine, Network Medicine, and the Limits of Reductionism. N Engl J Med, 2017. 377(25): p. 2493-2499.
2. Luo, W., et al., GAGE: generally applicable gene set enrichment for pathway analysis. BMC Bioinformatics, 2009. 10: p. 161.
3. Nosrati, E., et al., Ethnicity and place: the geography of diabetes inequalities under a strong welfare state. Eur J Public Health, 2018. 28(1): p. 30-34.

I økende grad blir vi klar over at mutasjoner i ulike gener kan gi samme eller svært tilsvarende sykdomsbilder. Selv om enkeltgener koder for spesifikke proteiner, er det ofte mer fruktbart å analysere endringer i regulatoriske nettverk enn i enkelte gener og proteiner. Det finnes i dag lett tilgjengelige nettressurser og verktøy for slike analyser [2].

Men «big data» brukes ikke bare til analyser av store mengder gentisk informasjon eller andre biomarkører – også sosiale nettverk med betydning for sykdomsutvikling kan analyseres på denne måten. I en nylig publisert studie fra Oslo, brukte man f. eks geografiske data om bosted og avstanden til arenaer for fysisk aktivitet og salgssteder for usunne matvarer til å vise en sammenheng mellom bosted og prevalens av type 2 diabetes [3]. Kanskje er kunnskap om sosioøkonomi, levevaner og sosiale nettverk i mange tilfeller vel så nyttig for å forstå helseutfordringer og planlegge effektive forebyggende tiltak som helgenomsekvensering?

Jeg tror at presisjonsmedisin vil få stor betydning også i behandlingen av vanlige indremedisinske sykdommer i årene som kommer. Men detaljert informasjon fra genomikk, proteomikk, metabolomikk og andre «omikkker» må oftest prøves ut i godt planlagte kliniske forsøk og anvendes av kloke og erfarne klinikere i dialog og samarbeid med pasientene.

Kåre Birkeland,
Leder Norsk indremedisinsk forening (NIF)

Akutt nyresvikt etter gjennomgått hjertestans

Akutt hjertestans er blant de hyppigste dødsårsakene i Norge. De som gjenopplives er utsatt for svikt i ulike organer som hjerte og hjerne. Denne artikkelen omhandler utvikling av akutt nyresvikt hos denne pasientgruppen, med spesielt fokus på hyppighet, risikofaktorer, behandling og innvirkning på prognose.

Sigrid Beitland, MD, PhD, Anestesiavdelingen, Oslo Universitetssykehus Ullevål

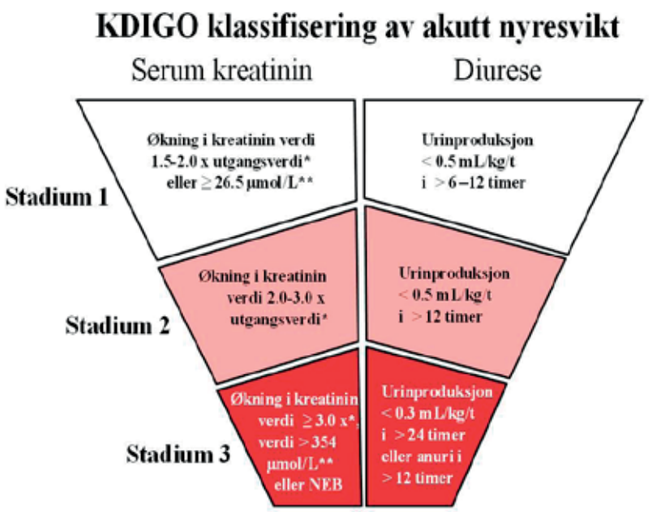
Sigrid Beitland

Innledning

I 2015 ble 2537 tilfeller av akutt, uventet hjertestans utenfor sykehus meldt til Norsk hjertestansregister. Gjennomsnittsalderen var 66 år, to av tre var menn, og blant dem som ble behandlet var 15 % i live etter 30 dager [1]. Det totale antallet som får hjertestans er høyere som følge av uregistrerte tilfeller og hjertestans oppstått i sykehus. Denne artikkelen baserer seg hovedsakelig på en systematisk oversiktsartikkel og en klinisk studie utført ved Oslo Universitetssykehus (OUS) om akutt nyresvikt etter hjertestans [2, 3].

Definisjoner av akutt nyresvikt

Akutt nyresvikt er et raskt fall i glomerulær filtrasjonsrate (GFR) som utvikler seg over timer til dager. Tilstanden viser seg klinisk ved økning i serum kreatinin og/eller redusert urinproduksjon, ofte ledsaget av elektrolytt- og syre/base-forstyrrelser. En manglende ensartet definisjon av akutt nyresvikt har tidligere skapt usikkerhet rundt sykdommen. Etterhvert har vi fått RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease) [4], AKIN (Acute Kidney Injury Network) [5] og KDIGO (Kidney Disease Improving Global outcome) [6] kriteriene som i hovedtrekk er ganske like. I KDIGO graderes akutt nyresvikt i stadium 1, 2 og 3 ved bruk av både kreatinin- og diurese-kriterier. Bruk av nyreerstattende behandling klassifiseres som stadium 3 (Figur 1) [6].



Figur 1. Inndeling av akutt nyresvikt basert på KDIGO-kriteriene.
*Stigningen i serum kreatinin må inntre innen sju dager.
**Stigningen i serum kreatinin må inntre innen 48 timer.
NEB: Nyreerstattende behandling.

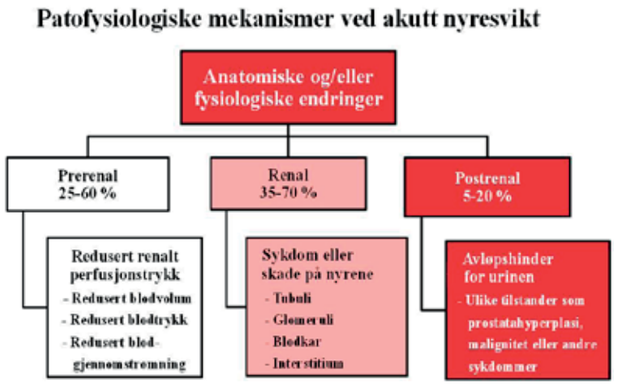
Årsaker

Hos dem som gjenopplives etter hjertestans er akutt nyresvikt relatert til post-hjertestans syndromet, som skyldes iskemi og reperfusjonsskade samt aktivert koagulasjon og inflammasjon [7]. Dette syndromet fører ofte til svikt av ulike organfunksjoner, og nyrene rammes hyppig. Fra andre alvorlig syke og/eller skadde pasienter vet vi at årsaken til utvikling av akutt nyresvikt ofte er en kombinasjon av kronisk predisponerende faktorer som høy alder, kronisk hypertensjon, diabetes mellitus, hjertesvikt og kronisk nyresvikt, og akutt utløsende agens som hypovolemi, hypotensjon, hypoperfusjon og bruk av nyretoksiske legemidler.

Patofysiologi

Vi har liten kunnskap om patofysiologiske forhold som fører til utvikling av akutt nyresvikt spesielt hos hjertestanspasienter. Hjertesykdom og nyresykdom er ofte til stede samtidig og har negativ innvirkning på hverandre, såkalt kardiorenalt syndrom. Fra andre pasientgrupper vet vi at akutt nyresvikt ofte er ledd i en systemsykdom med utvikling av akutt svikt i flere organer. Hovedårsakene til akutt nyresvikt ligger ofte utenfor nyren, primære renale årsaker ses relativt sjelden. Tradisjonelt har de patofysiologiske mekanismene bak akutt nyresvikt blitt inndelt i prerenale, renale og postrenale årsaker, eller kombinasjoner av disse (Figur 2).

> Forekomsten av akutt nyresvikt etter hjertestans i en systematisk oversiktsartikkel basert på seks studier med moderne diagnosekriterier (RIFLE, AKIN eller KDIGO) var gjennomsnittlig 52 %. Den akutte nyresvikten oppsto vanligvis innen to dager etter hjertestansen



Figur 2. Inndeling av patofysiologiske mekanismer involvert i utviklingen av akutt nyresvikt.

Hyppighet

Forekomsten av akutt nyresvikt etter hjertestans i en systematisk oversiktsartikkel basert på seks studier med moderne diagnosekriterier (RIFLE, AKIN eller KDIGO) var gjennomsnittlig 52 % [2, 8-13]. Den akutte nyresvikten oppsto vanligvis innen to dager etter hjertestansen [2]. I vår undersøkelse av 245 pasienter innlagt ved OUS som følge av hjertestans utenfor sykehus utviklet 112 (46 %) akutt nyresvikt. De fleste av disse hadde lettere grader av nyresvikt (Figur 3) [3].

Forebygging

Det er få studier som har sett på forebygging av akutt nyresvikt hos hjertestanspasienter. Ut i fra andre studier av kritisk syke og/eller skadde pasienter vet vi at forebyggende tiltak har dårlig effekt, dette gjelder blant annet bruk av vanndrivende medikamenter og dopamin [6]. Noen tiltak er imidlertid anbefalt for å forebygge nyresvikt, blant annet rask identifikasjon av risikopasienter med tett oppfølging av deres nyrefunksjon ved hyppige blodprøver og diurese-målinger [6]. I tillegg er det viktig å unngå prerenal nyresvikt ved hemodynamisk optimalisering, d.v.s. adekvat bruk av intravenøse væsker, eventuelt supplert med inotrope og/eller vasoaktive medikamenter [6]. Man bør også prøve å unngå bruk av nyretoksiske medikamenter, spesielt til risikopasienter. Vanlig brukte medikamenter med negativ innvirkning på nyrefunksjonen er ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), angiotensin-konvertase-hemmere (ACE-hemmere), angiotensin II antagonister (AII-blokkere), aminoglykosider og røntgenkontrastmidler. Det er spesielt viktig at en oppdager postrenal nyresvikt i form av urinveisobstruksjon, ultralyd av urinveier egner seg godt til å bekrefte eller avkrefte dette.

Figur 3. Hyppighet av nyresykdom ved hjertestans i et pasientmateriale fra OUS.

Tabell 1: Risikofaktorer for akutt nyresvikt etter hjertestans	
I systematisk oversiktsartikkel	**I pasientmateriale fra OUS**
Høy pasientalder	Kronisk hypertensjon
Kronisk nyresykdom	Malign grunnsykdom
Initial ikke sjokkbar rytme	Ikke bevitnet hjertestans
Langvarig hjertestans	Langvarig hjertestans
Sirkulatorisk sjokk	Høy alvorlighetsgrad av sykdom
Forhøyet laktatverdi i blod	

Risikofaktorer

Flere studier har undersøkt risikofaktorer for akutt nyresvikt etter hjertestans. Der inngår både den systematiske oversiktsartikkelen og pasientmaterialet fra OUS (Tabell 1) [2, 3]. Den systematiske oversikten inkluderte både hjertestans oppstått i og utenfor sykehus, men forskjellen på disse gruppene ble ikke sammenliknet. Det var usikkert om tilstedeværelse av kronisk hjertesvikt medførte økt risiko for akutt nyresvikt [2]. I vårt pasientmateriale fra OUS fant vi at nekrose av muskulatur (rabdomyolyse definert som høyeste serum kreatin kinase (CK) verdi over 10.000 U/L) var risikofaktor for akutt nyresvikt etter hjertestans. Vi fant at hyppigheten av rabdomyolyse var henholdsvis 2 % hos pasienter som ikke utviklet nyresykdom, 10 % hos de som utviklet akutt nyresvikt og 28 % hos pasienter som fikk behov for nyreertsattende behandling [3].

Diagnostikk

Akutt nyresvikt diagnostiseres på samme måte hos hjertestanspasienter og andre typer pasienter. Tilstanden kan være vanskelig å oppdage ved pasientundersøkelse fordi symptomer og tegn kan mangle helt eller inntre sent i forløpet. Diagnosen stilles basert på forhøyet serum kreatinin og/eller lav diurese (Figur 1) [6]. De viktigste oppgavene i en akuttsituasjon er å erkjenne nyresvikten og utelukke pre- og postrenale årsaker. En mer omfattende utredning kan være nødvendig for å skille akutt fra kronisk nyresykdom, og for å oppdage potensielt behandlingsbare årsaker til akutt nyresvikt. Det kan ofte være nyttig å konferere med en nyrelege fordi enkelte tilstander krever spesifikk utredning og behandling.

Behandling

Utvikling av akutt nyresvikt og bruk av nyreertsattende terapi er ikke omtalt i gjeldende europeiske eller amerikanske retningslinjer for behandling etter hjertestans [14, 15]. Andelen pasienter med akutt nyresvikt som ble behandlet med nyreertsattende behandling var i den systematiske oversiktsartikkelen gjennomsnittlig 33 % [2], tilsvarende tall i vårt pasientmateriale fra OUS var 16 % [3]. Vi vet lite om bruk av nyreertsattende behandling hos hjertestanspasienter, men den internasjonale organisasjonen KDIGO har i deres behandlingsretningslinjer utgitt generelle anbefalinger; uavhengig av pasientkategori [6]. Det er avgjørende at den tilgrunnleggende årsaken må bli ivaretatt, som for eksempel hjertesvikt eller sepsis. Generell organstøttende behandling er viktig, som adekvat bruk av væske, vasopressor, kontroll over blodsukkerverdier og likende [6]. Symptomatisk behandling av væskeoverskudd, hyperkalemi og metabolsk acidose kan brukes alene eller i kombinasjon med nyreertsattende behandling. Det er i denne sammenheng liten grad internasjonal enighet om bruk av nyreertsattende behandling ved akutt nyresvikt, og klinisk praksis varierer mye fra sted til sted. Absolutte indikasjoner for oppstart er livstruende væske-, elektrolytt- og/eller syre/base-forstyrrelser. Utover dette bør oppstart av nyreertsattende behandling vurderes i en bred klinisk kontekst hvor økende grad av nyresvikt og svikt i andre organer taler for tidlig oppstart [6]. Nyreertsattende behandling gis i form av intermitterende hemodialyse eller ulike former for kontinuerlig venovenøs nyreertsattende terapi. Disse behandlingsformene er i hovedsak likeverdige, men kontinuerlig behandling er anbefalt hos pasienter med ustabil hemodynamikk, økt intrakranielt trykk eller generalisert hjerneødem [6].

Prognose

Både i den systematiske oversiktsartikkelen og i pasientmaterialet fra OUS var tilstedeværelse av akutt nyresvikt forbundet med redusert overlevelse [2, 3], i vårt materiale også dårlig nevrologisk resultat [3]. Dataene fra OUS viste at dødeligheten etter seks måneder var henholdsvis 73 %, 59 % og 31 % hos pasienter med kronisk nyresykdom, akutt nyresvikt og uten nyresykdom [3]. Dette stemmer overens med data fra kritisk syke pasienter som viser at akutt nyresvikt er forbundet med betydelig økt dødelighet, og at prognosen forverres ved økende grad av nyresvikt [16]. De fleste som overlever gjenvinner nyrefunksjonen raskt, men har over tid økt risiko for kardiovaskulær sykdom, kronisk nyresykdom og død [17, 18].

Etisk utfordring

Vi har i denne artikkelen trukket frem noen faktorer assosiert med hjertestans og nyresvikt. Det er utfordrende å forutsi pasientens prognose etter hjertestans. Prediktive modeller er ønskelig for å unngå nytteløs behandling. Europeiske behandlingsretningslinjer anbefaler en multimodal strategi med langvarig observasjon av pasienter med usikker prognose, men omtaler ikke bruk av nyreertsattende behandling [14]. Pasienter med hjertestans og nyresvikt kan ha forsinket oppvåkning som følge av uremisk påvirkning på hjernefunksjonen og/eller redusert utskillelse av legemidler med renal eliminasjon. Flere kliniske studier har vist at over halvparten av dødsfall blant dem som gjenopplives er forbundet med tilbaketrekking av aktiv behandling [19, 20]. I vårt pasientmateriale fra OUS hadde de som fikk nyreertsattende behandling relativt god prognose ved at 50 % var i live etter seks måneder. Blant de overlevende hadde 89 % godt nevrologisk resultat. Samtidig registrerte vi at 9 % av våre hjertestanspasienter med akutt nyresvikt ikke fikk nyreertsattende terapi fordi behandlingen ble ansett som nytteløs på bakgrunn av antatt dårlig prognose [3].

Hovedbudskap
Akutt nyresvikt rammer om lag halvparten av dem som gjenopplives etter hjertestans, tilstanden inntrer vanligvis innen to dager
De viktigste oppgavene i en akuttsituasjon er å erkjenne nyresvikten samt utelukke pre- og postrenale årsaker
Risikofaktorer for akutt nyresvikt etter hjertestans er høy pasientalder, kronisk nyresykdom, initial ikke sjokkbar rytme, langvarig hjertestans, sirkulatorisk sjokk og forhøyet laktatverdi i blod
Sykdommen kan forebygges ved væskesubstitusjon, opprettholdelse av blodtrykk og seponering av nyretoksiske medikamenter. Forsert (alkalisk) diurese bør brukes ved rabdomyolyse
Akutt nyresvikt er forbudet med økt dødelighet etter hjertestans, sannsynligvis også dårlig neurologisk resultat
Prognostisering etter hjertestans er utfordrende, og det er vanskelig å vite hvilke pasienter som bør tilbys nyreerstattende behandling

> Risikofaktorer for akutt nyresvikt etter hjertestans er høy pasientalder, kronisk nyresykdom, initial ikke sjokkbar rytme, langvarig hjertestans, sirkulatorisk sjokk og forhøyet laktatverdi i blod

Referanser

1. Nasjonal kompetansetjeneste for prehospital akuttmedisin-kuttmedisin Årsrapport for 2015 med plan for forbedringstiltak. https://www.kvalitetsregistre.no/registers/norsk-hjertestansregister.
2. Sandroni C, Dell'anna AM, Tujjar O et al: Acute Kidney Injury (AKI) after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. Minerva Anestesiol 2016, 82(9):989-999.
3. Beitland S, Nakstad ER, Staer-Jensen H et al: Impact of acute kidney injury on patient outcome in out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. Acta Anaesthesiol Scand 2016, 60(8):1170-1181.
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004, 8(4):R204-R212.
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007, 11(2):R31.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 201, 2:1-138.
7. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C et al: Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. Circulation 2008, 118(23):2452-2483.
8. Geri G, Guillemet L, Dumas F et al: Acute kidney injury after out-of-hospital cardiac arrest: risk factors and prognosis in a large cohort. Intensive Care Med 2015, 41(7):1273-1280.
9. Hasper D, von HS, Storm C et al: Changes in serum creatinine in the first 24 hours after cardiac arrest indicate prognosis: an observational cohort study. Crit Care 2009, 13(5):R168.
10. Chua HR, Glassford N, Bellomo R: Acute kidney injury after cardiac arrest. Resuscitation 2012, 83(6):721-727.
11. Yanta J, Guyette FX, Doshi AA et al: Renal dysfunction is common following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2013, 84(10):1371-1374.
12. Tujjar O, Mineo G, Dell'Anna A et al: Acute kidney injury after cardiac arrest. Crit Care 2015, 19:169.
13. Kim YW, Cha KC, Cha YS et al: Shock duration after resuscitation is associated with occurrence of post-cardiac arrest acute kidney injury. J Korean Med Sci 2015, 30(6):802-807.
14. Nolan JP, Soar J, Cariou A et al: European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Resuscitation Guidelines 2015. Resuscitation 2015, 41(12):2039-2056.
15. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL et al: Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2015, 132(18 Suppl 2):S465-482.
16. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV et al: Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995, 23(10):1638-1652.
17. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG et al: Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2009, 53(6):961-973.
18. Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M et al: Long-term mortality and risk factors for development of end-stage renal disease in critically ill patients with and without chronic kidney disease. Crit Care 2015, 19:383.
19. Tomte O, Andersen GO, Jacobsen D et al: Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol-A five-year observational study. Resuscitation 2011, 82(9):1186-1193.
20. Dragancea I, Rundgren M, Englund E et al: The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. Resuscitation 2013, 84(3):337-342.

Referanser: 1. Fiasp® SPC avsnitt 5.2 (sist oppdatert 09.01.2017) **2.** Fiasp® SPC avsnitt 4.2 (sist oppdatert 09.01.2017) **3.** Fiasp® SPC avsnitt 4.1 (sist oppdatert 09.01.2017) **4.** https://www.felleskatalogen.no/medisin/blaarev-register/a10ab05-1 (18.01.2018) **5.** Fiasp® SPC avsnitt 4.8 (sist oppdatert 09.01.2017)

▼Fiasp «Novo Nordisk»

C ***Insulinanalog, hurtigvirkende.*** ATC-nr.: A10A B05

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i hetteglass** ***100 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin aspart 100 enheter (E) tilsv. 3,5 mg, fenol, metakresol, glyserol, sinkacetat, dinatriumfosfatdihydrat, argininhydroklorid, nikotinamid (vitamin B3), saltsyre/natriumhydroksid (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i sylinderampulle** ***100 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin aspart 100 enheter (E) tilsv. 3,5 mg, fenol, metakresol, glyserol, sinkacetat, dinatriumfosfatdihydrat, argininhydroklorid, nikotinamid (vitamin B3), saltsyre/natriumhydroksid (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn** ***100 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin aspart 100 enheter (E) tilsv. 3,5 mg, fenol, metakresol, glyserol, sinkacetat, dinatriumfosfatdihydrat, argininhydroklorid, nikotinamid (vitamin B3), saltsyre/natriumhydroksid (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Behandling av diabetes mellitus hos voksne. **Dosering:** Måltidsinsulin til s.c. administrering rett før måltid (0-2 minutter før), med mulighet for administrering opptil 20 minutter etter at måltidet startet. Ved s.c. injeksjon skal preparatet brukes i kombinasjon med middels langtidsvirkende eller langtidsvirkende insulinpreparat, gitt minst 1 gang daglig. I et basalbolus-behandlingsregime kan ca. 50% av behovet dekkes av Fiasp og resten med et middels langtidsvirkende eller langtidsvirkende insulinpreparat. Dosen er individuell, og fastsettes i overensstemmelse med pasientens behov. Totalt daglig insulinbehov kan variere, og er vanligvis 0,5-1,0 E/kg/dag. Kontroll av blodglukoseverdier og justering av insulindose anbefales for optimal glykemisk kontroll. Dosejustering kan være nødvendig ved økt fysisk aktivitet, endret kosthold eller ved sykdom. Virkningstid varierer etter dose, injeksjonssted, blodgjennomstrømning, temperatur og fysisk aktivitetsnivå. ***Overgang fra andre insulinpreparater:*** 1 enhet av Fiasp tilsv. 1 internasjonal enhet humaninsulin eller 1 enhet av andre hurtigvirkende insulinanaloger. Streng glukosekontroll anbefales i overgangsperioden, og i de første påfølgende ukene ved skifte fra andre måltidsinsuliner. Overgang fra annet måltidsinsulin kan gjøres enhet for enhet. Skifte til Fiasp fra insulin av annen type, annet merke eller fra annen tilvirker, må foregå under medisinsk kontroll og kan kreve doseendring. Doser og tidspunkt for samtidig behandling med middels langtidsvirkende eller langtidsvirkende insulinpreparater, eller annen samtidig antidiabetesbehandling, må ev. justeres. ***Initiering diabetes mellitus type 1:*** *Anbefalt startdose hos insulin-naive pasienter:* Ca. 50% av total daglig insulindose. Dosen bør deles mellom måltidene, basert på størrelsen og sammensetningen av disse. Resterende total daglig insulindose bør administreres som middels langtidsvirkende eller langtidsvirkende insulin. Som en generell regel kan 0,2-0,4 enheter av insulin pr. kg kroppsvekt brukes til å beregne initial total daglig dose. ***Initiering diabetes mellitus type 2:*** *Anbefalt startdose:* 4 enheter ved ett eller flere måltider. Antall injeksjoner og påfølgende titrering vil avhenge av individuelt glykemisk mål samt størrelse og sammensetning av måltidene. Dosejustering kan vurderes daglig basert på egenmålt plasmaglukose på foregående dag(er), se tabell. Dosen før frokost, lunsj og middag bør justeres iht. til egenmålt plasmaglukose før hhv. lunsj, middag og ved sengetid foregående dag.

Egenmålt plasmaglukose mmol/liter	Dosejustering (enhet)
<4	-1
4-6	Ingen justering
>6	+1

Glemt dose: Ved glemt måltidsdose under basalbolus-behandling, anbefales måling av blodglukoseverdien for å fastslå ev. behov for en insulindose. Pasienten bør gjenoppta sitt vanlige doseringsregime ved neste måltid. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt lever-/nyrefunksjon:* Insulinbehovet kan være redusert. Blodglukosekontrollen må intensiveres og dosen justeres individuelt. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen doseringsanbefaling kan gis. *Eldre ≥65 år:* Streng glukosekontroll anbefales. Insulindosen skal justeres individuelt. Erfaring med eldre ≥75 år er begrenset. ***Tilberedning/Håndtering:*** Oppløsning som ikke fremstår som klar og fargeløs skal ikke brukes. *Hetteglass:* Brukes sammen med insulinsprøyter med tilsvarende enhetsskala. *Penfill sylinderampulle:* Brukes sammen med insulininjeksjonssystemer fra Novo Nordisk og NovoFine-nåler. Skal ikke etterfylles. *FlexTouch ferdigfylt penn:* Brukes sammen med NovoFine-nåler. Pennen gir fra 1-80 enheter i trinn på 1 enhet. Skal ikke etterfylles. *I.v. bruk:* Insulin aspart bør brukes i konsentrasjoner fra 0,5-1,0 E/ml i infusjonssystemer med infusjonsposer av polypropylen. Stabil ved romtemperatur i 24 timer i infusjonsvæskene 0,9% natriumklorid- eller 5% glukoseoppløsning. Skal ikke fortynnes eller blandes med andre legemidler enn angitte infusjonsvæsker. Kontroll av blodglukose er nødvendig under insulininfusjonen. Det er viktig å sikre at insulin injiseres inn i infusjonsposen, og ikke bare i injeksjonsporten. *Bruk i insulininfusjonspumpe (CSII):* Preparatet skal ikke fortynnes eller blandes med andre insulinpreparater. Katetre der den indre overflaten er av polyetylen eller polyolefin kan brukes. Infusjonssettet (kateter og nål) bør skiftes iht. instruksjonene gitt i bruksanvisningen til infusjonssettet. ***Administrering:*** Infusjons-/injeksjonsstedene bør varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi ved s.c. administrering. Insulinetiketten skal kontrolleres før hver injeksjon for å unngå utilsiktet forveksling mellom insulinpreparater. Pasienten må visuelt kontrollere doseenhetene før administrering. Blinde/svaksynte skal alltid ha hjelp/assistanse fra person med godt syn, og som har fått opplæring i administrering av insulin. *S.c. injeksjon:* S.c. administrering i abdominalveggen eller i overarmen anbefales. *Kontinuerlig s.c insulininfusjon (CSII):* Kan brukes til CSII i pumper egnet for insulininfusjon. Fiasp vil dekke både behovet for bolusinsulin (ca. 50%) og basalinsulin. Administreres fortrinnsvis i abdomen og iht. instruksjoner fra pumpeprodusenten. Pasienten må få opplæring i bruk av pumpen og bruk av korrekt reservoar og kateter til pumpen. Pasienten må ha alternativ insulinbehandling tilgjengelig i tilfelle feil med pumpen. *I.v. bruk:* Kan om nødvendig administreres i.v. av helsepersonell, se Tilberedning/Håndtering. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** *Hypoglykemi:* Utelatelse av måltid, ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, eller for høy insulindose kan gi hypoglykemi. Pasienter som oppnår betydelig bedring av blodglukosekontrollen, f.eks. ved intensivert insulinbehandling, kan oppleve en endring i sine vanlige varselsymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselsymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Tidspunktet for når hypoglykemi inntreffer avspeiler vanligvis tid-virkning-profilen til administrert insulinformulering. Hypoglykemi kan inntreffe tidligere etter injeksjon/infusjon av Fiasp, sammenlignet med andre måltidsinsuliner pga. tidligere innsettende effekt. Hensyn til tidspunktet for innsettende effekt skal tas ved forskriving til pasienter hvor forsinket absorpsjon av mat kan forventes pga. annen sykdom eller medisinsk behandling. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og pasienten bør rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi under bilkjøring. Dette er særlig viktig ved nedsatt eller manglende oppmerksomhet på varselsymptomer på hypoglykemi eller ved hyppige hypoglykemiske episoder. I slike tilfeller bør det vurderes om bilkjøring er tilrådelig. *Hyperglykemi:* Bruk av utilstrekkelige doser eller behandlingsavbrudd, særlig hos pasienter med behov for insulin, kan gi hyperglykemi og diabetisk ketoacidose. Funksjonsfeil på pumpe eller infusjonssett kan føre til hurtig inntreden av hyperglykemi og ketose. Rask identifisering og korrigering av årsaken til hyperglykemi eller ketose er nødvendig. Midlertidig behandling med s.c. injeksjon kan være påkrevd. *Annen samtidig sykdom:* Annen samtidig sykdom, spesielt infeksjoner og febertilstander, øker vanligvis pasientens insulinbehov. Samtidig sykdom i nyre eller lever, eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea, kan kreve dosejustering. *Tiazolidindioner:* Tilfeller av kongestiv hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av tiazolidindioner og insulin, spesielt ved risikofaktorer for å utvikle kongestiv hjertesvikt. Dette må tas i betraktning ved kombinasjon, og pasienten skal observeres for tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt, vektøkning og ødem. Tiazolidindioner skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. *Initiering og intensivering av behandling:* Intensivering eller rask forbedring av glukosekontroll er forbundet med forbigående, reversibel oftalmologisk refraksjonsforstyrrelse, forverring av diabetisk retinopati, akutt smertefull perifer nevropati og perifert ødem. Langvarig glykemisk kontroll reduserer imidlertid risikoen for diabetisk retinopati og nevropati. *Insulinantistoffer:* Administrering av insulin kan føre til dannelse av insulinantistoffer. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av insulinantistoffer kreve dosejustering for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Se Hypoglykemi. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. *Legemidler som kan redusere insulinbehovet:* Orale antidiabetika, MAO-hemmere, betablokkere, ACE-hemmere, salisylater, anabole steroider, sulfonamider og GLP-1-reseptoragonister. Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. *Legemidler som kan øke insulinbehovet:* Orale antikonseptiva, tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, vekst-hormon og danazol. *Oktreotid/lanreotid:* Kan øke eller redusere insulinbehovet. *Alkohol:* Kan forsterke eller redusere hypoglykemisk effekt av insulin. *Tiazolidindioner:* Ved samtidig bruk, se Forsiktighetsregler. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Kan brukes under graviditet. Data fra 2 kliniske studier indikerer ingen skadelige effekter på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Det anbefales intensivert blodglukosekontroll og overvåkning av gravide med diabetes mellitus (type 1, type 2 eller svangerskapsdiabetes), og ved planlagt graviditet. Insulinbehovet reduseres vanligvis i 1. trimester og øker i 2. og 3. trimester. Etter fødselen går insulinbehovet vanligvis raskt tilbake til samme nivå som før graviditeten. *Amming:* Kan brukes under amming. Insulinbehandling ved amming utgjør ingen risiko for barnet. Dosejustering kan være nødvendig. *Fertilitet:* Reproduksjonsstudier på dyr har ikke vist noen forskjell mellom insulin aspart og humant insulin. **Bivirkninger:** Data mht. frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger observert hos eldre og ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon, gir ingen indikasjon på forskjeller i forhold til den bredere erfaringen i den generelle populasjonen. Sikkerhetsprofilen hos eldre ≥75 år eller ved moderat til alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon er begrenset. *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi1. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Allergiske hudmanifestasjoner (eksem, utslett, kløende utslett, urticaria og dermatitt). Øvrige: Reaksjoner på injeksjons-/infusjonsstedet2 (inkl. utslett, rødhet, inflammasjon, blåmerker og kløe). *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Lipodystrofi3 (inkl. lipohypertrofi, lipoatrofi). Immunsystemet: Overfølsomhet.

1 Hyppigst rapportert, og kan inntreffe tidligere etter en injeksjon/infusjon med Fiasp sammenlignet med andre måltidsinsuliner pga. tidligere innsettende effekt. Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall, og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller død.[2]

2 Vanligvis milde og forbigående.[2]

3 Variasjon av injeksjonsstedet innenfor det bestemte injeksjonsområdet kan bidra til å redusere risikoen.[2]

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Hypoglykemi kan utvikles i trinnvise faser. Symptomer varierer fra matthet, sult, svette og kramper til bevisstløshet (insulinsjokk). *Behandling:* Ved mild hypoglykemi gis glukose eller sukkerholdige produkter oralt. Pasienten bør alltid ha med seg glukoseholdige produkter. Ved alvorlig hypoglykemi der pasienten ikke er i stand til å behandle seg selv, 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 bevissthet, anbefales orale karbohydrater for å forhindre tilbakefall.

Egenskaper: *Klassifisering:* Hurtigvirkende insulinanalog. *Virkningsmekanisme:* Regulering av glukosemetabolismen. Insuliner utøver sin spesifikke virkning ved binding til insulinreseptorer. Reseptorbundet insulin senker blodglukose ved å lette cellulært opptak av glukose i skjelettmuskulatur og fettvev, og ved å hemme utskillelse av glukose fra leveren. Insulin hemmer lipolyse i fettcellene, hemmer proteolyse og fremmer proteinsyntese. *Absorpsjon:* Absorberes hurtig. Tillegg av nikotinamid (vitamin B3) gir raskere initial absorpsjon enn NovoRapid. Innsettende effekt kom 5 minutter tidligere og tid til maks. glukoseinfusjonsrate kom 11 minutter tidligere. Virkningstid 3-5 timer og maks. effekt nås mellom 1-3 timer etter injeksjon. *Proteinbinding:* Lav bindingsaffinitet (<10%), tilsv. vanlig humaninsulin. *Fordeling:* Vd ved i.v. administrering: 0,22 liter/kg, tilsv. ekstracellulært væskevolum i kroppen. *Halveringstid:* 57 og 10 minutter etter hhv. s.c. og i.v. injeksjon. *Metabolisme:* Som humant insulin. Alle metabolitter er inaktive.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Holdes borte fra fryseelementet. Beskyttes mot lys. *Etter anbrudd eller medbrakt som reserve:* Oppbevares ved romtemperatur (høyst 30°C) i maks. 4 uker. Ved slutten av denne perioden skal preparatet brukes eller kastes. Beskyttes mot lys. Ferdigfylt penn og hetteglass kan oppbevares i kjøleskap (2-8°C), men skal ikke fryses. Sylinderampulle skal ikke oppbevares i kjøleskap. I insulininfusjonspumpe: Kan brukes i maks. 9 dager.

Pakninger og priser: ***Injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass:*** 10 ml1 (hettegl.) kr 238,90. ***Injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderampulle:*** 5 × 3 ml1 (Penfill sylinderamp.) kr 382,70. ***Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn:*** 5 × 3 ml1 (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 406,30.

Refusjon: ***1. A10A B05_12. Insulin aspart***

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av diabetes mellitus.

Refusjonskode:

ICPC		*Vilkår nr*	*ICD*		*Vilkår nr*
T89	Diabetes type 1	-	E10	Diabetes mellitus type 1	-
T90	Diabetes type 2	-	E11	Diabetes mellitus type 2	-
W85	Svangerskaps-diabetes	-	E13	Andre spesifiserte typer diabetes mellitus	-
			E14	Uspesifisert diabetes mellitus	-
			O24.4	Diabetes mellitus som oppstår under svangerskap	-

Vilkår:. Ingen spesifisert. **Sist endret:** 30.08.2017. **Basert på SPC godkjent av SLV:** 09.01.2017. Priser per januar 2018

Fiasp® og NovoRapid® er registrerte varemerker tilhørende Novo Nordisk A/S NO/FA/0118/0019 Januar 2018

novo nordisk®
Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo
www.novonordisk.no.
Telefon: +47 22 18 50 51

▼Fiasp® fast-acting insulin aspart

Fiasp® er nå tilgjengelig i Norge med refusjon til behandling av voksne med type 1- eller type 2-diabetes.

Nyhet

Novo Nordisk lanserer ▼Fiasp® (insulin aspart) – nytt hurtigvirkende insulin

*Fiasp® viser seg dobbelt så raskt i sirkulasjonen sammenlignet med NovoRapid®1**

Hypoglykemi kan inntreffe tidligere etter en injeksjon/infusjon med Fiasp® sammenlignet med andre måltidsinsuliner på grunn av den tidligere innsettende effekten[5]

* Fiasp® viste seg i sirkulasjonen ca. 4 minutter etter administrasjon. Dette var dobbelt så raskt (svarende til 5 minutter tidligere) sammenlignet med NovoRapid®.

Fiasp® er en formulering med måltidsinsulinet insulin aspart hvor tillegg av nikotinamid (vitamin B3) resulterer i en raskere initial absorpsjon av insulin sammenlignet med NovoRapid®[1]

Fiasp® gis ved subkutan administrering rett før måltidet starter (0 til 2 minutter før), med mulighet for administrering opptil 20 minutter etter at måltidet har startet[2]

Fiasp indikasjon[3]
Behandling av diabetes mellitus hos voksne

Fiasp® refusjonsberettiget bruk[4]

Behandling av diabetes mellitus

Refusjonskoder

ICPC		*Vilkår nr*	*ICD*		*Vilkår nr*
T89	Diabetes type 1	-	E10	Diabetes mellitus type 1	-
T90	Diabetes type 2	-	E11	Diabetes mellitus type 2	-
W85	Svangerskapsdiabetes	-	E13	Andre spesifiserte typer diabetes mellitus	-
			E14	Uspesifisert diabetes mellitus	-
			O24.4	Diabetes mellitus som oppstår under svangerskap	-

Vilkår: Ingen spesifisert

Fiasp® og NovoRapid® er registrerte varemerker tilhørende Novo Nordisk A/S NO/FA/0118/0019 Januar 2018

novo nordisk®
Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo
www.novonordisk.no.
Telefon: +47 22 18 50 51

▼Fiasp® fast-acting insulin aspart

Klinisk bruk av hjertespesifikke biomarkører

Forskning og klinisk bruk av biomarkører som identifiserer hjertesykdom har vært i rivende utvikling siden den første rapporten om forhøyede verdier av aspartataminotransferase (ASAT) ved akutt hjerteinfarkt i 1954 (1). I dag måles hjertespesifikke biomarkører verden over i millioner av pasienter daglig og den kliniske nytten ved visse tilstander er udiskutabel. Det er imidlertid mangelfull kunnskap om klinisk tolkning av hjertespesifikke biomarkører tross betydelig økt kunnskap om mekanismer som leder til forhøyede konsentrasjoner i sirkulasjonen.

Peder Langeland Myhre er lege i spesialisering og postdoktor ved Akershus Universitetssykehus og Universitetet i Oslo, og Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA.

Magnus Nakrem Lyngbakken er lege i spesialisering og postdoktor ved Akershus Universitetssykehus og Universitetet i Oslo.

Peder Langeland Myhre

Magnus Nakrem Lyngbakken

Det er primært to grupper hjertespesifikke biomarkører som dominerer i klinisk bruk; natriuretiske peptider (B-type natriuretiske peptider [BNP] og N-terminal pro-BNP) og hjertespesifikke troponiner (kardialt troponin T og troponin I). I tillegg er det et titalls nye biomarkører som inngår i ulike deler av patofysiologien ved hjertesykdom inkludert inflammasjon, trombose, endotelfunksjon, remodelering/fibrose og nevrohormonell aktivering (Figur 1). Kun et fåtall av disse er i klinisk bruk i dag, og vil ikke omtales i denne artikkelen.

Hjertespesifikke troponiner

Diagnostikk ved akutt koronarsyndrom

Kardialt troponin T og troponin I er del av det kontraktile apparat i hjertecellen og frigjøres til sirkulasjonen ved skade på hjertecellene. Hjertespesifikk troponin er den mest brukte biomarkøren, og påvisning av fritt sirkulerende troponin ved myokardnekrose hos pasienter med akutt koronarsyndrom er solid dokumentert. Målinger av kardialt troponin er helt sentral i diagnostisk utredning av pasienter med brystsmerter og mistenkt akutt hjerteinfarkt. Dette gjenspeiles også i gjeldende retningslinjer, hvor man ved konsensus har bestemt at øvre referansegrense for kardialt troponin skal være på 99-persentilen til en frisk normalpopulasjon (2). Siden de første kliniske analysemetodene for kardialt troponin kom på slutten av 80-tallet, har gradvis økende sensitivitet gjort at man kan måle stadig lavere konsentrasjoner av kardialt troponin i blodet (3). Hos pasienter med akutt hjerteinfarkt har innføring av høysensitive analyser gjort at man med høyere presisjon kan detektere konsentrasjoner av kardialt troponin under 99-persentilen og også utelukke patologisk forhøyede verdier tidligere etter symptomdebut (4-6). I en stor valideringsstudie som nylig ble presentert som abstract på European Society of Cardiology (ESC) viste man at med nyeste analysemetode med stor sikkerhet (negativ prediktiv verdi 99.8 %) kan utelukke non-ST-elevasjonsinfarkt hos pasienter med akutte brystsmerter ved å måle endring i konsentrasjon fra 0 til 1 time etter ankomst i sykehus (kardialt troponin T <12 ng/L ved innkomst samt endring <3ng/L etter 1 time) (7). De siste retningslinjene fra ESC anbefaler imidlertid å bruke 0 til 3-timersalgoritme, men åpner også for bruk av 0 til 1-timersalgoritme på sykehus som har høysensitive analysemetoder av kardialt troponin (8). I klinisk medisin er imidlertid redusert diagnostisk spesifisitet en uunngåelig konsekvens av økt sensitivitet til en analysemetode. Dette skaper betydelige utfordringer for klinikere som må ta stilling til om den forhøyede troponinkonsentrasjonen skyldes akutt hjerteinfarkt eller en annen akutt eller kronisk tilstand (Tabell). Ettersom en rekke andre tilstander også kan føre til forhøyede troponinverdier, kreves det kunnskap om ulike mekanismer som kan føre til forhøyede konsentrasjoner, samt veloverveid indikasjon for å utføre analysen. For å unngå falskt positive prøvesvar er det derfor viktig kun å måle kardialt troponin ved klinisk mistanke om akutt hjerteinfarkt, samt benytte repeterte målinger for å identifisere «rise-and-fall»-mønster som er karakteristisk for akutt myokardskade. Dette i motsetning til de fleste andre tilstander som kan medføre forhøyede troponinkonsentrasjoner.

Troponin i normalområdet som risikomarkør

Innføringen av høysensitive troponinmålinger har i tillegg åpnet et nytt felt innenfor klinisk bruk. Med de nyeste analysemetodene kan man påvise kardialt troponin i blodet hos flesteparten i en frisk befolkning, og

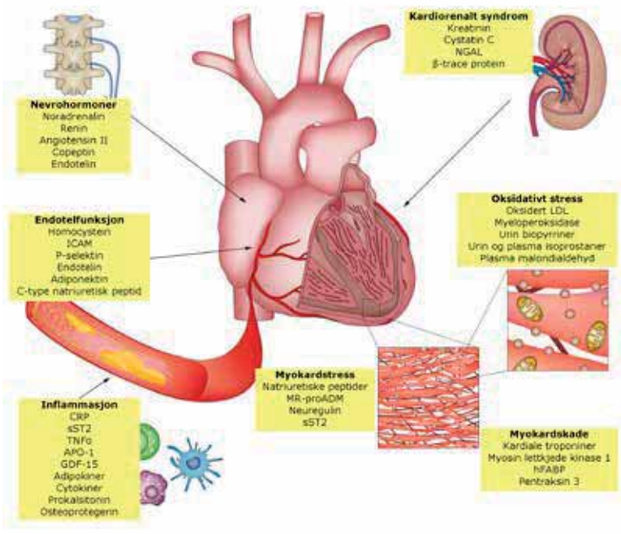
> Ettersom en rekke andre tilstander også kan føre til forhøyede troponinverdier, kreves det kunnskap om ulike mekanismer som kan føre til forhøyede konsentrasjoner, samt veloverveid indikasjon for å utføre analysen.

også kvantifisere konsentrasjonene innenfor normalområdet. Kardialt troponin målt med høysensitive metoder har vist seg å kunne gi prognostisk informasjon om risiko for utvikling av hjertesvikt og hjerterelatert død hos den generelle befolkningen (9-12), samt hos pasienter med stabil koronarsykdom (13,14) og hjertesvikt (15). Konsentrasjoner av kardialt troponin predikerer i mindre grad risiko for akutt hjerteinfarkt (13). På bakgrunn av assosiasjon med venstre ventrikkelmasse (9) og bindevevsdannelse (16) er gjeldende hypotese at kronisk forhøyede konsentrasjoner av kardialt troponin i hovedsak skyldes remodelering av myokard. Videre er det fremsatt en rekke hypoteser for årsaker til frigjøring av kardialt troponin, bl.a. nekrose og apoptose av kardiomyocytter og økt membranpermeabilitet som følge av strekk eller iskemi (17). Det er likevel liten tvil om at kronisk forhøyet konsentrasjoner av kardialt troponin er uttrykk for skade av myokard, uavhengig av bakenforliggende årsak.

Andre faktorer som påvirker konsentrasjonen av troponin

For klinikeren som skal vurdere forskjellige verdier av kardialt troponin hos pasienter, er det viktig å ha kjennskap til hva som påvirker disse utover den sykdommen vi ønsker å identifisere, d.v.s. potensielle konfunderende faktorer. De viktigste faktorene i denne sammenheng er alder og kjønn (10,18,19). Konsentrasjoner av kardialt troponin stiger med økende alder og er høyere hos menn enn kvinner. I de nyeste amerikanske retningslinjene for kardialt troponin T er det således laget forskjellig beslutningsgrenser (99-persentil) for kvinner (14 ng/L) og menn (22 ng/L), mens de europeiske retningslinjene fremdeles bruker 14 ng/L for begge kjønn (8,20). Redusert nyrefunksjon er også sterkt assosiert med forhøyede konsentrasjoner av kardialt troponin, men årsakene til dette er ennå ikke helt forstått (21). Det antas at felles risikofaktorer med kardiovaskulær sykdom kan være viktige årsaker til forhøyede troponinkonsentrasjoner hos pasienter med nyresvikt (22). Redusert glomerulær filtrasjonsrate påvirker sannsynligvis utskillelse av kardialt troponin i mindre grad, da det er lite samsvar mellom konsentrasjoner av kreatinin og kardialt troponin (21). Hos pasienter med endestadium nyresvikt er det derimot vist at utskillelsen av troponinfragmenter er redusert (23) I vurderingen av akutt koronarsyndrom hos pasienter med nyresvikt anbefales det likevel å bruke standard referansegrenser i vurdering av kardialt troponin (24,25). Selv om spesifisiteten til kardialt troponin vil være lavere hos pasienter med nyresvikt, vil muligheten til å utelukke akutt hjerteinfarkt fremdeles være høy. Det er derfor svært viktig å gjenta målingene hos denne pasientgruppen.

Av andre potensielle konfunderende faktorer kan det nevnes at konsentrasjoner av kardialt troponin paradoksalt nok er lavere hos røykere (26).



Figur 1. Kardiovaskulære biomarkører gruppert i henhold til patofysiologiske prosesser. Oversatt og omarbeidet med tillatelse fra Ahmad et al. Novel biomarkers in chronic heart failure. Nat Rev Cardiol. 2012 Mar 27;9(6):347-59. Trykkes med tillatelse.

Natriuretiske peptider

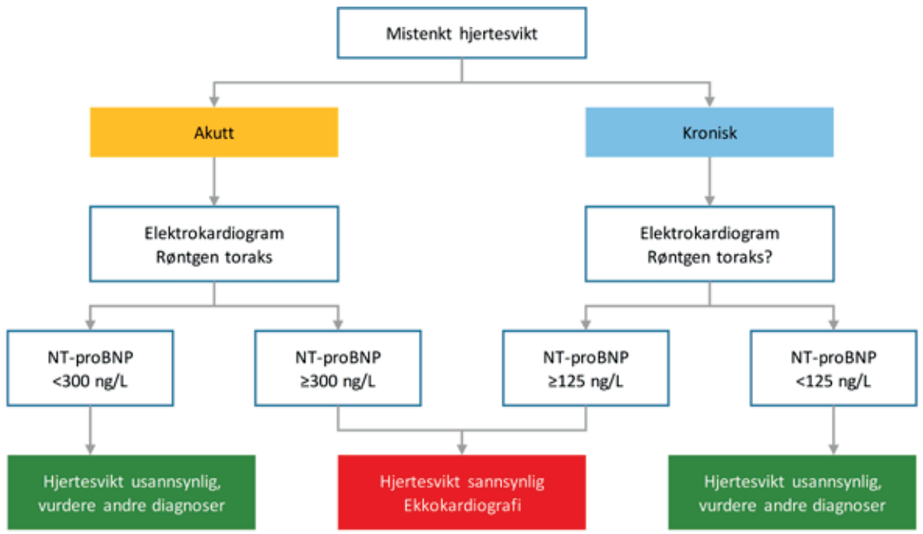
Hjertet som et endokrint organ ble først lansert av Braunwald i 1964 (27) og var i begynnelsen basert på observasjoner av lokal katekolaminfrigjøring fra hjertet. Den endokrine funksjonen til hjertet ble likevel først etablert i 1981, av de Bold og kollegaer som demonstrerte at injeksjon av ekstrakt fra atriet førte til økt diurese, natriurese

> Kardialt troponin målt med høysensitive metoder har vist seg å kunne gi prognostisk informasjon om risiko for utvikling av hjertesvikt og hjerterelatert død

og hypotensjon hos rotter (28). Siden har det vært omfattende forskning på natriuretiske peptider; først atrialt natriuretisk peptid (ANP) /-faktor (ANF) og siden brain natriuretisk peptid (BNP). BNP ble først oppdaget i grisehjerner i 1988, men ble tidlig kalt B-type natriuretisk peptid da supplerende eksperimentelle forsøk viste at hjertets venstre ventrikkel var hovedkilden til sirkulerende BNP (29). BNP syntetiseres og frigjøres som et prohormon (proBNP) fra myokard og blir deretter spaltet av sirkulerende endoproteaser til biologisk aktivt peptid (BNP) og et inaktivt peptid N-terminal proBNP (NT-proBNP).
I dag er målinger av både BNP og NT-proBNP i utbredt klinisk bruk.
I Norge er måling av NT-proBNP mest utbredt, og fordelene sammenliknet med BNP er at NT-proBNP har lengre halveringstid og er mer stabilt ved romtemperatur (30). Bestemmelse av NT-proBNP er også svært nyttig ved oppfølging av pasienter som behandles med de nyeste medikamentene innen hjertesviktbehandling, nemlig neprilysin-hemmere, ettersom BNP brytes ned av neprilysin og vil kunne medføre falskt forhøyet verdier hos denne pasientgruppen (31). Norske forskere har gjort pionerarbeid i utviklingen av natriuretiske peptider som markør for hjertesykdom og Rikshospitalet var først i verden til å tilby NT-proANP som rutineanalyse allerede i 1993 (32,33).

Årsaker til forhøyede konsentrasjoner

De natriuretiske peptidene syntetiseres og frigjøres hovedsakelig fra celler i atriene hos friske (34). Derimot ved sykdom i ventriklene (dilatasjon, hypertrofi eller økt veggtensjon) og økt hemodynamisk stress økes produksjonen også i ventriklene, som i økende grad blir den dominerende bidragsyter til sirkulerende konsentrasjoner (35). Den biologiske effekten av de natriuretiske peptidene er kompleks og medfører økt diurese, natriurese, vasodilatasjon og hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet samt påvirkning av det sympatiske nervesystemet.
Hos pasienter med hjertesvikt dannes det økte mengder av natriuretiske peptider, som har en positiv kompensatorisk virkning. Dette understøttes også av robuste resultater fra kliniske studier på neprilysin-hemmeren LCZ696 (Entresto). Neprilysin bryter ned sirkulerende BNP og hemming av neprilysin forlenger derfor de gunstige effektene av BNP. Dette har vist å bedre overlevelse hos pasienter med hjertesvikt og redusert ejeksjonsfraksjon (36).



Figur 2. Diagnostisk algoritme for akutt og kronisk hjertesvikt. Utarbeidet fra Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-200.

Klinisk bruk

En rekke studier har vist at forhøyede konsentrasjoner av natriuretiske peptider presist kan predikere mortalitet hos pasienter med både kronisk- og akutt hjertesvikt, uavhengig av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (37-41). Videre er det vist at natriuretiske peptider gir prognostisk informasjon utover konvensjonelle risikofaktorer som akutt koronarsyndrom (42), klaffesykdom (43), hypertensjon (44) og etter hjertestans (45). Natriuretiske peptider brukes likevel mest i klinikken som et diagnostisk hjelpemiddel. I Breathing Not Properly-studien fra 2002 (hvor Norge var representert med 2 av 7 studiesentre) ble det vist at BNP kan brukes til å diagnostisere eller ekskludere hjertesvikt som årsak til dyspné hos pasienter (46). Bestemmelse av BNP verdier er særlig nyttig hos pasienter med atypisk klinikk og hvor supplerende undersøkelser (røntgen toraks og ekkokardiografi) heller ikke gir en sikker diagnose (Figur 2). Hos pasienter med akutt dyspné og NT-proBNP-konsentrasjoner under 300 ng/L kan man utelukke akutt hjertesvikt med 99 % negativ prediktiv verdi, mens høye konsentrasjoner (>450 ng/L for pasienter <50 år og >900 ng/L for pasienter ≥50 år) er svært spesifikt for hjertesvikt (47). NT-proBNP-målinger kan også benyttes til å utelukke hjertesvikt hos pasienter med ikke-akutte symptomer hvor konsentrasjoner under 125 ng/L anbefales som beslutningsgrense. Retningslinjene fra ESC anbefaler derfor at pasienter med konsentrasjoner under denne grensen ikke bør henvises til ekkokardiografi for videre utredning (48). Det bør presiseres at i Norge har vi frem til for nylig operert med pmol/L som enhet for NT-proBNP og BNP, men Norsk Cardiologisk Selskap har nå anbefalt å endre til ng/L som enhet (49). Dette har blitt gjort for å unngå misforståelser og for å harmonisere med gjeldende retningslinjer fra ESC.

I likhet med ovenfor beskrevne konfunderende faktorer til hjertespesifikke troponiner er det også en rekke andre kardiovaskulære og ikke-kardiovaskulære årsaker til forhøyede konsentrasjoner av natriuretiske peptider, som dermed kan svekke den diagnostiske nytten av å måle BNP ved hjertesvikt. De viktigste konfunderende faktorene er alder, nyrefunksjon og atrieflimmer som kan gi økte konsentrasjoner av natriuretiske peptider, samt økt kroppsmasseindeks som er assosiert med lavere konsentrasjoner (50).

Tabell 1. Årsaker til forhøyede troponinkonsentrasjoner i fravær av åpenbar iskemisk hjertesykdom.

Kardialt traume (kontusjon, ablasjonsbehandling, pacing m.m.)
Akutt og kronisk hjertesvikt
Hyper- og hypotensjon
Postoperativt etter ikke-kardiale inngrep
Nyresvikt
Kritisk syke pasienter (respirasjonssvikt m.m.)
Legemiddeltoksisitet (cytostatika)
Hypotyreose
Takotsubo kardiomyopati
Koronar vasospasme
Inflammatorisk sykdom (myokarditt, sarkoidose m.m.)
Perkutan koronar intervensjon
Lungeemboli
Sepsis
Brannskader (særlig ved affeksjon av mer enn 30% av kroppsoverflaten)
Avleiringssykdommer (hemokromatose, amyloidose m.m.)
Cerebrale katastrofer (iskemisk hjerneslag, subaraknoidalblødning)
Rabdomyolyse

> Hos pasienter med akutt dyspné og NT-proBNP-konsentrasjoner under 300 ng/L kan man utelukke akutt hjertesvikt med 99 % negativ prediktiv verdi

Sammendrag
Bruk av hjertespesifikke biomarkører har forbedret utredning og oppfølging av pasienter med hjertesykdom. I klinisk sammenheng er de natriuretiske peptidene og kardiale troponiner hjørnesteiner i diagnostikk av henholdsvis kronisk og akutt hjertesvikt og akutt hjerteinfarkt.

Klinikere som skal tolke prøvesvar må være oppmerksomme på konfunderende faktorer som påvirker konsentrasjonene av biomarkørene, da dette vil være avgjørende for korrekt bruk i diagnostikken. Måling av kardiovaskulære biomarkører kan også gi oss betydelig informasjon om prognose og risiko for å utvikle kardiovaskulær sykdom, også hos presumptivt hjertefriske pasienter. Bruk av biomarkører i vurdering av risiko har fått ufortjent lite plass i gjeldende retningslinjer for forebygging av kardiovaskulær sykdom. Vår mening er at kardiale troponiner og natriuretiske peptider bør, sammen med andre risikofaktorer integreres i risikostratifisering for både primær- og sekundærprofylakse. Man kan dermed fange opp subklinisk hjertesykdom og iverksette tiltak for å redusere risiko på et tidligstadium.

Referanser

1. Ladue JS, Wroblewski F, Karmen A. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. Science 1954;120:497-9.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Circulation 2012;126:2020-35.
3. Jesse RL. On the relative value of an assay versus that of a test: a history of troponin for the diagnosis of myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology 2010;55:2125-8.
4. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients With Suspected Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology 2017;70:996-1012.
5. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology 2014;63:2569-78.
6. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. Journal of the American College of Cardiology 2013;62:1242-9.
7. Twerenbold RN, J.T.; Soerensen, N.A. Validation of the European Society of Cardiology 0/1-hour algorithm for rule-out and rule-in of acute myocardial infarction. European Society of Cardiology (ESC) Congress, Abstract: 2271 2017.
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal 2016;37:267-315.
9. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. Jama 2010;304:2503-12.
10. Omland T, de Lemos JA, Holmen OL, et al. Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study. Clinical chemistry 2015;61:646-56.
11. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation 2011;123:1367-76.
12. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. Jama 2010;304:2494-502.
13. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. The New England journal of medicine 2009;361:2538-47.
14. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology 2013;61:1240-9.
15. Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. Circulation 2007;116:1242-9.
16. Seliger SL, Hong SN, Christenson RH, et al. High-Sensitive Cardiac Troponin T as an Early Biochemical Signature for Clinical and Subclinical Heart Failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Circulation 2017;135:1494-505.
17. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? Journal of the American College of Cardiology 2011;57:2406-8.
18. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. Journal of the American College of Cardiology 2014;63:1441-8.
19. Lyngbakken MN, Rosjo H, Holmen OL, et al. Gender, High-Sensitivity Troponin I, and the Risk of Cardiovascular Events (from the Nord-Trondelag Health Study). The American journal of cardiology 2016;118:816-21.
20. 510(k) Premarket Notification: Immunoassay Method, Troponin Subunit. 2017. 2017, at https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm?ID=K162895.)
21. Freda BJ, Tang WHW, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency. Journal of the American College of Cardiology 2002;40:2065-71.
22. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive Value of Cardiac Troponin I and T for Subsequent Death in End-Stage Renal Disease. Circulation 2002;106:2941-5.
23. Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. Circulation 2004;109:23-5.
24. Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Risk Stratification of Patients With Renal Impairment Presenting With Suspected Acute Coronary Syndrome. Circulation 2018;137:425-35.
25. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, et al. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. Circulation 2018;137:436-51.
26. Lyngbakken MN, Skranes JB, de Lemos JA, et al. Impact of Smoking on Circulating Cardiac Troponin I Concentrations and Cardiovascular Events in the General Population: The HUNT Study (Nord-Trondelag Health Study). Circulation 2016;134:1962-72.
27. Braunwald E, Harrison DC, Chidsey CA. The Heart as an Endocrine Organ. The American journal of medicine 1964;36:1-4.
28. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life sciences 1981;28:89-94.
29. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. The Journal of clinical investigation 1991;87:1402-12.
30. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. Heart 2006;92:843-9.
31. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation 2015;131:54-61.
32. Norsk hjerteforskning fikk verdensutbredelse. 2013. at https://www.dagensmedisin.no/artikler/2013/01/25/norsk-hjerteforskning-fikk-verdensutbredelse/.)
33. Sundsfjord JA, Thibault G, Larochelle P, Cantin M. Identification and plasma concentrations of the N-terminal fragment of proatrial natriuretic factor in man. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1988;66:605-10.
34. Nakamura S, Naruse M, Naruse K, et al. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide coexist in the secretory granules of human cardiac myocytes. American journal of hypertension 1991;4:909-12.
35. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. Journal of the American College of Cardiology 2007;50:2357-68.
36. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. New England Journal of Medicine 2014;371:993-1004.
37. Omland T, Bonarjee VV, Nilsen DW, et al. Prognostic significance of N-terminal pro-atrial natriuretic factor (1-98) in acute myocardial infarction: comparison with atrial natriuretic factor (99-126) and clinical evaluation. British heart journal 1993;70:409-14.
38. Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. Circulation 2002;106:2913-8.
39. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, et al. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. The American journal of cardiology 2002;89:463-5.
40. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. Circulation 1996;93:1963-9.
41. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, et al. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. Journal of the American College of Cardiology 2007;49:1943-50.
42. de Lemos JA, Morrow DA. Use of natriuretic peptides in clinical decision-making for patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. American heart journal 2007;153:450-3.
43. Hwang IC, Kim YJ, Kim KH, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with chronic mitral regurgitation undergoing surgery: mid-term follow-up results. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2013;43:e1-6.
44. Hildebrandt P, Boesen M, Olsen M, Wachtell K, Groenning B. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension--a marker for left ventricular dimensions and prognosis. European journal of heart failure 2004;6:313-7.
45. Myhre PL, Tiainen M, Pettila V, et al. NT-proBNP in patients with out-of-hospital cardiac arrest: Results from the FINNRESUSCI Study. Resuscitation 2016;104:12-8.
46. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. The New England journal of medicine 2002;347:161-7.
47. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. The American journal of cardiology 2005;95:948-54.
48. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal 2016;37:2129-200.
49. Anbefaling vedrørende bruk av enhet for BNP og NT-proBNP. Det Norske Tidsskrift for Legeforeningen, 2017. at http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-forening-for-medisinsk-biokjemi/norsk-selskap-for-medisinsk-biokjemi/Nyheter/Anbefaling-vedrorende-bruk-av-enhet-for-BNP-og-NT-proBNP/.)
50. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. European journal of heart failure 2008;10:824-39.

Hypnoterapi ved irritabel tarmsyndrom

Flere etablerte miljøer i utlandet har brukt hypnoterapi for behandling av irritabel tarmsyndrom i mange år. Det er en begynnende aktivitet på å anvende hypnoterapi ved irritabel tarm ved Oslo universitetssykehus og Lovisenberg sykehus. Økende erfaring kan tilsi at flere behandlingsinstitusjoner i Norge bør vurdere hypnoterapi for behandling av pasienter med irritabel tarmsyndrom.

Aksel Sogstad, sertifisert hypnoterapeut (A.C.H.E.), Reg MNLH, BSc (Hons), M.Sc. terapeut, Unity Senter, Oslo
Knut E. A. Lundin, overlege professor, dr. med, Seksjon for gastromedisin, Avdeling for transplantasjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus, Stiftelsen KG Jebsen senter for cøliakiforsking og Institutt for klinisk medisin, Medisinsk fakultet, Universitetet i Oslo

Aksel Sogstad

Knut E. A. Lundin

Introduksjon om IBS og relevans for hypnoterapi

Irritabel tarmsyndrom (irritable bowel syndrome, IBS) er en fellesbetegnelse for flere plager som har med tarm og fordøyelse å gjøre. Det kan være magesmerter, oppblåsthet, forstoppelse eller diaré. IBS forbindes ofte med stress og endringer i nervesignalene hjernen sender til tarmen. Hypnoterapi er en terapiform som fokuserer på å redusere stress og skape motivasjon for livsstilsendring gjennom sinnets evne til å påvirke kroppen.

Vi har inntrykk av at hypnoterapi anvendes i meget liten grad i behandling av IBS i Norge siden det ikke har vært tradisjon for dette. Forskningsstudier referert til i denne artikkelen og mange andre kan tyde på at hypnoterapi brukes mer i USA, Australia og UK, for å nevne noen steder. Hypnoterapi benyttes også i Sverige, ikke minst av gruppen på Sahlgrenska Sjukehuset i Gøteborg, der man anvender sykepleierutført hypnoterapi.

Definisjon av hypnoterapi og hypnose

Hypnoterapi er å gjøre terapi ved å bruke hypnose. Formålet med hypnoterapi er å hjelpe pasienten til å utnytte sin egen evne til å la sinnet påvirke kroppen på en positiv måte. Vi kan gjenkjenne denne evnen når vi observerer placeboeffekten. For å prøve ut legemidler gjør vi dobbeltblindede studier for å kunne måle resultatene opp mot placeboeffekten. Placeboeffekten bestemmes i større grad av faktorer knyttet til pasienten, som forventninger og ønske om at behandlingen skal virke (1). I den senere tid har man vist at placebo også fungerer når man vet at det er placebo (2). Det kan være verdt å merke seg at selve ordet «hypnose» også har en markert placeboeffekt (3) ved at de samme forslagene om å slappe av kan gi en bedre virkning når man kaller det «hypnose» heller enn «avslapning».

Ofte er det nødvendig å klargjøre for pasienter hva hypnose er, og hva det ikke er, før pasienten kan la seg motivere til behandling med hypnoterapi. Hypnose er ikke kontroll, det er heller en veiledning for å skape en fokusert sinnstilstand for å oppleve en klarhet i tanker og følelser, som igjen kan danne grunnlag for nye ideer og motivasjon til å sette dem ut i livet. Hypnose er ikke et nytt fenomen, det var kjent allerede i oldtiden. Hypnose kan også sammenlignes med meditasjon (4).

Det er i hovedsak to forskjellige måter å definere hypnose på, enten som en metode man anvender eller som en virkning man opplever (5). Som metode kan hypnose forstås som en behandlingsform hvor man søker å skape en tillit mellom behandler og pasient, slik at pasienten i større grad ønsker å følge behandlerens forslag. Som virkning kan hypnose for eksempel forstås som en avgrenset og fokusert oppmerksomhet sammen med en dyp fysisk avslapning. Aksel Sogstad (6) gir i sin bok en oversikt over hypnosens utvikling i moderne tid og forklarer hypnosetilstanden nærmere.

Som en oppsummering kan det sies at moderne hypnoterapi utføres i dialog med pasienten, hvor hypnoterapeutens oppgave er å veilede pasienten til å finne og utnytte egne ressurser for å oppnå det han eller hun ønsker. Se figur 1.

Figur 1. Moderne hypnoterapi utføres som en dialog med pasienten, som en veiledning til å hjelpe pasienten til å finne egne ressurser og motivasjon.

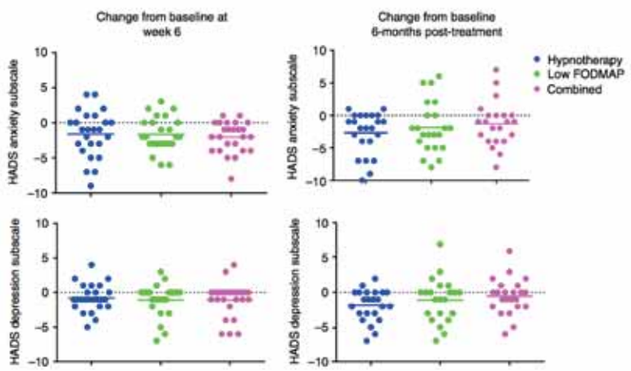
Hypnoterapi for behandling av IBS

I de senere årene har det blitt gjort mye forskning på hypnoterapi for behandling av IBS. Peters et. al. (7) konkluderer i sin gjennomgang at hypnoterapi rettet mot tarmsystemet har en varig virkning for pasienter med IBS og sannsynligvis også ved ulcerøs kolitt. Peters et. al. (8) konkluderer også i sin studie, som sammenligner behandling med hypnoterapi og diett med lav FODMAP (FODMAP er et akronym for forskjellige typer av enkle karbohydrater som fruktsukker), at behandling med hypnoterapi gir varig virkning sammenlignbart med lav FODMAP-diett for tarmsymptomer, men at behandling med hypnoterapi gir større langtidsvirkende reduksjon av psykologisk ubehag som depresjon og angst. Se figur 2.

Miller et. al. (9) konkluderer fra en studie med 1000 IBS-pasienter som ble behandlet med Manchester-protokollen at deres resultater gir ytterligere bevis for at hypnoterapi er en effektiv behandlingsform for IBS-pasienter som ikke responderer på annen behandling. Se figur 3.

Gonsalkorale (10) gir detaljert informasjon om Manchester-protokollen. Denne protokollen har blitt utviklet spesielt for behandling av IBS av Whorwell et. al. (11), publisert i 1984. Palsson (12) gjengir detaljer av The North Carolina Protocol, som brukt i en studie gav positivt resultat for mer enn 80 % av pasientene.

Disse protokollene er det som faktisk utgjør behandling av IBS med hypnoterapi. De er på mange måter enkle fortellinger som gjennom flere faser aktiverer pasientens forestillingsevne. Formålet er å skape en mottakelighet for forslag for å bedre pasientens tilstand. Først veiledes pasienten til å oppnå dyp kroppslig avslapning. Deretter aktiveres pasientens kreative evner ved å foreslå bilder, lyder og følelser man kan oppleve i en forestilt beroligende omgivelse. Pasienten er nå mottakelig for forslag for å bedre tarmfunksjonen. Tabell 1, oversatt fra Peters et. al. (7), viser typiske forslag og metaforer som brukes. Det skal sies at det også kan være hensiktsmessig å la pasienten skape sine egne metaforer.

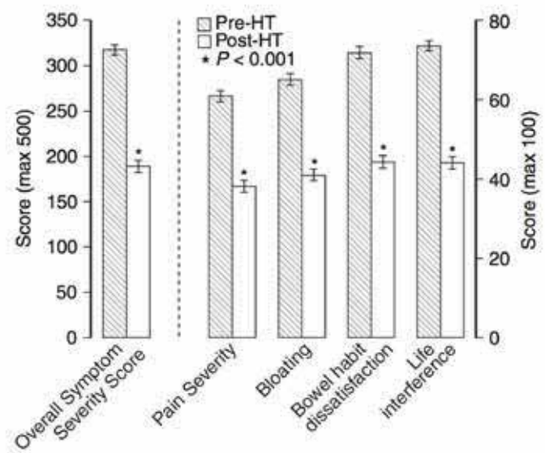


Figur 2. Det kan sees at de blå prikkene i grafene til høyre, som måler angst og depresjon 6 måneder etter behandling med hypnoterapi, ligger lavere enn de andre. Del av figur hentet fra Peters et. al. (8). Figuren viser at behandling med hypnoterapi gir bedre langtidsvirkning enn behandling med FOODMAP-diett for psykologiske forhold.

Smertebehandling med hypnoterapi

Mange som lider av IBS opplever smerter. Hypnose har vært anvendt for smertereduksjon i lengre tid. James Esdaile utførte rundt 1850 et stort antall kirurgiske inngrep i India uten annen bedøvelse enn hypnose. John Butler (13) viser et videoopptak hvor han gjennomgår en brokkoperasjon under selvhypnose, helt uten annen anestesi. Gjennom hele operasjonen er blodtrykk og puls normale. The U.S. Department of Health and Human Services (14) sier i sin rapport at innsamlede data antyder effekt av hypnose for kroniske smertetilstander ved IBS.

Smerteopplevelse oppstår i forskjellige deler av hjernen. Ved å bruke funksjonell magnetresonanstomografi har man kunnet måle at hypnose kan endre reaksjonene i disse forskjellige delene. Det er derfor mulig å bruke hypnose for å endre flere forskjellige smertefaktorer, som for eksempel lokasjon, grad av smerte, grad av lidelse og kognitiv oppfattelse. I tillegg bestemmes smerteopplevelsen av en kontrollmekanisme i ryggraden som slipper smertesignaler fram til hjernen. Vi kan også påvirke dette gjennom hypnose (5).



Figur 3. Maksimumscore er 500, med et fall på 50 poeng som klinisk signifikant. Pre-HT = score før behandling med hypnoterapi, Post-HT = score etter behandling med hypnoterapi. Det kan sees at behandlingen er klinisk signifikant med en reduksjon på mer enn 100. Hentet fra Miller et. al. (9). Figuren viser IBS symptomscore før og etter behandling med hypnoterapi for 1000 pasienter.

Erfaringer og forslag

Det kan være et spørsmål om når man skal bruke hypnoterapi for å behandle IBS. Det kan være hensiktsmessig å 1) først forsøke diett (spesielt FODMAP-reduksjon) og endre vaner, deretter 2) samtaleterapi, eventuelt antidepressiva, for så å 3) anvende hypnoterapi (15).

Våren 2017 begynte helsepersonell ved Seksjon for klinisk ernæring på Oslo universitetssykehus og Enhet for klinisk ernæring på Lovisenberg sykehus å opplyse pasienter som ikke responderte på annen behandling om at hypnoterapi kan hjelpe. Pasientene kontaktet selv hypnoterapeut for behandling dersom de ønsket. Protokollene, dvs. den hypnoterapeutiske behandlingen, som ble brukt var tilpasninger av The North Carolina Protocol (12) og The Manchester Protocol (10). Fram til januar 2018 har 11 pasienter blitt gitt hypnoterapeutisk behandling. Det har ikke blitt gjort noen scoring av pasientenes symptomer før og etter behandling, og pasientgrunnlaget er for lite til å vise til resultater. Det kan imidlertid nevnes at noen pasienter har rapportert mindre uro, bedre søvn og mindre smerter.

Pasienter med IBS har et markant høyere stressnivå (16). Selv om ikke IBS-lidelsen nødvendigvis er forårsaket av stress, så medfører ofte IBS stress når man først har fått det. Det er derfor hensiktsmessig å introdusere pasienten for teknikker som reduserer stress. Dette kan være så enkelt som kroppslig avslapning. I en litt mer avansert form, hvor man også roer sinnet, kan man kalle det hypnose eller meditasjon.

En ulempe med hypnoterapi er at det tar tid og har en ikke ubetydelig kostnad for pasienten når det gjøres med behandling uten refusjonsordning. For å redusere kostnadene kan man vurdere hjemmebehandling (17, 18), gruppebehandling (19) eller utføre hypnoterapi på den avdeling som behandler pasienten for IBS. Hjemmebehandling kan ta form av selvhypnose som gjøres på regelmessig basis.

Konklusjon

En rekke studier viser at hypnoterapi fungerer som behandling for IBS. Enkelte av studiene er så store at man egentlig snakker om en rapportering fra et etablert behandlingsforløp. I Norge er det fremdeles bare en beskjeden bruk av hypnoterapi for IBS. Vi håper at flere behandlingssteder vil gjøre dette. For å innlemme hypnoterapi i behandlingsforløpet på en effektiv måte kan man forsøke å redusere kostnadene, for eksempel ved å legge til rette for gruppeterapi, anbefale hjemmebehandling eller la helsepersonell gjøre deler av den hypnoterapeutiske protokollen.

Tabell 1. Typiske forslag og metaforer som brukes i tarmfokusert hypnoterapi. Oversatt fra Peters et. al. (7).

FORSLAG	
Ønsket forbedring	Typiske forslag som gis pasienten
Forbedring av smerte og oppblåsthet	«Din tarmfunksjon vil fortsette å forbedres for hver dag, uke etter uke, måned etter måned»
Forbedring over tid	«Du vil fortsette å bli bedre og bedre og bedre»
METAFORER	
Elv	Strømmen i elven representerer flyten i gastrointestinale systemet. Pasienten kontrollerer flyten av elven etter behov.
Håndvarme	Varmen fra hendene representerer ro og kontroll. Pasienten visualiserer følelser av ro og kontroll over fordøyelsessystemet mens de plasserer hendene på magen.
Medisin	Å ta medisin hjelper for fordøyelsen. Pasientene ser for seg medisin som beskytter mot smerte, oppblåsthet, ubehag og unormal avføring.

Interessekonflikter

Aksel Sogstad arbeider som hypnoterapeut og er eier av Hele Sinnet hypnoterapi (www.helesinnet.no).

Referanser

1. Flik CE et al. Placebo effect of psychological interventions for IBS. World J Gastroenterol 2017 March 28; 23(12): 2223-2233
2. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, et al. Placebos without Deception: A Randomized Controlled Trial in Irritable Bowel Syndrome. PLoS ONE. 2010; 5(12): e15591. doi:10.1371/journal.pone.0015591.
3. Gandhi, B. & Oakley, D. A. Does 'hypnosis' by any other name smell as sweet? The efficacy of 'hypnotic' inductions depends on the label 'hypnosis'. Consciousness and Cognition. 2005; 14(2), 304–315.
4. De Benedittis G. Neural mechanisms of hypnosis and meditation. Journal of Physiology-Paris. 2015; Volume 109, Issues 4–6, December 2015, Pages 152–164.
5. Jensen MP. Hypnosis for Chronic Pain Management. A therapist guide. Oxford University Press. 2011.
6. Sogstad A. Hypnoterapi - Endring med hypnose. www.ebok.no. 2016.
7. Peters SL, Muir JG & Gibson PR. Review article: gut-directed hypnotherapy in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41: 1104–1115.
8. Peters SL, Yao CK, Philpott H, Yelland GW, Muir JG & Gibson PR. Randomised clinical trial: the efficacy of gut-directed hypnotherapy is similar to that of the low FODMAP diet for the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44: 447–459
9. Miller V, Carruthers HR, Morris J, Hasan SS, Archbold S & Whorwell PJ. Hypnotherapy for irritable bowel syndrome: an audit of one thousand adult patients. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41: 844ñ855.
10. Gonsalkorale M.Gut-Directed Hypnotherapy: The Manchester Approach for Treatment of Irritable Bowel Syndrome. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis. 2006; 54:1, 27-50, DOI: 10.1080/00207140500323030.
11. Whorwell PJ, Prior A, Faragher EB. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable bowel syndrome. Lancet. 1984; ii, 123, 2–1234.
12. Palsson, OS. Standardised Hypnosis Treatment for Irritable Bowel Syndrome: The North Carolina Protocol. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis. 2006; 54:1, 51-64. See also: http://ibshypnosis.com.
13. Butler J. Self hypnosis for surgery in UK 2004. YouTube.
14. U.S. Department of Health and Human Services. Integration of Behavioral and Relaxation Approaches into the Treatment of Chronic Pain and Insomnia. NIH Technol Assess Statement. 1995; Oct 16-18:1-34.
15. Fukudo S, Kaneko H, Akiho H, Inamori M, Endo Y, Okumura T, Kanazawa M, Kamiya T, Sato K, Chiba T, Furata K, Yamato S, Arakawa T, Fujiyama Y, Azuma T, Fujimoto K, Mine T, Miura S, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome. J Gastroenterol. 2015; 50:11-30.
16. Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, Heller BR, Schuster MM. Effects ofstressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndromecompared with subjects without bowel dysfunction. Gut. 1992; 33, 825-830.
17. Palsson OS, Turner MJ, Whitehead WE. Hypnosis home treatment for irritable bowel syndrome: a pilot study. Int J Clin Exp Hypn. 2006; Jan;54(1):85-99.
18. Rutten JMTM, Vlieger AM, Frankenhuis C; George EK, Groeneweg M, Norbruis OF, Tjon a Ten W, PhD; van Wering HM, Dijkgraaf MGW, Merkus MP, Benninga MA. Home-Based Hypnotherapy Self-exercises vs Individual Hypnotherapy With a Therapist for Treatment of Pediatric Irritable Bowel Syndrome, Functional Abdominal Pain, or Functional Abdominal Pain Syndrome - A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2017;171(5):470-477. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0091.
19. Moser G, Trägner S, Gajowniczek EE, Mikulits A, Michalski M, Kazemi-Shirazi L, Kulnigg-Dabsch S, Führer M, Ponocny-Seliger E, Dejaco C og Miehsler W. Long-Term Success of GUT-Directed Group Hypnosis for Patients With Refractory Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. Am J Gastroenterol. 2013; 108:602–609; doi:10.1038/ajg.

Ref. 1. Xultophy® SPC, avsnitt 4.2 og 5.1. (12.10.2017). **2.** Xultophy® SPC, avsnitt 4.1 (12.10.2017). **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. **4.** Xultophy® SPC, avsnitt 5.1 (12.10.2017). **5.** Xultophy® SPC, avsnitt 4.2, 4.4 og 4.8. (12.10.2017). **6.** Victoza® SPC avsnitt 5.1 (sist oppdatert 25.07.2017) **7.** Tresiba® SPC avsnitt 5.1 (sist oppdatert 12.10.2017)

▼ **Xultophy «Novo Nordisk»**

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

T **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:* Kan brukes ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Måling av glukose skal intensiveres og dosen justeres individuelt. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon skal måling av glukose intensiveres og dosen justeres individuelt. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ClCR <30 ml/minutt), inkl. terminal nyresykdom. *Barn og ungdom <18 år:* Bruk ikke relevant. *Eldre ≥65 år:* Kan brukes. Glukosemåling må intensiveres og dosen justeres individuelt. Erfaring med eldre ≥75 år er begrenset. ***Tilberedning/Håndtering:*** For detaljert bruksanvisning, se pakningsvedlegget. Opplløsning 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. For å unngå feildosering og potensiell overdosering skal det aldri brukes en sprøyte til å trekke legemidlet opp fra sylinderampullen som er i den ferdigfylte pennen. Utformet til bruk sammen med NovoFine injeksjonsnåler med lengde opptil 8 mm. Det skal alltid settes på en ny nål før hver bruk. Nåler skal ikke brukes om igjen: Gjenbruk av nåler øker risikoen for tette nåler, noe som kan føre til under- eller overdosering. Pasienten skal kaste nålen etter hver injeksjon. *Blandbarhet:* Skal ikke blandes med andre legemidler eller tilsettes infusjonsvæsker. ***Administrering:*** Kun til s.c. injeksjon i lår, overarm eller abdomen. Injeksjonssted skal alltid varieres innen samme område for å redusere risiko for lipodystrofi. Skal ikke gis i.v. eller i.m. Kan injisereres uavhengig av måltid.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. *Hypoglykemi:* For høy dose i forhold til behovet, utelatelse av et måltid eller ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, kan gi hypoglykemi. Ved behandling i kombinasjon med sulfonylurea kan risikoen for hypoglykemi reduseres ved å redusere sulfonylureadosen. Samtidig sykdom i nyre, lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea, kan kreve doseendring. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen (f.eks. ved intensivert behandling), kan oppleve endring i sine vanlige varselsymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselsymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Preparatets forlengede effekt kan forsinke restitusjonen etter hypoglykemi. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og pasienten må rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi ved bilkjøring. Det bør vurderes om bilkjøring er tilrådelig for pasienter med nedsatt eller manglende forvarsler på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. *Hyperglykemi:* Utilstrekkelig dosering og/eller avbrytelse av diabetesbehandlingen kan føre til hyperglykemi og potensielt til hyperosmolært koma. Ved seponering skal det sikres at retningslinjer for initiering av alternativ diabetesbehandling blir fulgt. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner, kan føre til hyperglykemi og dermed føre til økt medisineringsbehov. Administrering av hurtigvirkende insulin bør vurderes ved alvorlig hyperglykemi. Ubehandlede hyperglykemiske tilfeller fører etter hvert til hyperosmolært koma/diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. *Kombinasjon med pioglitazon:* Hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer for hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis kombinasjonen vurderes. Hvis kombinasjonen benyttes skal pasienten observeres for tegn/symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. *Øyesykdom:* Intensivering av insulinbehandlingen med umiddelbar forbedret glykemisk kontroll kan være forbundet med forbigående forverring av diabetisk retinopati, mens langvarig forbedret glykemisk kontroll reduserer risikoen for progresjon av diabetisk retinopati. *Antistoffer:* Bruk av preparatet kan forårsake dannelse av antistoffer mot insulin degludec og/eller liraglutid. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av slike antistoffer kreve dosejustering for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi. *Akutt pankreatitt:* Bruk av GLP-1-reseptoragonister inkl. liraglutid, er forbundet med risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Få tilfeller av akutt pankreatitt er rapportert. Pasienten bør informeres om karakteristiske symptomer, og ved mistanke om pankreatitt bør preparatet seponeres. Bekreftes akutt pankreatitt, bør behandling ikke gjennopptas. Forsiktighet bør utvises ved tidligere pankreatitt. *Thyreoidea:* Thyreoideabivirkninger, inkl. økt kalsitonin i blodet, struma og thyreoideaneoplasme, er rapportert, spesielt ved allerede eksisterende thyreoideasykdom, og preparatet bør derfor brukes med forsiktighet til disse pasientene. *Inflammatorisk tarmsykdom og diabetisk gastroparese:* Ingen erfaring, og preparatet anbefales derfor ikke til disse pasientene. *Dehydrering:* Tegn/symptomer på dehydrering, inkl. nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt, er rapportert. Pasienten bør informeres om potensiell risiko for dehydrering i forbindelse med GI-bivirkninger og ta forholdsregler for å unngå væskemangel. *Feilmedisinering:* Pasienten skal informeres om alltid å kontrollere etiketten på pennen før hver injeksjon for å unngå utilsiktet forveksling med andre injiserbare diabetespreparater. Antall valgte dosetrinn 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. *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, vekksthormoner 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. Lever/galle: Gallesten, kolecystitt. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering. Undersøkelser: Økt hjertefrekvens. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Gastrointestinale: Pankreatitt (inkl. nekrotiserende pankreatitt). Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. Øvrige: Perifert ødem.

[1] Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall, og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller t.o.m. dødsfall.
[2] Inkl. hematom, smerte, blødning, erytem, knuter, hevelse, misfarging, kløe, varmefølelse samt klump på injeksjonsstedet. Vanligvis milde og forbigående, forsvinner normalt ved fortsatt behandling.
[3] Inkl. lipohypertrofi, lipoatrofi. Kontinuerlig variasjon av injeksjonssted innenfor det bestemte injeksjonsområdet kan bidra til å redusere risikoen.

Overdosering/Forgiftning: Begrensede data. Hypoglykemi kan utvikles ved høyere dose enn det er behov for. *Symptomer:* Varierer fra matthet, sult, svette og kramper til bevisstløshet (insulinsjokk). *Behandling:* Ved mild hypoglykemi gis glukose eller sukkerholdige produkter oralt. Det anbefales derfor at pasienten alltid har med seg glukoseholdige produkter. Ved alvorlig hypoglykemi der pasienten er bevisstløs, injiseres glukose i.v. eller glukagon (0,5-1 mg) i.m. eller s.c. Glukose skal gis i.v. hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10-15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevisstheet, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insulin og analoger A10A og liraglutid A10B J02.

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[1] (ferdigfylt penn) kr 1474,80.

Refusjon:

[1]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: 10.11.2017

Basert på SPC godkjent av SLV: 12.10.2017

Pris per januar 2018

NO/XT/0118/0012 Januar 2018.

novo nordisk® | changing diabetes®

Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo

www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

▼Xultophy® insulin degludec/liraglutid

Forhåndsgodkjent refusjon

Type 2-diabetes

▼Xultophy® – én gang daglig[1]

For bedre kontroll[2]

Studie viste bedre resultater sammenliknet med Lantus® (insulin glargin 100 enheter/ml)[4]:

- **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[ΠT,3]**

I studien ble alle pasienter behandlet med metformin.

Basalinsulin- og GLP-1-analog i én penn

*** Vektnedgang er ikke godkjent indikasjon.**
[‡] 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.[ΠT] 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), alvorlig 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 og for insulin degludec[6,7].

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/0118/0012 Januar 2018.

novo nordisk® | changing diabetes®

Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo

www.novonordisk.no
E-post: Kundeservice-norge@novonordisk.com

▼Xultophy® insulin degludec/liraglutid

Fedmeepidemien
– ligger svaret i tarmen?

De siste årene har det vært økende interesse for tarmbakterienes helsemessige betydning. Det er påvist sammenhenger mellom tarmfloraen og en rekke tilstander, fra adferdsforstyrrelser og allergier til somatiske lidelser som kreft, diabetes og hjertesykdom. Spiller mikrobene våre også en rolle i utviklingen av fedme? – og ligger det et potensiale for å forebygge og behandle fedme i tarmen?

Hilde Risstad, Lege PhD, Avdeling for endokrinologi, sykelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo universitetssykehus
Jørgen Valeur, Lege PhD og Leder av Unger-Vetlesens Institutt, Lovisenberg Diakonale Sykehus, Oslo

Hilde Risstad

Jørgen Valeur

Forekomsten av overvekt og fedme har økt betydelig de siste tiårene i de fleste deler av verden. Tall fra Norge viser at nesten 1 av 4 voksne menn og kvinner har fedme (BMI ≥30).(1) Til sammenligning hadde 5 prosent av norske menn fedme på 1960-tallet. Denne utviklingen er bekymringsfull, da fedme er assosiert med en rekke sykdommer, som for eksempel diabetes mellitus type 2, hypertensjon og belastningslidelser i muskel-skjelettsystemet. Endringer i samfunnsstrukturen – med blant annet nærmest ubegrenset tilgang på energitett og billig mat, mindre behov for fysisk aktivitet og økt stillesitting – legger til rette for utvikling av overvekt og fedme. Samtidig er det slik at i et fedme-drivende miljø utvikler likevel ikke alle fedme. Ulik tilbøyelighet for å utvikle overvekt og fedme kan skyldes en rekke psykososiale, økonomiske og kulturelle faktorer, men også genetiske og fysiologiske forhold – og ikke minst interaksjon mellom disse. Kan tarmbakteriene være en av drivkreftene bak denne utviklingen?

Tarmbakterier og fedme – fra mus til menneske

De fleste studiene som ligger til grunn for at det kan være en årsakssammenheng mellom tarmfloraen og utvikling av fedme kommer fra musestudier. I 2004 ble det vist at bakteriefrie mus hadde lavere fettmasse enn «normale» mus. Ved å transplantere feces fra «normale» mus til bakteriefrie mus økte fettprosenten hos de bakteriefrie musene. Senere ble det vist at mus som fikk transplantasjon med feces fra mennskedonorer med fedme ble fetere enn de som fikk transplantasjon fra slanke donorer, og det ble også vist at det å leve i et miljø med slanke mus kan hindre utviklingen av fedme.(2) Det har etter hvert også vært gjort en god del forskning på mennesker. Flere studier har vist at et lavt mikrobielt mangfold er assosiert fedme, insulinresistens, dyslipidemi og inflammasjon.(3-6) En studie undersøkte hvordan kosthold kan endre tarmfloraen og metabolske parametre.(6) Forskerne fant at en diett med høyt innhold av protein førte til økning i bakterielt genetisk mangfold og samtidig redusert kroppsfett, kolesterol og inflammasjon. De fant også at individene som hadde høyt genetisk mangfold ved starten av studien, hadde større respons på både reduksjon av kroppsfett og inflammasjonsmarkører. Denne studien indikerer at man kan predikere effekten av en intervensjon ved å kartlegge tarmfloraen.

Patofysiologien ved fedme er kompleks og omfatter en rekke organer og organsystemer, og er assosiert med metabolske forstyrrelser som insulinresistens, lipidforstyrrelser og inflammasjon.(7) Et klinisk bilde man ofte ser er metabolsk syndrom. Man tenker seg at tarmfloraen kan påvirke flere av prosessene som fører til fedme og også de metabolske endringene som er assosiert med fedme (Figur 1). Vi omtaler her to sentrale teorier. Den første er hvordan tarmfloraen påvirker appetitt, matinntak og energibalanse. Den andre handler om hvordan dysbiose kan føre til lavgradig inflammasjon, som er en av drivkreftene bak de metabolske forstyrrelsene vi ofte ser sammen med fedme.

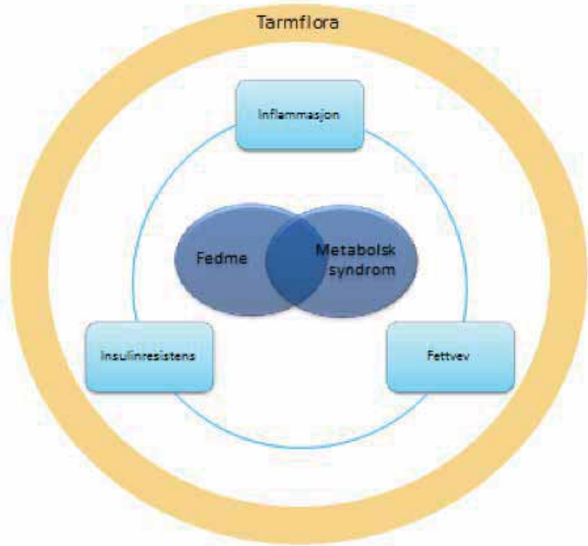
> Flere studier har vist at et lavt mikrobielt mangfold er assosiert fedme, insulinresistens, dyslipidemi og inflammasjon.

Mikrobiota eller *mikrobiomet* er betegnelsen på mikroorganismer som lever i kroppen. De aller fleste befinner seg i tarmen og omtales på norsk gjerne som tarmfloraen. Mengden bakterier i tarmen er enorm; samlet sett har de over 100 ganger flere gener enn det menneskelige genom. Kroppen og tarmfloraen lever i et gjensidig avhengighetsforhold. Tarmbakteriene har en rekke viktige funksjoner som å bryte ned næringsstoffer, produsere vitaminer, stimulere til vekst og vedlikehold av tarmepitelet, stimulere immunforsvaret og beskytte oss mot patogene mikroorganismer. En forstyrrelse av den normale tarmfloraen kalles dysbiose.

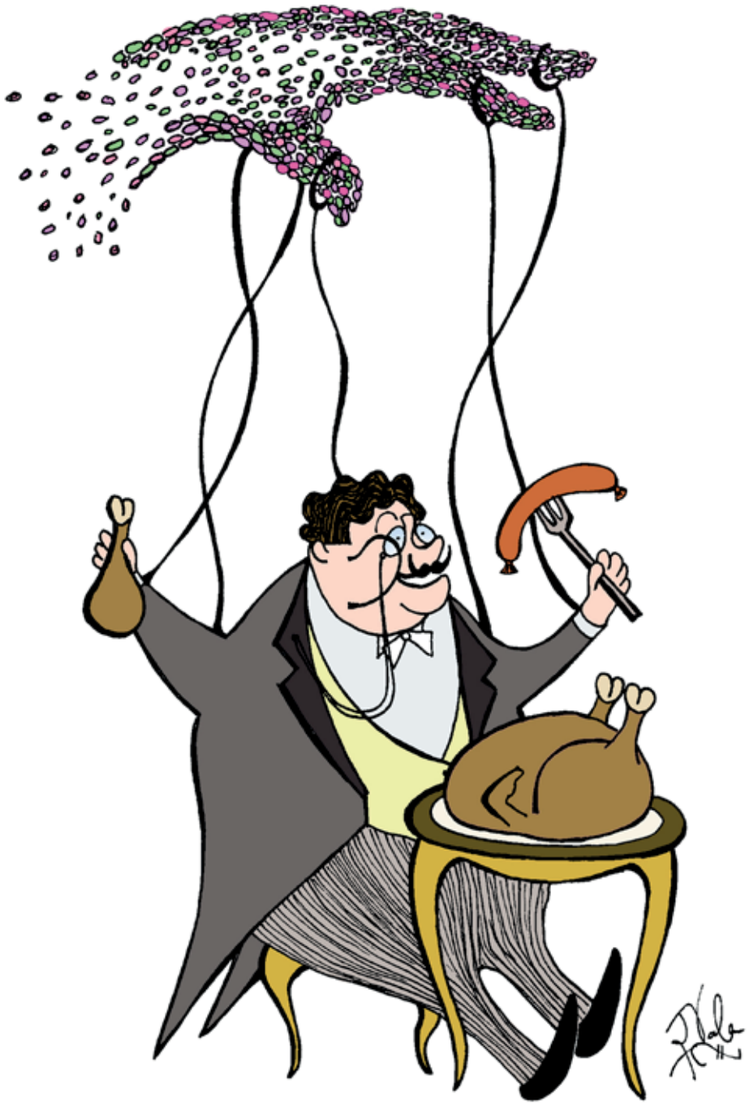
Tarmbarrieren har tilsynelatende to motstridende funksjoner. På den ene siden skal den sørge for at næringsstoffer absorberes, og på den andre siden skal den opprettholde barrieren mellom det indre og ytre miljøet i tarmen. Denne funksjonen av absorpsjon og beskyttelse krever en rekke kontrollmekanismer som endokrine, parakrine, nerve- og immunologiske signalveier. For å oppnå disse to rollene har den en rekke sensoriske mekanismer for å detektere tarminnhold og initiere endringer i fysiologi og adferd.

Påvirkning av appetitt, matinntak og energibalanse

Energibalansen reguleres gjennom et komplekst nettverk av nevroendokrine faktorer, og hypothalamus er sentral i denne reguleringen.(8) Nucleus arcuatus i hypotalamus fungerer som integreringssenter for energibalansen og mottar signaler fra blant annet fettvev, bukspyttkjertel og tarm. Hvis vi reduserer matinntaket eller øker aktivitetsnivået og dermed får en negativ energibalanse, settes en kaskade av adaptive mekanismer igang for å gjenopprette likevekten, og det gir seg utslag blant annet i at energiforbruket reduseres og at vi opplever mer sult. Kommunikasjonen mellom tarmen og hjernen omtales som tarm-hjerneaksen. Denne kommunikasjonen foregår direkte via blodbanen, via vagusnerven og via reseptorer i hjernestammen. Hormoner fra enteroendokrine celler i tarmslim-



Figur 1. Tarmbakteriene ser ut til å kunne påvirke en rekke av prosessene som fører til fedme og metabolsk syndrom



«Mennesket som mikrobiell marionett?». Tarmfloraen kan ha en finger med i spillet i reguleringen av appetitt og energilagring og derved i utviklingen av fedme og metabolsk syndrom. (Tegning ved Jørgen Valeur)

hinnen og andre signalstoffer produsert i tarmen gir opphav til signaler som via tarm-hjerneaksen fører til sult eller metthet. Tarmbakterier kan påvirke disse signalveiene ved at de bryter ned næringsstoffer i maten til blant annet kortkjedede fettsyrer (SCFA) og nevrotransmittorer som for eksempel gamma-amino-smørsyre (GABA) og serotonin. Både SCFA og nevrotransmittorer kan stimulere reseptorer på de enteroendokrine cellene i tarmen og føre til produksjon av appetittregulerende hormoner som for eksempel GLP-1 og PYY, som altså gir signaler via tarm-hjerneaksen blant annet til nucleus arcuatus i hypotalamus, hvor appetitten og energibalansen reguleres. Tarmfloraen kan også påvirke sammensetningen og mengden av gallesyrer i tarmen, som igjen fører til aktivering av reseptorer i perifert vev som er viktige i reguleringen av glukose, lipid og energimetabolismen, og også signaler i tarm-hjerneaksen.(9) Det ser også ut til at tarmbakteriene kan påvirke andre deler av hjernen, blant annet områder som regulerer belønning og adferd, som sannsynligvis også er viktige for utvikling av fedme.(10)

Inflammasjon, økt tarmpermeabilitet og endotoksemi

Tarmbakteriene kan ha en sentral rolle i utviklingen av den lavgradige inflammasjonen man ofte observerer ved fedme. En av funksjonene til bakteriene i tarmen er å beskytte tarmslimhinnen mot uønskede patogener. En «sunn» tarmflora sørger for at tarmbarrieren opprettholdes ved at det produseres mucus på overflaten av tarmcellene, ved at enterocyttene får tilstrekkelig med næring og at bindingen mellom tarmcellene opprettholdes.(11,12) Ved dysbiose kan denne beskyttelsesbarrieren brytes ned. Svekkelse av tarmslimhinnen gir mulighet for at endotoksiner passerer tarmbarrieren. Lipopolysakkarider (LPS) på overflaten av gram-negative bakterier kan passere tarmepitelet og bidra til aktivering av en kraftig immunrespons gjennom aktivering av Toll-like reseptor 4 (TLR4), som finnes på immunceller, enterocytter, enteroendokrine celler og nevroner. LPS er funnet i lave konsentrasjoner i blodet hos individer med fedme og omtales som «metabolsk endotoksemi».(13) Det er teorier om at endotoksemi bidrar til utvikling av insulinresistens, dyslipidemi og inflammasjon i lever, økt insulinresistens og oksidativt stress i fettvev og at det fremmer aterosklerotiske prosesser. I eksperimentelle modeller av fedme er det vist at å spise fettrik kost fører til endotoksemi. Det er også teorier om at endotoksemi kan påvirke signaler om sult og metthet i tarm-hjerneaksen gjennom påvirkning av vagusnerven.(12)

Tarminnholdet – et uoppdaget apotek?

Kunnskap om tarmbakterienes viktige rolle i reguleringen av metabolismen, energibalansen og appetittregulering gir naturlig nok tanker om manipulasjon av tarmfloraen som en mulig strategi for å forebygge og behandle fedme og andre metabolske sykdommer, som type 2 diabetes. Slik modifisering av tarmbakteriene kan være mulig gjennom blant annet kosthold, prebiotika, probiotika og fecestransplantasjon. Det er nylig gjort en randomisert klinisk studie av menn med metabolsk syndrom som er verdt å nevne.(14) Deltagerne fikk enten autolog fecestransplantasjon eller fecestransplantasjon fra slank donor. Man observerte en bedring i insulinsensitivitet i gruppen som fikk transplantasjon fra slanke donorer etter 6 uker. Denne bedringen var assosiert med endringer i plasma metabolitter som GABA, mens man ikke fant endringer i tarmhormoner eller gallesyrer. Man fant også at responsen på fecestransplantasjon var assosiert med sammensetningen av tarmfloraen ved baseline: de som hadde lavt genetisk mangfold hadde bedre respons på glukoseparametre. Bedringen i insulinsensitivitet var imidlertid forbigående, og etter 18 uker var det ikke lenger en forskjell. Og når det gjaldt vekt var det ingen forskjell mellom gruppene på noe tidspunkt. Vi kjenner ikke til at det er gjort andre kontrollerte intervensjonsstudier med fecestransplantasjon ved fedme, men en norsk studie er nylig godkjent av regional etisk komité (REK nord) og vil forhåpentligvis etter hvert gi oss noen flere svar.

Nye metoder gir nye muligheter

Mye gjenstår for å forstå det komplekse samspillet mellom vert og tarmflora, og ikke minst hva som er årsak og virkning. Mange av de studiene som så langt er gjort har beskrevet forekomsten av bakterietyper i feces. Nye analysemetoder gjør det mulig å studere tilstedeværelsen av bakterier på et mer detaljert nivå, og også hvilken funksjon bakteriene har.(15) Med bedre analysemetoder har man etter hvert fokusert mer på at tilstedeværelsen av enkelte bakteriestammer, og ikke minst mangel på enkelte stammer, kan være vel så viktig for utvikling av sykdom som sammensetningen av tarmfloraen. Det virker rimelig å tenke seg at ikke bare en beskrivelse av innholdet i tarmen, men en forståelse av hva bakteriene faktisk gjør der, er viktig for å forstå dette komplekse samspillet. Studier så langt har også fokusert på innholdet av mikrober i feces. Mengden og sammensetningen av bakterier er imidlertid svært ulik i de ulike tarmsegmentene, og man kan tenke seg at bakteriene har ulike funksjoner i ulike deler av tarmen. De aller fleste studiene som er gjort så langt er også svært små og med kort varighet. Basert på det som finnes av studier så langt kan det virke som at å manipulere dette veletablerte økosystemet kan være utfordrende. Ingen har så lagt vist at manipulering av tarmfloraen fører til at tilførte bakteriearter etablerer seg i tarmen over tid, snarere ser det ut som man kun får en forbigående endring.

Det er nå etablert flere forskningsbiobanker med store longitudinelle kohorter. Det vil gjøre det mulig å bedre definere hva som er «normal» tarmflora, og å studere hvordan tarmfloraen endres før og etter utvikling av spesifikke sykdommer. Assosiasjoner observert i disse studiene kan brukes til å teste om det finnes direkte årsakssammenhenger mellom tarmfloraen og fedme. Slik sett ligger svaret kanskje i tarmen – det er opp til oss å stille spørsmålene.

Innlegget er basert på oppgitt emne til prøveforelesningen for førsteforfatterens ph.d.-disputas.

Referanser

1. Folkehelseinstituttet. https://www.fhi.no/nettpub/hin/risiko-og-beskyttelsesfaktorer/overvekt-og-fedme/. 2017.
2. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science. 2013;341(6150):1241214.
3. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature. 2013;500(7464):541-546.
4. Liu R, Hong J, Xu X, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. Nat Med. 2017;23(7):859-868.
5. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature. 2009;457(7228):480-484.
6. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. Nature. 2013;500(7464):585-588.
7. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. N Engl J Med. 2017;376(15):1492.
8. van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. Cell. 2015;161(1):119-132.
9. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, Bajaj JS. Bile acids and the gut microbiome. Curr Opin Gastroenterol. 2014;30(3):332-338.
10. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(10):747-756.
11. Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. Nat Rev Genet. 2017;18(11):690-699.
12. Hamilton MK, Raybould HE. Bugs, guts and brains, and the regulation of food intake and body weight. Int J Obes Suppl. 2016;6(Suppl 1):S8-s14.
13. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007;56(7):1761-1772.
14. Kootte RS, Levin E, Salojarvi J, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. Cell Metab. 2017;26(4):611-619.e616.
15. Wang J, Jia H. Metagenome-wide association studies: fine-mining the microbiome. Nat Rev Microbiol. 2016;14(8):508-522.

Hjerneslag - siste nytt om nye retningslinjer, endovaskulær behandling og pakkeforløp

I desember 2017 kom den reviderte Nasjonale retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag (1). 1 januar 2018 kom de nye American Heart/American Stroke Association (AHA) guidelines for akutt utredning og behandling av hjerneslag (2). Pakkeforløp hjerneslag vil innføres nå i februar 2018 (3). Små endringer i indikasjon og dosering må uansett ikke komme i veien for det viktigste – akuttbehandling med tidskrav! Alle må kunne gjenkjenne bortfall av funksjon som mulig symptom på hjerneslag og ringe 113. Her gis en kort og praktisk rettet oppsummering av viktige endringer og ny kunnskap.

Håkon Ihle-Hansen og Guri Hagberg, lege i spesialisering og Phd-Stipendiat, Medisinsk avdeling, Bærum sykehus, Vestre Viken HF, og
Hege Ihle-Hansen, overlege, Seksjon for hjerneslag, Geriatrisk avdeling, OUS Ullevål.

Håkon Ihle-Hansen

Guri Hagberg

Hege Ihle-Hansen

Bakgrunn

Den nye retningslinjen er en revisjon fra den første som kom i 2010 . Etter mandat fra helsedirektoratet i 2014 ble det opprettet tre arbeidsgrupper som skulle se på de ulike områdene akuttbehandling, sekundærforebyggende behandling og rehabilitering. Arbeidsgruppene leverte sine utkast våren 2017, og retningslinjen var til høring høsten 2017. Den nye retningslinjen er en «slankere» utgave med 150 anbefalinger, mot 430 fra forrige versjon. 27 temaer har vært gjenstand for revisjon med **GRADE metodikk** (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), da det her forelå antatt ny kunnskap eller nye kliniske studier. De øvrige anbefalinger er beholdt uforandret, tatt vekk eller forkortet fra 2010, men har ikke vært endret eller gjennom nye systematiske litteratursøk. Retningslinjen finnes nå kun elektronisk, og er lett tilgjengelig. Ønsker man å se forskningsgrunnlaget, begrunnelsen eller hvordan man praktisk gjennomfører anbefalingen, finnes egne faner under hver anbefaling. Alle anbefalinger som er gjennomgått en GRADE-prosess er merket sterke eller svake. Ved sterke anbefalinger brukes begrepene «bør» og «det anbefales», ved svake «kan» og «det foreslås».

Et pakkeforløp er et standardisert pasientforløp med tidskrav som beskriver organisering av utredning og behandling, kommunikasjon/dialog med pasient og pårørende, samt ansvarsplassering og forløpstider. Det skal forhindre uønskede tidsavbrudd og sikre rett behandling og utredning til rett tid og sted.

- Fase 1 av pakkeforløpet omhandler tiden fra debut til utskrivelse fra slagenhenten, og inneholder konkrete mål for tid og hvordan dette skal registreres.
- Fase 2 omhandler videre rehabilitering og vil jobbes videre med i løpet av 2018.

Sykehus og prehospital tjeneste må, der det er nødvendig, omorganiseres slik at disse målene kan nåes. Alle sykehus som utreder og behandler hjerneslag bør ha en forløpskoordinator som har tett og løpende kontakt med pasient og involverte instanser.

”Tid er hjerne” – betydningen av organisering

Trombolyse anbefales ved hjerneinfarkt inntil 4½ timer etter symptomdebut. Tall fra norsk hjerneslagsregister 2016 viser at andelen av pasienter som innlegges innen 4 timer varierer fra 18-70 %; avhengig av region (4). Forbedret prehospital organisering og informasjonskampanjer rettet mot befolkningen er nødvendig for å bedre dette. Pakkeforløp hjerneslag har følgende som mål:

- 50 % av pasienter med symptomer på akutt hjerneslag bør ha kontaktet AMK innen 15 min,
- 50 % bør være innlagt innen 4 timer fra symptomdebut,
- 80 % av pasientene som ankommer sykehuset innen 4 timer etter symptomdebut, bør ha bildeundersøkelse innen 15 minutter og
- 60 % av pasientene som skal få trombolyse, bør få start av trombolysebehandling innen 40 minutter.

For å nå disse målene er det blant annet presisert i nasjonal veileder at alle varslinger ved mistanke om akutt hjerneslag skal gå direkte til

> Trombolyse anbefales ved hjerneinfarkt inntil 4½ timer etter symptomdebut.

AMK eller medisinsk nødtelefon. Alle sykehus som behandler pasienter med hjerneslag bør ha prehospital varsling, trombolysealarm og et trombolyseteam som står klart når pasienten ankommer. For å kunne nå disse målene er også plassering av CT maskin i akuttmottaket en sannsynlig konsekvens.

Akutt diagnostikk av pasienter med mistanke om hjerneslag

For raskest mulig å avklare om pasienten er aktuell for trombolyse eller trombektomi, må det gjennomføres akutt bildeundersøkelser av hodet. Den nye anbefalingen stiller krav til døgnkontinuerlig CT-beredskap (24/7) for sykehus som håndterer pasienter med mistenkt hjerneslag. Pasientene bør umiddelbart undersøkes med CT/ MR for å utelukke blødning og CT-angiografi for eventuelle synlige blodpropper/aneurismer.

Anbefalingen om at pasienter med mistanke om både hjerneblødning og -infarkt bør få angiografi i akuttfasen medfører økt belastning og behov for økt samarbeid med radiologisk avdeling.

I tillegg må man kartlegge eventuelle kontraindikasjoner mot trombolyse. Før trombolyse, stilles det nå kun krav til kontroll av glukosenivå samt blodtrykk, med mindre pasienten bruker antikoagulasjon. Ved bruk av Marevan skal også INR sjekkes. Trombocytt antall under 100 000 er ikke lenger omtalt som en absolutt kontraindikasjon, da det er svært sjelden. Denne presiseringen åpner opp for trombolyse også prehospitalt, noe som kan bidra til kortere door-to-needle time hos selekterte pasienter.

I de nye retningslinjene går man bort fra å skille mellom absolutte og relative kontraindikasjoner. Den viktigste endringen er at man bør avstå fra trombolyse hvis inntak av nyere perorale antikoagulasjons midler (NOAK) siste 48 timer, noe som er en innskjerping fra tidligere praksis. Terapisvikt på antikoagulasjon forekommer, og introduksjon av antidot mot NOAK/direktevirkende perorale antikoagulasjonsmidler (DOAK) åpner opp muligheten for reversering av antikoagulasjonseffekten etterfulgt av trombolysebehandling. Foreløpig er det lite erfaring og dokumentasjon på området, og det er derfor ikke inkludert i anbefalingen. Pasienter på antikoagulasjon er potensielle kandidater for trombektomi, og skal utføre CT angiografi ved kontraindikasjon for trombolyse.

Andre vesentlige kontraindikasjoner er vist i Tabell 1. Listen er ikke uttømmende.

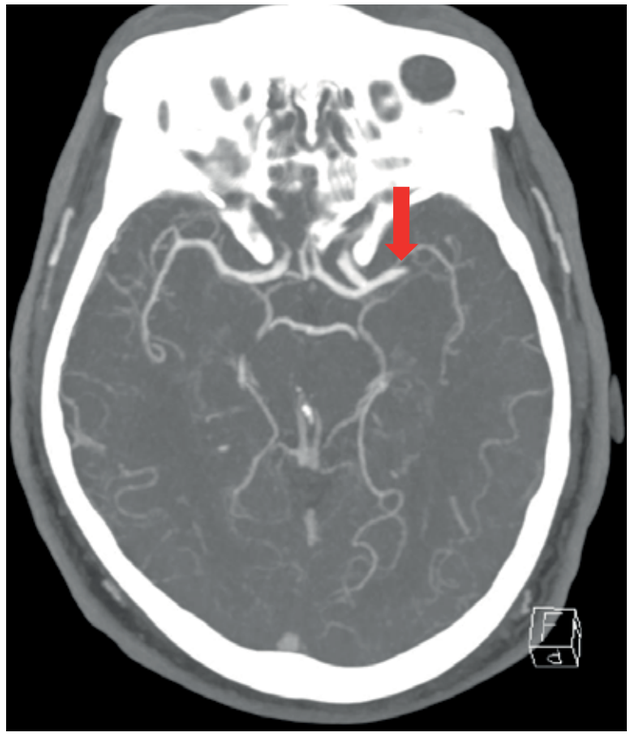
Akutt behandling av hjerneinfarkt

Trombolyse

Tidsvinduet for trombolyse er som tidligere 4 ½ timer fra symptomdebut, med best effekt tidlig i forløpet for deretter gradvis avtagende. De ulike kontraindikasjonene veier derfor tyngre, jo lengre ut i tidsvinduet man kommer. Det er ikke lenger noen øvre aldersgrense for trombolyse,

Tabell 1. Kontraindikasjoner for trombolysebehandling
Bevisstløse pasienter
Ukjent debut
Intrakranial blødning eller tumor
Tidligere hjerneblødning
Warfarinbehandling med INR over 1.7
Behandling med DOAK eller fulldose heparin siste 48 timer
BT > 185/110 til tross for behandling
Utbredte ferske infarktforandringer, >1/3 av mediagebetet
Glukose <3 eller > 22 mmol/l
Blødningstendens
Større kirurgi eller traume siste 21 dager
Traumatisk hjertemassasje siste 10 dager
Punksjon ikke komprimerbart kar siste 10 dager
Bakteriell endokarditt/perikarditt.

> De ulike kontraindikasjonene veier derfor tyngre, jo lengre ut i tidsvinduet man kommer.



Figur 1. Proksimal media okklusjon venstre side.

da det er dokumentert god effekt og sikkerhet også blant de eldste. Det ble i Norge nylig gjennomført en multisenterstudie, NOR-TEST, som viste at tenecteplase (Metalyse) er likeverdig alteplase (Actilyse) ved bruk hos pasienter med hjerneinfarkt (5). Metalyse gis som engangsdose (bolus) og er derfor lettere å administrere. I de nye AHA-guidelines har studien ført til en ny anbefaling der Metalyse kan vurderes som et alternativ til pasienter med mindre nevrologiske utfall og uten okklusjon av store hjernearterier. I Norge kan Metalyse foreløpig kun gis i studiesammenheng, NOR-TESTex.

Trombektomi

Trombektomi anbefales så raskt som mulig, og senest innen 6 timer, hos pasienter med hjerneinfarkt som skyldes okklusjon av store hjernearterier i fremre kretsløp (karotis-kretsløpet). Effekten er som ved trombolyse sterkt tidsavhengig, med number needed to treat (NNT) < 4 ved intervensjon innen 3 timer mot NNT 15 innen 6 timer. I studiene som ligger til grunn for anbefalingene har pasientene fått både trombolyse og trombektomi (6-11) .

Når det gjelder tidsvindu for det bakre kretsløpet (vertebralis- kretsløpet), har man ikke kunnet angi noen eksakt tid. Basert på denne anbefalingen vil 500-700 pasienter per år være aktuell for trombektomi i Norge.

Det siste året har det imidlertid kommet to studier som åpner for et mye lengre tidsvindu for trombektomi: DAWN- studien viste at pasienter med akutt hjerneinfarkt med okklusjon av store hjernearterier, og som hadde mismatch/mangel på samsvar mellom utfall og infarktvolum målt på CT, hadde effekt av trombektomi opptil 24 timer etter symptomdebut sammenlignet med standard behandling (12). Det samsvarer med hva man fant i DEFUSE 3-studien, der man inkluderte pasienter 6-16 timer etter symptomdebut og som samtidig hadde en mismatch på CT perfusjon (13). Dette har medført at det i AHA sine retningslinjer åpnes opp for trombektomi opptil 24 timer fra symptomdebut dersom inklusjonskriteriene og seleksjonskriteriene er oppfylt. For Norges del vil dette kunne føre til at en betydelig økt andel pasienter blir aktuelle for trombektomi, men seleksjonen må foregå på et senter med avansert nevroradiologi. I praksis betyr dette at vår nye nasjonale veileder allerede nå ikke er utfyllende, og at man må tenke på at alle pasienter med akutt hjerneinfarkt siste døgn og påvist okklusjon av store hjernearterier potensielt kan være kandidat for trombektomi.

Slagenhet og observasjon

All slagbehandling utgår fra en «slagenhet». En slagenhet er definert som en enhet med faste senger tilegnet pasienter med hjerneslag som er bemannet av tverrfaglig spesialopplært personell med spesialkunnskap om hjerneslag. En slagenhet har vist seg som svært effektiv, med en betydelig

> HUSK: Mistanke om hjerneslag krever rask diagnostikk for mulig reperfusjonsbehandling og tidsvinduet er nå utvidet til opp mot et døgn.

høyere overlevelse og funksjon hos slagpasientene sammenlignet med innleggelse på en vanlig sengepost (14). På en slagenhet skal pasienten observeres, stabiliseres, behandles og utredes etter et standardisert program.

Det foreslås i nasjonal veileder at pasienter med akutt hjerneinfarkt får kontinuerlig monitorering av hjertetrytme, blodtrykk og oksygenmetning de første døgnene etter symptomdebut, lengre ved ustabile pasienter. Væskebalansen, temperatur og blodsukkerkonsentrasjon bør også overvåkes og eventuelt korrigeres. Ved hjerneinfarkt bør ikke blodtrykket senkes i akuttfase hvis ikke verdiene er meget høye (≥220/120 mmHg). Står pasienten på antihypertensiva ved innleggelse, foreligger det ingen klare anbefalinger om denne skal kontinueres eller pauseres de første dagene.

Det har kommet flere studier de senere år som ser på når pasientene skal mobiliseres. Det er nå en sterk anbefaling om at pasienter med lette slag, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) 0-5, og med stabile symptomer og blodtrykk, kan mobiliseres i løpet av det første døgnet. Hos pasienter med NIHSS > 5 og stabilt blodtrykk bør første mobilisering først gjennomføres fra 24-48 timer, ustabile pasienter noe senere.

Utvidet diagnostikk

For å kunne tilby pasienten optimal sekundærforebyggende behandling, er det viktig å utrede hjerneslagets etiologi. Ved hjerneinfarkt bør kontrollundersøkelse av hjernen gjennomføres minst én gang for vurdering av skadeomfang. MR gir oftest mer informasjon enn CT, og foretrekkes ved usikker diagnose, derunder TIA. Ultralyd halskar, bør gjøres hos pasienter med hjerneslag/TIA innen 1-2 døgn, også hos de med gjennomført angiografi. Ved mistanke om kardial emboli bør pasienten undersøkes med ekkokardiografi. Særlig bør ekkokardiografi vurderes hos de yngre, de med hjerteventil, nylig gjennomgått hjerteinfarkt, hjertesvikt eller infarkter i flere kargebet. Det anbefales prolongert hjerterytmeovervåkning i minst 24 timer med tanke på udiagnostisert underliggende arytmi (atrieflimmer/flutter). I ASA-retningslinjene anbefales minst 24 timers monitorering fra innleggelsestidspunkt.

Sekundærforebyggende behandling

Pasienter med hjerneinfarkt skal behandles med platehemmer så fremt det ikke foreligger indikasjon for antikoagulasjonsbehandling (kardial årsak). Nytt er at klopidogrel (Plavix) er sidestilt førstevalg sammen med kombinasjonen ASA/dipyradamol (15). Hvis det er gitt trombolyse, skal platehemmende behandling først startes etter 24 timer, og etter at blødning på CT-kontroll er utelukket. Pasienter med hjerneinfarkt og samtidig atrieflimmer skal behandles med ASA initialt, og senere gå over til antikoagulasjonsbehandling. Ved lette slag kan antikoagulasjonsbehandling startes opp etter 1-3 dager, mens ved mer omfattende slag bør det gå 5-10 dager.

Antihypertensiva er indisert hvis blodtrykket er >140/90 mmHg og kolesterolsenkende hvis LDL >2.0. Hos de med uttalt forhøyet kardiovaskulær risikoprofil tilstrebes LDL <1.8. For øvrig rådes det til livstils intervensjon med blant annet røykestopp og fysisk aktivitet. Erfaring tilsier at man kan starte fysisk trening i løpet av første uke etter et hjerneslag for deretter gradvis å øke intensitet og mengde tilpasset den enkeltes kondisjon og funksjonsnivå. Alle pasienter med hjerneslag bør tilbys kontroll etter tre måneder på slagpoliklinikk.

Referanseliste

1. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag. https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjerneslag. 2017
2. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2018
3. Helsedirektoratet. Pakkeforløp hjerneslag. https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjerneslag-pakkeforlop-fase-1. 2017
4. Hild Fjærtoft BI, Birgitte Mørch, Ailan Phan, Randi Skogseth-Stephani, Torunn Varmdal. Årsrapport norsk hjerneslagregister 2016. https://stolav.no/Medisinskekvalitetsregistre/Norsk-hjerneslagregister/%C3%85rsrapport2016-Norsk-hjerneslagregister.pdf. 2017
5. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Ronning OM, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (nor-test): A phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. The Lancet. Neurology. 2017;16:781-788
6. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. The New England journal of medicine. 2015;372:11-20
7. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. The New England journal of medicine. 2015;372:1009-1018
8. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. The New England journal of medicine. 2015;372:1019-1030
9. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. The New England journal of medicine. 2015;372:2296-2306
10. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-pa vs. T-pa alone in stroke. The New England journal of medicine. 2015;372:2285-2295
11. Ding D. Endovascular mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: A new standard of care. Journal of stroke. 2015;17:123-126
12. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. The New England journal of medicine. 2018;378:11-21
13. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. The New England journal of medicine. 2018
14. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. The Cochrane database of systematic reviews. 2013:Cd000197
15. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. The New England journal of medicine. 2008;359:1238-1251

INDIKASJON – FORXIGA®[2] til type 2 diabetes hos voksne (18 år) for å bedre glykemisk kontroll som:

Monoterapi: hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og hvor metformin er uhensiktsmessig på grunn av intoleranse.

Kombinert tilleggsbehandling: I kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler inkludert insulin når disse sammen med diett og fysisk aktivitet ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON FORXIGA®:

Den hyppigst rapporterte bivirkningen var hypoglykemi, som var betinget av hvilken type grunnbehandling som ble brukt i hver studie.[4] Hypoglykemi forekom oftere i kombinassjon med SU eller insulin.[4] Forxiga anbefales ikke til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon dvs. eGFR < 60 ml/min/1.73 m². eller pasienter med terminal nyresvikt (ESRD).[5] Legemiddelet skal heller ikke brukes hos pasienter med type 1-diabetes eller til behandling av diabetisk ketoacidose.[5] Genitale infeksjoner og urinveisinfeksjoner (UVI) var milde til moderate, responderte på innledende standardbehandling og førte sjelden til seponering av Forxiga.[4]

For fullstendig informasjon om advarsler og forsiktighetsregler, les fullstendig preparatomtale/SPC for Forxiga.

forxiga (dapagliflozin)

Forxiga «AstraZeneca»

C ***Antidiabetikum.*** ATC-nr.: A10B K01

T **TABLETTER, filmdrasjerte *5 mg og 10 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Dapagliflozinpropandiolmonohydrat tilsv. dapagliflozin 5 mg, resp. 10 mg, vannfri laktose 25 mg, resp. 50 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).
Indikasjoner: Voksne (≥18 år) med diabetes mellitus type 2, for å bedre glykemisk kontroll. Gis som monoterapi til pasienter hvor diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og hvor metformin er uhensiktsmessig pga. intoleranse. Gis som kombinert tilleggsbehandling i kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler inkl. insulin når disse, sammen med diett og fysisk aktivitet, ikke gir adekvat glykemisk kontroll. **Dosering:** ***Voksne:*** Anbefalt dose er 10 mg daglig for monoterapi og kombinert tilleggsbehandling. I kombinasjon med insulin eller et insulinstimulerende legemiddel slik som et sulfonylureaderivat, kan lavere dose insulin eller insulinstimulerende legemiddel vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales en startdose på 5 mg. Dersom 5 mg tolereres godt kan dosen økes til 10 mg. *Nedsatt nyrefunksjon:* Effekten av dapagliflozin avhenger av nyrefunksjonen, og er redusert ved moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Preparatet anbefales ikke ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen data tilgjengelig. *Eldre:* Generelt ingen dosejustering basert på alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdeplesjon bør vurderes. Begrenset terapeutisk erfaring med eldre ≥75 år, og oppstart av dapagliflozinbehandling anbefales ikke. ***Administrering:*** Tas når som helst på dagen, 1 gang daglig. Kan tas med eller uten mat. Skal svelges hele med et $^{1}/_{2}$ glass vann. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** *Nedsatt nyrefunksjon:* Effekten avhenger av nyrefunksjonen, og er redusert ved moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ved moderat nedsatt nyrefunksjon opplever en høyere andel av pasientene bivirkninger som økt kreatinin, fosfor, parathyreoideahormon (PTH) og hypotensjon. Preparatet anbefales ikke ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Preparatet er ikke undersøkt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller ved terminal nyresvikt (ESRD). Overvåkning av nyrefunksjon anbefales før behandlingsoppstart med dapagliflozin og deretter minst 1 gang årlig, før oppstart med samtidig administrerte legemidler som kan redusere nyrefunksjonen og deretter periodisk, og ved nyrefunksjon som nærmer seg moderat nedsatt nyrefunksjon minst 2-4 ganger årlig. Dersom nyrefunksjonen faller under CICR <60 ml/minutt eller eGFR <60 ml/minutt/1,73 m^2, skal behandlingen stoppes. *Nedsatt leverfunksjon:* Dapagliflozineksponeringen er økt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Ved risiko for volumdeplesjon, hypotensjon og/eller elektrolyttubalanse:* Pga. virkningsmekanismen, øker dapagliflozin diuresen assosiert med en liten reduksjon av blodtrykket, som kan være mer tydelig ved svært høy blodglukose. Dapagliflozin anbefales ikke til pasienter som får slyngediuretika eller ved volumdeplesjon f.eks. pga. akutt sykdom (slik som gastrointestinale sykdommer). Det bør utvises forsiktighet hos pasienter der dapagliflozinindusert blodtrykksfall kan utgjøre en risiko, slik som ved kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter som får behandling med antihypertensiver og som tidligere har hatt hypotensjon, eller eldre. I tilfeller med interkurrente tilstander som kan medføre volumdeplesjon, anbefales grundig kontroll av volumstatus (f.eks. fysisk undersøkelse, målinger av blodtrykk, laboratorietester inkl. hematokrit) og elektrolytter. Midlertidig seponering anbefales ved utvikling av volumdeplesjon, inntil deplesjonen er korrigert. *Diabetisk ketoacidose (DKA):* Risikoen for DKA må vurderes ved uspesifikke symptomer, som kvalme, oppkast, anoreksi, abdominalsmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienten skal umiddelbart undersøkes for DKA dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivået. Behandlingen skal avbrytes umiddelbart ved mistenkt eller diagnostisert DKA. Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige medisinske sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med dapagliflozin gjenopptas straks pasientens tilstand er stabilisert. Før oppstart med dapagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose. Pasienter som kan ha økt risiko for DKA inkluderer pasienter med en lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. pasienter med diabetes type 2 med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov pga. akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. Skal brukes med forsiktighet hos disse. Reoppstart av behandling hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt, med mindre en annen tydelig utløsende faktor er påvist og løst. Skal ikke brukes ved diabetes type 1, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. *Infeksjoner i urinveiene:* Urinær glukoseekskresjon kan assosieres med økt risiko for urinveisinfeksjon. Midlertidig seponering av dapagliflozin bør derfor vurderes ved behandling av pyelonefritt eller urosepsis. *Eldre:* Det er mer sannsynlig at eldre har nedsatt nyrefunksjon og/eller behandles med antihypertensiver, som kan forårsake forandringer i nyrefunksjonen. En større andel av pasientene ≥65 år fikk bivirkninger relatert til nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt. Eldre kan ha større risiko for volumdeplesjon, og har større sannsynlighet for diuretikabehandling. Oppstart med behandling hos pasienter ≥75 år er ikke anbefalt. *Hjertesvikt:* Erfaring ved NYHA-klasse I-II er begrenset, og erfaring ved NYHA-klasse III-IV mangler. *Pioglitazon:* Dapagliflozin anbefales ikke ved samtidig pioglitazonbehandling. Data tyder på en liten økning i blærekreftrisiko hos diabetikere som behandles med pioglitazon. *Økt hematokrit:* Hematokritøkning er observert ved dapagliflozinbehandling, og forsiktighet må utvises hos pasienter med allerede økt hematokrit. *Amputasjoner av nedre ekstremitet:* Det er sett en økning i tilfeller av amputasjoner av nedre ekstremiteter (hovedsakelig tær) ved bruk av en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette er en klasseeffekt. Alle pasienter med diabetes må gis råd om rutinemessig forebyggende fotpleie. *Undersøkelser:* Pga. virkningsmekanismen vil pasienter som tar dapagliflozin teste positivt på glukose i urinen. *Interferens med analyse av 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG):* Overvåkning av glykemisk kontroll ved å analysere for 1,5-AG er ikke anbefalt, da analyser av 1,5-AG er upålitelige til å vurdere glykemisk kontroll hos pasienter som bruker SGLT2-hemmere. Bruk alternative metoder for å overvåke glykemisk kontroll. *Laktose:* Inneholder laktose og skal ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel, eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Pasienten skal varsles om risikoen for hypoglykemi ved bruk i kombinasjon med et sulfonylureaderivat eller insulin. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Dapagliflozin kan forsterke den diuretiske effekten av tiazid og slyngediuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon. Insulin og insulinstimulerende legemidler slik som sulfonylureaderivater, forårsaker hypoglykemi, og lavere dose insulin eller insulinstimulerende legemiddel kan være nødvendig, for å redusere hypoglykemirisikoen ved bruk i kombinasjon med dapagliflozin. Interaksjonsstudier indikerer at dapagliflozins farmakokinetikk ikke endres av metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, voglibose, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan eller simvastatin. Klinisk relevant effekt med andre induktorer (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) er ikke forventet. I interaksjonsstudier endret ikke dapagliflozin farmakokinetikken til metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hydroklortiazid, bumetanid, valsartan, digoksin (P-gp-substrat) eller warfarin (S-warfarin, CYP2C9-substrat) eller de antikoagulerende effektene målt med INR. Kombinasjon av dapagliflozin og simvastatin (CYP3A4-substrat) førte til 19% økning i AUC for simvastatin og 31% økning i AUC for simvastatinsyre. Økningen anses ikke å være klinisk relevant. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data fra bruk hos gravide. Studier av rotter har vist nyretoksisitet under utvikling i tidsperioden som tilsvarer 2. og 3. trimester. Dapagliflozin anbefales derfor ikke i 2. eller 3. trimester. Når graviditet oppdages, bør behandlingen avbrytes. *Amming:* Ukjent hvorvidt dapagliflozin og/eller dets metabolitter utskilles i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier har vist utskillelse av dapagliflozin/metabolitter i melk, samt farmakologisk medierte effekter hos ammende avkom. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Skal ikke brukes ved amming. *Fertilitet:* Effekt på human fertilitet er ukjent. Ingen effekt på fertilitet hos hann- og hunnrotter. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi (når brukt med sulfonylureaderivat eller insulin). *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Utslett. Infeksiøse: Vulvovaginitt, balanitt og relaterte genitale infeksjoner, infeksjoner i urinveiene. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerter. Nevrologiske: Svimmelhet. Nyre/urinveier: Dysuri, polyuri. Undersøkelser: Dyslipidemi, nedsatt renal kreatininclearance, økt hematokritverdi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Forstoppelse, munntørrhet. Infeksiøse: Soppinfeksjon. Kjønnsorganer/bryst: Vulvovaginal kløe, genital kløe. Nyre/urinveier: Nokturi, nedsatt nyrefunksjon. Stoffskifte/ernæring: Volumdeplesjon, tørste. Undersøkelser: Forhøyet kreatininnivå i blodet, forhøyet ureanivå i blodet, redusert vekt. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Stoffskifte/ernæring: Diabetisk ketoacidose. Ingen av bivirkningene er doserelaterte. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Dapagliflozin viser ingen toksisitet hos friske personer ved orale doser på opptil 500 mg (50 × maks. anbefalt dose). Personene hadde påviselig glukose i urinen i en doserelatert periode (minst 5 dager etter dosen på 500 mg) uten rapportering om dehydrering, hypotensjon eller elektrolyttubalanse, og uten klinisk relevant effekt på QTC-intervallet. *Behandling:* Hensiktsmessig støttebehandling basert på klinisk tilstand. Fjerning av dapagliflozin gjennom hemodialyse er ikke undersøkt. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B K01 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Svært potent, selektiv og reversibel SGLT2-hemmer. *Absorpsjon:* Raskt og effektivt. Cmax nås innen 2 timer etter administrering, i fastende tilstand. Absolutt biotilgjengelighet etter en 10 mg dose er 78%. *Proteinbinding:* Ca. 91%. *Fordeling:* Gjennomsnittlig Vd: 118 liter. *Halveringstid:* Gjennomsnittlig terminal t1/2 i plasma er 12,9 timer etter 10 mg enkeltdose til friske personer. *Metabolisme:* I stor grad av UGT1A9, primært til dapagliflozin-3-O-glukuronid, som er en inaktiv metabolitt. Metabolittene bidrar ikke til de glukosesenkende effektene. *Utskillelse:* Dapagliflozin og relaterte metabolitter elimineres primært via urin, med <2% som uendret dapagliflozin. Etter administrering av 50 mg [14C] dapagliflozin gjenfinnes 96%; 75% i urin og 21% i feces. I feces er ca. 15% uendret legemiddel. **Pakninger og priser:** ***5 mg:*** 28 stk. (blister) kr 390,80. 98 stk. (blister) kr 1277,20. ***10 mg:*** 28 stk.[1] (blister) kr 412,90. 98 stk.[1] (blister) kr 1286,30.
Refusjon: [1]***A10B K01_22 Dapagliflozin*** *Refusjonsberettiget bruk:* Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale.

Refusjonskode:

ICPC		*Vilkår nr*	*ICD*		*Vilkår nr*
T90	Diabetes type 2	232	E11	Diabetes mellitus type 2	232

Vilkår: (232) Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin

Sist endret: 24.01.2018

Ref: 1. Helsedirektoratet.no; 2015 (oppdatert 20 Nov 2016; cited Feb 2018). Tilgjengelig på https://helsedirektorat.no/retningslinjer/diabetes. **2.** FORXIGA, godkjent preparatomtale 12.10.2017 pkt. 4.1. **3.** FORXIGA, godkjent preparatomtale 12.10.2017 pkt 5.1. **4.** FORXIGA, godkjent preparatomtale 12.10.2017 pkt. 4.8 **5.** FORXIGA, godkjent preparatomtale 12.10.2017 pkt 4.4.

NO-3779-02.18-FO

AstraZeneca Norge AS, AstraZeneca Nordic-Baltic, Postboks 6050 Etterstad, 0601 Oslo, Tel: 21 00 64 00, www.astrazeneca.no

AstraZeneca

TIL BEHANDLING AV PASIENTER MED TYPE 2 DIABETES[2]

MOTiVÉR-AKTiVÉR-INTENSiVÉR[1]

FORXIGA® (dapagliflozin)

GLUKOSE UT GIR EFFEKT[3]

HbA$_{1c}$ ↓[3]

YTTERLIGERE EGENSKAPER:

Vekt ↓*[3]

Blodtrykk ↓*[3]

*** Forxiga® er ikke indisert for behandling av overvekt eller høyt blodtrykk.**

Forxiga® er ikke forbundet med økt risiko for kardiovaskulære hendelser[3]

forxiga (dapagliflozin) ▼xigduo (dapagliflozin og metformin HCl) ▼QTERN (saxagliptin/dapagliflozin)

NO-3779-02.18-FO

AstraZeneca

AstraZeneca Norge AS, AstraZeneca Nordic-Baltic, Postboks 6050 Etterstad, 0601 Oslo, Tel: 21 00 64 00, www.astrazeneca.no

Omtale av ny lærebok i indremedisin

Norske indremedisinere har lenge manglet en lærebok som kun tar for seg indremedisin i hele dens bredde slik den praktiseres i Norge i dag. I desember 2017 kom Indremedisin I og II, som nettopp gir en samlet oversikt over norsk indremedisin i dag. Her følger en anmeldelse av bøkene, som jeg håper vil stimulere leserne til å bruke dem til faglig oppdatering, fordypning og glede. Bøkene bør være på enhver medisinsk avdeling i Norge.

Ole Kristian H. Furulund, redaksjonen i "Indremedisineren"

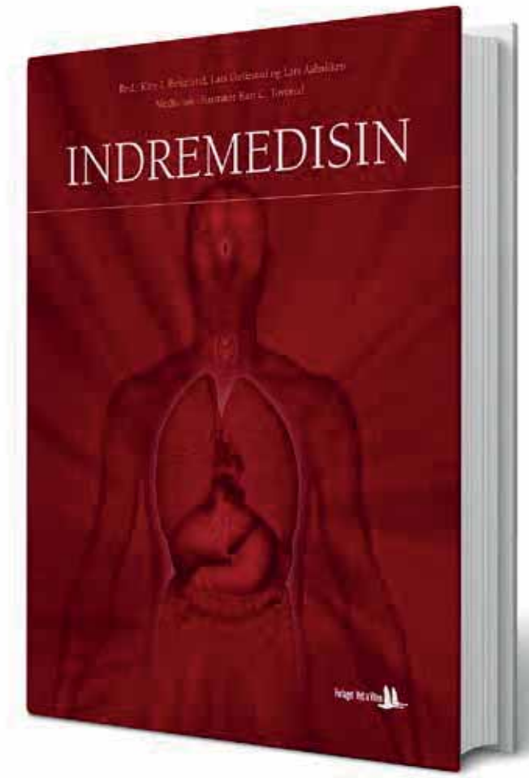
Ole Kristian H. Furulund

Stor var spenningen da jeg begynte å lese på den første utgaven av denne læreboken i indremedisin like før jul.

Læreboken består av to deler: Indremedisin I tar for seg generell indremedisin, endokrinologi, gastroenterologi og hematologi, mens Indremedisin II tar for seg infeksjonsmedisin, kardiologi, lungemedisin, nyremedsin og geriatri.

Redaktørene er de 3 professorene *Kåre I. Birkeland* (spesialist i indremedisin og endokrinologi), *Lars Gullestad* (spesialist i indremedisin og kardiologi) og *Lars Aabakken* (spesialist i indremedisin og gastroenterologi); som alle er kjente og sentrale fagpersoner innen disse ulike spesialitetene, tilknyttet det kliniske miljøet i Oslo universitetssykehus og forsknings- og undervisningsmiljøet ved Universitetet i Oslo.

En rekke andre sentrale fagpersoner har, i tillegg til redaktørene, vært forfattere av de ulike fagkapitlene: Eksempler på dette er: *Karsten Midtvedt* og *Børre Fevang* i kapittelet om den immunsupprimerte pasienten; *Ingrid Norheim* i kapittelet om thyroideasykdommer; *Knut E. A. Lundin* og *Jørgen Jahnsen* i kapittelet om sykdommer i tynntarm og tykktarm; *Yngvar Fløisand*, *Fredrik Schjesvold* og *Waleed Ghanima* i kapittelet om myelodysplastiske syndromer, myelomatose og myeloproliferative sykdommer; *Bjørn Blomberg*, *Jan Kristian Damås* og *Steinar Skrede* i kapittelet om sepsis; *Bent Indredavik* i kapitelet om hjerneslag og transitatorisk iskemisk anfall; *Per Bakke* og *Frode Gallefoss* i kapittelet om obstruktive lungesykdommer; *Anders Hartmann* og *Trond Geir Jensen* om nyreerstattende behandling med dialyse og transplantasjon og *Torgeir Bruun Wyller* om geriatri, klinisk undersøkelse og utredning. De ulike temaene i Indremedisin I og II er derfor dekket av sentrale fagpersoner i Norge og gir en oppdatert innføring innen de ulike temaene.



Redaktører: Kåre I. Birkeland, Lars Gullestad og Lars Aabakken
Medisinsk illustratør: Kari C. Toverud
Tittel: Indremedisin I og II, 1. utgave, 2017
Sidetall: Indremedisin I (478 sider) og II (494 sider), samlet 972 sider
Utgiver: Forlaget Vett og Viten, Tollbugaten 54, 3044 Drammen
ISBN (begge bind samlet): 978-82-412-0740-2

Samlet består læreboken av 84 kapitler, og dekker de fleste delene av indremedisin: Fra generelle tema i indremedisin slik som for eksempel symptomer og funn, journalopptak og dokumentasjon, samt akutte medisinske tilstander til mer spesifike organrelaterte tema, slik som diabetes mellitus, leversykdommer, leukemier, influensa, iskemisk hjertesykdom, interstielle lungesykdomer, renovaskulær sykdom og demens. I tillegg til å gi en oversiktlig presentasjon av sentrale deler av de ulike fagområdene, inneholder også læreboken nyttige kapitler om organovergripende temaer slik som for eksempel bildediagnostiske metoder (*Jarl Å. Jakobsen*), genetikk ved indremedisinske sykdommer (*Benedicte Paus* og *Dag Erik Undlien*) og etikk og juss i indremedisin (*Reidun Førde* og *Jørgen Dahlberg*). Andre eksempler kan være førerkort (*Torkel Steen*) og flymedisin (*Anthony S. Wagstaff*, *Carl C. Christensen*, *Jan O. Owe*) for den indremedisinske pasienten eller Kunnskapsbasert indremedisin: Fra kliniske spørsmål til troverdige svar, og Fra kliniske spørsmål til troverdige svar (*Per O. Vandvik*).

Et annet viktig tema som dekkes, er Rasjonell antibiotikabehandling av *Dag Berild*, og det er flott at nettopp dette temaet dekkes i læreboken!

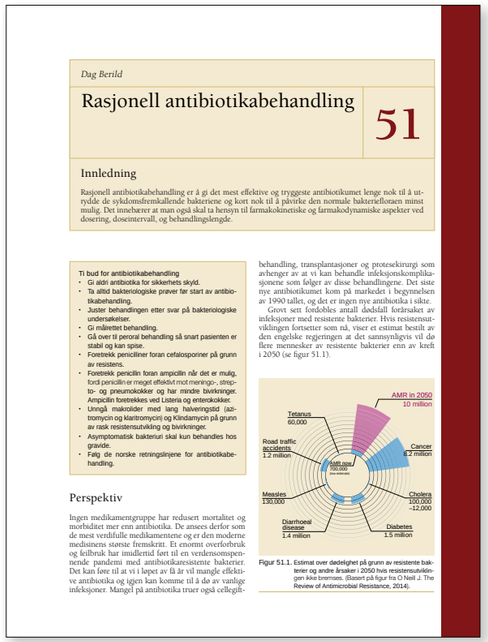
Et kjennetegn ved boken er at hvert kapittel tar for seg grunnleggende temaer som man må kjenne til innenfor hvert fagområde (for eksempel infeksjonsmedisin), slik som klinisk undersøkelse og utredning, og går igjennom sentrale undersøkelsesteknikker slik som for eksempel anvendelse og tolkning av hormonanalyser i endokrinologi, eller gastrointestinal endoskopi innen gastroenterologi.

Hvert kapitel starter med en innledning, der sentrale hovedmomenter fra kapittelet gjennomgås. Deretter gjennomgås hvert tema, der illustrasjoner i form av tabeller, figurer, fotografier, røntgen-, ultralyd- eller andre bilder benyttes for å få frem sentrale momenter. Til slutt er det egne rammer med kort oppsummering av hovedpunkter og en liste over anbefalt og oppdatert litteratur for videre studier.

Kari C. Toverud er medisinsk illustratør, og Indremedisin I og II inneholder mange gode illustrasjoner slik som for eksempel *figur 44.3* Typiske lokalisasjoner for vegetasjoner på hjerteklaffenne eller *figur 62.3* De viktigste årsakene til hjerneinfarkter. I tillegg er det en rekke tabeller slik som for eksempel *Tabell 41.4* Anbefalingene i de nasjonale retningslinjene for antibiotika i sykehus ved samfunnservervet pneumoni, og figurer, som for eksempel *figur 17.5* T2D – patogenetiske elementer. Boken inneholder også fotografier av ulike tilstander slik som for eksempel *figur 42.2* Erysipelas i legg eller *figur 52.11* Pasient som gjør CPX på tredemølle.

Samlet er Indremedisin I og II på 972 sider, og prisen er på 1024 kroner. Den er således mindre voluminøs og langt rimeligere i pris enn siste utgave av Medicinsk Kompendium fra 2013, som var på 2958 sider og kostet rundt 3000 kroner. I tillegg er Indremedisin I og II, mer oppdatert og tilpasset norske forhold.

Videre har Indremedisin I og II faste, men tøyelige permer. Bøkene har passe størrelse og er ikke så tunge som Medicinsk kompendium, slik at de er lettere å ha med seg. Ikke desto mindre gir Indremedisin I og II



Dag Berild

Rasjonell antibiotikabehandling 51

Innledning

Rasjonell antibiotikabehandling er å gi det mest effektive og tryggeste antibiotikumet lenge nok til å utrydde de sykdomsfremkallende bakteriene og kort nok til å påvirke den normale bakterieflorae minst mulig. Det inneberer at man også skal ta hensyn til farmakokinetiske og farmakodynamiske aspekter ved dosering, doseintervall, og behandlingslengde.

Ti bud for antibiotikabehandling
- Gi aldri antibiotika for sikkerhets skyld.
- Ta alltid bakteriologiske prøver før start av antibiotikabehanding.
- Juster behandlingen etter svar på bakteriologiske undersøkelser.
- Gi målrettet behandling.
- Gå over til peroral behandling så snart pasienten er stabil og kan spise.
- Foretrekk penicilliner foran cefalosporiner på grunn av resistens.
- Foretrekk penicillin foran ampicillin når det er mulig, fordi penicillin er meget effektivt mot meningo-, strepto- og pneumokokker og har mindre bivirkninger. Ampicillin foretrekkes ved Listeria og enterokokker.
- Unngå makrolider med lang halveringstid (azitromycin og klaritromycin) og Kindamycin på grunn av rask resistensutvikling og bivirkninger.
- Asymptomatisk bakteriuri skal kun behandles hos gravide.
- Følg de norske retningslinjene for antibiotikabehandling.

Perspektiv

Ingen medikamentgruppe har redusert mortalitet og morbiditet mer enn antibiotika. De ansees derfor som de mest verdifulle medikamentene og er den moderne medisinens største fremskritt. Et enormt overforbruk og feilbruk har imidlertid ført til en verdensomspennende pandemi med antibiotikaresistente bakterier. Det kan føre til at vi i løpet av få år vil mangle effektive antibiotika og igjen kan komme til å dø av vanlige infeksjoner. Mangel på antibiotika truer også cellegiftbehandling, transplantasjoner og protesekirurgi som avhenger av at vi kan behandle infeksjonskomplikasjonene som følger av disse behandlingene. Det siste nye antibiotikumet kom på markedet i begynnelsen av 1990 tallet, og det er ingen nye antibiotika i sikte.

Grovt sett fordobles antall dødsfall forårsaket av infeksjoner med resistente bakterier. Hvis resistensutviklingen fortsetter som nå, viser et estimat bestilt av den engelske regeringen at det sannsynligvis vil dø flere mennesker av resistente bakterier enn av kreft i 2050 (se figur 51.1).

Figur 51.1. Estimat over dødelighet på grunn av resistente bakterier og andre årsaker i 2050 hvis resistensutviklingen ikke tremses. (Basert på figur fra O'Neill J. The Review of Antimicrobial Resistance, 2014).

et fint overblikk over indremedisin i hele sin bredde. Boken er oppdatert, har mange gode illustrasjoner og bør være verdifull både for de som skal bruke dem til oppdatering og til de som vil få litt faglig fordypning innen et område de ikke driver med så mye til vanlig.

Indremedisin I og II kan derfor brukes som lærebok både for medisinstudenter og som oppslagsbok for leger og spesialister. Det bør være eksemplarer av bøkene på alle de ulike medisinske avdelingene rundt om i landet.

Dersom man skulle ha behov for å gå mer i dybden, vil imidlertid andre og større lærebøker være nyttige å ha, slik som for eksempel Medicinsk kompendium, Oxford Textbook of Medicine eller Harrisons Internal Medicine eller Cecils Medicine, i sist reviderte utgave.

Presentasjon – nytt styre i Norsk indremedisinsk forening

Leder

Kåre I. Birkeland (f. 1957) er spesialist i indremedisin og endokrinologi og arbeider som professor i indremedisin ved Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet,Universitetet i Oslo og er overlege ved Nyremedisinsk seksjon, Rikshospitalet, Oslo universitetssykehus. Hans forskning er konsentrert om epidemiologiske, kliniske og mekanistiske studier ved fedme, metabolsk syndrom og type 2 diabetes, og han har publisert omkring 200 vitenskapelige artikler i internasjonale, fagfellevurderte tidsskrifter i tillegg til mange populærvitenskapelige publikasjoner og foredrag. Han var leder av Norsk endokrinologisk forening 2009-11. Han er leder i Medisinsk fagråd, Diabetesforbundet, medlem av Nasjonalt råd for diabetes og styret i Scandinavian Society for the Study of Diabetes og er bl.a. faglig medarbeider i European Journal of Endocrinology, OBM Transplantation og Tidsskrift for den norske legeforening.

Nestleder

Knut E. A. Lundin (f. 1958) arbeider som utdanningsleder for klinisk medisin og er professor på Institutt for Klinisk Medisin, Det Medisinske Fakultet, Universitetet i Oslo. Han er spesialist i indremedisin og fordøyelsessykdommer, og har en klinisk bistilling som gastroenterolog på Seksjon for Gastromedisin, Avdeling for transplantasjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Han har vært leder for Norsk indremedisinsk forening i 6 år og har hatt en rekke verv i Den norske legeforening. Han var initiativtaker til Indremedisineren. Han er aktiv i European Federation of Internal Medicine og er fellow i American College of Physicians. Hans forskning er fokusert på tarmens immunsystem med hovedvekt på cøliaki og glutensensitivitet. Han ble dr. med. i 1990. Hans vitenskapelige publikasjoner teller mer enn 200 originalartikler, oversiktsartikler og bokkapitler med 12 000 siteringer og h-index 51.

Styremedlem

Elisabeth K. Vesterbekkmo (f. 1975) er spesialist i indremedisin og i sluttfasen av spesialiseringen innen kardiologi ved Klinikk for Hjertemedisin, St.Olavs Hospital. Hun er i tillegg fagansvarlig hjertelege ved den Nasjonale kompetansetjenesten Trening som medisin. Som doktorgradsstipendiat i Cardiac Exercise Research Group (CERG), NTNU forsker hun på effekten av trening som medisin for å behandle hjerte- og livsstilsrelaterte sykdommer. Hun sitter i styret for Norsk indremedisinsk forening samt i Spesialitetskomiteen for indremedisin. Hun er også en del av Olympiatoppens eksterne fag – og helsenettverk.

Styremedlem, leder Høstmøtekomiteen

Trond Vartdal (f. 1969) jobber som lege ved kardiologisk avdeling, OUS, Rikshospitalet. Han forsvarte sin ph.d. om temaet vurdering av infarktstørrelse og remodellering av venstre ventrikkel vurdert ved ekkokardiografi i 2012. Han har vært medredaktør for nasjonale retningslinjer for profylakse og behandling av venøs trombose og for introduksjonskapittelet om symptomer og funn i indremedisinen i den nye norske læreboken i indremedisin. Som leder av høstmøtekomiteen har han vært styremedlem i NIF fra 2017 og medlem av Høstkomiten fra 2012. Han er skipslege på kongeskipet Norge.

Styremedlem, Spesialitetskomiteen i indremedisin

Bjørn Jørgensen (f. 1961) er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer. Han har tidligere jobbet på Ullevål sykehus og Rikshospitalet, og er nå overlege på Drammen sykehus, medisinsk avdeling, hjerteseksjonen. Arbeider hovedsakelig med intensivmedisin, pacemaker og ICD behandling.
Han har sittet i styret i NIF først som vara i 2 år deretter som styremedlem fra 2010. Han har vært medlem i Spesialitetskomiteen i indremedisin i 6 år hvorav de siste 2 årene som nestleder. Han er spesielt engasjert i å bevare den faglige bredden i indremedisin og at indremedisin fortsatt skal være en hovedspesialitet og obligatorisk plattform for alle grenspesialitetene . Dette er viktig m.h.t. sykehusstrukturen i Norge som domineres av små og mellomstore sykehus hvor indremedisinere med bred faglig kompetanse er avgjørende. I tillegg er han opptatt av å videreutvikle en god faglig utdannelse av LIS, spesielt fordi faget indremedisin som helhet blir stadig mer kompleks slik at en avkortning av utdannelsen som sentrale myndigheter ønsker dessverre ikke styrker kompetansen til kommende indremedisinere.

Styremedlem, redaktør Indremedisineren

Stephen Hewitt (født 1963) arbeider ved Senter for sykelig overvekt, Avdeling for endokrinologi, sykelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo universitetssykehus, Aker. Han er *spesialist i indremedisin* og har vært ansatt ved flere medisinske avdelinger i Oslo og på Østlandet tidligere. Han har vært redaksjonsmedlem i Indremedisineren fra høsten 2008, og redaktør fra 2012. Videre har han vært styrerepresentant i NIF på vegne av Indremedisineren. Han har deltatt i forskning og publikasjon innen områdene lipider, risiko for hjerte-karsykdom, sykelig overvekt og ulike fedmekirurgiske emner.

Styremedlem, leder Norske Yngre Indremedisinere (NYI)

Vikas Kumar Sarna (f. 1980) ble uteksaminert fra Universitetet i Oslo i 2005 og er lege i spesialisering i indremedisin og gastromedisin ved OUS - Ullevål. Han har gjennomført en fireårig stipendiatperiode, der han har arbeidet med nye metoder for diagnostikk av cøliaki. Han har vært med i styret for Norske yngre indremedisinere siden 2013 og vært leder siden 2015. Siden 2015 har han også vært i styret for NIF og vært fagmedisinsk representant (FaMe) i YLF og DNLF Landsråd. Han er styremedlem i Young Internist Group i European Federation of Internal Medicine og redaksjonsmedlem i tidsskriftet Indremedisineren.

1. vara til styret

Jelena Z. Soares (f. 1979) er spesialist i indremedisin og under spesialisering i geriatri. Hun jobber som konst. overlege ved geriatrisk avdeling på Lovisenberg Diakonale Sykehus og er doktorgradsstudent ved Universitet i Oslo. Hun forsker på effekten av D-vitamin på hjernen og demensutvikling. Tidligere har hun jobbet innen hematologi og akuttmedisin. Hun har vært rådgiver i Legemiddelhåndboken, samt hatt verv i Blåreseptnemnda. Hun er opptatt av viktigheten av helhetlig vurdering av pasienten og å bevare den brede kompetansen i den indremedisinske utdanningen.

Kurs om preventiv kardiologi DNLF kurs nr. 32578

Kurs for Den norske legeforening i regi av Seksjon for preventiv kardiologi,
ESF, OUS. 19.-21 september 2018

Godkjenninger:
- Allmennmedisin: Emnekurs: 18 t, Gjelder emne: Kardiologi
- Fysikalsk medisin og rehabilitering: Valgfrie kurs: 18 t
- Hjertesykdommer: Valgfrie kurs: 18 t
- Indremedisin: Valgfrie kurs: 18 t
- Lungesykdommer: Valgfrie kurs: 18 t

Målgruppe: Kurset er beregnet på leger under utdanning i allmennpraksis, og spesialister i allmenpraksis, indremedisin, endokrinologi og hjertesykdommer. Det egner seg også for ernæringsfysiologer og sykepleiere med spesiell interesse for preventiv kardiologi.

Læringsmål: kursdeltakerne vil forstå utviklingen av risikofaktorene for hjerte- og karsykdom og vil kunne mestre opplæring og veiledning av pasienter som har nytte av å forandre livsstilen. De vil bli kjent med offisielle retninglinjer for primær og sekundær forebygging av hjerte- og karsykdom og tilegne seg ferdigheter i bruk av relevante legemidler.

Lenke til påmeldingsskjema: https://beta.legeforeningen.no/kurs/2018/1/32578/

Sted: Meet Ullevaal (tidl. UBC Ullevål stadion). Sognsveien 77 C, via Thon Hotel Ullevaal Stadion

Onsdag 19.09.18 Lipider og livsstil

8:30-9:00	Serena Tonstad, overlege, Seksjon for preventiv kardiologi, OUS Hjerte- og karsykdom: risikofaktorer og trender
9:00-9:45	Lipider: patofysiologi, grenser for behandling (Tonstad)
10:00-10:45	Lipidbehandling fortsettelse (Tonstad)
10:45-11:20	Martin Bogsrud. Leder, kompetansesenteret for FH. Familiær hyperkolesterolemi.
11:30-12:00	Tobakkavhengighet (Tonstad)
12:00-13:00	Lunsjpause
13:00-13:40	Eli Heggen, overlege. Røykeavvenning: motivering og medikamenter
13:45-14.45	Mette Svendsen, klinisk ernæringsfysiolog. Kostråd for å unngå hjerte- og karsykdom
14:55-15:25	Birgitta Blakstad Nilsson, Spesialfysioterapeut. Trening som medisin.
15.30-16:30	Lipider - Kasuistikker og gruppearbeid (Tonstad)

Torsdag 20.09.18 Fedme, metabolsk syndrom, nyresykdom og diabetes

8:30-9:30	Behandling av overvekt og fedme – prinsipper (Tonstad)
9:30-10:30	Behandling av overvekt og fedme – praktisk gjennomføring (Tonstad)
10:45-11:30	Insulinresistens, metabolsk syndrom og forebygging av diabetes (Tonstad)
11:30-12:00	Bård Waldum-Grevbo, nefrolog, Nyremedisinsk avdeling, OUS Ullevål Forebygging av HKS hos nyrepasienter: praktiske råd
12:00-13:00	Lunsjpause
13.00-14:00	Overvekt og metabolsk syndrom - kasuistikker og gruppearbeid (Tonstad)
14:05-14:45	Kari Anne Sveen, endokrinolog. Legemidler til diabetesbehandling hos pasienter med risiko for hjerte- og karsykdom.
15:00-16:30	Lipider – videre kasuistikker og gruppearbeid

Fredag 21.09.18 Hypertensjon og risikovurdering

8:30-9:25	Tor Ole Klemsdal, avdelingsoverlege, Seksjon for preventiv kardiologi, OUS Mild og moderat hypertensjon
9:30-10:30	Gruppearbeid: Behandling av hypertensjon (Klemsdal)
10:45-11:30	Risikovurdering og antihypertensiva/platehemmere (Klemsdal)
11:35-12:35	Gruppearbeid: Risikovurdering i praksis (Klemsdal)
12:35-13:00	Kursprøve og gjennomgåelse av kursprøve

Neste europeiske indremedisinske konferanse (ECIM) arrangeres i Wiesbaden, Tyskland. (Bilde fra Wikpedia).

Reisestipend

Norsk Indremedisinsk Forening (NIF) lyser ut reisestipender til følgende indremedisinske konferanser:

Søknad om reisestipend til NIF skal innholde motivasjonsbrev, CV og kostnadsoverslag (registrering, reise og overnatting). Uttalelse fra veileder skal vedlegges for LIS. Deltagere som sender inn abstrakt blir prioritert.

Søknad sendes til v.sarna@hotmail.com.

MIRCIM - Krakow, Polen, 10 - 12.5.2018

Dette er et McMaster drevet kurs med en rekke topp forelesere fra Canada og andre land.
www.mircim.eu.
Kasuistikk-konkurranse frist: 1.3
Søknadsfrist til NIF: 25.2.18

ECIM - Wiesbaden, Tyskland, 30.8 - 1.9.2018

ECIM konferansene arrangeres av European Federation for Internal Medicine og går på rundgang i Europa. Topp faglig nivå.
https://ecim2018.eu/.
Abstract frist (inkludert kasuistikk): 25.4
Søknadsfrist til NIF: 15.6.18

World Congress of Internal Medicine 2018, Cape Town, Sør Afrika, 18.10 - 21.10.18

http://www.wcim2018.com/
Abstract frist: 28.2
Søknadsfrist til NIF: 15.06.18

ACP - Philadelphia, USA, 11.04.2019 - 13.4.2019 (+ forkurs)

https://annualmeeting.acponline.org/
Søknadsfrist til NIF: 15.1.19

Faglig oppdatering?

Ønsker du som lege i spesialisering faglig oppdatering eller økt praktisk kompetanse, men har ikke mulighet til å reise på kongresser eller nasjonale møter?

Norsk Indremedisinsk Forening har nå innført en ordning for å oppfordre leger i spesialisering til å etablere faglige aktiviteter lokalt i det indremedisinske miljøet f.eks. i form av kveldskurs i mikroskopi eller praktisk ultralyd. Send søknad med spesifisert budsjettoverslag (inkludert enkel servering og eventuelle honorarer) til eivind.westrum.aabel@gmail.com og arranger ditt neste faglige kveldsmøte. Er du interessert i å vite mer? Gå inn på siden til Norske Yngre Indremedisinere på Facebook hvor du blant annet kan finne tidligere kurs for inspirasjon. Vi håper å høre fra deg.

Bilde tatt fra kveldskurs i blodutstryk arrangert ved UNN Tromsø i fjor. Se Indremedisineren nr. 2/2017 for utfyllende rapport.

Sommerskole (ESIM)

Den indremedisinske sommerskolen (ESIM) er lagt til Ede, midt i Holland, øst for Utrecht, 24. juni – 30. juni 2018 (http://www.esim2018.com/). Det overordnede tema for samlingen er harmoni, og det vil bli fokusert spesielt på delt ansvar i forbindelse med multidisiplinært arbeid og pasientbehandling i en datateknologisk verden. Det praktiske kurset i abdominal ultralyd er spesielt populært og tidligere deltagere har gitt tilbakemelding om flott faglig og sosialt program. Se reisebrev fra fjorårets deltagere i Indremedisinen nr. 3 - 2017. Norsk indremedisinsk forening dekker utgiftene til turen og oppholdet for to deltakere. Søknadsfrist settes til 15.04.18. Søknadsbrev med CV sendes til martine.marcussen@gmail.com.

Reisebrev fra European School of Internal Medicine 2018 i Levi, Finland

Hvert år arrangeres vinterskolen European School of Internal Medicine for unge indremedisinere, og årets skole ble holdt i finske Lappland 21-27 januar 2018. To norske deltakere fikk delta på et unikt program med mye faglig innhold. Det var totalt 47 deltakere fra hele Europa.

Dipali Gulati , LIS i indremedisin, Akershus universitetssykehus

Dipali Gulati

Eksotiske omgivelser

Årets vinterskole ble holdt i finske Lappland, nærmere bestemt Levi. Med temperaturer ned til 30 minusgrader og med julenissen som nærmeste nabo, møttes 47 spente og noe forfryste unge indremedisinere i eksotiske omgivelser. Deltakerne var fra hele Europa, alle med mye kultur, engasjement og personlighet i bagasjen.

Forelesninger, workshops og kasuistikker

Vinterskolen besto av forelesninger, praktiske workshops, samt kasuistikker som deltakerne hadde forberedt hjemmefra. Det var stort fokus på det sistnevnte, med caser inneholdende alt fra TB-peritonitt til Stills. Det var mye engasjement og diskusjoner, og det var spennende å høre om behandlingspraksis i ulike land. Man kan trygt si at Norge er landet med smalest antibiotika-bruk i retningslinjene!

Forelesningene ble holdt av internasjonale forelesere med et bredt utvalg av temaer. Det faglige nivået var høyt, og innholdet var engasjerende. Konkurranseinstinktet var høyt blant deltakerne under EKG-quiz i regi av en russisk professor. Andre forelesninger var blant annet om endokrinologiske tilstander, akutt revmatologi og ventilasjonsstøtte.

Noe av det mest nyttige jeg tar med hjem er praktisk opplæring i ultralyd av abdomen som ble holdt av en tysk professor i gastroenterologi. I Tyskland læres unge indremedisinere opp i dette til bruk i mottak – og bruk av ultralyd i akutte situasjoner er noe jeg håper vi kan bli flinkere til i Norge.

Medisinske feil

Et annet viktig og engasjerende tema som ble tatt opp var medisinske feil, og hvordan dette oppleves av de involverte. En britisk overlege i akuttmedisin tok opp en uønsket hendelse som endret livet hennes, både som person og som lege. Det hadde vært en hektisk dag på post

Årets deltakere i iskalde Lappland. Foto ved Tuomas Aro.

på sykehuset i Liverpool, og hun skulle se 15 pasienter på visitten. Hun diagnostiserte en pasient med hoste, litt diare og feber med pneumoni. Dagen etter fikk hun en e-post av lederen om at hun hadde oversett en ileus, og at hun skulle meldes for uforsvarlighet. Sykepleieren på post hadde meldt henne, og syntes at arbeidet hennes medførte fare for pasientene. Overlegen opplevde fra-

> Som leger er det forventet at man er feilfri, og det er forventet at man alltid kommer fram til rett diagnose og gir rett behandling. Men alle kommer til å gjøre feil i løpet av karrieren – det er menneskelig å feile.

vær av støtte fra kolleger og ledelsen, og hun måtte kjempe seg gjennom denne kampen alene som endte med at hun sluttet på sykehuset.

Som leger er det forventet at man er feilfri, og det er forventet at man alltid kommer fram til rett diagnose og gir rett behandling. Men alle kommer til å gjøre feil i løpet av karrieren – det er menneskelig å feile. Det viktige er hvordan man håndterer situasjonen som oppstår etter at en medisinsk feil er begått, og nettopp dette er noe man ikke blir godt nok forberedt på i medisinstudiet. Feil er forbundet med skam og skyldfølelse, noe som gjør at man ofte prøver å skjule det. Dette blir man dog ikke bedre lege av, og det kommer heller ingen nytte til pasienten. Feil er noe vi må lære å være mer åpne om, og det må være et miljø på arbeidsstedet hvor det er greit å innrømme feil – både til kolleger, sjefen og til pasienten.

Innholdsrike dager

Det faglige programmet startet tidlig på morgenen og sluttet sent på kvelden, med 3-4 timers fritid rundt lunsjtider når det var sollys. Denne tiden ble brukt til blant annet husky-safari, langrenn, slalåm og trugeturer. Lappland byr på fantastisk natur og aktiviteter, noe både kursdelta-kerne og kursarrangører fikk en god smakebit av. På en av kveldende spiste vi et tradisjonelt finsk måltid på Luvattu Maa – et ishotell i nærheten av Levi. På kveldene var det ellers fest, karaoke og finsk sauna. Man ble dermed godt kjent med de andre deltakerne, og stemningsnivået var på topp fra morgen til kveld.

Minner for livet

Faglig har det vært mye å lære, og sosialt har det vært fantastisk. Vinter-skolen er et forum for å lære, samt for å bli kjent med andre indremedisinere fra hele Europa. Vi har mye å lære av hverandre, og man vokser både faglig og personlig på et slikt arrangement. Jeg har fått venner for livet, og minner for livet. Siste kvelden endte på magisk vis hvor alle 47 ruslet til en frossen elv med litt godt drikke for å holde oss varme - med nordlys som avskjedsgave.

OLYMPUS

Your Vision, Our Future

OLYMPUS ESG-300

Real Power - Just got smart.

I utviklingen av ESG-300 har Olympus produsert et produkt som er dedikert til endoskopistenes behov, ved å overkomme kompleksiteten som forbindes med multifunksjonsgeneratorer fokuserer ESG-300 på å gi en enkel, sikker og smart kilde til energi.

Argon Plasma Probe

- Ny Argon Plasma enhet, APU-300
- SmartArgon modus måler avstand til vevet og justerer effekten automatisk
- Utvalg av prober: lateral, aksial og lateral

www.olympus.eu/ESG300

Argon Plasma probe

OLYMPUS NORGE AS
Drengsrudbekken 12, 1383 Asker | www.olympus.no

Foreningsnytt

Smakebiter fra 4 historiske medicinske tidsskrifter

Vi har satt døra litt på gløtt.

Vi har et flott bibliotek på museet på Ullevål. Hittil har det ligget litt utenfor besøksstien. Nå vil vi tilby biblioteket til våre gjester som et sted å se, lete og lese. Sentralt i samlingen vår står de norske medisinske tidsskriftene Eyr, Norsk Magazin for Lægevidenskaben, Tidsskrift for Den norske Lægeforening og Medicinsk Revue. Vi har dem alle fra første nummer. Jeg har kikket litt på disse tidsskriftene i deres startfase og vil gi noen smakebiter.

Paul Linnestad, paul-jl@online.no, Museumsvokter, Ullevål museum

Paul Linnestad

Eyr

Eyr er det første norske medisinske tidsskriftet, etablert av professorene Michael Skjelderup og Frederik Holst i 1826. Eyr måtte innstille i 1837, fordi legene, som riktignok var gode subskribenter, var mindre ivrige skribenter (1).

En viktig oppgave for Eyr var å informere sine lesere om den medisinske fagutviklingen i utlandet, og oppgaven kunne nok være krevende. Det ser vi av en liste, presentert i Eyrs første nummer, over *Lægevidenskabelige Skrifter, udkomne i Aarene 1824,1825 og 1826* (2). Listen teller 24 publikasjoner innen anatomi og fysiologi (herunder (3) og (4), kfr nedenfor), 105 innen patologi og terapi, 35 innen kirurgi, 15 innen fødselsvitenskap og fruentimmersykdommer, 10 innen statsmedisin og 27 innen farmakologi og dietetikk. Tidskriftene er skrevet på tysk, fransk eller engelsk.

Det er i sannhet en banebrytende neurofysiologisk observasjon som Eyr presenterer i sitt første bind: ***Bemærkninger over Forsøg, anstillede for at oplyse Spørgsmaalet: "Gives der egne Nerver for Følelsen, forskjellige fra dem, der frembringe Bevægelsen?"*** (3).

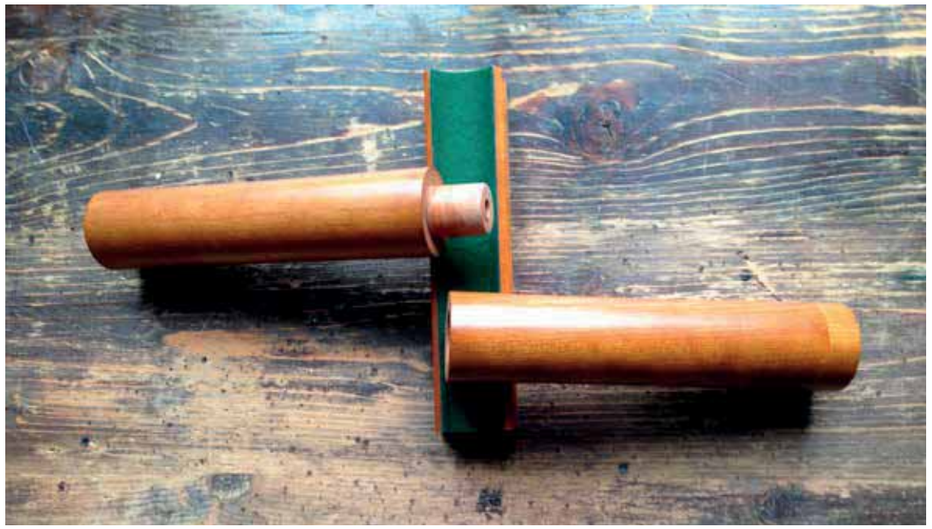
Konklusjonen er klar: Charles Bell iagttog, at naar man irriterer Rygmarvens forreste Rødder, fremkomme Trækninger i de Muskler, hvori Rygmarvsnerverne utbrede seg, hvilket ikke finder Sted, naar man irriterer de bagerste Rødder. Dette Phænomen ledede til den Formodning, at alene de forreste Rødder vare bestemte for Bevægelsen, men de bagerste for Følelsen. Nu, hedder det, har Magendie (4) hævet denne Formodning til Vished. Han gjennemskar de forreste Rødder, og de Dele som deraf modtage deres Nerver, tabte deres Bevægelse, men ikke Følelse; han gjennemskar nu de bagerste Rødder, og da ophørte Følelsen, men Bevægelsen vedblev. Han gav et Dyr Nux vomica, hvorefter der fremkom en heftig Krampe; nu gjennemskar han de bagerste Rødder, der gave Grene til en af Dyrets Extremiteter, men Krampen vedblev med samme Heftighed; han gjennemskar de forreste Rødder, og Extremiteten blev roelig, uagtet de øvrige Muskler vare i samme Grad krampeaktigen sammentrukne. Naar et saadant Experiment blev ofte gjentaget og for forskjellige Experimentatorer gav samme Resultat, vilde ogsaa de Vantroe faa Troen i Hænderne.

Ja, vi har vel fått denne troen i hendene, vi, og vi erfarer at historisk lesing kan bli spennende aktuell når vi får presentert som ferskvare de siste eksperimentene som i sin tid dannet grunnlaget for dagens selvsagte oppfatning. Charles Bell (1774-1842) og Francois Magendie (1783-1855) var banebrytende innenfor fysiologisk forskning.

Artikkelen Bidrag til Hjertesygdommenes Pathologie (6) av Thomas Lauritz Christian Frederik Blich (1810-1879), praktiserende lege i Drammen viser hvorledes nye tanker ute gagnlig har påvirket en våken og samvittighetsfull lege her hjemme. Forfatteren fremhever spesielt verdien av den stetoskopiske undersøkelsen som ble innført av René Laënnec (1781-1826) (7). Fig 1 viser museets modell av Laënnecs stetoskop; det består av to deler som settes sammen før bruk.

Blich refererer en sykehistorie, en kvinne med anstrengelses- og dels hviledyspne, ødemer og angina pectoris. Da hun første gang ble syk, hadde ikke legen stetoskop, men da hun på et senere tidspunkt på ny ble dårlig, auskulterte han henne med stetoskop. Han registrerte da tydelig en blåsebelglyd midt over brystbeinet parallelt med øverste rand av fjerde ribbe. Lyden opptrådte samtidig med pulsen og hjerteslaget. Bilyden ble svakere når han beveget stetoskopet nedover og lateralt. I venstre prekordialregion over sjette ribbe var lyden nesten normal. I dette området, "hvor Øret temmelig voldsomt blev opløftet med Stehoskopet", føltes hjertestøtet sterkt. Dagen før hun døde, hadde pasienten bedt legen åpne henne for å undersøke hennes sykdom.

Ved obduksjonen som ble foretatt 10 timer etter hennes død, ble det gjort flere forklarende funn (Anm. min beskrivelse er noe modernisert). Lungene, især de nederste lappene, var overfylt med blod. Høyre ventrikkel var av omtrent normal størrelse, den venstre derimot hypertrofisk, muskelsubstansen ved basis av hjertet ved insersjonen av papillarmusklene var over 3/4 tommer tykk. Semilunarklappene for aorta var alle forbenet, fortykket til



Figur 1: Modell av Laënnecs stetoskop (foto PL)

omtrent en linjes* tykkelse og forbundet med hverandre til en benartet sutur, slik at det ble en trekløvet åpning som ikke engang tillot spissen av lillefingeren å trenge gjennom. Hjertets kransarterier var, på enkelte mellomrom nær, forbenet.

**Systemet for lengdemål omfatter fot (′), tomme (″) og linje (‴). 1′ = 12″ og 1″ = 12‴. Gammel norsk og dansk tomme var 26,15 mm, en linje var således ca 2 mm*

Forfatteren bemerker at aortaklaffenes endrete struktur med koarktasjon av venstre hjertekammers arterielle munning er det viktigste obduksjonsfunnet, og det som ga seg tydelig til kjenne ved blåsebelglyden. Lyden oppstod fordi blodet måtte presses forbi den snevre åpningen. Han diskuterer mekanismen bak lyden og opplyser at de seneste undersøkelser viser at lyden oppstår når blodmassen ved økende motstand kommer i økende virvelbevegelse (8). Dette synet står i kontrast til Laënnecs oppfatning, at lyden skyldes en krampeaktig sammentrekning av hjertet (7). Hypertrofien i det venstre hjertekammeret er en følge av hjertets økte virksomhet for å vedlikeholde den nødvendige blodsirkulasjonen til kroppen. Forfatteren diskuterer også angina pectoris og ossifikasjon av kransarteriene. Han opplyser at det var en tid da man antok en kausalforbindelse mellom disse to fenomenene, med den begrunnelsen at de forandrede kransarteriene, som en ligatur, hindrer hjertets frie muskelvirksomhet. I forfatterens samtid hadde dette synet endret seg, og angina pectoris ble da oppfattet som en nervøs affeksjon analogt med ischias og ansiktsneuralgi.

Blichs artikkel er interessant å lese. Den er moderne i sin struktur, idet han gjennom den grundige kliniske presentasjonen forklarer hvorfor han utførte obduksjon ("introduction"), hva han fant ved obduksjonen ("results") og hva obduksjonsfunnet betyr ("discussion"). Han er oppdatert på moderne undersøkelsesmetoder (stetoskopi) og er fortrolig med samtidens faglitteratur om hjertesykdommer. Blich har i samme artikkel også presentert kasuistikker om aortaaneurysme og -insuffisiens og om pulmonalstenose (6). Vi forstår at han er særlig engasjert i dette fagfeltet, og vi overraskes ikke over opplysningen i Norges leger (9) at han i 1837 fikk licentiatgraden i medisin for sin avhandling De stenosi ostiorum cordis.

I samme kilde (9) leser vi at Blich fra Drammen i 1832 rapporterte det første tilfellet av asiatisk kolera. Hans melding ble starten på den første koleraepidemien i Norge. Vi får med fortsettelsen når vi i Eyr leser referatene fra forhandlingene i Lægeforeningen i Christiania, etablert 14.oktober 1833 (den har ikke noe å gjøre med Den norske legeforening, som først ble grunnlagt i 1886). I det aller første foreningsmøtet, én uke etter stiftelsen, leser vi: *Gjenstanden for Underholdningen var Cholera, som dengang havde i 3 Uger viist sig i Staden og dens Omegn. Prof. Holst oplæste et Brev til ham fra Cand. med. Blich i Drammen, der meddeler Behandlingsmaaden og sammes Resultater paa 13 af ham behandlede Syge, som havde lidt af fuldkomment udviklet Cholera og af hvilke 8 bleve helbredede. Kolera er også emne for flere senere møter i foreningen.*

Eyr bringer en dødelighetsstatistikk - ***Om den sandsynlige Livsvarighed i Lægestanden*** - utarbeidet av medisinalråd D Casper i Berlin. Han har registrert leveutsiktene for 23-åringer innenfor ulike yrker. Denne startalderen er valgt, fordi forfatteren antar at det er på denne tid man er ferdig utdannet i sitt fag og starter sitt profesjonelle liv. Statistikken bygger på en tysk befolkning.

Casper finner store forskjeller mellom yrkesgruppene, teologene kommer best ut, legene dårligst (10), som det framgår av tabellen (Tabell 1). Av ett hundre 23-årige leger blir bare 24 sytti år, mens 42 av de unge teologene oplever sin syttiårsdag.

Af 100	*Theologer opnaae en Alder af 70 og derover*		*42*
"	*Agerdyrkere og Forstmænd*	*"*	*40*
"	*høiere Embedsmænd*	*"*	*35*
"	*Handlende og Fabrikanter*	*"*	*35*
"	*Militaire*	*"*	*32*
"	*lavere Embedsmænd*	*"*	*32*
"	*Advocater*	*"*	*29*
"	*Kunstnere*	*"*	*28*
"	*Lærere*	*"*	*27*
"	*Læger*	*"*	*24*

Tabell 1

Forklaringen på den korte livsvarighet forklares med den strevsomme, fysisk og psykisk belastende yrkesvirksomheten uten regelmessighet og uten hvile og søvn. I tillegg bemerkes at flere leger enn man tror, dør som offer for smitte.

Norsk Magazin for Lægevidenskaben

Bare to år etter at Eyr gikk inn pga trang økonomi i 1837, ble det etablert et nytt tidsskrift. Frederik Holst stilte opp på ny, denne gangen sammen med Chr. Boeck, A. Conradi, Chr. Heiberg og J. Hjort. Disse var alle aktive i Lægeforeningen i Christiania, som utga tidsskriftet. Det fikk navnet Norsk Magazin for Lægevidenskaben.

Etter noen år ble Lægeforeningen i Christiania omorganisert til Det norske medicinske Selskab, og det var deretter denne nye organisasjonen som sto for utgivelsen av Magazinet.

Ett forhold, som umiddelbart møter velvilje hos en moderne leser, er at den gotiske skriften, som Eyr benyttet, er erstattet av latinsk skrift. Forøvrig har publikasjonens navn endret seg med norsk språkutvikling; Videnskaben ble til vitenskapen, og Magazin ble til magasin, men æ-en i Læge ble aldri endret. Faktisk var det først i 2008 at æ-en forsvant i Den norske legeforening.

Magazinets redaksjon var nok litt vågal, men den gir i første nummer en god begrunnelse for å starte et nytt blad. Ett viktig formål er å gi norske leger lettere muligheter til å offentliggjøre sine iakttagelser og studier for andre kolleger. Et annet mål er å holde nær kontakt med den faglige utviklingen i utlandet.

Redaksjonen skriver: *"Den senere Tid har medført hurtige og betydelige Forandringer i Lægevidenskabens Udseende, et Decennium frembringer nu ligesaa store Omvæltninger, som forhen et Aarhundrede. Literaturen voxer i Forhold dertil, og alene at følge den medicinske Journalliteratur vilde i vor Tid for een Mand være fuldkommen umuligt."*

Det er jo nesten som å høre oss selv i dag.

Som et eksempel på Magazinets bestrebelser på å holde åpen kontakt med den faglige utviklingen i utlandet refereres en artikkel fra første nummer, ***Nye Iakttagelser over Pulsen af E. Pereyra*** i Bordeaux (13).

"Man maa beføle den venstre Puls med høire Haand eller omvendt. Paa Radialarterien lægger Lægen fire Fingre saaledes at de ligge ved siden af hverandre, Pegefingeren kommer at ligge på Basis processus styloidei radii. Pulsen føles af alle Fingre, og eftersom Arterien slaar mer specielt under denne eller hiin Finger, vil Pulsen angive en Affektion i dette eller hiint Organ. Naar Arterien pulserer mere specielt under den lille Finger end under de øvrige, da er Pulsen en intestinal; skeer dette under Ringfingeren, da er Pulsen en gastrisk; hæver Pulsen sig noget hinsides Ringfingeren, uden dog at træffe Mellemfingeren, da er Pulsen en hepatisk; Miltens Puls synes at bemærkes noget dybere og at være noget blødere; den pectorale Puls tilkjendegiver sig mere specielt under Mellemfingeren, hvor Arterien viser sig ligesom opblæst; denne Puls er lettest at lære at kjende; i Mellemrummet imellem Mellemfingeren og Pegefingeren viser sig Livmoderens Puls; noget længere nede er Hæmorrhoidalpulsen, der næsten berører Sidedelen af Pegefingeren og svagt føles af denne; Guttural- og Nasalpulsen føles ved den Side af Pegefingeren, der vender imod Mellemfingeren.; Hovedpulsen føles under Pegefingeren og synes endog at forlænge sig udover denne."

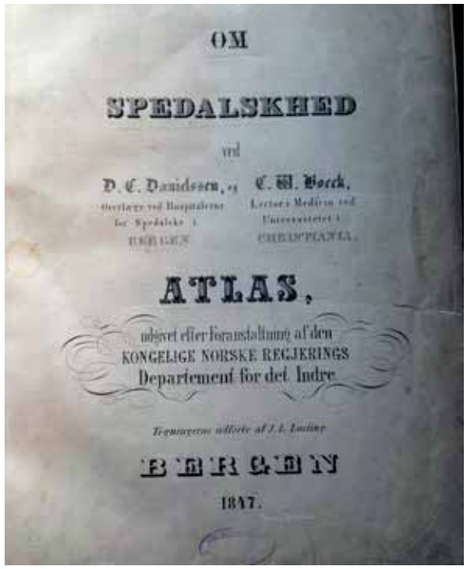
Bordeaux er kjent for rødvin, som tradisjonelt har vært klassifisert i 5 kvalitets vekster - såkalte crus - der den mest fornemme er premier cru. Jeg nøler ikke med å rubrisere vårt innslag fra Bordeaux som en klinikkens premier cru. Her er det mye nytt å hente! Vi er nok flere som kan bebreide oss et for dårlig fremmøte i propedeutisk termin i sin tid.

Spedalskhet

Magazinet holdt norske leger àjour med utviklingen i det offentlige helsevesenet. I Bekjendtgjørelser angaaende Medicinalvæsenet i Norge opplyses det i bind 1-2 om et par viktige avgjørelser som fikk stor betydning for lepraomsorgen i landet (14).

8. august 1840. Instruksjon fra Kirke- og undervisningsdepartementet for konstituert berglege Carl Wilhelm Boeck (1808-1875) for den utenlandsreisen han skal foreta for å studere lepra.

Instruksen var detaljert: §1 erverve praktisk kunnskap om den spedalske sykdom og andre ondartete hudsykdommer, §2 tilbringe minst ett år i utlandet i spesifiserte land, herunder 1/2 år i Paris, §3 studere sykdommenes årsaker, symptomer og behandling, og lære å kjenne de utenlandske pleiestiftelsenes innretning og de tiltak som er truffet for å utrydde sykdommene, §4 innsende en beretning hver tredje måned, og senest 6 måneder etter hjemkomsten sende en betenkning om de offentlige foranstaltningene som anbefales for å forminske og om mulig utrydde sykdommene i riket.


OM
SPEDALSKHED
ved
D. C. Danielssen, C. W. Boeck.
ATLAS,
KONGELIGE NORSKE REGJERINGS
Departement for det Indre
BERGEN
1847.

Figur 2: Tittelside. Om Spedalskhed ved D.C. Danielssen og C.W. Boeck. Bergen 1847 (foto PL)

12. februar 1841. Kgl. resolusjon bestemmer at det i løpet av de neste to år anvendes 450 spesidaler for ved St. Jørgens Hospital i Bergen å undersøke den spedalske sykdom. Det skal tilsettes en lege som som skal føre sykejournaler over innlagte pasienter og foreta obduksjon på de avdøde samt sørge for at de merkverdigste (=mest karakteristiske) former og abnormiteter hos de syke blir avtegnet.

22. april 1841. Instruksjon fra Kirke og undervisningsdepartementet for korpslege Daniel Cornelius Danielssen (1815-1894), som er tilsatt i den omtalte stillingen på St. Jørgens Hospital.

Også denne instruksen er detaljert. 1 Daglig tilse de spedalske på hospitalet, 2 Oppta fullstendig sykehistorie med sykdommens begynnelse og utvikling og formodete årsaker, beskrive alle innvortes og utvortes symptomer, spesielt i hud og slimhinner, angi behandling og dennes resultater, 3 Utføre fargelagte illustrasjoner av meget karakteristiske og av sjeldne hudaffeksjoner, 4 Lindre de spedalskes lidelser, 5 obdusere enhver på hospitalet død spedalsk når den syke selv eller dennes familie ikke uttrykkelig har nedlagt forbud mot det, og når obduksjonen ikke vil vekke de gjenlevende spedalskes uvilje og motstand.

Boeck og Danielssen utga i 1847 Om Spedalskhed. Vi har et originaleksemplar på biblioteket (Fig 2 viser tittelsiden, Fig 3 og 4 viser illustrasjoner tegnet av J.L. Losting)

Disse korte offisielle kunngjøringene viser et sterkt engasjement fra den norske stat for å bekjempe den spedalske sykdommen, og de innvarsler at Bergen etter hvert ville få en internasjonalt ledende posisjon innen lepraarbeidet, kronet ved at Armauer Hansen (1841-1912), Danielsens svigersønn, i 1873 oppdaget leprabasillen.

Figur 3: Om Spedalskhed. Tuberkuloid lepra. Tegning av J.L. Losting (Foto PL

Figur 4: Om Spedalskhed. Lepromatøs lepra. Tegning av J.L. Losting (Foto PL)

Tidsskrift for praktisk Medicin

Tidsskrift for praktisk Medicin startet i 1881. Tittelen er ikke tilfeldig. Tidsskriftet ble startet opp som en reaksjon mot Magazinet, som ble oppfattet som for lite praktisk rettet og for akademisk orientert. Det var uttrykk for et generasjonsskifte i norsk medisin, der de unge ønsket en modernisering av holdninger og praksis. Den samme stemningsendring var bakgrunnen for at Den norske lægeforening ble dannet noen år seinere, i 1886. Tidsskriftet endret da navnet til Tidsskrift for Den norske Lægeforening, og jeg ser av mitt siste nummer av det som nå ganske greit heter Tidsskriftet, at man der i gården er kommet til årgang 137, dvs. årene som Tidsskrift for praktisk Medicin er regnet med i en lang, ubrutt tradisjon.

Første artikkel i første bind er I.G. Wieseners omtale av Ole Bulls siste sykdom (15). Forfatteren skriver at denne beretningen kan ha sin interesse, først og fremst fordi han var en av våre mest berømte menn, men også for å belyse magekreft. Pas har tidligere hatt gul feber, malaria, tyfoidfeber, gallestein og podagra. Under overfarten fra New Tork til Liverpool fra 30. juni til 8. juli 1880 var han ganske kjekk inntil de siste to dager, da han fikk diare og hyppige, ikke-blodige brekninger. Under oppholdet i England hadde han ingen matlyst, hadde smerter i kardia og 4-6 brekninger daglig. Da han kom til Norge ultimo juli, var han avmagret med gulblek ansiktsfarge. Forfatteren palperte en tumor i epigastriet. Pasienten klarte ikke å spise og fikk ernæringsklyster i noen dager. Han var bevisst inntil kort tid før sin død 17. august; om morgenen hadde han bedt sin hustru spille Mozarts Rekviem og tatt avskjed med sin familie.Ved obduksjon foretatt etter 6 timer ble det påvist infiltrerende kreft i nedre del av magesekken med betydelig forsnevring av pylorus.

Noe ironisk, men lovende for senere pasienter med magekreft, finner vi i samme volum av Tidsskrift for praktisk Medicin en meddelelse om at professor Billroth, som første kirurg, har utført ventrikkelreseksjon for magekreft med eksisjon av det syke området (16). Etter noen måneder oppdateres leseren med beskjed om at pasienten døde pga cancer i peritoneum og oment, men tilhelingen av anastomosen var så fullstendig at man kun med vanskelighet kunne se foreningsstedet (17).

Medicinsk Revue

Som i Christiania utviklet legeforeningen i Bergen seg til et medisinsk selskap, som ble utgangspunkt for et faglig tidsskrift, Medicinsk Revue. I første bind, i 1884, presenteres et program for publikasjonen. Formålet er gjennom referater å å gjøre legestanden bekjent med det vesentligste av utenlandsk medisinske litteratur. Det pekes på at landets to eksisterende medisinske tidsskrifter (dvs. Norsk Magazin for Lægevidenskaben og Tidsskrift for praktisk Medicin) hovedsaklig er beregnet på offentliggjøring av originale arbeider og i mindre grad for referater av utlandets litteratur. Tidsskriftet vil imidlertid også gi plass til selvstendige arbeider, spesielt av direkte praktisk betydning. Utgiverne begrunner også utgivelsen med den gode støtten fra overlege Danielssen, som har gitt dem adgang til å benytte Lungegaardshospitalets bibliotek, det største medisinske biblioteket utenfor universitetet (18). (Lungegaardshospitalett var det tredje leprasykehuset i Bergen i tillegg til St.Jørgens hospital og Pleiestiftelsen nr 1.) I første bind har Armauer Hansen skrevet en artikkel om Biologiens betydning for det medicinske Studium, der han fremhever nytten av plante- og dyreanatomi for å gi studentene en biologisk forståelse. "Medicinen er ikke en Videnskab, som man kan tilegne seg alene ved Læsning og Tænkning, men og ved Iakttagelse og Tænkning". (19).

I mange år var Stein Halvorsen (1930- 2011) sjef for sykehusets museum, og han var en mentor for oss som nå jobber på museet. Han jobbet i en årrekke med nefrologi på Ullevål sykehus og var avdelingsoverlege ved avdeling for nyresykdommer 1986 - 2000. Halvorsen var en meget engasjert museumsbestyrer og bibliotekar med sterke samleinstinkter, og han var dyktig til å utvide samlingene og til å fortelle interessante historier knyttet til de utstilte gjenstandene. Vi som er der i dag, gleder oss over det biblioteket han var med på å skape, og vi ønsker å bygge videre på det. Han var en sterk samler, men kanskje en svakere kaster, og jeg har måttet gjøre valg uten alltid å kjenne den fullstendige bakgrunnen. Jeg har, når jeg har planlagt å kaste bøker, ment å høre Stein mumle hmmm, og jeg har i blant lagt bøkene tilbake. Sånn sett er han stadig tilstede. Og denne kommunikasjonen med fortiden hører museet til. En museumsvokter må erkjenne kampen mellom to menneskelige drifter - å sanke og å forsake.

I tillegg til de norske magasinene som er omtalt ovenfor, har vi også skandinaviske og andre utenlandske journaler, og vi har mange lærebøker, norske og utenlandske, hovedsaklig fra før krigen.

Vi planlegger nå å styrke vår samling av mer moderne lærebøker, fra tiden etter krigen og videre framover, og vi er interessert i å høre fra deg som kan ha litteratur av interesse for vår samling. Ta kontakt!

Innlegget er tidligere trykket i NGF-nytt nr 2 2017 og trykkes med tillatelse.

Referanseliste

1. Larsen Ø et al. Legene og samfunnet. Oslo 1986, s. 155
2. Eyr,I.4. 1826, 392-402
3. Lund PW. Physiologische Resultate der Vivisektionen neuerer Zeit. København 1825
4. Magendie F, Précis élémentaire de Physiologie. Paris 1824.
5. Eyr, I.2. 1826, 99-125
6. Eyr, X.4. 1835, 257-280
7. Laënnec RTH. Traité de l'auscultation mediate. Paris 1831
8. Hope I. A treatise on the diseases of the heart and great vessels, comprising a new view of the physiology of the hearts action. London 1833
9. Larsen Ø. Norges leger. 1, 357-358
10. Eyr, X.2. 1835, 81-90
12. Norsk Magazin for Lægevidenskaben. 1-2. 1840, 74
13. Ibid, 286-288
14. Ibid, 202-206
15. Tidsskrift for praktisk Medicin. 1881-83, 2-8
16. Ibid, 78
17. Ibid,192
18. Medicinsk Revue.1. 1884, 1-2
19. Ibid. 321-325

For voksne med diabetes type 2

INGEN DOSE-JUSTERING HVIS NYREFUNKSJONEN REDUSERES[1]

Når du legger til en DPP-4-hemmer

TRAJENTA®: Samme dose uansett[1]

5 mg en gang daglig

Uavhengig av:

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

Økt risiko for hypoglykemi ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin

Trajenta «Boehringer Ingelheim» DPP-4-hemmer. ATC-nr.: A10B H05 **C**

TABLETTER, filmdrasjerte 5 mg: *Hver tablett inneh.:* Linagliptin 5 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Til behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne som tillegg til diett og mosjon, for å bedre glykemisk kontroll: Som monoterapi når metformin er uhensiktsmessig pga. intoleranse eller kontraindisert pga. nedsatt nyrefunksjon. I kombinasjon med andre legemidler til diabetesbehandling, inkl. insulin, når disse ikke gir adekvat glykemisk kontroll. **Dosering:** ***Voksne:*** 5 mg 1 gang daglig. Som tilleggsbehandling med metformin, bør metformindosen fastholdes. I kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, kan en lavere dose sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering er nødvendig, men klinisk erfaring mangler. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering er nødvendig. *Barn og ungdom:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått, ingen tilgjengelige data. *Eldre:* Dosejustering er ikke nødvendig. Begrenset erfaring hos pasienter >80 år, forsiktighet bør utvises. ***Administrering:*** Ved uteglemt dose, skal dosen tas så snart pasienten husker det. Det skal ikke tas dobbel dose i løpet av én dag. Tas med eller uten mat, når som helst på dagen. Skal ikke knuses. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Det er vist økt forekomst av hypoglykemi når linagliptin legges til et sulfonylureapreparat, med metformin som basisbehandling. Sulfonylureapreparater og insulin er kjent for å forårsake hypoglykemi, se Dosering. Ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid bør pasienten gjøres oppmerksom på risikoen for hypoglykemi, særlig ved kombinasjon med sulfonylurea og/eller insulin. Pasienten må informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt. Ved mistanke om pankreatitt skal linagliptin seponeres. Ved bekreftet akutt pankreatitt skal behandlingen ikke gjenopptas. Forsiktighet må utvises hos pasienter som tidligere har hatt pankreatitt. Trajenta skal seponeres ved mistanke om bulløs pemfigoid. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se A10B H05. Linagliptin er en svakt konkurrerende og svak til moderat hemmer av CYP3A4. Kliniske data tyder på at risikoen for relevante interaksjoner ved samtidig bruk av andre legemidler er lav. Relevante interaksjoner med andre P-gp-/CYP3A4-hemmere forventes ikke. I kombinasjon med sterke P-gp-induktorer som rifampicin, vil muligens full effekt av linagliptin ikke oppnås, særlig ikke ved langtidsbehandling. Farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, warfarin, digoksin og orale prevensjonsmidler påvirkes ikke av linagliptin, noe som viser lav tendens til interaksjoner med substrater for CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp og OCT. Det forventes ikke interaksjon av klinisk betydning med sulfonylureapreparater. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:*Overgang i placenta er ukjent. Bør ikke brukes under graviditet. *Amming:* Utskilles i morsmelk. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved kombinasjon med metformin og sulfonylurea. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Undersøkelser: Lipaseøkning. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Obstipasjon og pankreatitt ved kombinasjon med insulin. Hud: Utslett. Immunsystemet: Hypersensitivitet (f.eks. bronkial hyperreaktivitet) ved monoterapi, ved kombinasjon med metformin, kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon med insulin. Infeksiøse: Nasofaryngitt ved monoterapi, ved kombinasjon med metformin og i kombinasjon med insulin. Luftveier: Hoste ved monoterapi, kombinasjon med metformin og kombinasjon med insulin. Undersøkelser: Økning av amylase ved kombinasjon med metformin, kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon medmetformin og empagliflozin. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Hud: Angioødem, urticaria. Undersøkelser: Økning av amylase ved monoterapi. Ukjent frekvens: Gastrointestinale: Pankreatitt ved monoterapi, ved kombinasjon med metformin, kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon med metformin og empagliflozin. Hud: Bulløs pemfigoid. Immunsystemet: Hypersensitivitet (f.eks. bronkial hyperreaktivitet) ved kombinasjon med metformin og empagliflozin. Infeksiøse: Nasofaryngitt ved kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon med metformin og empagliflozin. Luftveier: Hoste ved kombinasjon med metformin og sulfonylurea, og kombinasjon med metformin og empagliflozin. Undersøkelser: Økning av amylase ved kombinasjon med insulin. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Enkeltdoser opptil 600 mg (120 ganger anbefalt dose) er generelt godt tolerert. *Behandling:* Vanlig støttebehandling som fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk overvåkning og ev. innledning av kliniske forholdsregler. Se Giftinformasjonens anbefalinger: Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere A10B H. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Selektiv, reversibel DPP-4-hemmer. *Virkningsmekanisme:* DPP-4 er et enzym som er involvert i inaktivering av inkretinhormonene GLP-1 og GIP. GLP-1 og GIP øker biosyntesen av insulin og sekresjon fra betaceller i pankreas ved normale og forhøyede nivåer av blodglukose. Videre reduserer GLP-1 glukagonsekresjon fra alfaceller i pankreas, noe som resulterer i redusert hepatisk glukosefrisetting. Avhengig av glukosenivået økes insulinsekresjonen og glukagonsekresjonen senkes, noe som resulterer i en samlet forbedring av glukosehomeostasen. *Absorpsjon:* Hurtig absorpsjon, C_{max} nås 1,5 time etter 5 mg dose. Absolutt biotilgjengelighet ca. 30%. Samtidig administrering av linagliptin og et fettrikt måltid forlenger tiden til Cmax med 2 timer og senker C_{max} med 15%, men det er ikke observert påvirkning av AUC0-72t. Ingen klinisk relevant effekt forventes som følge av endringer i C_{max} og T_{max}. *Proteinbinding:* Plasmaproteinbinding er konsentrasjonsavhengig og avtar fra ca. 99% ved 1 nmol/liter til 75-89% ved ≥30 nmol/liter, noe som reflekterer metting av bindingen til DPP-4 ved økende linagliptinkonsentrasjon. *Fordeling:* Vd ca. 1110 liter. *Halveringstid:* 12 timer effektiv $t_{1/2}$ etter gjentatt dosering. Terminal $t_{1/2}$ <100 timer. Nyreclearance ca. 70 ml/minutt. *Metabolisme:* Spiller en underordnet rolle i eliminasjonen av linagliptin. *Utskillelse:* Elimineres via feces (80%) og urin (5%) innen 4 dager etter dosering.

Pakninger og priser:

Styrke	Pakning	Varenr	Pris
5 mg	30 stk. (blister)	091493	kr 441,40
	90 stk. (blister)	518897	kr 1223,00

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med andre perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin i tråd med godkjent preparatomtale.
Refusjonskode: ICPC: T90, Diabetes type 2, vilkår 232. ICD: E11, Diabetes mellitus type 2, vilkår 232.
Vilkår: 232 Refusjon ytes i kombinasjon med metformin til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Sist endret: 06.04.2017.
Basert på SPC godkjent av SLV: 01.06.2017

TRA180307

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

Boehringer Ingelheim

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

posten

DISTRIBUERT AV POSTEN NORGE

NORGE P.P. PORTO BETALT

Boehringer Ingelheim

We specialize in chronic diseases

BI180307

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

Boehringer Ingelheim