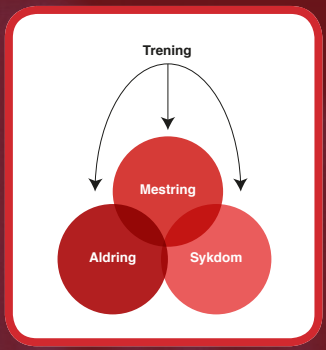
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 4 • 2012

Høstmøtet 2012

s. 34

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



Treningens rolle i preventiv geriatri
s. 10

Debatt: – warfarin eller nyere antikoagulantia ved atrieflimmer?
s. 26-29

Indremedisinsk høstmøte 2012
s. 34

Effekten av 3
i en enkelt tablett

amlodipin + valsartan + HCT

EXFORGE HCT®

amlodipine besylate/valsartan/hydrochlorothiazide

GREAT DROPS JUST GOT BETTER

Exforge HCT «Novartis»
Kalsiumantagonist, angiotensin II-reseptorantagonist og diuretikum. ATC-nr.: C09D X01
TABLETTER, filmdrasjerte 5 mg/160 mg/12,5 mg, 10 mg/160 mg/12,5 mg, 5 mg/160 mg/25 mg, 10 mg/160 mg/25 mg og 10 mg/320 mg/25 mg: ***Hver tablett inneh.:*** Amlodipinbesilat tilsv. amlodipin 5 mg, resp. 10 mg, 5 mg, 10 mg og 10 mg, valsartan 160 mg, resp. 160 mg, 160 mg, 160 mg og 320 mg, hydroklortiazid 12,5 mg, resp. 12,5 mg, 25 mg, 25 mg og 25 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: 5 mg/160 mg/12,5 mg: Titandioksid (E 171). 10 mg/160 mg/12,5 mg: Gult og rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). 5 mg/160 mg/25 mg: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). 10 mg/160 mg/25 mg og 10 mg/320 mg/25 mg: Gult jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** Behandling av essensiell hypertensjon som substitusjonsterapi hos voksne pasienter som er tilstrekkelig blodtrykkskontrollert med kombinasjonen amlodipin, valsartan og hydroklortiazid, tatt som enten tre enkeltmedikamenter eller som et dobbeltmedikament og et enkeltmedikament. **Dosering:** 1 tablett daglig. Før bytte til Exforge HCT bør pasienten kontrolleres på faste doser av enkeltsubstansene tatt til samme tid. Dosen av Exforge HCT bør baseres på dosene av de enkelte virkestoffene i kombinasjonen ved tidspunktet for bytte. Høyeste anbefalte dose av Exforge HCT er 10 mg/320 mg/25 mg. Eldre ≥65 år: Forsiktighet, inkl. hyppigere blodtrykksmonitorering er anbefalt, spesielt ved høyeste dose. Nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Nedsatt leverfunksjon: Se Kontraindikasjoner. Exforge HCT kan tas med eller uten mat. Tablettene bør svelges hele med litt vann, til samme tid på dagen og fortrinnsvis om morgenen. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for virkestoffene, andre sulfonamider, dihydropyridinderivater, eller noen av hjelpestoffene. Graviditet i 2. og 3. trimester. Nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/minutt/1,73 m2), anuri og dialysepasienter. Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi. **Forsiktighetsregler:** Symptomatisk hypotensjon kan forekomme ved aktivert renin-angiotensinsystem (f.eks. ved væske- og/eller saltmangel som behandles med høye doser diuretika). Denne tilstanden bør korrigeres før administrering, ev. bør nøye medisinsk oppfølging foretas ved behandlingsstart. Ved uttalt hypotensjon bør pasienten plasseres i liggende stilling. Hvis nødvendig, gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvann. Behandlingen kan gjenopptas så snart blodtrykket er stabilisert. Regelmessig kontroll av serumelektrolytter og spesielt kalium, bør utføres med passende intervaller, særlig ved andre risikofaktorer for elektrolyttforstyrrelser som nedsatt nyrefunksjon, behandling med andre legemidler eller tidligere elektrolyttforstyrrelser. Tiazidbehandling er assosiert med hyponatremi og hypokloremisk alkalose. Regelmessig kontroll av kaliumnivå, kreatinin og urinsyre anbefales ved nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet må utvises ved hjertesvikt og koronar hjertesykdom, spesielt ved høyeste dose. Særskilt forsiktighet må utvises ved aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Ikke anbefalt ved primær hyperaldosteronisme. Systemisk lupus erythematosus kan forverres eller aktiveres av tiazider. Tiazider kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Tiazider kan redusere utskillelsen av kalsium i urinen og forårsake intermitterende og svak økning av serumkalsiumnivå. Uttalt hyperkalsemi kan være tegn på skjult hyperparathyreoidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av parathyreoideafunksjonen. Behandlingen bør avbrytes dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandlingen. Dersom det er nødvendig å reintroducere diuretikumet, anbefales beskyttelse av hud som eksponeres for sol/kunstige UVA-stråler. Forsiktighet bør utvises ved tidligere overfølsomhetsreaksjoner for andre angiotensin II-reseptorantagonister. Overfølsomhetsreaksjoner for hydroklortiazid er mer sannsynlig hos pasienter med allergi og astma. Ved kjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan oppstå. **Interaksjoner:** Preparatet kan øke den hypotensive effekten av andre antihypertensiver. Amlodipin: CYP 3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) kan øke plasmakonsentrasjonen av amlodipin. CYP 3A4-indusere (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon, rifampicin, johannesurt) kan føre til nedsatt plasmakonsentrasjon av amlodipin. Klinisk monitorering er indisert og dosejustering av amlodipin kan være nødvendig. Valsartan: Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået anbefales ikke. Hydroklortiazid: Ved samtidig bruk av alkohol, anestesimidler og sedativa kan potensering av ortostatisk hypotensjon forekomme. Hydroklortiazid kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin. Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dosejustering av insulin eller orale antidiabetika kan være nødvendig. Metformin bør brukes med forsiktighet. Hyperglykemisk effekt av betablokkere og diazoksid kan økes av tiazider. Samtidig bruk av karbamazepin kan føre til hyponatremi, og pasienten bør informeres om muligheten for hyponatremi og følges opp deretter. Absorpsjonen av hydroklortiazid reduseres av kolestyramin og andre anionbyttende resiner. Samtidig behandling med ciklosporin kan øke risikoen for hyperurikemi og urinsyregiktlignende komplikasjoner. Tiazider kan redusere renalutskillelse av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosfamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter. Bivirkninger som tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan oppstå og kan føre til digitalisinduserte hjertearytmier. Ved diuretikaindusert dehydrering er det økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jodpreparater. Pasienten bør rehydreres før bruk. Hypokalemisk effekt av hydroklortiazid kan økes av kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoksolon, penicillin G og salisylsyrederivater, og kontroll av kaliumnivået anbefales ved samtidig bruk. Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig da hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiazider kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner for allopurinol. Enkelttilfeller av hemolytisk anemi er rapportert ved samtidig bruk av metyldopa. Tiazider potenserer effekten av kuraderivater. Effekten av pressoraminer kan reduseres. Administrering av tiazider sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Valsartan og hydroklortiazid: Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjon og toksisitet er rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og tiazider. Kombinasjonen anbefales ikke. NSAIDs kan svekke den antihypertensive effekten av både angiotensin-II-reseptorantagonister og hydroklortiazid når det gis samtidig. Samtidig bruk av Exforge HCT og NSAIDs kan føre til forverring av nyrefunksjonen og økning i serumkalium. Kontroll av nyrefunksjonen samt tilstrekkelig hydrering anbefales ved behandlingsstart. Regelmessig monitorering av serumkalium og EKG anbefales når hydroklortiazid administreres sammen med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika) og følgende legemidler som induserer «torsades de pointes»: Antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid), antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), enkelte antipsykotika (f.eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol, metadon), andre (f.eks. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, moksifloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.). **Graviditet/Amming:** Se Kontraindikasjoner. Overgang i placenta: Anbefales ikke i 1. trimester. Eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i 2. og 3. trimester kan medføre fototoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi). Dersom graviditet konstateres, bør preparatet seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes. Fosterets kranium og nyrefunksjon bør kontrolleres med ultralyd dersom fosteret er eksponert i 2. eller 3. trimester. Spedbarn eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister in utero bør observeres nøye for hypotensjon. Hydroklortiazid passerer placenta. Overgang i morsmelk: Hydroklortiazid utskilles i morsmelk. Anbefales ikke under amming. Alternativ behandling med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming er å foretrekke, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn. **Bivirkninger:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Dyspepsi. Hjerte/kar: Hypotensjon. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Nyre/urinveier: Hyppig vannlating. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi. Øvrige: Tretthet, ødem. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Brekninger, diaré, dårlig ånde, kvalme, mageubehag inkl. smerter i øvre del av magen, munntørrhet. Hjerte/kar: Flebitt, tromboflebitt, ortostatisk hypotensjon, takykardi. Hud: Hyperhidrose, kløe. Kjønnsorganer/bryst: Erektil dysfunksjon. Luftveier: Dyspné, halsirritasjon, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Leddhevelse, muskelkrampe, muskelsvakhet, myalgi, ryggsmerte, smerte i ekstremitetene. Nevrologiske: Anstrengelsesutløst og postural svimmelhet, endret smakssans, letargi, nevropati, inkl. perifer nevropati, parestesi, somnolens, synkope, unormal koordinasjon. Nyre/urinveier: Akutt nyresvikt, forhøyet serumkreatinin. Psykiske: Insomni, søvnforstyrrelser. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi, hyperkalsemi, hyperlipidemi, hyperurikemi, hyponatremi. Undersøkelser: Forhøyet urea, redusert serumkalium, vektøkning, økt urinsyre i blod. Øre: Vertigo. Øye: Synsforstyrrelser. Øvrige: Asteni, gangforstyrrelser, ikke-kardiale brystsmerter, ubehag inkl. sykdomsfølelse. Se for øvrig Felleskatalogtekstene for preparater med innhold av kun amlodipin, valsartan og hydroklortiazid. **Overdosering/Forgiftning:** Ingen erfaring. Symptomer: Uttalt hypotensjon med svimmelhet kan oppstå ved overdosering med valsartan. Overdosering med amlodipin kan gi uttalt perifer vasodilatasjon og muligens reflekstakykardi. Markert og potensielt forlenget systemisk hypotensjon, inkl. sjokk med fatalt utfall, er rapportert. Overdosering med hydroklortiazid er assosiert med elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi) og hypovolemi. Symptomer er kvalme, søvnighet, muskelkramper og/eller forverrelse av arytmier som er knyttet til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika. Behandling: Klinisk signifikant hypotensjon krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkl. hyppig kontroll av hjerte- og lungefunksjonen, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon. En vasokonstriktor kan være nyttig, ev. kan kalsiumglukonat i.v. reversere effekter av kalsiumkanalblokade. Brekninger eller magetømming kan vurderes igangsatt dersom inntaket er skjedd nylig. Inntak av aktivt kull umiddelbart eller inntil 2 timer etter inntak. Det er ikke sannsynlig at amlodipin og valsartan fjernes ved hemodialyse. I hvilken grad hydroklortiazid fjernes med hemodialyse er ikke etablert. Se Giftinformasjonens anbefalinger for amlodipin C08C A01, valsartan C09C A03 og hydroklortiazid C03A A03. **Egenskaper:** Klassifisering: Angiotensin II-reseptorantagonist kombinert med dihydropyridinderivat og tiaziddiuretikum. Virkningsmekanisme: Kombinerer 3 antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for blodtrykkskontroll. Kombinasjonen gir additiv antihypertensiv effekt. Amlodipin hemmer transmembran innstrømming av Ca2+-ioner i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur. Amlodipin har direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur og gir nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Valsartan bindes selektivt til AT1-reseptorer, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Valsartan reduserer blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Antihypertensiv effekt vedvarer i >24 timer etter administrering. Hydroklortiazid virker primært i distale tubuli og påvirker mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: Direkte, ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet samme omfang, og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmareninaktivitet, økt aldosteronsekresjon, økt kaliumtap via urin og reduksjon av serumkalium. Absorpsjon: Maks. plasmakonsentrasjon: Amlodipin: 6-8 timer. Valsartan: 3 timer. Hydroklortiazid: 2 timer. Proteinbinding: Amlodipin: 97,5%. Valsartan: 94-97%. Hydroklortiazid: 40-70%. Fordeling: Distribusjonsvolum: Amlodipin: Ca. 21 liter/kg. Valsartan: Ca. 17 liter/kg. Hydroklortiazid: 4-8 liter/kg. Halveringstid: Amlodipin: 30-50 timer. Valsartan: 6 timer. Hydroklortiazid: 6-15 timer. Metabolisme: Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90%) til inaktive metabolitter i lever. Valsartan metaboliseres ikke i stor grad. Hydroklortiazid elimineres uforandret. Utskillelse: Amlodipin: 10% uforandret, 60% som metabolitter i urin. Valsartan: Primært i feces (83%) og urin (13%), hovedsakelig uforandret. Hydroklortiazid: >95% uforandret i urin. **Pakninger og priser:** 5 mg/160 mg/12,5 mg: 28 stk. (blister) kr 298,30. 98 stk. (blister) kr 956,50. 10 mg/160 mg/12,5 mg: 28 stk. (blister) kr 305,90. 98 stk. (blister) kr 983,20. 5 mg/160 mg/25 mg: 98 stk. (blister) kr 956,50. 10 mg/160 mg/25 mg: 98 stk. (blister) kr 983,20. 10 mg/320 mg/25 mg: 28 stk. (blister) kr 361,20.

Refusjon: C09D X01 Valsartan, amlodipin og hydroklortiazid
Refusjonsberettiget bruk: Behandling av essensiell hypertensjon som substitusjonsterapi hos pasienter som er tilstrekkelig blodtrykkskontrollert med kombinasjonen amlodipin, valsartan og hydroklortiazid (HCT).
Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr	ICD		Vilkår nr
K86	Hypertensjon ukomplisert	178	I10	Essensiell (primær) hypertensjon	178
K87	Hypertensjon med komplikasjoner	178	I11	Hypertensiv hjertesykdom	178
			I12	Hypertensiv nyresykdom	178
			I13	Hypertensiv hjerte- og nyresykdom	178
			I15	Sekundær hypertensjon	178

Vilkår:
178 -Ved behandling for høyt blodtrykk skal foretrukne legemidler (iht. liste*) benyttes. -Andre legemidler refunderes kun hvis pasienten ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkssenkende effekt, får uakseptable bivirkninger eller interaksjonsproblemer ved bruk av foretrukne legemidler. -Foretrukket ACE-hemmer eller ARB skal være forsøkt. Gjelder ved: -Oppstart av blodtrykkssenkende behandling fra 1.1.2010. -Bytte til eller tillegg av nytt legemiddel hos pasienter som har startet blodtrykkssenkende behandling før 1.1.2010. * -bendroflumetiazid, hydroklortiazid, og kombinasjoner med kalium eller kaliumsparere, -propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol, karvedilol, og kombinasjoner med hydroklortiazid, -amlodipin, felodipin, verapamil -kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril, og kombinasjoner med hydroklortiazid, -losartan, valsartan, og kombinasjoner med hydroklortiazid.

Sist endret: 11.02.2011

NOVARTIS **Novartis Norge AS** • Postboks 4284 Nydalen • 0401 Oslo • Tlf: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 01 • www.novartis.no • NO1109013446

Indremedisineren

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

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

Steinar Madsen
Statens Legemiddelverk
Kasserer

Cathrine Lofthus
Oslo Universitetssykehus

Erik Olsen
Haukeland universitetssykehus

Bjørn Jørgensen
Sykehuset Buskerud,
Asker og Bærum

Ole Kristian H. Furulund
Helseavdelingen,
Fylkesmannen i Oslo
og Akershus

Rune Isene
OUS Ullevål
Høstmøtekomitéen

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

Kolbjørn Forfang
Eltonveien 77, 0586 Oslo
kolbjorn.forfang@getmail.no

Ole Kristian H. Furulund
Helseavdelingen, Fylkes-
mannen i Oslo og Akershus

Erik Olsen
Haukeland universitetssykehus
erolsen4@online.no

Svein Ødegaard
Bjørndalen 27, 5009 Bergen
odegaard.svein@gmail.com

Indremedisineren er et fagtidsskrift rettet mot norske leger som arbeider innen fagområdet indremedisin, med dets ulike grenretninger. Indremedisineren sendes ut til alle medlemmer av Norsk indremedisinsk forening (Nif), som for tiden er ca 2000, samt til andre med interesse for faget, som sykehusavdelinger, medisinske læresteder, forskningsmiljøer og legemiddelfirmaer.

Indremedisineren presenterer 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.

Tekniske data
Opplag 2 500 eks
Utfallende trykk 210 x 297 + 5 mm
Bladformat 210 x 297 mm = A4

Utgivelsesplan

	Bestillingsfrist/ Materiellfrist	Levering Posten
Nr. 1 2013	8/2	14/3
Nr. 2 2013	10/5	14/6
Nr. 3 2013	10/9	10/10
Nr. 4 2013	12/11	13/12

Forsidebilde: Morten Jordal. Høstmøtet 2012.

Annonsepriser

4-Farger 1/1 side	12.900
Bakside	15.900
1/2 side stående	7.000
1/2 side liggende	7.000

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås 20% rabatt.

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

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

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

Faste spalter

Presidenten Dnlf 4
Leder 5
Redaktørens spalte 6

Fagartikler

Omtale av fagartiklene 9
Hvilken rolle spiller trening i preventiv geriatri? 10
Diagnostikk og behandling av lungekreft i Norge 14
Fedme og viktige følgesykdommer 18
Egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling 22

Debatt: – warfarin eller nyere antikoagulantia ved atrieflimmer?

Hva sier ESC guidelines? 26
John-Bjarne Hansen og Harald Arnesen svarer 29

Indremedisinsk høstmøte 2012 34

Foreningsnytt

Ernæring i norske sykehus 36
Young Internists' Day 39
European Congress of Internal Medicine – Madrid 2012 40
En kort historie om kolesterolsenking 42

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

Økonomi og faglige vilkår

Vi har lenge hørt at Norge bruker enorme summer på helse. Og stram styring av sykehus har gjennom mange år bidratt til at det generelle glød- og motivasjonsnivået blant sykehusleger har sunket. Mange kolleger føler dette på kroppen, og det er en utbredt opplevelse av å ha et høyt arbeidspress, og at faglige og kvalitetsmessige vurderinger settes til side for økonomiske vurderinger og innsparinger. Etter utallige samtaler med tillitsvalgte og andre kolleger, er det min klare vurdering at bemanningen mange steder er helt marginal eller for lav, og at vi trenger flere leger i sykehus. Jeg ser dette som en av mine viktige oppgaver og vil forsøke å gjøre noe med det.

Sykehusbygningene landet rundt er også i svært forskjellig forfatning, og det samme gjelder medisinsk utstyr. Oppgradering av dette vil true budsjettbalansen, og det er vanskelig for meg å se hvilke effektiviseringstiltak som vil kunne gi de overskuddene sykehusene trenger for å pusse opp, bygge nytt, kjøpe moderne teknologi, og å ha en bemanning som kan ta seg av den forventede økningen i pasienter på grunn av høyere andel eldre i befolkningen. Legeforeningen mener derfor at sykehusene trenger mer penger.

Den siste tiden har heldigvis bildet blitt mer nyansert, og jeg opplever at det nå er mer akseptert at vi har et moderat forbruk på helse i Norge, sammenliknet med andre europeiske land. I disse dager er det budsjettbalanse i alle de regionale helseforetakene unntatt Helse Sør-Øst. Om dette skyldes et mer korrekt nivå på bevilgningene eller andre effektiviseringsgrep, er usikkert.

Et viktig tema i tiden er mottaksmedisin og spørsmålet om hva som er den beste løsningen for å bedre kvaliteten på det arbeidet som skjer i akuttmottakene. Jeg kommer blant annet til å følge utviklingen på St. Olavs Hospital. Der er det ansatt overleger på fulltid i mottak. Jeg håper at et sykehus som St. Olav vil samle tall og resultater så dette kan evalueres og føre til læring for oss alle. Legeforeningen har startet et arbeid hvor vi ser på hva vi tror vil være de beste løsningene for hoved- og grenspesialiteter i tiden framover, og hvorvidt tiden er inne for å etablere noen flere hovedspesialiteter. Mottaksmedisin blir en del av dette arbeidet. Arbeidsgruppenes rapport kommer på vårparten.

Indremedisin vil være et fag i vekst, og vi kommer til å ha behov for mange dedikerte kolleger også i tiden framover. Når det er stramt økonomisk, og kravene til å gjøre mer på mindre tid er høye, blir det fort til at opplæring og utdanning ikke får den nødvendige plassen. Det er også en tendens til at de uoffisielle møteplassene forsvinner. Mange viktige og gode faglige diskusjoner gjøres i korridorene og over matpakken i lunsjen, og det har stor betydning at disse møteplassene opprettholdes, og selvfølgelig at det gis tid og rom til å drive god opplæring hver eneste dag. Det er det som gjør sykehusene levende også inn i framtiden. Jeg tenker at det å legge til rette for diskusjoner og opplæring blir en av de viktigste lederoppgavene framover, og derfor må det satses på de som er ledere der pasientbehandlingen skjer.

Disse lederne må få gode arbeidsbetingelser, inkludert merkantil hjelp til administrative oppgaver, med tid og rom til å drive god ledelse og bygge sterke fagmiljøer og kollegier det er godt å være en del av. Dette håper jeg også vil gjøre at flere ønsker å ta på seg det viktige ansvaret det er å være leder. Ledelse er viktig legearbeid, og god ledelse kan være den store forskjellen for mange kolleger i en travel arbeidshverdag.

Jeg er glad for å ha fått anledning til å jobbe for legefellesskapet. Det er viktig for meg å formidle at Legeforeningen har fagenes vilkår og utvikling høyt prioritert i alt vi gjør.

Vennlig hilsen fra

Hege Gjessing
President, Den norske legeforening

Julehilsen fra Telemark

Det nærmer seg jul! Tradisjoner hentes fram eller fornyes. Solen "snur" og vi koser oss med familie, venner, god mat og drikke. I romjulen 2011 fant jeg at formen var på bunn (vekten ikke samme sted), og nyttårsforsettet ble et år med trening. Målet for dette nye livet var New York Marathon, det skulle være en stor opplevelse! Jeg forlot derfor Høstmøtet fredag morgen, løpet skulle gå søndag. Men - orkanen Sandy's ettervirkninger førte til avlysning, arrangørene måtte gi opp fredag kveld. Det var mest trist, men jeg må innrømme at kanselleringen også gjorde meg litt lettet. Etter hvert hadde jeg skjønt hvor lang en maraton er.

Høstmøtet er både sikkert og usikkert hvert år. Ingen påmelding, ingen avgift, ingen utstillinger, og store utgifter før vi vet om noen kommer. Takk til alle for engasjement og deltakelse på Høstmøtet - årets vakreste høydepunkt. Igjen var akutte indremedisinske problemstillinger gjenstand for gode faglige innlegg. Det var også høydepunkter fra våre ulike grenspesialiteter – alltid gode forelesere og fag på høyt nivå! Jeg tror deltakelse på Høstmøtet er viktig for å holde norsk indremedisin sammen, det styrker fellesskapet. Det er viktig å bevare en identitet som indremedisinere og ikke bare som grenspesialister. Indremedisin er et fag som henger sammen, de fleste pasientene våre har problemer med mer enn ett organsystem. Høstmøtet fikk i år besøk av president for den norske legeforening – Hege Gjessing. Hun tok tak i mange tema – både spesialitetsstruktur, sykehusstruktur, legeforeningens roller, Oslo-prosesser og andre prosesser. Det ble en god debatt med mange ulike innspill – de tror jeg president Hege tar med seg videre.

Norsk indremedisinsk forening blir 100 år i 2015! Redaksjonen og styret holder foreløpig tak i forberedelsene, men vi vil snart etablere en egen jubileumskomité. Vi er interessert i historisk materiale og forslag til tema/bidragsytere for å markere våre første 100 år. Foreningen har mange gode krefter med kompetanse og oversikt over foreningens liv. Vi tar også gjerne forslag om måter å jubilere på! Alle som har lyst til å bidra er hjertelig velkommen inn i en jubileumsdugnad. Det ville vært flott om vi kunne presentere vår historie, og særlig periden fra 1990-2015 like godt som 50-års og 75-års jubilanten gjorde det!

Indremedisineren er vårt kjære medlemsblad. Med Stephen Hewitt som redaktør og en styrket redaksjonsgruppe er både bladet og nettsidene blitt enda bedre. Forsidebildene i 2012 har vært både faglige og historiske, her binder vi sammen historien med nye faglige framskritt. Høstnummeret var en nyskapning, med gjesteredaktør og temanummer om antikoagulasjon og platehemmere. Disse medisinene utfordrer oss i vår daglige pasientkontakt. Vi hører gjerne tilbakemeldinger, og evt. forslag til andre temanummer! Annonsører bør merke seg kvaliteten både på bladet og leserne!

Det går mot et nytt år – 2013. Da er det slutt på turnustjenesten slik vi kjenner den. Kanskje vi også ser starten på mer systematisk etterutdanning av ferdige spesialister? Vi kan få endringer i spesialiststruktur. Indremedisin har så langt holdt sammen, en hovespesialitet med grener. Det håper jeg vi klarer å videreføre! Det er storingsvalg 2013 – det kan bli ny helsepolitikk?? Som alltid ber jeg norske indremedisinere være engasjerte og aktive i fagutvikling, helsepolitikk, debatter og ellers – vi har mye å bidra med.

Jeg ønsker alle lesere en riktig god jul og et godt nytt år! Året 2013 er klar for nyttårsforsetter og gode intensjoner, jeg håper det blir et godt år for oss alle!

Hilsen

Hanne Thürmer
Leder, Norsk indremedisinsk forening

Kjære lesere

Et nytt nummer av Indremedisineren er nå i havn. Også bak denne utgaven ligger det en betydelig innsats fra mange kolleger. Det er, som alltid, med både spenning og glede vi sender ut bladet.

Et første år som redaktør har betydd mer ansvar. Det var mer komfortabelt å jobbe under foregående redaktør Svein Ødegaard. At ansvaret landet på meg denne gangen, skyldes nok at jeg satt godt i det som medredaktør, da ny redaktør måtte overta. En av mine forutsetninger var at Svein ble med videre. Mine betenkeligheter ble også lettere å overvinne med støtten som ble vist.

Redaksjonen har dette året blitt styrket. Kolbjørn Forfang ble ”rekruttert” på fjorårets høstmøte, Ole Kristian Furulund på ett av NIF sine styremøter, og Erik Olsen ut fra sin rolle i Norske yngre indremedisinere. Vi har fungert som et arbeidsfellesskap, der alle har tatt tak i arbeidet.

Vi har mest videreført et spor som ble staket ut tidlig, tuftet på fagartikler og diverse stoff av orienterende karakter. Stofftilgangen har vært noe økende. Foreløpig har dette gitt seg utslag i økt sidetall. Forrige nummer var en nyvinning med et temanummer om nyere antitrombotisk behandling, som kom i stand på initiativ fra Kolbjørn Forfang. Det har gitt gode tilbakemeldinger, og det har vekket til videre debatt i dette nummeret. Når Kolbjørn nå takker av, har han tilført oss ny tyngde og nye tanker.

Redaksjonsprosessen består av mange faser. Vi får enkelte innsendte innlegg, men flesteparten er inviterte bidrag. Høstmøtet utgjør en viktig rekrutteringsbase. Vi får også noen tips og forespørseler. Noen innlegg har tidligere vært trykket i tidsskrifter til andre grenforeninger. Vi henviser da til opphavsstedet. Vi oppfordrer fortsatt alle der ute å sende inn innlegg av ulikt slag, og vi ser gjerne at også praktiserende spesialister bidrar i bladet. Det skjer og snakkes så mye rundt omkring, og vi trenger et samlende forum for våre felles interesser.

Det redaksjonelle arbeidet består ellers av å ta seg av innkomne innlegg. Vi tilser da at formalia som relevante vedlegg og tillatelser foreligger. Så langt har de fleste forfatterne kjent sitt fag og skrevet gode innlegg, og vår gjennomgang har ofte vært av mer generell karakter. Vi er gjerne minst 2 personer som leser korrektur, kommenterer uklarheter og gir eventuelle forslag til supplerende informasjon. En viktig målsetting er å forsøke å skape en god leseropplevelse. Sitter vi med faglige spørsmål, har vi selvfølgelig også oppslagsmuligheter og kontaktpersoner tilgjengelige.

DRD ved Ragnar Madsen, som jo produserer bladet, har hjulpet oss med å kontakte annonsører. Foreningen bidrar med finansiering av bladet, men det forventes en viss annonsestøtte. Det er også flere produkter vi bør bli bedre kjent med.

Ragnar Madsen og Morten Jordal i DRD har produsert bladet for oss i disse fire årene. Vår fine layout har helt klart også gitt føringer for innholdet.

Det er godt å kjenne at arbeidet bærer noen frukter. Våre skribenter takker lettere ja, bladet setter seg bedre der ute, og det har kommet flere gledelige kommentarer i den senere tid. Potensialet er nok fortsatt større, og det er plass til flere støttespillere i redaksjonen. Vi har som mål at skribenter og lesere skal få mye faglig igjen av innleggene i Indremedisineren.

Med vennlig hilsen

Stephen Hewitt
Redaktør

Ingenting gir høyere blodtrykk enn å måle om du har høyt blodtrykk.

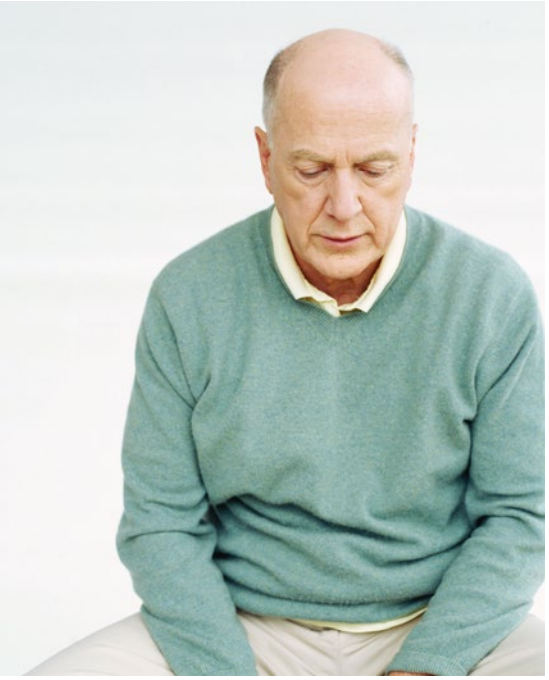


Foto: Raymond Patrick/Getty Images

Et produkt og en metode som sikrer korrekt måling av blodtrykk.

Det er en kjent sak at mange pasienters blodtrykk stiger bare ved tanken på legebesøk, undersøkelse, venteværelse og hvite frakker. I tillegg finnes mange feilkilder i forbindelse med måling av blodtrykk. (1)
Feil på måleutstyret, mangelfull kalibrering, slitasje, feil deflasjonshastighet, unøyaktige avlesninger, trykk-mansjetter i feil størrelse og resultater basert på kun én måling, er noen. Og selv om det er bred enighet om at hypertension ikke kun kan defineres ut ifra tallverdier fra en blodtrykksmåling, så kan ukorrekte målinger gi pasienten unødige bekymringer og utførende lege feil beslutningsgrunnlag for diagnose.

Enimed kan tilby høykvalitets diagnostisk utstyr for nøyaktig (2) og effektiv måling av blodtrykk.

Ustyret er produsert av det kanadiske **Bp TRU Medical Devices Inc.** Selskapet har lang erfaring med å utvikle og produsere medisinsk utstyr som sikrer nøyaktighet og korrekte målinger, forbedrer pasientens trygghet og effektiviserer pasientbehandlingen.

Når gjennomsnittet er det som teller.
Bp TRU-apparatet er en automatisk, non-invasive blodtrykksmåler - portabel og kompakt i størrelse. Den unike metoden baseres på etablering av en adekvat gjennomsnittsverdi for diastolisk og systolisk trykk, gjennom 6 målinger i sekvens, der første måling alltid strykes fra gjennomsnittsmålingen.

Med apparatet kan blodtrykket måles automatisk (3) og uten lege tilstede under målingen, slik at den såkalte "white coat" -effekten reduseres. (4) (5)
Apparatet kommer med 3 ulike mansjettstørrelser.
Alle data blir presentert direkte på en kompakt dataskjerm, og denne har USB-port for elektronisk overføring av data til pasientfiler.
Apparatet er tatt i bruk av norske medisinske poliklinik-ker, spesialistpraksiser og allmennleger.
Ta kontakt for referanser og informasjon om utstyret.

Apparatet kan bestilles kostnadsfritt for prøve i 14 dager.

Pris komplett: 9.500,- eks.mva

1) American Journal of Hypertension – Vol. 18, Issue 5. Suppl. 1- 2005 May, page A47
2) Blood Pressure Monit. 2004 Feb.; 9(1), p. 39-45 , p. 47-52
3) Blood Pressure Monit. 2005 Oct.; 10(5), p. 257-262
4) American Journal of Hypertension- 2003 June, p. 494-497
5) Journal of Clinical Hypertension (Greenwich) 2007 Apr. 9/4, p. 267-270.

enimed.no

Postadresse: Boks 62, 1488 Hakadal. Besøksadresse: Rauerskauveien 518, Nittedal. Telefon, (+47) 67 07 91 80, Fax: (+47) 67 07 91 81.
www.enimed.no

MULTAQ™
dronedarone

- mer enn rytmekontroll [1,2]

Eneste antiarytmikum med dokumentert effekt på symptomlindring og reduksjon av kardiovaskulære hendelser [2,3]

MULTAQ® refunderes etter §2

Refusjonsberettiget bruk: Vedlikehold av sinusrytme etter vellykket hjertekonvertering hos voksne, klinisk stabile pasienter med paroksysmal eller persistent atrieflimmer (AF) etter at alternative behandlingsmetoder er vurdert. **Refusjonskoder:** ICPC K78 Atrieflimmer/flutter, ICD I48 Atrieflimmer/flutter. **Vilkår:** Ingen

MULTAQ® brukes for vedlikehold av sinusrytme, og skal ikke gis til pasienter med: permanent atrieflimmer, tidligere eller pågående hjertesvikt og/eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon [4]

NO.DRO.12.05.05

1. Singh BN, et al. N Engl J Med. 2007; 357:987-99 2. Hohnloser SH et al. N Engl J Med. 2009; 360: 668-78 3. Freemantle N et al: Europace, 2011;13(3):329-45 4. MULTAQ® SPC 22.12.11.
Se FK-tekst annet sted i bladet. Se SPC og www.multaq.no for utfyllende sikkerhetsinformasjon.

SANOFI

Omtale av fagartiklene

Vi har også i dette nummeret av Indremedisineren fått varierte og interessante innlegg.

Redaksjonen ved Ole Kristian Furulund og Erik Olsen

I artikkelen til Marius Myrstad drøftes betydningen av fysisk trening for å bevare helse, funksjonsevne og selvstendighet hos eldre ut i fra nyere studier. Samtidig setter han søkelyset på betydningen av "preventiv geriatri" og foreslår en definisjon av begrepet. Artikkelen er svært aktuell, sett i lys av den forventede økningen i antall eldre.

Lungekreft har høy mortalitet, og Knut Skaug drøfter hvorvidt vi i Norge har grunnlag for å vurdere kvaliteten av behandlingen. Han belyser tid fra diagnose til behandling og de forskjellige formene for behandling. Artikkelen peker også på hvilke kvalitetsindikatorer som er nødvendige for å få et pålitelig kvalitetsregister. Jøran Hjelmesæth og medarbeidere viser i sin artikkel til den voksende fedmeepidemien. Over 20% i Norge regnes i dag for å ha fedme. Dette innebærer også økte fedmerelaterte sykdommer som type 2-diabetes, høyt blodtrykk og søvnapnoe. Som behandlende leger er det nyttig å huske på at fedme kan være bidragende i sykdomsbildet.

Egenmåling av INR for pasienter som bruker Marevan, kan bidra til bedre kontroll og reduksjon i mortalitet, tromboemboliske hendelser og blødninger. Ellen E Brodin presenterer UNN sitt opplæringsprogram for egenkontroll av INR og viser til gunstige effekter på samfunnsøkonomi og livskvalitet for pasientene.

Profylakse og behandling av trombose er viktig for alle grener innenfor indremedisin. I vårt forrige nummer 3 fikk vi en grundig gjennomgang av nye antitrombotiske medikamenter. Temaet følges opp i dette nummeret med et motinnlegg av Dan Atar med medforfattere om bruken av disse medikamentene ved atrieflimmer. John-Bjarne Hansen og Harald Arnesen gir oss også sitt tilsvar. Begge innleggene er viktige innspill når en skal anbefale behandling ●

Ole Kristian Furulund

Erik Olsen

C

Multaq «sanofi-aventis»

Antiarytmikum. ATC-nr.: C01B D07

TABLETTER, filmdrasjerte *400 mg:* *Hver tablett inneh.:* Dronedaronhydroklorid 400 mg, laktosemonohydrat. Fargestoff: Titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Vedlikehold av sinusrytme etter vellykket hjertekonvertering hos voksne, klinisk stabile pasienter med paroksysmal eller persisterende atrieflimmer (AF). Bør pga. sikkerhetsprofilen bare forskrives etter at alternative behandlingsmuligheter er vurdert. Skal ikke gis til pasienter med venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon eller til pasienter med pågående eller tidligere episoder av hjertesvikt. **Dosering:** Behandling bør kun startes og følges opp under veiledning av spesialist. Behandling kan startes opp poliklinisk. Anbefalt dose er 400 mg 2 ganger daglig. Ved uteglemt dose skal neste dose tas ved planlagt tidspunkt uten å dobles. ***Barn og ungdom <18 år:*** Ikke anbefalt. ***Eldre:*** Dosejustering er ikke nødvendig. *Nedsatt leverfunksjon:* Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (se Forsiktighetsregler). Ingen dosejustering er nødvendig ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Kontraindisert ved sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt). Ingen dosejustering er nødvendig hos andre pasienter med nedsatt nyrefunksjon. ***Administrering:*** Tas fortrinnsvis til frokost og kveldsmat. Grapefruktjuice skal unngås. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. AV-blokk grad II eller III. Fullstendig grenblokk. Distal blokk. Sinusknutedysfunksjon. Ledningsdefekter i atriene. «Sick sinus»-syndrom (bortsett fra brukt sammen med en fungerende pacemaker). Bradykardi <50 slag/minutt. Permanent AF med varighet ≥6 måneder (eller ukjent varighet) og hvor forsøk på å gjenopprette sinusrytme ikke lenger vurderes. Ustabile hemodynamiske tilstander. Tidligere eller nåværende hjertesvikt eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon. Lever- og lungetoksisitet relatert til tidligere bruk av amiodaron. Samtidig behandling med sterke CYP 3A4-hemmere, som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, telitromycin, klaritromycin, nefazodon og ritonavir. Legemidler som induserer «torsades de pointes» som fenotiaziner, cisaprid, bepridil, trisykliske antidepressiver, terfenadin og visse orale makrolider, antiarytmika klasse I og III. QTC Bazett intervall ≥500 millisekunder. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt). **Forsiktighetsregler:** Regelmessig vurdering av hjerte-, lever- og lungefunksjon anbefales. Ved AF-tilbakefall bør seponering vurderes. Behandlingen bør stoppes hvis pasienten utvikler noen av tilstandene som er kontraindisert. EKG anbefales minst hver 6. måned. Hvis permanent AF utvikles skal dronedaron seponeres. Pasienten bør vurderes grundig mht. symptomer på hjertesvikt med stuvning, og skal rådes til å konsultere lege ved symptomer på hjertesvikt (vektøkning, deklive ødem, dyspné). Hvis hjertesvikt eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon utvikles, skal behandlingen avsluttes. Forsiktighet utvises hos pasienter med koronararteriesykdom. Forsiktighet utvises hos eldre pasienter ≥75 år med multippel komorbiditet. Hepatocellulær leverskade, inkl. livstruende akutt leversvikt, er rapportert. Leverfunksjonsprøver bør utføres før oppstart av behandling, 1 uke og 1 måned etter behandlingsstart, deretter månedlig i 6 måneder, i 9. og 12. måned, og siden periodisk. Dersom ALAT er ≥3 × øvre normalgrense (ULN) bør ny måling gjøres innen 48-72 timer. Om denne bekrefter ALAT ≥3 × ULN bør dronedaron seponeres. Nødvendige undersøkelser og tett observasjon av pasienter fortsettes inntil ALAT er normalisert. Pasienten skal oppfordres til straks å rapportere symptomer på potensiell leverskade (som nyoppstått vedvarende magesmerte, tap av appetitt, kvalme, oppkast, feber, uvelhet, utmattelse, gulsott, mørk urin eller kløe) til legen. Økning i plasmakreatinin (gjennomsnittlig 10 µmol/liter) kan inntreffe tidlig etter behandlingsstart og vil ev. nå et platå etter 7 dager. Plasmakreatinin bør måles før og 7 dager etter oppstart. Ved økt kreatininemi bør serumkreatinin måles etter enda 7 dager. Dersom ingen ytterligere økning i kreatininemi observeres brukes denne verdien som en ny baselinereferanse. Ved fortsatt økt serumkreatinin bør seponering vurderes. Kreatininemi skal ikke nødvendigvis føre til at behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister seponeres. Større økninger i kreatinin og blodureanitrogen er rapportert, dette er reversibelt etter seponering i de fleste tilfeller. Kalium- eller magnesiummangel korrigeres før oppstart og under dronedaronbehandling. Dronedaron kan indusere en moderat QTC Bazett-forlengelse (ca. 10 millisekunder), relatert til forlenget repolarisering. Disse endringene er knyttet til den terapeutiske effekten av dronedaron og er ikke et tegn på toksisitet. Oppfølging, inkl. EKG, anbefales under behandling. Hvis QTC Bazett-intervallet er ≥500 millisekunder, skal dronedaronbehandlingen seponeres. Dronedaron har lav proarytmisk effekt. En nedgang i arytmisk død er observert. Proarytmisk effekt kan imidlertid oppstå i spesielle situasjoner slik som ved samtidig bruk av proarytmiske legemidler og/eller ved elektrolyttforstyrrelser. Tilfeller av interstitiell lungesykdom (inkl. pneumonitt og lungefibrose) er rapportert. Innsettende dyspné eller ikke-produktiv hoste kan være relatert til lungetoksisitet og pasienten bør overvåkes nøye klinisk. Hvis lungetoksisitet bekreftes skal behandlingen avsluttes. Preparatet skal ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (lapp-laktasemangel) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** Se også Kontraindikasjoner. Overvåkning av samtidig administrerte legemidler som digoksin og antikoagulantia er påkrevd. Potente CYP 3A4-indusere som rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt er ikke anbefalt. MAO-hemmere kan redusere utskillelse av den aktive metabolitten til dronedaron og brukes med forsiktighet. Dronedaron har potensial til å interagere med legemidler som er substrater for P-glykoproteiner, CYP 3A4 og CYP 2D6. Samtidig bruk av digoksin anbefales ikke da dette vil føre til en økt plasmakonsentrasjon av digoksin og mulig synergistisk effekt på hjertefrekvens og atrioventrikulær ledning. Klinisk og biologisk undersøkelse, inkl. blodprøver og EKG anbefales, og digoksindosen bør halveres. Dronedaron kan øke plasmakonsentrasjonen av sirolimus og takrolimus, dosen justeres om nødvendig. Betablokkere eller kalsiumantagonister med dempende effekt på sinus- og AV-knuten skal brukes med forsiktighet. Preparatene startes opp med lav dose og opptitrering skal kun gjøres etter EKG-vurdering. Hos pasienter som allerede bruker kalsiumantagonister eller betablokkere ved oppstart av dronedaronbehandling, skal EKG tas og dosen justeres om nødvendig. Statiner skal brukes med forsiktighet. Lavere start- og vedlikeholdsdose av statiner skal vurderes, og pasienten monitoreres for kliniske tegn på muskeltoksisitet. INR bør overvåkes nøye etter start av dronedaron hos pasienter som bruker vitamin K-antagonister, iht. disses preparatomtale. Pasienten skal advares mot å drikke grapefruktjuice under dronedaronbehandling. Dronedaron øker eksponeringen av dabigatran. Samtidig bruk anbefales ikke. **Graviditet/Amming:** *Fertilitet:* Dyrestudier har ikke vist påvirkning av fertilitet. *Overgang i placenta:* Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Ikke anbefalt under graviditet. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon. *Overgang i morsmelk:* Dronedaron og metabolitter utskilles i melk hos dyr. Fordelen barnet har av ammingen og fordelen kvinnen har av behandling skal veies opp mot hverandre. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Hjerte/kar: Hjertesvikt med stuvning. Undersøkelser: Økt plasmakreatinin, forlenget QTC Bazett. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, dyspepsi. Hjerte/kar: Bradykardi. Hud: Utslett (inkl. generalisert, makulært, makulopapulært), kløe. Lever/galle: Unormale leverfunksjonsprøver. Øvrige: Utmattelse, asteni. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Erytem (inkl. erytem og erytematøst utslett), eksem, fotosensitivitetsreaksjon, allergisk dermatitt, dermatitt. Luftveier: Interstitiell lungesykdom, inkl. pneumonitt og lungefibrose. Nevrologiske: Dysgeusi. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Lever/galle: Hepatocellulær leverskade, inkl. livstruende akutt leversvikt. Nevrologiske: Ageusi. **Overdosering/Forgiftning:** Intet spesifikt antidot. Støttende og symptomlindrende behandling. Det er ukjent om dronedaron og/eller metabolitter kan fjernes ved dialyse. Se Giftinformasjonens anbefalinger C01B D07 side d. **Pakninger og priser:** 20 stk. (blister) kr. 332,10. 100 stk. (endose) kr. 1.504,70. **Refusjonsberettiget bruk:** Vedlikehold av sinusrytme etter vellykket hjertekonvertering hos voksne, klinisk stabile pasienter med paroksysmal eller persistent atrieflimmer (AF) etter at alternative behandlingsmetoder er vurdert. **Refusjonskoder:** ICPC K78 Atrieflimmer/flutter, ICD I48 Atrieflimmer/flutter. **Vilkår:** Ingen. **Sist endret:** 01.02.2012

SANOFI - Pb 133, 1325 Lysaker - Tel.: 67 10 71 00 - Fax: 67 10 71 01 - www.sanofi.no

SANOFI

Hvilken rolle spiller trening i preventiv geriatri?

Både aldrings- og sykdomsforandringer virker inn på eldres liv. For mange preges hverdagen av sviktende evne til å leve selvstendig. Hvilken betydning har fysisk trening når det gjelder å bevare helse, funksjonsevne og selvstendighet hos eldre?

Marius Myrstad, lege i spesialisering og stipendiat, medisinsk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus

Marius Myrstad

Preventiv geriatri

Begrepet *preventiv geriatri* er lite brukt i medisinsk litteratur og en allment anerkjent definisjon mangler. Som i all forebyggende medisin er det sentralt å forebygge sykdom. Men vellykket aldring avhenger av mange faktorer, og eldres subjektive oppfatninger av hva som er vellykket aldring bør legges til grunn. God helse, funksjonsevne og uavhengighet er blant de viktigste elementene (1). Preventiv geriatri bør derfor ha som mål å forebygge svikt i fys-iske og kognitive funksjoner, og å styrke evnen til å mestre forandringene som skyldes normal aldring og sykdom. Hensikten er å bevare eldres evne til å fungere selvstendig så lenge som mulig.

Frailty eller skrøpelighet

Vanlige norske oversettelser av frailty er skrøpelighet eller sårbarhet. Tilstanden oppfattes som et geriatrisk syndrom uavhengig av årsak, og er assosiert med økt risiko for blant annet død, funksjonssvikt og innleggelse i sykehjem. Frailty kjennetegnes av vekttap, økt trettbarhet, redusert muskelstyrke, redusert tempo, fysisk inaktivitet og kognitiv svikt (2).

Fysiologisk aldring og alderssykdommer

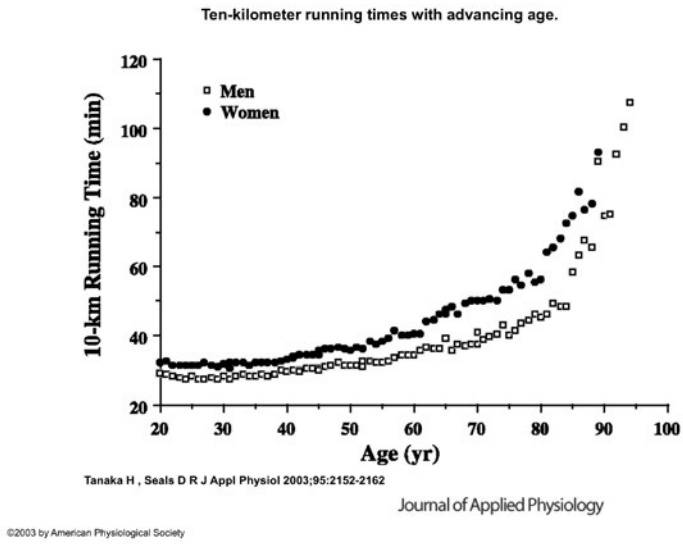
Allerede fra omkring 35-årsalder ses en moderat reduksjon i fysisk yteevne på grunn av fysiologisk aldring. Fra omkring 60-årsalder skjer reduksjonen raskere, også hos spreke eldre (Figur 1 (3)). Selv om den typiske geriatriske pasienten er over 80 år, kan "eldre" i denne sammenhengen derfor brukes om personer fra 60 år og oppover. Aldersrelatert muskelsvinn opptrer i ulik grad hos alle og har betydning for funksjonsevnen hos mange. Reservekapasiteten i de fleste organer reduseres. Aldringsprosessene foregår kontinuerlig og parallelt og kan gi svikt i både fysiske og kognitive funksjoner. Mye er fortsatt uklart når det gjelder mekanismene bak de fysiologiske aldringsprosessene og hvordan de kan påvirkes av trening. Kronisk inflammasjon ser ut til å disponere både for sykdom og utvikling av skrøpelighet hos eldre. Redusert kronisk inflammasjon ved regelmessig trening er en mulig mekanisme (4).

Mange sykdommer forekommer hyppigere med økende alder og noen er typiske "aldersykdommer" (5). Økt levealder og økt overlevelse ved mange sykdommer, gjør at mange eldre lever lenge med kronisk sykdom. Kronisk sykdom kan forsterke den aldringsrelaterte reduksjonen i organenes reservekapasitet. Hjertesvikt og kronisk obstruktiv lungesykdom oppfattes i dag som systemsykdommer og pasienten har ofte typiske kjennetegn for sårbarhet. Også akutt sykdom påvirker mange eldres funksjonsevne. Blant eldre over 70 år som legges inn i sykehus med akutt sykdom, utskrives 30 % med redusert funksjonsevne. Dette til tross for at den akutte sykdommen ofte er banal og kan behandles rask (6).

Til sist spiller det en rolle hvordan eldre klarer å tilpasse seg alle endringene. Evne til mestring av både aldrings- og sykdomsrelaterte forandringer er lite undersøkt, men sannsynligvis viktig.

Fysisk aktivitet og trening

Fysisk aktivitet og trening står i en særstilling innenfor forebyggende medisin. Dette er virkemidler som er lett tilgjengelige og uten bivirkninger for de fleste. Trening skiller seg fra annen fysisk aktivitet ved at akti-



Figur 1. Tider fra et 10-kilometers løp avhengig av alder (3). Trykkes med tillatelse.

> **Forslag til definisjon:** Preventiv geriatri forebygger sykdom og aldrings-relatert svikt i fysiske og kognitive funksjoner og styrker eldres evne til å mestre sykdoms- og aldringsforandringer, med den hensikt å bevare evnen til å fungere uavhengig av hjelp fra andre så lenge som mulig.

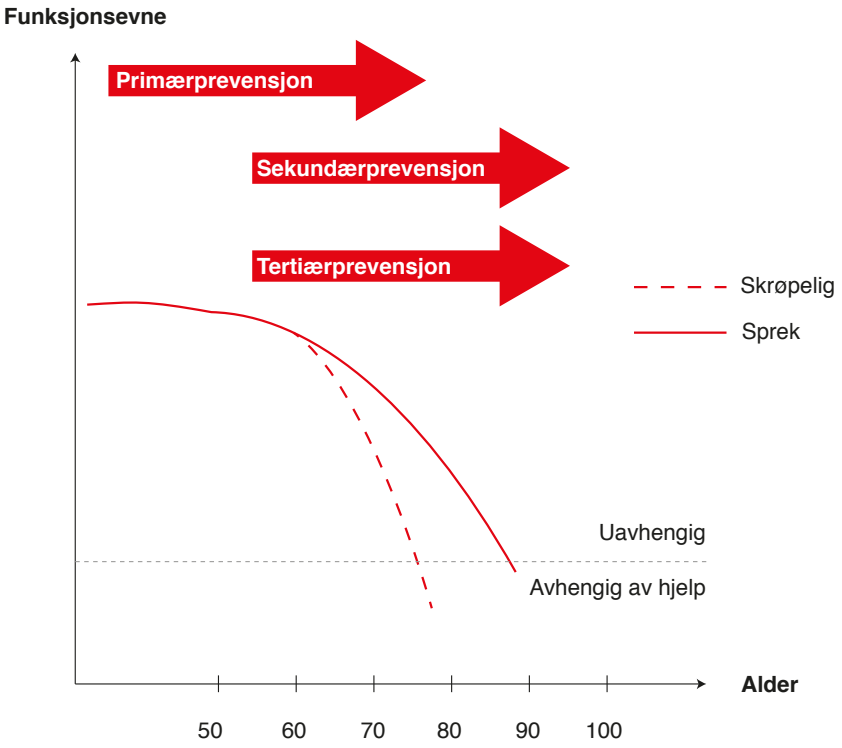
viteten er "planlagt, strukturert og gjentas, og har som mål å bedre eller vedlikeholde fysisk form" (7). Styrketrening tar sikte på økt muskelstyrke eller muskelmasse. Økt oksygenopptak og dermed bedret kondisjon, er målet for utholdenhetstrening.

Betydning av trening i preventiv geriatri

Det er velkjent at moderat fysisk aktivitet er assosiert med redusert dødelighet og redusert forekomst av blant annet koronar hjertesykdom, hjerneslag, diabetes, osteoporose og kreft (8). Sammenheng mellom mer systematisk trening og helse er mindre undersøkt. Vi vet ikke så mye om hvorvidt regelmessig og strukturert trening er sunnere enn moderat fysisk aktivitet.

Primærprevensjon har som mål å forebygge aldringsrelaterte sykdommer og funksjonstap som skyldes muskelsvinn og andre aldringsprosesser. Sekundærprevensjon er å forhindre tilbakefall eller nye episoder av sykdom hos eldre. Tertiærprevensjon har til hensikt å bevare eldres funksjon og å styrke eldres evne til å leve med sykdom - mestring. (Figur 2). Inndelingen fungerer også når en skal oppsummere forskning på trenings rolle på området:

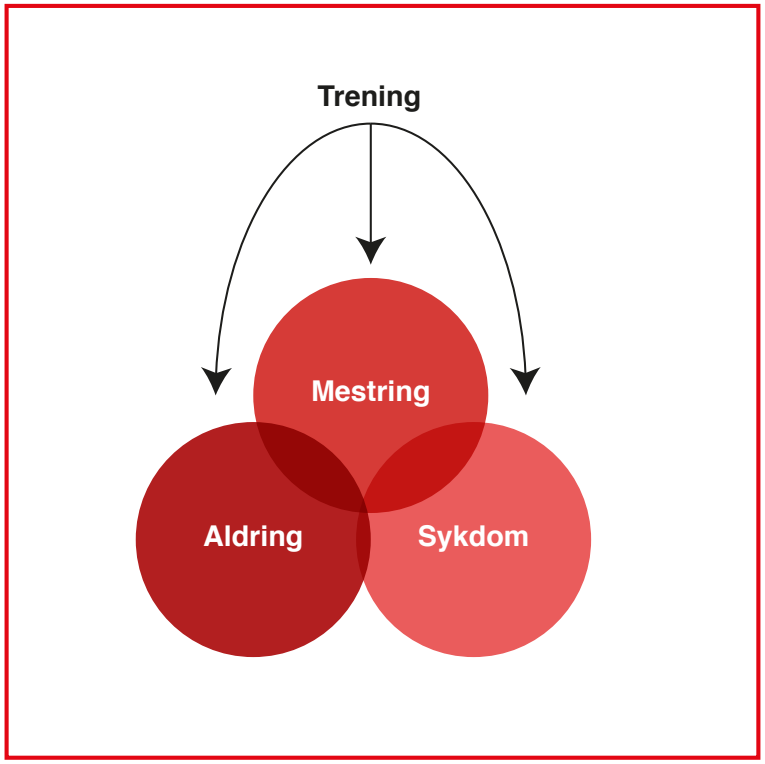
Fiatarone var den første som undersøkte effekt av tidsbegrensede treningsprogrammer hos de eldste (9, 10). Siden har mange gjort lignende undersøkelser. Det ser ut til at styrketreningsprogrammer hos eldre gir økt muskelstyrke, bedret utholdenhet og balanse, men kun marginal bedring i funksjonsevne (11). Et program bestående av utholdenhets-, styrke- og balansetrening ga bedring i



Figur 2. Funksjonsevnen kan påvirkes med forebyggende tiltak.

ganghastighet og balanse, men ikke reduksjon i antall fall (12), mens intervensjon med minst 50 timer balansetrening ser ut til å redusere fallrisiko betydelig (13). Ulike treningsprogrammer ser ut til å kunne bedre kognitive funksjoner hos friske eldre (14). I en studie ved NTNU fant man at intervalltrening med høy intensitet bedret aldersrelatert kardial dysfunksjon hos en liten gruppe eldre (15).

Longitudinelle studier har i hovedsak hatt mortalitet som endepunkt. En studie med 42 års oppfølging av 6811 bergensere, viser at assosiasjonen mellom moderat fysisk aktivitet og dødelighet er persistent gjennom hele livsløpet. Mens betydningen av røyking og høyt kolesterol avtar med økende alder, ser fysisk inaktivitet ut til å være like viktig som risikofaktor også hos de eldste (16). Også systematisk utholdenhetstrening er forbundet med redusert mortalitet: Deltagere i Vasaloppet (17) og i et mosjonsløp på skøyter i Nederland (18) hadde lavere dødelighet enn sine jevnaldrende. Blant skiløperne var dødeligheten lavest blant de som hadde deltatt flest ganger og gikk raskest. Blant skøyteløperne, derimot, fant man lavere dødelighet bare blant de som hadde deltatt uten tidtaking. Deltakerne som konkurrerte med tidtaking hadde ikke signifikant lavere dødelighet enn befolkningen ellers. Sammenheng



Figur 3: Illustrasjon av at trening kan påvirke både aldring, sykdom og mestring.

mellom langvarig systematisk trening og eldres helse og funksjonsevne er dessverre lite studert. Men blant amerikanske maratonløperne, fant man en signifikant bedre funksjonsevne etter 23 års oppfølging sammenlignet med jevnaldrende kontrollpersoner (19). Longitudinelle studier med kognitiv svikt og demens som endepunkter har sprikende resultater og har kun undersøkt svært moderat fysisk aktivitet.

Diskusjon

Både sunn fornuft og forskningsresultater tilsier at trening er bra for helsa, også hos eldre. Likevel har studier i liten grad klart å dokumentere at trening gir vesentlig bedring i eldres funksjonsevne. Dette kan skyldes at intervensjonen har vært for kort, eller treningsintensiteten for lav. Intervalltrening med høy intensitet ser ut til å være effektivt for hjertepasienter (20). Kanskje kan intervalltrening og hardere styrketrening være mer effektivt også når det gjelder typiske geriatriske endepunkter som funksjonsevne og falltendens. Dette bør prøves ut i randomiserte klinisk kontrollerte studier.

Helsepersonell er nok oftest forsiktige med å anbefale hard trening til eldre. Selv hos hjertepasienter ser trening med høy intensitet ut til å være trygt (21), og det er ikke holdepunkter for at trening er farlig for friske eldre.

Det er mangel på longitudinelle studier av sammenheng mellom langvarig trening tidligere i livet og helse i høy alder. Birkebeiner aldringsstudien startet i 2009 og har så langt inkludert om lag 550 eldre deltakere i Birkebeinerrennet. Disse skal følges opp i mange år og studien vil forhåpentligvis gi kunnskap om sammenhenger mellom trening og andre livsstilsfaktorer, og helse, aldring, mestring og funksjonsevne blant de eldste (22).

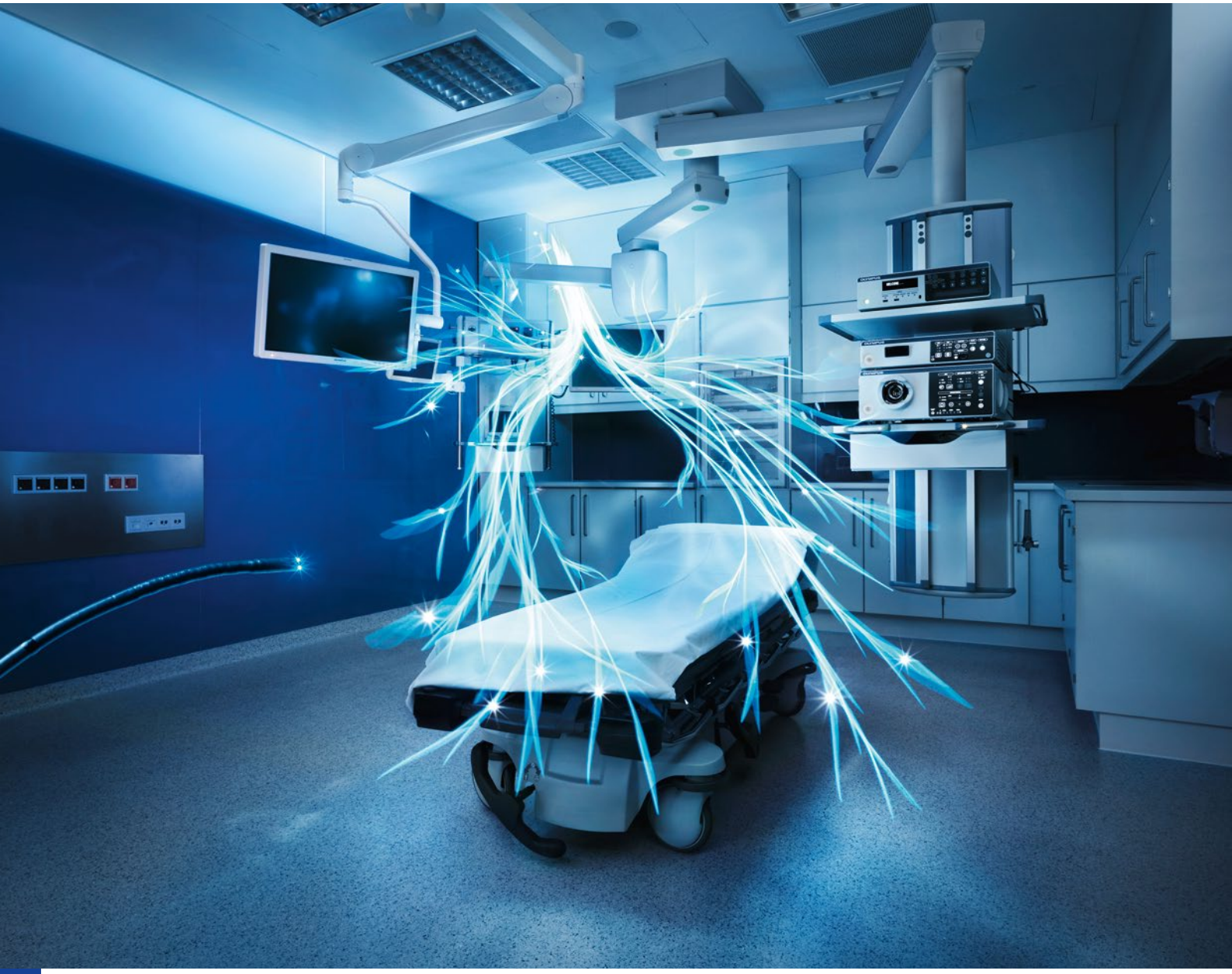
Systematisk trening kan sannsynligvis både forebygge sykdom og begrense konsekvensene av aldring. Kanskje kan trening også påvirke eldres evne til å mestre både sykdom og normal aldring (Figur 3)? Trening er et gratis og tilgjengelig virkemiddel som bør utnyttes til fulle i alle aldersgrupper. Det lønner seg å starte tidlig, men det er aldri for sent å begynne! Trening bør anbefales til både friske og syke eldre. Sannsynligvis er både styrke- og utholdenhetstrening gunstig, men treningen må tilpasses den enkeltes evner, ønsker, interesser og behov ●

Referanser

1. Bowling A, Dieppe P. What is successful ageing and who should define it? BMJ 2005;331:1548-1551.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A BiolSci Med Sci. 2001 Mar;56 (3):M146-56.
3. Tanaka H, Seals DR. Invited review: Dynamic exercise performance in Master athletes: insight into the effects of primary human aging on physiological functional capacity. J Appl Physiol 2003; 95: 2152-2162.
4. Nicklas BJ, Brinkley T. Exercise training as a treatment for chronic inflammation in the elderly. Exerc Sport Sci 2009; 37 (4):165-170.
5. Hjort PF. Fysisk aktivitet og eldres helse – gå på! Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120:2915-8
6. Covinsky KE, Pierluissi E, Johnston CB. Hospitalization-Associated Disability. JAMA 2011;306 (16):1782-1793.
7. Fysisk aktivitet og helse. Anbefalinger. Rapport 2/2000. Oslo: Sosial og helsedirektoratet, 2000
8. US Department of Health and Human Services. Physical activity and health. A report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; 1996.
9. Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND, et al. High-intensity strength training in nonagenarians. JAMA 1990;13; 263(22): 3029-34
10. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. N Engl J Med 1994; 330: 1769-75.
11. Liu CJ, Latham NK. Progressiv resistance strength training for improving physical function in older adults. Cochrane database syst rev. 2009;(3):CD002759.
12. Freiberger E, Häberle L, Spirduso WW, Zijlstra GA. Long-term effects of three multicomponent exercise interventions on physical performance and fall-related psychological outcomes in community-dwelling older adults: a randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc. 2012 Mar; 60(3):437-46.
13. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, et al. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2008 Dec; 56 (12): 2234-43.
14. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. Psychol Sci. 2003 Mar; 14 (2): 125-30.
15. Molmen HE, Wisloff U, Aamot IL, Stoylen A, Ingul CB. Aerobic interval training compensates age related decline in cardiac function. ScandCardiovasc J 2012 Feb 20. [Epub ahead of print]
16. Gulsvik AK, Thelle DS, Samuelsen SO et al. Ageing, physical activity and mortality – a 42-year follow-up study. Int Journ Epid 2011; 1-10.
17. Farahmand B Y, et al. Mortality amongst participants in Vasaloppet: A classical long-distance ski race in Sweden. Journ Int Med. 253 (3) (pp 276-283), 2003
18. van Saase JL, Noteboom WM, Vandenbroucke JP. Longevity of men capable of prolonged vigorous physical exercise: a 32 year follow up of 2259 participants in the Dutch eleven cities ice skating tour. BMJ 1990; 301: 1409-11.
19. Chakravarty E, et al. Reduced Disability and Mortality Among Aging Runners. A 21-Year Longitudinal Study. Arch Intern Med. 2008;168 (15):1638-1646
20. Moholdt T, Aamot IL, Granøien I, et al. Aerobic interval training increases peak oxygen uptake more than usual care exercise training in myocardial infarction patients: a randomized controlled study. Clin Rehabil 2012; 26 (1):33-44.
21. Rognmo O, Moholdt T, Bakken H, et al. Cardiovascular risk of high- versus moderate-intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients. Circulation 2012 Sep 18;126(12):1436-40.
22. www.kavlisenter.no

OLYMPUS

Your Vision, Our Future



EVIS EXERA III

Advancing the Art of Bronchoscopy.

I jakten på det perfekte endoskopisystemet, introduserer Olympus nå EVIS EXERA III som sin neste milepæl for å sikre enda bedre kliniske resultater.

EVIS EXERA III

Diagnostikk og behandling av lungekreft i Norge

Det har vært økende fokus på diagnostikk og behandling av lungekreft de siste 15 år [1]. Har vi i dag et godt grunnlag for å vurdere kvaliteten av behandlingen i Norge, og er det tiltak som kan ivareta denne? Artikkelen bygger på prøveforelesningen til det oppgitte emne ved PhD graden ved Universitetet i Bergen våren 2012 [2].

Knut Skaug, overlege PhD, Haugesund sjukehus, Helse Fonna og universitetslektor, Universitetet i Bergen.

Knut Skaug

Insidens

Antall nye tilfeller av lungekreft i Norge er økende, og i 2010 var 2662 tilfeller registrert inntil september 2012 [3]. Andelen kvinner som får lungekreft er økende (figur 1).

Det er betydelige fylkesvise variasjoner i insidensen av lungekreft (figur 2), og Agder-fylkene og Finnmark har de fleste tilfellene, både av menn og kvinner [4]. Hva dette skyldes er uklart. Tobakksrøyking regnes som den viktigste årsaksfaktor, men det finnes ikke gode fylkesvise data om forbruket av tobakk fra den aktuelle tidsperiode som vanligvis er flere tiår forut for lungekreft. En annen mulig etiologisk faktor er radon, og målinger har vært utført [5]. En har imidlertid ikke funnet geografiske variasjoner i disse målingene som samsvarer med variasjonene i forekomst av lungekreft.

I en undersøkelse fra Kreftregisteret av nye pasienter med lungekreft fra 2005-09 ble det funnet betydelige forskjeller i antall nye tilfeller i forskjellige bydeler i Oslo. Tallene var høyest i de østre bydeler med insidensrater over landsgjennomsnittet [6] og dette blir bl.a. satt i sammenheng med lavere inntekt og utdanningsnivå i disse områdene. At sosiale faktorer er forbundet med økt risiko for lungekreft er også kjent fra andre studier [7, 8].

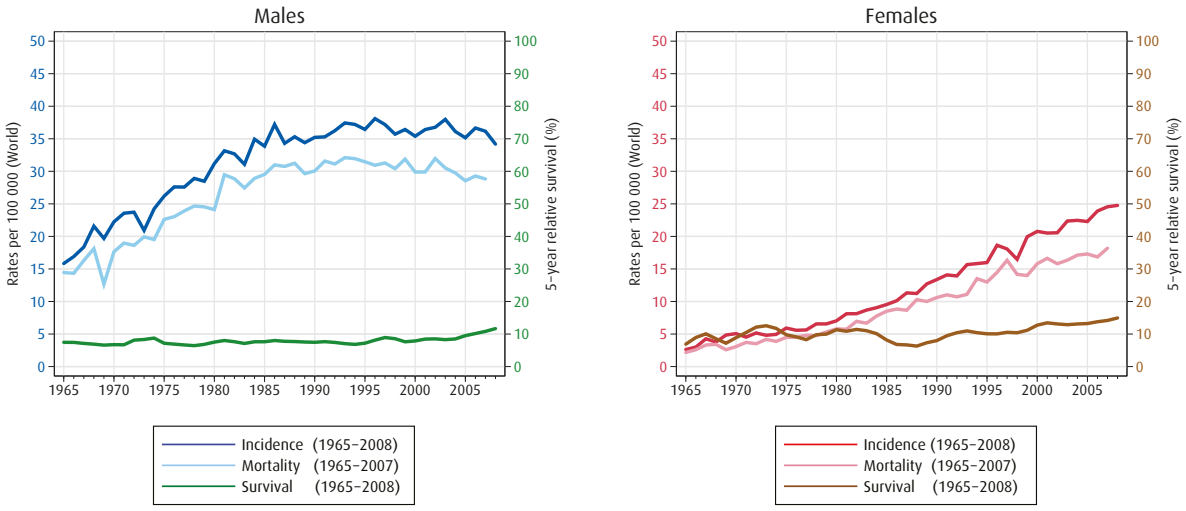
Overlevelse

Lungekreft er den kreftformen som forårsaker flest dødsfall i Norge. Som vist i figur 1 har den relative 5-års overlevelsen vært på om lag 10 % de siste 40 årene, men steget litt hos kvinner de siste årene [9].

Dette er omtrent som i andre vesteuropeiske land, men det har vært forskjeller mellom landene. I en studie av lungekreftpasienter basert på data fra kreftregistre var 5-års relativ overlevelse i England 8,4%, mens Sverige hadde 13,9% [10]. Danmark har hatt en overlevelse på linje med England [8].

I en langtids oppfølging av hele populasjonen på 271 lungekreftpasienter i sykehusområdet til Haugesund sykehus inkludert i en 7-års periode fra 1990, fant vi en 5-års observert overlevelse på 8,5 %. Faktorer av betydning for langtids overlevelse var begrenset stadium, godt funksjonsnivå, ung alder og stabil vekt [11-13]. Lignende funn er gjort i andre studier [14].

Tiden fra diagnosen lungekreft er stilt til behandling blir iverksatt er blitt tillagt stor betydning i de nasjonale anbefalinger. Det er vanskelig å finne studier som bekrefter at et kortere tidsintervall gir bedre prognose. I en studie fra Sverige av pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)



Figur 1. Insidensrater, mortalitet og 5-års relativ overlevelse av lungekreft i Norge (ICD-10, C33-34, fra Kreftregisteret (ref 42). Trykkes med tillatelse.).

Tabell 1. Kvalitetsindikatorer i forskjellige perioder av operativ behandling for lungekreft i Norge

	1994-95	2000-01	2006-07
Reseksjonsrate (%)	16,4	16,8	19,1
Andel stadium 1&2 (%)	87,2	82,8	83,1
Postoperativ dødelighet (%)	4,8	3,8	3,0
Ett års overlevelse (%)	73,2	76,3	82,0

Strand TE, Bartnes K, Rostad H. National trends in lung cancer surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Aug;42(2):355-8

som fikk tumorrettet behandling fant Myrdal at overlevelsen av disse pasientene ble bedre jo lengre dette tidsintervallet var [15]. I en finsk studie av NSCLC var en lengre tid fra første konsultasjon hos lungespesialist, til start av behandling, positivt assosiert med lengre overlevelse [16]. I studien fra Haugesund fant vi ikke at tiden fra symptomenes begynnelse til diagnosen var bekreftet influerte på prognosen [11].

Behandling av lungekreft i Norge

Etter år 2000 har det skjedd en betydelig endring av behandlingen av utbredt NSCLS hos pasienter i god almentilstand, og det har forlenget kort-tids overlevelsen [9]. Kravene til histologisk differensiering av den store gruppen NSCLC har økt. Påvisningen av biologiske markører som 'epidermal growth factor receptor ' (EGFR) har gitt muligheter til mer individuelt rettet kjemoterapi. Dette er nylig utførlig omtalt i dette tidsskriftet [17].

Når det gjelder behandling med kurativt siktemål er det nå mulig å gjennomføre diagnostikk av glandler i mediastinum ved positronemisjonstomografi (PET)-skanning og endobronkial ultralyd (EBUS) med mindre bruk av mediastinoskopi enn tidligere. Transøsofageal endosonografi (EUS) av mediastinum med biopsitaking må nevnes her. PET-skanning har vist seg å redusere antall operasjoner hos pasienter med utbredt sykdom fordi diagnosen blir stilt preoperativt i stedet for peroperativt. [18]

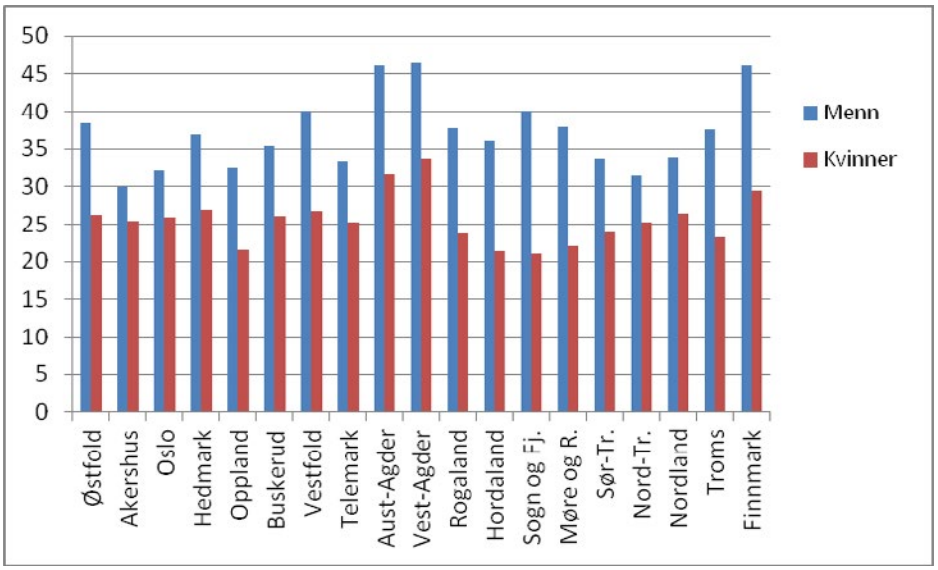
I en undersøkelse (av Strand) ved Kreftregisteret av 19 582 nye pasienter med lungekreft i Norge i årene 1993 – 2002 ble operativ behandling av 3 211utført ved i alt 27 sykehus [19]. Det tilsvarer en reseksjonsrate på 16,4% for hele landet. Fem års relativ overlevelse var 46,4%. Tilsvarende fant Båtevik ved Haukeland Universitetssykehus hos 351 pasienter operert for lungekreft fra 1988 – 2002 en 5 års relativ overlevelse på 52,6% [20].

I en senere oppfølging av alle lungekreftopererte pasienter i Norge i tre to-års perioder (1994-95, 2000-01, 2006-07) var reseksjonsraten steget til 18,7% i siste periode fra 16,1% i første periode [21]. I samme tidsrom observerte man et fall i postoperativ mortalitet og en bedring i ett års overlevelse (tabell 1).

Det ble funnet fylkesvise forskjeller i reseksjonsraten i de tre tidsperiodene studien ble foretatt (tabell 2), men forskjellene var minst i den siste perioden [21].

Observert overlevelse hos pasienter med NSCLC behandlet med potensielt kurativ stråledose over 50 Gy var i en norsk multisenter studie 9% [22]. 70 % av pasientene hadde stadium IIIa og IIIB, men en del pasienter med dårlig prognose var ikke inkludert. Det var betydelig variasjon mellom sykehusene i stråledoser og antall fraksjoner.

Palliativ kjemoterapi av avansert NSCLC hos pasienter med god almentilstand er nå en del av standard behandling [23]. I en undersøkelse av behandling med kjemoterapi hos denne pasientgruppen i hele Norge fant von Plessen at bruken av tredje generasjons kjemoterapi var forbundet med noe forlenget levetid. Det var imidlertid betydelige fylkesvise forskjeller [23]. I det tidsrommet studien



Figur 2. Aldersjusterte insidensrater av lungekreft fordelt på fylker i perioden 2006-2010 (Kilde: Kreftregisteret).

Tabell 2. Fylkesvise forskjeller i reseksjonsrate i tidsperiodene

	LAVESTE (%)	HØYESTE (%)
1994 – 1995	8	26
2000 – 2001	6	22
2006 – 2007	15	31

Strand TE, Bartnes K, Rostad H. National trends in lung cancer surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Aug;42(2):355-8

ble foretatt, 1994–2005, ble lungekreft behandlet ved 52 sykehus i Norge. En regner med at geografiske variasjoner kunne skyldes forskjellige behandlingstradisjoner, og det var dessuten før det kom nasjonale anbefalinger om lungekreft. Geografiske forskjeller i behandling av lungekreft er også observert i Sverige [24]

Erfaringer med kvalitetsregister fra andre land

I Danmark hvor det har vært lav 5-års overlevelse i forhold til andre nordiske land [25], fikk man i 1998 nasjonale anbefalinger for diagnostikk og behandling av lungekreft. I 2002 ble lungekreft inkludert i det danske nasjonale indikator prosjektet (NIP). I en rapport fra dette kvalitetsregisteret ble det fokusert på indikatorer som beskriver utredning av stadium, kirurgiske prosedyrer, komplikasjoner og overlevelse [26]. Nasjonale og regionale resultater blir publisert årlig, og dermed kan en sammenligne regioner og sykehusavdelinger. I en 7-års periode fram til 2007 var det en forbedring i flere indikatorer, som for eksempel ett- og to-års overlevelse etter lungekreftkirurgi [26].

Et økende fokus og satsing på diagnostikk og behandling av lungekreft i samme tidsrom er antatt å være medvirkende årsak til disse positive endringene, men for å synliggjøre disse er et kvalitetsregister påkrevet.

I England ble 34 513 pasienter registrert i et nasjonalt kvalitetsregister (The National Lung Cancer Audit – NLCA) fra 2004 – 08 [27]. Et av funnene var at pasienter som initialt ble vurdert ved et kreftsenter hvor det var torakskirurg, hadde større sannsynlighet for å bli operert enn der hvor det ikke var kirurg. Kirurgi var den sterkeste enkelte prediktor for overlevelse. Det er dermed mulig at prognosen for en mindre gruppe pasienter kunne bedres ved øket tilgang på kirurgi.

Kvalitetsindikatorer

Det er en utfordring å velge de rette kvalitetsindikatorer i diagnostikk og behandling av lungekreft [28]. En høy andel av pasienter som får histologisk /cytologisk bekreftelse av diagnose indikerer en god kvalitet på diagnostikken. I kirurgiske materialer blir graden av overensstemmelse mellom stadieinndelingen preoperativt og postoperativt, operasjonskomplikasjoner, per- og postoperativ dødelighet samt overlevelse (tabell 1) ansett som viktige kvalitetsindikatorer [26]. I Norge savner vi et nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. I den informasjon vi har i den nåværende kreftmelding for solide tumores er stadieinndelingen inndelt i lokalisert sykdom, regional eller fjernmetastaser. Dette er utilstrekkelig for et kvalitetsregister, som bør inneholde oppdatert stadieinndeling (TNM), informasjon om funksjonsnivå komorbiditet, behandling og overlevelse.

En rekke andre kvalitetsindikatorer som også omfatter ikke-kirurgisk behandling av lungekreft er foreslått [28, 29]. Det kan dreie seg om livskvalitetsmålinger [30] eller andre pasientorienterte indikatorer, som for eksempel hvor stor andel av pasientene er blitt spurt om sine symptomer eller psykososiale behov etc. [31].

Sentralisering av kurativ behandling

Flere land går nå inn for dette, etter som det stilles krav til størrelsen på en behandlingsenhet. I Danmark [32] har man observert bedre behandlingsresultater i kirurgi på hospitaler med over 170 nye lungekreftpasienter i året sammenlignet med mindre enheter, og i Tyskland anbefales det at en slik enhet skal ha over 200 nye pasienter med lungekreft per år [33]. Avdelinger med et stort volum av pasienter har vist seg å ha bedre overlevelse ved lungekreftkirurgi sammenlignet med de som har mindre volum [34]. Videre vil en behandlingsenhet behøve et tilstrekkelig antall pasienter, for å kunne statistisk vurdere om forskjeller fra nasjonale behandlingsresultater eller andre enheter er signifikante [35].

For ikke-kirurgisk kreftbehandling finnes ikke tilsvarende data som viser at resultatene blir bedre med større volum av pasienter [36].

Som en følge av økte krav til organiseringen av diagnostikk og behandling av lungekreft har flere sykehus slått seg sammen i nettverk. Et større regions- eller universitetssykehus er det faglige tyngdepunktet, hvor det i tillegg til utredning med PET skanning og EBUS/EUS utføres lungekreftkirurgi og bestråling med kurativ intensjon. En slik organisering ble vurdert til å bidra til bedret behandling og overlevelse hos lungekreftpasienter i Skottland [37]. På tilsvarende måte er nå (lunge) kreftbehandlingen i England organisert i 28 slike nettverk. I Danmark har lungekreftkirurgi vært sentralisert til 5 universitetssykehus siden 2004 [26].

Tilsvarende endringer er sett også i Norge. Antall sykehus hvor man opererer lungekreft er redusert fra 27 på -90 tallet [19] til 8 i dag. I flere helseregioner er det ukentlige tverrfaglige møter på regionssykehusene med multidisiplinære team hvor thoraxkirurger, radiologer, patologer, lungespesialister og onkologer deltar og tar en beslutning om behandling. Det

at en lungekreftpasient blir vurdert av et slikt team tillegges stor betydning og blir av mange benyttet som en kvalitetsindikator. Etter en beslutning av et slikt team om ikke-kirurgisk behandling, som for eksempel kjemoterapi, kan ofte selve behandlingen med fordel utføres på mindre sykehus så nær pasientens hjemsted som mulig. Dette sparer pasienten for anstrengende reising og ivaretar behovet for nærhet også til pårørende.

Det finnes flere anbefalinger om palliativ behandling ved lungekreft, både tumorrettet behandling (kirurgi, bestråling og kjemoterapi), og direkte symptomrettet behandling, for eksempel i de nyere norske [38] og de i engelske anbefalinger [39]. Gode og detaljerte anbefalinger for symptomlindrende behandling ved kreft finnes også i Helsedirektoratets publikasjoner [40]. Det legges her vekt på at pasientene skal ha tilgang på behandling av høy kvalitet uansett bosted. De fleste pasienter med langt kommet lungesykdom foretrekker å være hjemme hvis de er sikret en god palliativ behandling [41].

Oppsummering.

Insidens av lungekreft er økende hos kvinner i Norge. Selv om langtidsoverlevelsen fortsatt er lav, befinner Norge seg blant de bedre landene i Europa, og det er en liten stigning hos kvinner. Studier viser imidlertid betydelige geografiske variasjoner både i forekomst og behandlingen av lungekreft i Norge, og sier lite om kvaliteten av behandlingen for hele populasjonen av lungekreftpasienter.

Elementer for å ivareta kvaliteten:

1. Oppdaterte nasjonale anbefalinger om diagnostikk og behandling av lungekreft. Dette er på plass, og siste utgave er nå til høring [38].
2. Sentralisering av kurativ behandling. Dette har allerede skjedd i betydelig grad i Norge.
3. Et kvalitetsregister for diagnostikk og behandling av lungekreft vil gi kunnskap om hvordan retningslinjene blir implementert. I tillegg til informasjon om diagnose og stadium bør et slikt register også omfatte funksjonell status, komorbiditet, intervensjoner og behandlingsresultater ●

Referanser

1. Aasebo U, Bremnes R. [Is treatment of lung cancer characterized by nihilism?]. Tidsskr Nor Laegeforen 1998; 118: 2056.
2. Skaug K. Lung cancer on Haugalandet, Norway. A long term follow up study. In: Institute of Medicine, vol. Thesis: University of Bergen, 2012.
3. Cancer in Norway 2010. In. Oslo: Cancer Registry of Norwy, 2010.
4. Hansen S LE, Norstein J, Næss Å. Cancer in Norway 2000. ed. Oslo: Cancer Registry of Norway. Institute of Population-based Cancer Research, Oslo Norway; 2002.
5. Strand T, Green BMR, Lomas PR, Magnus K, Stranden E. Radon in Norwegian houses (Radon i norske boliger) In. National Institute of Radiation Hygiene (Statens Strålevern), 1991
6. Kreftregisteret. Lungekreft i Oslo kommune. In. Oslo: Kreftregisteret, 2012: http://www.utviklings-og-kompetanseetaten.oslo.kommune.no/getfile.php/utviklings-%20og%20kompetanseetaten%20%28UKE%29/Internett%20%28UKE%29/Dokumenter/Oslostatistikken/Oslo-Speilet/2012-2003/OsloSpeilet_2013_2012_art2013.pdf.
7. Sidorchuk A, Agardh EE, Aremu O, Hallqvist J, Allebeck P, Moradi T. Socioeconomic differences in lung cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. Cancer Causes Control 2009; 20: 459-471.
8. Dalton SO, Steding-Jessen M, Engholm G, Schuz J, Olsen JH. Social inequality and incidence of and survival from lung cancer in a population-based study in Denmark, 1994-2003. Eur J Cancer 2008; 44: 1989-1995.
9. Sagerup CM, Smastuen M, Johannesen TB, Helland A, Brustugun OT. Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40 118 cases. Thorax 2011: 301-307.
10. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. Lancet Oncol 2007; 8: 784-796.
11. Skaug K, Eide GE, Gulsvik A. Predictors of long-term survival of lung cancer patients in a Norwegian community. Clin Respir J 2011; 5: 50-58.
12. Skaug K, Eide GE, Gulsvik A. Prevalence and predictors of symptoms in the terminal stage of lung cancer: A community study. Chest 2007; 131: 389-394.
13. Skaug K, Eide GE, Gulsvik A. Hospitalisation days in patients with lung cancer in a general population. Respir Med 2009; 103: 1941-1948.
14. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Lung carcinoma symptoms--an independent predictor of survival and an important mediator of African-American disparity in survival. Cancer 2004; 101: 1655-1663.
15. Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, Lamberg K, Agustsson T, Stahle E. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. Thorax 2004; 59: 45-49.
16. Salomaa ER, Sallinen S, Hiekkanen H, Liippo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. Chest 2005; 128: 2282-2288.
17. Fjellbirkeland L. Lungekreft - fra konfeksjon til skreddersøm. Indremedisineren 2012 nr.2: 8-10.
18. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, Ravn J, Clementsen P, Hogholm A, Larsen K, Rasmussen T, Keiding S, Dirksen A, Gerke O, Skov B, Steffensen I, Hansen H, Vilmann P, Jacobsen G, Backer V, Maltbaek N, Pedersen J, Madsen H, Nielsen H, Hojgaard L. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. N Engl J Med 2009; 361: 32-39.
19. Strand TE, Rostad H, Moller B, Norstein J. Survival after resection for primary lung cancer: a population based study of 3211 resected patients. Thorax 2006; 61: 710-715.
20. Batevik R, Grong K, Segadal L, Stangeland L. The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years. Lung Cancer 2005; 47: 173-181.
21. Strand TE, Bartnes K, Rostad H. National trends in lung cancer surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2012; 42: 355-358.
22. Strand TE, Brunsvig PF, Johannessen DC, Sundstrom S, Wang M, Hornslien K, Bremnes RM, Stensvold A, Garpestad O, Norstein J. Potentially Curative Radiotherapy For Non-Small-Cell Lung Cancer In Norway: A Population-Based Study of Survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010.
23. Norwegian_Lung_Cancer_Group. Retningslinjer for utredning og behandling av lungekreft. In: http://www.nlcg.no/sites/default/files/121009%20Handlingsprogram_nlcg.pdf. Accessed 10.10.2012., 2012.
24. Myrdal G, Lamberg K, Lambe M, Stahle E, Wagenius G, Holmberg L. Regional differences in treatment and outcome in non-small cell lung cancer: a population-based study (Sweden). Lung Cancer 2009; 63: 16-22.
25. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. J Thorac Oncol 2008; 3: 819-831.
26. Jakobsen E, Palshof T, Osterlind K, Pilegaard H. Data from a national lung cancer registry contributes to improve outcome and quality of surgery: Danish results. Eur J Cardiothorac Surg 2009; 35: 348-352; discussion 352.
27. Rich AL, Tata LJ, Free CM, Stanley RA, Peake MD, Baldwin DR, Hubbard RB. Inequalities in outcomes for non-small cell lung cancer: the influence of clinical characteristics and features of the local lung cancer service. Thorax; 66: 1078-1084.
28. Hermens RP, Ouwens MM, Vonk-Okhuijsen SY, van der Wel Y, Tjan-Heijnen VC, van den Broek LD, Ho VK, Janssen-Heijnen ML, Groen HJ, Grol RP, Wollersheim HC. Development of quality indicators for diagnosis and treatment of patients with non-small cell lung cancer: a first step toward implementing a multidisciplinary, evidence-based guideline. Lung Cancer 2006; 54: 117-124.
29. Tanvetyanon T. Quality-of-care indicators for non-small cell lung cancer. Cancer Control 2009; 16: 335-341.
30. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, Tulsky DS, Kaplan E, Bonomi P. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality of life instrument. Lung Cancer 1995; 12: 199-220.
31. Ouwens MM, Hermens RR, Termeer RA, Vonk-Okhuijsen SY, Tjan-Heijnen VC, Verhagen AF, Hulscher MM, Marres HA, Wollersheim HC, Grol RP. Quality of integrated care for patients with nonsmall cell lung cancer: variations and determinants of care. Cancer 2007; 110: 1782-1790.
32. Green A, Iachina M, Gustav P. The Danish National Indikator Project (Det Nasjonale Indikatorprosjekt). In. Odense, 2009.
33. Blum T, Schonfeld N, Kollmeier J, Ammenwerth W, Gruning W, Nehls W, Bauer TT. [Lung cancer in Germany - the current state of management]. Pneumologie 2011; 65: 7-18.
34. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gelfand SE, Begg CB. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. N Engl J Med 2001; 345: 181-188.
35. Neely JG, Karni RJ, Engel SH, Fraley PL, Nussenbaum B, Paniello RC. Practical guides to understanding sample size and minimal clinically important difference (MCID). Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 136: 14-18.
36. Hillner BE, Smith TJ, Desch CE. Hospital and physician volume or specialization and outcomes in cancer treatment: importance in quality of cancer care. J Clin Oncol 2000; 18: 2327-2340.
37. Erridge SC, Murray B, Price A, Ironside J, Little F, Mackean M, Walker W, Brewster DH, Black R, Fergusson RJ. Improved treatment and survival for lung cancer patients in South-East Scotland. J Thorac Oncol 2008; 3: 491-498.
38. Norsk_lungekreft_gruppe. Retningslinjer for utredning og behandling av lungekreft. In: http://www.nlcg.no/sites/default/files/121009%20Handlingsprogram_nlcg.pdf. Accessed 10.10.2012., 2012.
39. NHS. NICE clinical guidelines. Lung cancer: The diagnosis and treatment of lung cancer. In, 2011.
40. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. In. Oslo: Helsedirektoratet, 2012.
41. Abrahm JL, Hansen-Flaschen J. Hospice care for patients with advanced lung disease. Chest 2002; 121: 220-229.
42. Cancer in Norway 2008 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Kreftregisteret 2009

Fedme og viktige følgesykdommer

Fedmeepidemien rammer også Norge; mer enn halvparten av den voksne befolkningen er overvektige (BMI≥ 25 kg/m²) og hver femte nordmann er fet (BMI≥ 30 kg/m²). Forekomsten av type 2-diabetes og andre fedmerelaterte følgesykdommer øker parallelt med den økende vekten i befolkningen. Norske indremedisinere bør forberede seg på å behandle overvektige pasienter på en faglig god måte, og de bør også bidra til å forebygge den forventede økningen i hjerte – karsykdom og kreft i årene fremover.

Jøran Hjelmesæth, senterleder, dr. med, Njord Nordstrand, Jan Magnus Fredheim, Dag Hofsø
Senter for sykelig overvekt i Helse Sør-Øst, Sykehuset i Vestfold, 3103 Tønsberg

Jøran Hjelmesæth

Helseundersøkelsene i Nord-Trøndelag er Norges største samling av helseopplysninger om en befolkning. Data er framskaffet gjennom tre befolkningsundersøkelser, HUNT 1 (1984-86), HUNT 2 (1995-97) og HUNT 3 (2006-08)(www.ntnu.no/hunt). HUNT-3 viste at de fleste voksne nord-trøndere er overvektige (BMI≥ 25 kg/m²); 2 av 3 kvinner og 3 av 4 menn. Hver femte nord-trønder er fet (BMI≥ 30 kg/m²), mens om lag 2 % lider av sykelig overvekt (BMI≥ 40 kg/m² eller BMI≥ 35 kg/m² pluss minst en fedmerelatert følgesykdom) (1). Økningen i forekomsten av fedme er spesielt uttalt hos unge voksne. Det foreligger også andre undersøkelser som gir grunn til å tro at disse tallene er representative for den norske befolkningen, og indremedisinere vil derfor behandle mange overvektige i årene fremover. Hensikten med denne artikkelen er derfor kort å oppsummere mulige årsaker til fedme og fedmerelaterte følgesykdommer, litt enkel patofysiologi og aktuelle behandlingsalternativer. Oppsummeringen er basert på forfatternes kunnskap og erfaringer fra klinikk og forskning ved Senter for sykelig overvekt i Helse Sør-Øst, ved Sykehuset i Vestfold, og den er på ingen måte en systematisk kunnskapsoppsummering.

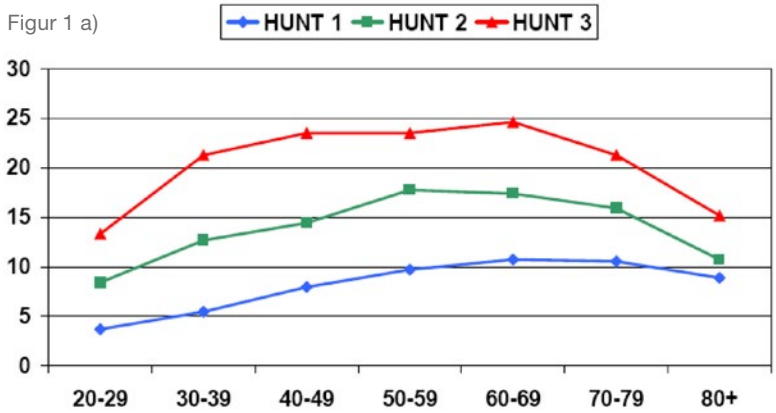
Hvem har skylda?

Hovedårsaken til fedmeepidemien er etter mange eksperters mening den økende tilgangen på energitette, billige og sterkt markedsførte mat- og drikkevarer, selv om det også foreligger dokumentasjon for at nedsatt fysisk aktivitet kan ha hatt betydning (2,3,4). Selv om overvekt har en høy arvelighet, er det ikke slik at et individs overvekt eller fedme bare kan tilskrives individets gener. Derimot kan om lag 70 % av den variasjonen vi ser for overvekt og fedme i befolkningen tilskrives genetisk variasjon. I praksis betyr dette at de som er arvelig disponert med for eksempel noe større appetitt, mindre metthetsfølelse, lavere aktivitetsnivå eller lavere forbrenning, også er mer utsatt for å utvikle overvekt i et fedmedisponerende samfunn.

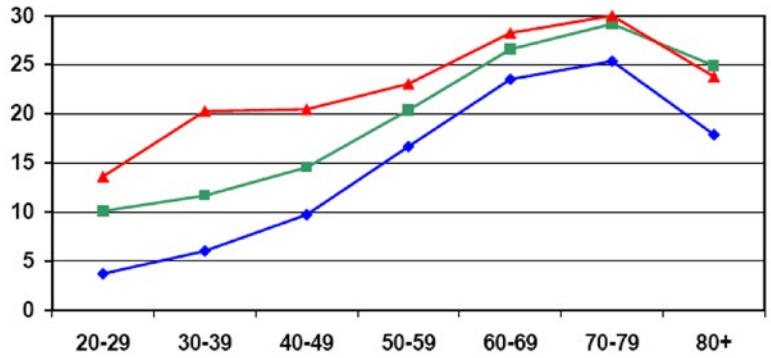
Energiregnskapet

For å holde vekten stabil kreves det at energiforbruket tilsvarer inntaket. Forstyrres denne balansen så stiger eller synker vekten. Regnskapet kompliseres imidertid av at kroppen kompenserer for både økende og synkende vekt med endringer i stoffskiftet. Flere studier tyder på at stoffskiftet (både i hvile og ved fysisk aktivitet) kan synke minst 2-300 kcal mer enn man kan beregne utfra prosentvis vektreduksjon (5). Selv om

Figur 1 a)



Figur 1 b)



Figur 1. Forekomst (prosentandel) av fedme (KMI lik eller over 30) i de ulike aldersgruppene i HUNT hos menn (fig 1a) og kvinner (fig 1b).

> Energiregnskapet kompliseres av at kroppen kompenserer for både økende og synkende vekt med endringer i stoffskiftet.

det er store individuelle variasjoner, kan for eksempel 10% vektreduksjon og uendret fysisk aktivitet føre til at energibehovet for å holde en ny stabil vekt synker med omtrent 20%.

Effekten av kalorirestriksjon på kroppsvekt er også mer tidkrevende enn mange tror. Den populære tommelfingerregelen om at en reduksjon av energiinntaket på 500 kcal per dag gir om lag en halv kilo vektreduksjon per uke tolkes av mange som at man for eksempel kan tape 26 kilo (1/2 kg *52) per år. Til tross for god compliance vil kroppens forsvarsmekanismer i form av redusert metabolisme og økt appetitt bidra til at vekttapet i virkeligheten oftest blir under halvparten av dette. Det er utviklet spesifikke kalkulatorer som tar hensyn til disse forhold der man kan beregne effekten av endringer i energiinntak og forbruk over tid. Slike beregninger viser f.eks. at 480 kcal (2 mJ) energirestriksjon per dag hos en person på 80 kg kan gi nærmere 20 kg vekttap i løpet av 3 år, hvorav bare halvparten (10 kg) det første året (3).

Tabell 1

BMI (KG/M2)	KLASSIFISERING	RISIKO FOR FEDMERELATERT KOMORBIDITET (TILLEGGSSYKDOM)
<18,5	Undervekt	Lav
18,5–24,9	Normal vekt	Gjennomsnittlig
25,0–29,9	Overvekt	Lett økt
30,0–34,9	Fedme grad I	Moderat økt
35,0–39,9	Fedme grad II*	Høy
> 40	Fedme grad III*	Svært høy

*Sykelig fedme er definert som fedme grad III eller fedme grad II med fedmerelatert tilleggssykdom. Abdominal fedme er en sterkere risikofaktor for hjerte- og karsykdom enn en høy BMI og defineres som midjemål ≥ 102 cm menn og ≥ 88 cm for kvinner.

Vanlige og viktige fedmerelaterte følgesykdommer

Type 2-diabetes

Risikoen for type 2-diabetes øker ved økende grad av fedme, spesielt ved tillegg av andre risikofaktorer som diabetes i familien og økende alder. De fleste type 2-diabetikere er overvektige eller fete, og i et stort materiale fra vårt senter hadde 31% (23% kjent, 8% nyoppdaget) av de sykelige overvektige type 2-diabetes. Forklaringen på den sterke sammenhengen mellom fedme og type 2-diabetes er komplisert. Forenklet har de fleste fete (og ofte også inaktive) perifer insulinresistens (både i lever og skjelettmuskulatur), og de som ikke kompenserer med tilstrekkelig økt insulinsekresjon får stigende blodsukker og eventuelt type 2-diabetes. Behandlingsprinsippene for type 2-diabetes i tillegg til vektreduksjon kan finnes i de norske retningslinjene (6).

Hypertensjon

Framinghamstudien viste at overvekt eller fedme kunne forklare høyt blodtrykk hos 4 av 5 menn og 2 av 3 kvinner, og fedme ga 3-4 ganger økt risiko for høyt blodtrykk (7). En annen stor amerikansk undersøkelse (The Third National Health and Nutritional Examination Survey) viste et lineært forhold mellom BMI og blodtrykk (systolisk, diastolisk og pulstrykk) (8), og prevalensen av hypertensiv sykdom var dobbelt så høy blant overvektige og fete menn og kvinner som hos normalvektige (9).

Høyt blodtrykk hos normalvektige forårsakes oftest av økt perifer motstand, mens fedmerelatert hypertensjon forklares i større grad av økt minuttvolum. Det er flere grunner til at hjertets minuttvolum øker hos overvektige og fete, men de viktigste ser ut til å være økt plasmavolum og saltretensjon. Ved overvekt og fedme sees økt aktivitet i renin-angiotensin-aldosteron systemet, mens det er mindre aktitivet i hjertets natriuretiske peptidsystem (10-12). Fettvevet har også et lokalt renin-angiotensinsystem som kan bidra til økt systemisk renin-angiotensin-aldosteron aktivitet. Den uheldige konsekvensen av dette er at saltfølsomheten øker hos individer med allerede forhøyet væskemengde

Det foreligger ingen spesifikke retningslinjer for valg av blodtrykkssenkende medikamenter ved overvekt og fedme. Med tanke på den endrede saltkonserveringsevnen og økt væskemengde blir de naturlige førstevalg ACE-hemmere eller tiazider.

Obstruktiv søvnapné

Obstruktiv søvnapné (OSA) kjennetegnes ved repetitiv kollaps av øvre luftveier som gir pustestans under søvn. Diagnosen stilles dersom man

Vi introduserer HemoCue® HbA1c 501

- Enkel
- Pålitelig
- Sikker

Utviklet for å passe dine arbeidsrutiner

HemoCue® HbA1c 501 er et helautomatisk point-of-care system som er enkelt å bruke. Hvert element – alt fra størrelsen på instrumentet til lagring og håndtering av kassetten –er tenkt på for å gjøre dine arbeidsrutiner enklest mulig.

Systemet er nøye utprøvd, i tråd med HemoCues prinsipper. Det har innebygget automatisk selvtest og kalibrering, og du kan stole på å få riktig svar til riktig tid – hver gang.

For mer informasjon om HemoCue® HbA1c 501, scanne QR-koden med din smarttelefon eller besøk hemocue.com

Ta kontakt på tlf 23 37 16 00 for mer informasjon eller et møte.

HemoCue® har over 30 år vært ledende innen Point of Care medisinsk diagnostikk. Vi spesialiserer oss på å gi helsepersonell tester som gir hurtige resultater, med samme presisjon som på en sentral klinisk lab.

HemoCue®
A Quest Diagnostics Company

har fem eller flere pustestans av over ti sekunders varighet per time (13). Det hyppigste og mest plagsomme symptomet er uttalt dagtretthet, noe som gir både redusert livskvalitet og økt risiko for ytterligere vektøkning.

Det en sterk sammenheng mellom kroppsvekt og OSA, og forekomsten øker derfor i takt med fedmeepidemien. I en studie av pasienter med sykelig overvekt fant vi at over halvparten av kvinnene og 4 av 5 menn hadde OSA (14), og disse tallene stemmer også med prevalensdata fra andre land.

Den meget vanlige kombinasjonen av sentral fedme (stort midjemål) og økt mengde fettvev i og rundt de øvre luftveier er spesielt uheldig og øker risikoen for OSA. De øvre luftveiene blir trangere og faller lettere sammen når halsomkretsen øker. Fettavleiringer, spesielt i tunge og gane, gjør luftveiene spesielt sårbare for kollaps. Økt abdominal fedme øker presset mot mellomgulv og lunger slik at luftrøret forkortes og man mister tensjonen som er med på å holde luftveiene åpne. Søvnapné er asssiert med økt risko for prematur død, hjerteinfarkt, hjerteflimmer, høyt blodtrykk, hjerneslag og type 2-diabetes (15).

Det er også mulig at diabetes kan øke risikoen for OSA gjennom inflammasjon eller polynevropati, men her er dokumentasjonen mer sparsom og det er vanskelig å skille effekten av fedme og diabetes som ofte foreligger samtidig (16). Dersom man har mistanke om obstruktiv søvnapne så bør pasienten henvises til søvnregistrering

> Mange sykelig overvektige har ikke bare en, men en kombinasjon av flere følgesykdommer.

som administreres av øre-nese-hals-lege, lungelege, nevrolog eller ved et søvnlaboratorium. Det finnes også enkle screeningverktøy på markedet som har relativt god diagnostisk sensitivitet. Pasienter og indremedisinere kan ha nytte av enkel informasjon om OSA på *www.pustestans.no* (et nettsted administrert av en av forfatterne; JMF).

Hos sykelig overvektige vil kirurgisk behandling av OSA, med åpning av øvre luftveier (blant annet uvulopalatoplastikk (UPP), uvulopalatopharyngoplastikk (UPPP)), generelt sett ha dårlig effekt. Behandling med overtrykk (CPAP) eller søvnapnèskinne har få bivirkninger, og behandlingseffekten er ofte meget god – både på subjektive symptomer og komorbiditet. Behandlingen gir også pasienten bedre muligheter til å gå ned i vekt, som igjen reduser antall pustestans.

Livsstilsendring ved moderat overvekt uten følgesykdom

Moderat overvekt (BMI 25-30) gir kun en lett økt risiko for fedmerelaterte følgesykdommer og hjerte-karsykdom. Overvektige friske personer (uten følgesykdom) bør først og fremst rådes til mindre inaktivitetet (unngå sitte/ligge), mer bevegelse i hverdagen (non-exercise activity) og moderat til høy fysisk aktivitet (eks rask gange minst 30 min daglig). Overvektige med type 2-diabetes, høyt blodtrykk eller andre fedmerelatert følgesykdommer bør oppmuntres til adferdsendring i form av vektreduksjon, mindre inaktivitet og økt fysisk aktivitet. Hvert ekstra skritt og hver kilo teller, selv om man offisielt anbefaler minst 30 minutter fysisk aktivitet om dagen og minst 5% vektreduksjon.

Livsstilsendring ved fedme med eller uten følgesykdommer

Økende grad av fedme (BMI ≥ 30) gir betydelig økt risiko for fedmerelaterte følgesykdommer, hjerte-karsykdom og noen kreftsykdommer, og krever derfor sterkere tiltak. Mange sykelige overvektige har ikke bare en, men en kombinasjon av flere følgesykdommer. Fete kvinner har nedsatt fertilitet og økt risko for komplikasjoner under graviditeten. Mange undersøkelser har vist tilbakegang av flere av følgesykdommene, som diabetes, hypertensjon og OSA, ved vektnedgang.

Indremedisineren bør derfor kunne tilby denne pasientgruppen individualisert hjelp til varig endring i helseadferd. Dette krever "skreddersydd" behandling i tett samarbeid med pasienten, slik at man kan støtte opp og motivere pasienten til tiltak med utgangspunkt i pasienten egen indre motivasjon. Et godt samarbeid mellom behandler og pasient kan bidra til en kreativ variasjon i fokus på enkelttiltak som kan gi vektreduksjon, sunne matvaner, mindre inaktivitet og økt fysisk aktivitet.

Ved sykelig overvekt kan en vektreduksjon på mer enn 10-20% være nødvendig for å bedre følgesykdommer i vesentlig grad. Personer med sykelig overvekt som ikke når behandlingsmålet ved konservativ behandling kan vurderes for fedmekirurgi. Fedmekirurgi kan være et godt pedagogisk hjelpemidel til å endre spiseadferd og oppnå varig vektreduksjon. De fleste spiser mye mindre etter en slik operasjon fordi de blir raskere mette og mindre sultne ●

Referanser

1. Midthjell K, Lee C, Krokstad S, Langhammer A, Holmen T, Hveem K, Colagiuri S, Holmen J: Obesity and type 2 diabetes still increase while other cardiovascular disease risk factors decline. The HUNT Study, Norway. (Abstract). *Obesity Reviews* 11 Supplement 1:58, 2010
2. Nasjonal faglig retningslinje for forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos voksne. Utgitt: Juli 2010 Bestillingsnummer: IS-1735 ISBN-nr. 978-82-8081-196-7 Oslo: Helsedirektoratet, 2010.
3. Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL, Swinburn BA. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. Lancet. 2011 Aug 27;378(9793):826-37.
4. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, Katzmarzyk PT, Earnest CP, Rodarte RQ, Martin CK, Blair SN, Bouchard C. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. PLoS One. 2011;6(5):e19657. Epub 2011 May 25. PubMed PMID: 21647427;
5. McCrady-Spitzer SK, Levine JA. Nonexercise activity thermogenesis: a wayforward to treat the worldwide obesity epidemic. Surg Obes Relat Dis. 2012 Sep;8(5):501-6. doi: 10.1016/j.soard.2012.08.001. Epub 2012 Aug 3.
6. www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-diabetes/Sider/default.aspx
7. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, III, Castelli WP: Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 16:235-251, 1987
8. El-Atat F, Aneja A, Mcfarlane S, Sowers J: Obesity and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32:823-854, 2003
9. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH: - Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1978
10. Strazzullo P, Barba G, Cappuccio FP, Siani A, Trevisan M, Farinaro E, Pagano E, Barbato A, Iacone R, Galletti F: - Altered renal sodium handling in men with abdominal adiposity: a link to hypertension. *Journal of Hypertension* 2001
11. Dentali F, Sharma AM, Douketis JD: - Management of hypertension in overweight and obese patients: a practical guide for clinicians. *Current Hypertension Reports* 2005
12. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS: - Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004
13. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al: Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009, 5:263-276.
14. Fredheim JM, Rollheim J, Omland T, et al. Type 2 diabetes and pre-diabetes are associated with obstructive sleep apnea in extremely obese subjects: a cross-sectional study. Cardiovasc Diabetol 2011;10:84.
15. Young T, Finn L, Peppard PE et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. Sleep. 2008;31:1071-1078.
16. Bottini P, Redolfi S, Dottorini ML, Tantucci C: Autonomic neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnea in obese diabetics. Respiration 2008, 75:265-271.

Egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling - Erfaringer fra Universitetssykehuset Nord Norge

Hematologisk seksjon ved Medisinsk klinikk, Universitetetsykehuset i Nord Norge har i samarbeid med NOKLUS etablert et opplæringsprogram til pasienter som selv ønsker å kontrollere sin warfarin-behandling. Egenkontroll har vist å gi bedre kvalitet på antikoagulasjonsbehandlingen i form av færre komplikasjoner og bedret livskvalitet for pasientene.

Ellen E Brodin, dr. med, kst overlege/amanuensis, Hematologisk avd, UNN Tromsø

Ellen E Brodin

Antikoagulasjonsbehandling

Antikoagulasjonsbehandling med warfarin (Marevan) forebygger trombose og emboli ved en rekke tilstander som atrieflimmer, lungeemboli, dyp venetrombose og mekanisk hjerteklaff (1). Kvaliteten i warfarin-behandlingen vurderes oftest ved hjelp av tiden (prosent) pasienten har INR-verdier i terapeutisk område (TTR).

Det er store individuelle variasjoner i doseringen av warfarin som er nødvendig for å oppnå terapeutisk nivå av INR. Det skyldes i stor grad genetiske faktorer (1), men i tillegg vil faktorer som kosthold, andre medikamenter, fysisk aktivitet, hormoner og sykdom også påvirke INR-nivået. For mange pasienter kan det derfor være vanskelig å opprettholde et stabilt INR-nivå. Målet er at pasienten skal ha INR-verdier mest mulig innenfor terapeutisk område for å redusere komplikasjoner som blødninger, tromboemboliske hendelser og død (2-6)

Tradisjonelt behandles og følges pasienter på oral antikoagulasjonsbehandling i Norge hos sin fastlege med legebesøk og blodprøvetakninger hver 3-4. uke. Man antar at tid i terapeutisk INR-område bare er 50-60 % ved en slik testfrekvens (7). Ukentlige INR-målinger bidrar imidlertid til at tiden i optimalt INR område øker til 77-85 % (8, 9), og antall komplikasjoner reduseres (3, 4)Ukentlige INR-målinger på legekontoret er ressurskrevende både for pasient og lege.

Figur 1. Tid i terapeutisk område (TTR) ved warfarinbehandling i ulike studier.

STUDIE	TTR (%)
STABLE (retrospektiv-hjemmemåling)	74%
RE-LY (dabigatran)	64%
ROCKET-AF (rivaroxaban)	55%
ARISTOTLE (apixaban)	62%
Heneghan (Meta-Analyse-egenkontroll (2012)	70.4%
Garcia-Alamino (Meta-Analyse-egenkontroll (2010)	65.4%
TTR (Tid i terapeutisk område)	

Egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling

Egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling innebærer egenmåling av INR, og egendosering av warfarin ut fra INR-verdien man måler. En rekke kliniske studier med egenmåling av INR og egendosering av warfarin har vist signifikant reduksjon i mortalitet, tromboemboliske hendelser og blødninger sammenlignet med konvensjonell behandling (6, 11). De fleste land i Europa har tilbud om egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling til de pasientene som ønsker dette. Pasienter får refundert utgifter til egenmålingsinstrumenter og teststrimler.

Nye internasjonale retningslinjer (ACCP 2012) anbefaler egenkontroll av warfarin-behandling hos motiverte og kompetente pasienter (grad 1B) (10). I 2010 ble det publisert en Cochrane-rapport (6) som inkluderte 18 randomiserte kontrollerte studier (RCT) med til sammen 4723 pasienter. Den viste at egenkontroll av warfarin behandling reduserer total dødelighet med 36% og risiko for tromboemboliske hendelser med 50% sammenliknet med konvensjonell behandling uten at risikoen for alvorlige blødningskomplikasjoner øker. I en meta-analyse fra 2012 (12), hvor 11 RCT og tilsammen 6417 deltakere ble inkludert, fant man en 49% reduksjon i tromboemboliske hendelser, men ingen effekt på dødelighet og alvorlige blødninger. STABLE studien er en stor amerikansk retrospektiv studie av 29 450 pasienter med hjemmemåling publisert på ACC i 2012 (13). Denne studien er den største som så langt har sett på TTR og testfrekvens ved egenmåling av INR. Sammenliknet med kvaliteten på warfarin-behandling i de store studiene av nye perorale antikoagulantia (NOAK) og tidligere meta-analyser av egenkontroll, medførte ukentlige INR målinger klart høyest TTR på 74% med svært få kritiske verdier (2.1%, 1.5<INR>5) (Figur 1).

Samfunnsøkonomiske analyser

Studier fra andre land viser at egenkontroll er økonomisk gunstig for samfunnet (2, 6). Nedgang i antall komplikasjoner (blødninger, tromboemboliske hendelser og dødsfall) vil redusere antall sykehusinnleggelser og legebesøk. Når pasienten kan måle INR i eget hjem sparer pasienten tid og penger på reise, konsultasjon og venting før de kommer inn til lege. Ved konvensjonell behandling må pasienten også eventuelt ta fri fra arbeid eller utdanning. Økonomiske analyser bør gjøres i hvert enkelt land siden kostnader ved konvensjonell behandling vil variere i ulike land (14).

Situasjonen i Norge

I 2011 ble det registrert ca 90 000 brukere av warfarin i Norge, hvor ca 50 % er langtidsbrukere. Internasjonale studier viser at 10-20 % av pasienter som behandles med warfarin vil kunne drive med egenkontroll. Dette betyr at ca 10 000 pasienter i Norge vil være egnet til å styre antikoagulasjonsbehandlingen selv.

Pasientene har imidlertid i stor grad selv måttet finansiere slik egenkontroll. Søknad om refusjon av egenmålingsinstrument ble første gang vurdert av Rikstrygdeverket allerede i 1998 og senest ved ny søknad til Helse- og omsorgsdepartementet i 2007. Sistnevnte ble avslått med begrunnelsen at et egenmålingsinstrument er å betrakte som et behandlingshjelpemiddel. Det er derfor opp til hvert enkelt helseforetak om man får dekket utgifter til innkjøp av egenmålingsapparat og teststrimler. Det jobbes i dag med å få etablert en refusjonsordning og opplæringstilbud som vil bli lik for hele landet."

Figur 2. Opplæringsprogrammet for egenkontroll av warfarinbehandling ved UNN.

PERIODE	1		2			3		
Uke nr:	1	2	3	6	9	13	17	21
Undervisning eller samtale med ansvarlig lege, bioingeniør	Opplæring LMS: Medisinsk bakgrunn for warfarin-behandling Individuell opplæring Praktisk bruk av måleinstrumentet		Opplæring LMS: Doseringsprinsipper og erfarings-utveksling med allerede opplært pasient. **Praktisk prøve**			Individuell repetisjon av doserings-prinsippene		LMS: **Avsluttende prøve**
Forløp	Innlæring av måleteknikk. Legen/bioingeniør doserer medisin.		Pasient foreslår dose medisin. Legen/bioingeniør godkjenner/justerer dose.			Pasient doserer selv. Legen/bioingeniør sjekker hver 4. uke.		
INR hjemme	Daglig		Ukentlig			Ukentlig		
INR laboratorium	Ukentlig		Hver 3. uke			Hver 4. uke		
Telefonkontakt	x	x	x	x	x	x	x	x

Egenopplæring i Tromsø

Det var svært få pasienter som utførte egenmåling i Helse Nord før 2011. I januar 2011 startet medisinsk klinikk et samarbeidsprosjekt med Norsk kvalitetssikring for Laboratorievirksomhet (NOKLUS) der det ble bevilget penger til å dekke kostnader for opplæring og egenmålingsutstyr til 200 pasienter i Helse Nord (100 pasienter ved UNN, Tromsø og 100 pasienter ved Nordlandssykehuset Bodø). Prosjektet ble videreført i 2012, og i år har til sammen 50 pasienter fått tilbud om opplæring ved UNN, Tromsø. Prosjektet har hatt deltakere i alle aldre fra 16 år og opp til 80 år. Man vil anta at det på sikt vil være et behov for opplæring av mellom 40-60 pasienter pr år ved UNN, Tromsø.

Ved Skejby Sykehus i Danmark ble det i 1999 opprettet et eget antikoagulasjonssenter (http://www.skejby.dk/afdelinger/ak-center) for opplæring i egenkontroll etter internasjonale retningslinjer. Man følger en tilsvarende modell i Helse Nord. Deltakerne gjennomfører et opplæringsprogram på 21 uker ved Lærings- og mestringssenteret (LMS) på UNN. Pasienten læres gradvis opp til å måle INR, dosere Marevan, føre journal og observere tegn til blødning og tromboemboliske komplikasjoner (Figur 2). Deltakerne møter også en bruker-representant som deler sine erfaringer. Opplæringsprogrammet er omfattende og innebærer at deltakerne må delta på to opplæringskurs på tre timer og gjennomføre en avsluttende praktisk og skriftlig prøve. I tillegg må de møte opp en gang per måned enten på legekontoret eller på sykehuset for å ta ekstra blodprøver til analyse av INR på sykehuslaboratoriet. Dette for å sikre at pasienten hele tiden ligger i terapeutisk område og at det ikke er for stort avvik mellom INR på laboratorium og egenkontrollapparatet (Coagu-Check XS). Pasientansvarlig lege følger INR-verdiene gjennom hele kursperioden og har telefonisk kontakt med pasientene for å diskutere doseendringer og eventuelle svingninger i INR-verdier. Etter at pasienten har gjennomført opplæringsprogrammet og bestått praktisk og teoretisk prøve, følger fastlegen pasientene videre, og det anbefales kontroll hos lege 1-2 ganger per år.

Konklusjon

Egenkontroll gir betydelig gevinst for pasientene i form av mer stabile INR-verdier (økt TTR) som følge av økt kunnskap om faktorer som kan påvirke antikoagulasjonsbehandlingen. Av stor betydning er også rapportering om økt livskvalitet i form av frihet til å reise, styre hverdagen selv, slippe venting på legekontor og slippe engstelse for at INR-verdien er utenfor terapeutisk område. Selv om nyere antitrombotiske medikamenter i fremtiden er forventet å erstatte warfarin hos en stor andel av pasienter med atrieflimmer, er peroral antikoagulasjon med warfarin fortsatt førstevalg som langtidsprofylakse etter venøs tromboembolisme og hos pasienter med kunstige hjerteventiler.

Egenkontroll bør vurderes som alternativ til konvensjonell warfarinbehandling, hos egnede pasienter som ønsker å styre behandlingen selv, og hvor NOAK er kontraindisert. Et opplæringstilbud om egenkontroll av warfarin behandling bør implementeres i alle helseforetak ●

Referanser:

1. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):160S-98S.
2. Regier D, Sunderji R, Lynd L, Gin K, Marra C. Cost-effectiveness of self-managed versus physician-managed oral anticoagulation therapy. CMAJ2006. p. 1847-52.
3. Samsa G, Matchar,DB. Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation: a literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patient self-management. Journal of thrombosis and thrombolysis2000. p. 283-92.
4. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, et al. Managing oral anticoagulant therapy. Chest. 2001 Jan;119(1 Suppl):22S-38S.
5. Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. Cmaj. 2008 Jul 29;179(3):235-44.
6. Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2010;4:CD003839.
7. Hasenkam J, Kimose H, Knudsen L, Grønnesby H, Halborg J, Christensen T, et al. Self management of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. European journal of cardio-thoracic surgery1997. p. 935-42.
8. Hasenkam JM, Knudsen L, Kimose HH, Gronnesby H, Attermann J, Andersen NT, et al. Practicability of patient self-testing of oral anticoagulant therapy by the International Normalized Ratio (INR) using a portable whole blood monitor. A pilot investigation. Thrombosis Research. 1997 1997/1/1;85(1):77-82.
9. Hirsh J, Dalen J, Guyatt G. The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. American College of Chest Physicians. Chest. 2001 Jan;119(1 Suppl):1S-2S.
10. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. [Comparative StudReview]. 2012 Feb;141(2 Suppl):e44S-88S.
11. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2006 Feb 4;367(9508):404-11.
12. Heneghan C, Ward A, Perera R, Bankhead C, Fuller A, Stevens R, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet. [Meta-AnalysisResearch Support, Non-U.S. Gov'tReview]. 2012 Jan 28;379(9813):322-34.
13. DeSantis G, Hogan-Schlientz J, Liska G, Kipp S, Sallee R, Wurster M, et al. Real-world warfarin patients self-testing within a comprehensive support service represent a new standard of care, attaining high quality anticoagulation control. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(13s1):E1864-E.
14. Connock M, M, Stevens C, C, Fry-Smith A, A, Jowett S, S, Fitzmaurice D, D, Moore D, D, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. Health technology assessment2007. p. 1-86.

KLEXANE®
enoxaparin

C1 Klexane «sanofi-aventis»

Lavmolekylært heparin. Fysiologisk antikoagulans. ATC-nr.: B01A B05

T1 **INJEKSJONSVÆSKE *100 mg/ml:*** *1 ml inneh.:* Enoksaparin 100 mg/10 000 IE anti-Xa, sterilt vann til 1 ml.

T **INJEKSJONSVÆSKE *100 mg/ml med konserveringsmiddel:*** *1 ml inneh.:* Enoksaparin 100 mg/10 000 IE anti-Xa, benzylalkohol 15 mg, sterilt vann til 1 ml.

INJEKSJONSVÆSKE *150 mg/ml:* *1 ml inneh.:* Enoksaparin 150 mg/15 000 IE anti-Xa, sterilt vann til 1 ml.

Indikasjoner: Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi. Profylakse hos pasienter med kraftig økt risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga. akutte medisinske tilstander som f.eks. ved hjertesvikt, respirasjonssvikt eller alvorlige infeksjoner. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk. *100 mg/ml:* Akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevasjon (STEMI), inkl. pasienter som behandles medikamentelt eller med perkutan koronar intervensjon (PCI). **Dosering:** Pga. høy biotilgjengelighet, er det generelt ikke nødvendig å gi preparatet i.v. Må ikke gis i.m. *Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi:* Som tromboseprofylakse pre- og postoperativt gis enoksaparin s.c. som 1 daglig injeksjon à 20 mg. Første injeksjon bør settes ca. 2 timer før operasjonen. Til pasienter med større risiko for tromboembolier og spesielt ved ortopedisk kirurgiske inngrep gis enoksaparin s.c. som 1 daglig injeksjon à 40 mg. Ved slike inngrep settes første dose 12 timer før operasjonen. Behandlingens varighet er 7-10 dager eller til mobilisering. Ved hoftekirurgi kan anbefales langtidsprofylakse, dvs. en behandlingstid på ytterligere 3 uker med dosering 40 mg 1 gang daglig. De ferdigfylte sprøytene er egnet til hjemmebehandling hos utskrevne pasienter. *Profylakse hos pasienter med akutte medisinske tilstander:* 40 mg s.c. 1 gang daglig i minimum 6 dager og inntil pasienten er oppegående, maks. 14 dager. *Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert:* Enoksaparin kan administreres s.c. enten som 1 injeksjon med 1,5 mg/kg daglig eller som 2 injeksjoner med 1 mg/kg daglig. Hos pasienter med kompliserte tromboemboliske tilstander er det anbefalt å gi 2 injeksjoner med 1 mg/kg daglig. Behandling med oralt antikoagulasjonspreparat (vitamin K-antagonist) startes vanligvis samtidig med Klexane. Behandling med enoksaparin skal fortsette inntil terapeutisk antikoagulasjonseffekt er oppnådd (Internasjonal Normaliserings Ratio 2-3). Pasienter med stor risiko for blødning, lever- eller nyre-svikt kan kreve laboratoriemessig overvåking av behandlingen, fortrinnsvis ved måling av anti-Xa plasmanivå. Behandling med Klexane bør fortsette til nivåene av protrombinkompleksets faktorer (FII, FVII, FIX, FX) har sunket til terapeutisk nivå, vanligvis minst 5 døgn. *Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon:* Ved kronisk intermitterende hemodialyse gis 0,5-1 mg/kg i den arterielle delen av dialyseenheten ved begynnelsen av behandlingen. Dette rekker normalt for 4 timers dialyse. Hvis det oppstår fibrindannelse kan en gi 0,5-1 mg/kg som fornyet injeksjon avhengig av tidspunkt for avslutning av dialysen. Til pasienter med stor risiko for blødning (pre- og postoperativ dialyse), eller med progressive blødningsforstyrrelser, kan en dosere med 0,5 mg/kg (dobbel vaskulær adgang), eller 0,75 mg/kg (enkel vaskulær adgang). *Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk:* S.c. injeksjon av 1 mg/kg hver 12. time administrert samtidig med 100-325 mg ASA gitt oralt. Behandlingsvarighet: Vanligvis 2-8 dager, minimum 2 dager. *Akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevasjon:* 30 mg gis som i.v. bolusdose, med tillegg av s.c. dose 1 mg/kg, etterfulgt av s.c. dose 1 mg/kg hver 12. time (maks. 100 mg for de første 2 doser, deretter 1 mg/kg for de gjenværende doser). Flerdosehetteglass brukes for i.v. administrering. Enoksaparin administreres da via i.v. tilgang. Enoksaparin kan administreres sammen med fysiologisk saltvann (0,9%) eller med 5% glukoseoppløsning. For å unngå mulig blanding av enoksaparin med andre legemidler skal i.v. tilgang skylles med tilstrekkelig mengde fysiologisk saltvann eller glukoseoppløsning før og etter. Ved samtidig administrering med trombolytika (fibrin eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparin gis 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytiskterapi er startet. Alle pasienter bør få acetylsalisylsyre (ASA) så snart STEMI er konstatert, og deretter oppfølgingsbehandling med ASA 75-325 mg 1 gang daglig, dersom ASA ikke er kontraindisert. Behandlingsvarighet: 8 dager eller inntil utskriving fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer først. For pasienter som behandles med perkutan koronar intervensjon (PCI): Hvis siste s.c. dose av enoksaparin ble gitt <8 timer før ballongen blåses opp, behøves ingen ytterligere dose. Hvis siste s.c. dose gis >8 timer før ballongen blåses opp bør 0,3 mg/kg enoksaparin gis i.v. *Eldre og pasienter med redusert nyrefunksjon:* Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre ved andre indikasjoner enn STEMI, med mindre nyrefunksjonen er svekket. Nøye klinisk overvåking er imid-lertid anbefalt, særlig for de som er 80 år eller eldre. Ved STEMI hos eldre >75 år brukes ikke i.v. bolus som startdose. Start med 0,75 mg/kg s.c. hver 12. time (maks. 75 mg for de første 2 doser, deretter 0,75 mg/kg for de gjenværende doser). Vekt: Kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg) vil ved profylaktiske doser (ikke vektjusterte) ha økt risiko for blødning ved enoksaparinbehandling. Nøye klinisk overvåkning anbefales. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved CLCR <30 ml/minutt reduseres dosen etter følgende tabeller: Følgende dosejusteringer anbefales ved terapeutiske doser:

Standarddosering	Alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon
1 mg/kg s.c. 2 ganger daglig	1 mg/kg s.c. 1 gang daglig
1,5 mg/kg s.c.1 gang daglig	1 mg/kg s.c. 1 gang daglig
I.v. bolus 30 mg med tillegg av 1 mg/kg s.c., etterfulgt av 1 mg/kg s.c. 2 ganger daglig	I.v. bolus 30 mg med tillegg av 1 mg/kg s.c., etterfulgt av 1 mg/kg s.c. 1 gang daglig
Eldre ≥75 år (kun for akutt STEMI-indikasjonen)	
0,75 mg/kg s.c. 2 ganger daglig uten bolus som startdose	1 mg/kg s.c. 1 gang daglig uten bolus som startdose

Følgende dosejusteringer anbefales ved profylaktiske doser:

Standarddosering	Alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon
40 mg s.c. 1 gang daglig	20 mg s.c. 1 gang daglig
20 mg s.c. 1 gang daglig	20 mg s.c. 1 gang daglig

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke følgende indikasjon: Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Det foreligger ikke anbefaling om dosejustering ved mild eller moderat grad av nedsatt nyrefunksjon, men nøye klinisk overvåking tilrådes. Barn: Sikkerhet og effekt hos barn er ikke klarlagt. Redusert leverfunksjon: Pga. manglende farmakokinetiske data bør enoksaparin gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for enoksaparin, heparin og heparinderivater, inkl. andre lavmolekylære hepariner, eller trombocytopeni forårsaket av enoksaparin. Blødninger og ulcererende prosesser med blødningstendens. Nylig hjerneblødning. Alvorlige koagulasjonsforstyrrelser. Septisk endokarditt. Nylige skader og operasjoner i sentralnervesystemet, øyet og øret. Ved Klexanebehandling av akutt dyp venetrombose er spinal og epidural anestesi kontraindisert. Hypersensitivitet for benzylalkohol (gjelder hetteglasset). Hetteglassene skal ikke brukes til nyfødte eller for tidlig fødte barn. **Forsiktighetsregler:** Lavmolekylære hepariner bør ikke brukes om hverandre pga. ulikheter i farmakokinetikk og biologisk aktivitet, f.eks. anti-IIa-aktivitet og blodplateinteraksjon. Forsiktighet anbefales i forbindelse med trombocytopeni og trombocyttfunksjonsforstyrrelser. Forsiktighet må utvises ved lever- og nyreinsuffisiens, samt ved høydosebehandling av nyopererte pasienter. Ved blødning må årsaken undersøkes og behandling iverksettes. Perkutan koronar revaskularisering: For å redusere risiko for blødning etter vaskulære inngrep ved behandling av ustabil angina, myokardinfarkt uten Q-takk og akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevasjon, må de anbefalte doseringsintervallene følges nøye. Det er viktig å oppnå hemostase ved innstikkstedet etter PCI. I de tilfeller en lukkemekanisme brukes kan innføringshylsen fjernes med en gang. Hvis manuell kompresjonsmetode brukes skal innføringshylsen fjernes 6 timer etter siste i.v./s.c. enoksaparindose. Hvis enoksaparinbehandlingen fortsetter skal neste dose ikke gis før 6-8 timer etter at innføringshylsen er fjernet. Prosedyrestedet bør observeres for å kunne oppdage tegn til blødninger eller hematomdannelse. Forsiktighet utvises ved tilstander som øker blødningsfaren, som svekket hemostase, tidligere magesår, nylig iskemisk slag, ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon, diabetes retinopati, nylig gjennomgått nevrokirurgi eller øyeoperasjoner, eller samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen. Økt blødningsrisiko hos personer med lav vekt. Laboratorietester: For monitorering av effekt anbefales anti-Xa-metoden, fordi APTT og hemming av trombin kun påvirkes i liten grad ved terapeutiske doser. Ved høyere doser kan APTT og ACT øke. Denne økningen er ikke lineært korrelert med økning av antitrombotisk aktivitet og derfor uegnet til å måle enoksaparinaktivitet. Heparin og lavmolekylære hepariner må ikke administreres i.m. Brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med heparinindusert trombocytopeni med eller uten trombose i anamnesen. Risiko for antistoffmediert heparinindusert trombocytopeni kan vedvare i flere år, og er også tilstede med lavmolekylære hepariner. Slik trombocytopeni oppstår vanligvis mellom 5. og 21. dag etter start av enoksaparinbehandlingen. Det er derfor anbefalt å bestemme antall trombocytter før og jevnlig under behandlingen. Ved fall i platetallet på 30-50% av initial verdi, må behandlingen umiddelbart avbrytes og pasienten settes på annen terapi. Det er rapportert enkelttilfeller av intraspinale hematomer ved samtidig bruk av enoksaparin og spinal-/epidural-anestesi som resulterte i langtids eller permanent paralyse. Risikoen antas å være høyere ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkatetre eller ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs, klopidogrel eller acetylsalisylsyre. Risikoen er økt ved traumatisk eller repetert spinal punksjon. Brukes med forsiktighet som profylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Hetteglassene inneholder benzylalkohol som konserveringsmiddel, og skal ikke benyttes hos nyfødte eller for tidlig fødte barn pga. fare for «gasping syndrome». **Interaksjoner:** Stoffer som interfererer med hemostasemekanismen. Økning av antikoagulasjonseffekten med K-vitaminantagonister, trombocytthemmende midler, ikke-steroide antiinflammatoriske midler, dekstran, probenecid, etakrynsyre i.v. Reduksjon av antikoagulasjonseffekten med antihistaminer, digitalisglykosider, tetracyklin og askorbinsyre. **Graviditet/Amming:** Risiko ved bruk under graviditet og amming er ikke klarlagt. Dyrestudier indikerer ikke reproduksjonstoksiske effekter. Anbefales ikke til gravide med kunstige hjerteklaffer. **Bivirkninger:** Blødningsrisiko øker ved høy dosering. Større blødninger inkl. retroperitoneal og intrakraniell blødning er blitt rapportert, hvorav noen dødelige. Enkelte tilfeller av moderat trombocytopeni er beskrevet. Reaksjoner i huden (bulløse erupsjoner) og systemiske allergiske reaksjoner, inkl. anafylaktoide, sees sjelden. Osteoporose ved langtidsbehandling er ikke observert, men kan sannsynligvis forekomme. Hematom og hudnekrose på injeksjonsstedet sees sjelden. Svært sjeldne tilfeller av hypersensitiv vaskulitt i huden. Enkelttilfeller av intraspinale hematomer ved samtidig bruk av enoksaparin og spinal-/epiduralanestesi og postoperativt inneliggende katetre er rapportert, som har ført til varierende grad av nevrologisk skade inkl. langtids eller permanent paralyse. **Overdosering/Forgiftning:** Store doser enoksaparin kan gi blødninger. Effekten kan nøytraliseres med protaminsulfat som i.v. injeksjon. 1 mg protaminsulfat nøytraliserer antikoagulasjonseffekten av 1 mg enoksaparin hvis enoksaparin er gitt innen 8 timer tidligere. Hvis enoksaparin er gitt mer enn 8 timer tidligere, eller ved behov for gjentatt dosering av protaminsulfat, gis 0,5 mg protaminsulfat pr. 1 mg enoksaparin. Selv ved høye doser protaminsulfat, kan anti-Xa-aktiviteten aldri fullstendig nøytraliseres (maks. 60%). Ved stort peroralt inntak av enoksaparin (aldri rapportert) forventes ingen komplikasjoner, pga. meget liten gastrointestinal absorpsjon. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A B05 side d. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares <25°C. Ferdigfylte sprøyter kan oppbevares i kjøleskap ved behov. Må ikke fryses. Flerdose hetteglass med benzylalkohol må ikke oppbevares i mer enn 28 dager etter at det er tatt i bruk. **Andre opplysninger:** S.c. injeksjon: Må ikke blandes med andre legemidler. Intravenøs (bolus) injeksjon (kun for indikasjonen akutt STEMI): Enoksaparin kan administreres sammen med fysiologisk saltvann (0,9%) eller med 5% glukoseoppløsning. **Pakninger og priser:** 100 mg/ml: 10 × 0,2 ml (ferdigfylt sprøyte, 20 mg) kr 225,90. 50 × 0,2 ml (ferdigfylt sprøyte, 20 mg) kr 999,40. 10 × 0,4 ml (ferdigfylt sprøyte, 40 mg) kr 381,30. 50 × 0,4 ml (ferdigfylt sprøyte, 40 mg) kr 1766,30. 10 × 0,6 ml (ferdigfylt sprøyte, 60 mg) kr 492,10. 10 × 0,8 ml (ferdigfylt sprøyte, 80 mg) kr 542,70. 10 × 1 ml (ferdigfylt sprøyte, 100 mg) kr 605,60. ***100 mg/ml med konserveringsmiddel:*** 3 ml (hettegl., 300 mg) kr 253,70. ***150 mg/ml:*** 10 × 0,8 ml (ferdigfylt sprøyte, 120 mg) kr 936,50. 10 × 1 ml (ferdigfylt sprøyte, 150 mg) kr 1041,20. **Refusjonsberettiget bruk:** Gjelder injeksjonsvæske 100 mg/ml. Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi. Profylakse hos pasienter med kraftig øket risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga akutte medisinske tilstander som for eksempel hjertesvikt, respirasjonssvikt eller alvorlige infeksjoner. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk. Se B01A B05, side f i Refusjonslisten.

Sist endret: 15.02.2011

NO.ENO.12.02.02

sanofi-aventis Norge AS, Strandveien 15, 1366 Lysaker. P.O.Box 133, 1325 Lysaker.
Tlf: +47 67 10 71 00. Faks: +47 67 10 71 01.

SANOFI

KLEXANE®
enoxaparin[1]

EFFEKTIV
TROMBOSEPROFYLAKSE
OG BEHANDLING VED

- AKUTTE MEDISINSKE TILSTANDER SOM GIR IMMOBILISERING[1]
- USTABIL ANGINA, NSTEMI OG STEMI[1]
- AKUTT DYP VENETROMBOSE OG LUNGEEMBOLI[1]

SANOFI

sanofi-aventis Norge AS, Strandveien 15, 1366 Lysaker.
P.O.Box 133, 1325 Lysaker.
Tlf: +47 67 10 71 00. Faks: +47 67 10 71 01.

Ref: 1. SPC 12.03.2010. 2. IMS 2011.

NO.ENO.12.02.02

Hva sier ESC guidelines?

Siste nummer av Indremedisineren gir bred omtale av nye prinsipper for antitrombotisk behandling innenfor en rekke indikasjonsområder. Feltet er i rivende utvikling, og temaet er derfor meget aktuelt og har sikkert vekket mye interesse blant *Indremedisinerens* lesere. Vi synes derfor det er synd at artikkelen om atrieflimmer fremstår som lite oppdatert og ute av takt med det kardiologiske fagmiljøet på sentrale områder.

Dan Atar, Sigrun Halvorsen, Per Morten Sandset, Oslo universitetssykehus

Dan Atar

Nye retningslinjer

I 2010 og 2012 kom det nye og oppdaterte retningslinjer for atrieflimmer fra European Society of Cardiology (ESC) (1, 2). Retningslinjene fra 2010 har med enkelte unntak blitt anbefalt av Norsk Cardiologisk Selskap og en nærmere gjennomgang ble publisert i Hjerteforum i fjor (3). I løpet av kort tid vil det komme nye norske retningslinjer for antitrombotisk behandling i regi av Helsedirektoratet. Det er ventet at anbefalingene som gjelder atrieflimmer i all hovedsak vil følge de siste oppdaterte europeiske retningslinjene fra 2012 (2). Vi undrer oss derfor over at John-Bjarne Hansen i sin artikkel om atrieflimmer i forrige nummer av Indremedisineren slett ikke nevner eller tar hensyn til de europeiske og norske anbefalingene i sin omtale av behandling av atrieflimmer generelt og nye antikoagulasjonsmidler spesielt (4).

Risikostratifisering

John-Bjarne Hansen omtaler $CHADS_2$-skår i detalj og understreker at dette risikostratifiseringsverktøyet foretrekkes i amerikanske retningslinjer. Dette er ikke i tråd med norske anbefalinger. CHA_2DS_2-VASc har siden 2010 vært foretrukket risikoskår i Europa og Norge, og denne anbefalingen er ytterligere forsterket i de oppdaterte ESC retningslinjene for 2012. CHA_2DS_2-VASc gir bedre differensiering enn $CHADS_2$ for pasienter med lav til moderat risiko for hjerneslag. Den største fordelen er at CHA_2DS_2-VASc hjelper oss å identifisere pasientene med virkelig lav risiko for hjerneslag, der risikoen for blødning mer enn oppveier den tromboemboliske beskyttelsen ved kronisk antikoagulasjonsbehandling (tabell 1). Det er anbefalt at alle atrieflimmerpasienter med en CHA_2DS_2-VASc på 1 eller mer bør ha livslang antikoagulasjon. Det eneste unntaket er kvinner under 65 år uten andre risikofaktorer.

Antikoagulasjonsbehandling vil alltid øke risiko for blødninger, og i ESC-retningslinjene gjøres kvantifisering av blødningsrisikoen ved hjelp av HAS-BLED-skår til en integrert del av den kliniske vurderingen før oppstart og underveis i behandlingsforløpet. Det er derfor beklagelig og overraskende at artikkelen heller ikke omtaler dette sentrale punktet. HAS-BLED er et godt verktøy for å gjøre behandlende lege oppmerksom på korrigerbare risikofaktorer, og for å identifisere pasienter som krever ekstra nøye oppfølging (tabell 2). Høy HAS-BLED skår er derimot i seg selv ikke grunn god nok til ikke å antikoagulere pasienten.

Nye medikamenter

John-Bjarne Hansen gjennomgår de tre store randomiserte studiene som har undersøkt effekt og sikkerhet av de nye antikoagulasjonsmidlene dabigatran (RELY-studien), rivaroksaban (ROCKET-AF-studien) og apiksaban (ARISTOTLE-studien) (5 - 7). Hans hovedkonklusjon er at disse nye behandlingsprinsippene ikke gir noen klinisk gevinst sammenlignet med velkontrollert warfarinbehandling. Det er vanskelig å se hvordan man kan fortolke resultatene på en slik måte. Ingen av de tre medikamentene krever monitorering. Alle har

Tabell 1. CHA_2DS_2-VASc (1)

Hjertesvikt	1
Hypertensjon	1
Alder 65 - 74 ≥ 75	1 2
Diabetes	1
Tidligere slag/TIA	2
Karsykdom	1
Kvinne	1
Maksimumskår	9

Tabell 2. HAS-BLED (1)

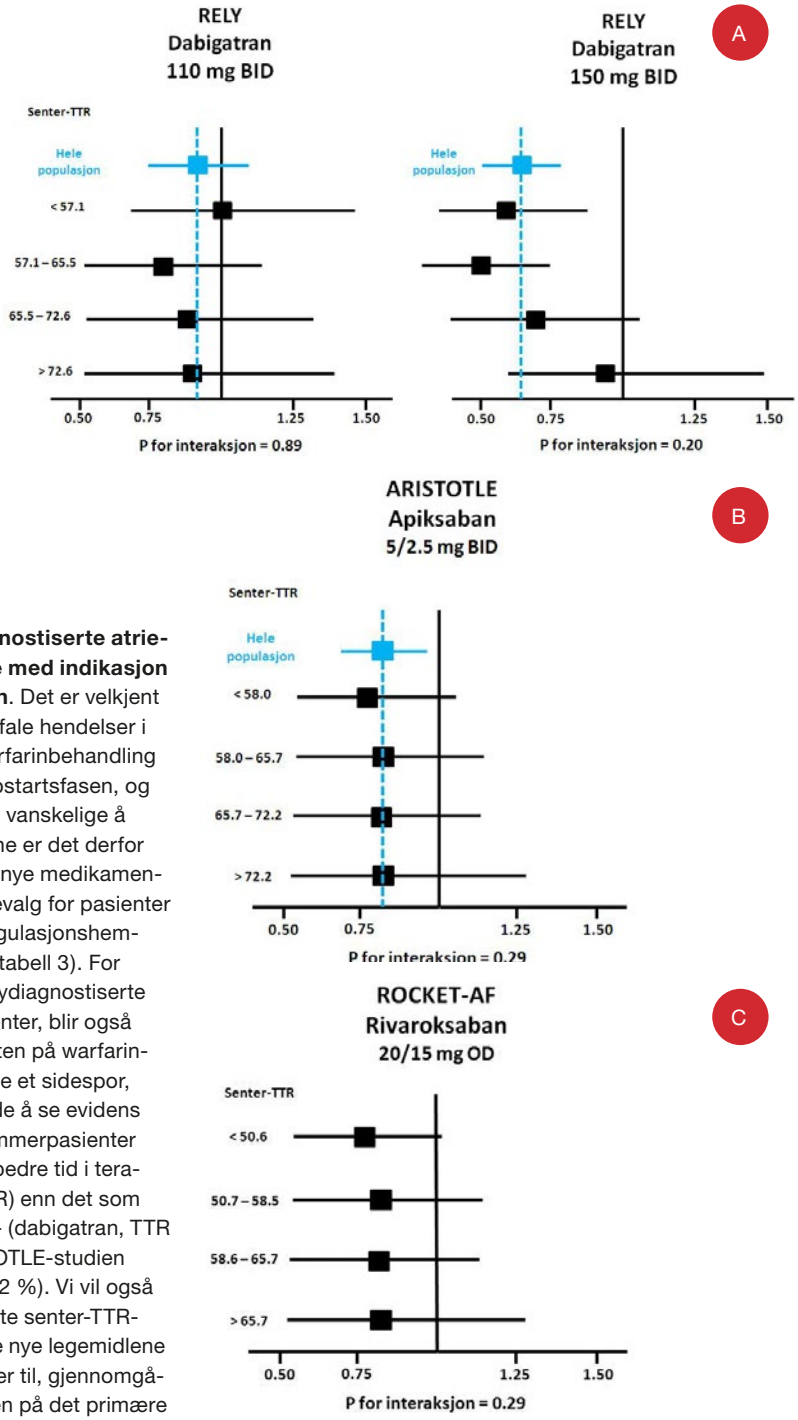
Hypertensjon	1
Nedsatt lever- eller nyrefunksjon (1 poeng hver)	1 eller 2
Tidligere slag	1
Blødning	1
Ustabil INR	2
Alder > 65 år	1
Medisiner eller alkohol (1 poeng hver)	1 eller 2
Maksimumskår	9

'Hypertensjon' er definert som systolisk blodtrykk > 160 mmHg. 'Nedsatt nyrefunksjon er definert som hemodialyse, nyretransplantasjon eller serum kreatinin ≥ 200 umol/L. 'Nedsatt leverfunksjon' er definert som kronisk leversykdom eller biokjemisk evidens for signifikant leverforstyrrelse (for eksempel bilirubin > 2 x øvre referanseintervall sammen med ASAT/ALAT > 3 x øvre referanseintervall). 'Blødning' sikter til tidligere blødning eller predisponering for blødning. 'Labil INR' referer til ustabile eller høye INR-verdier eller lav TTR (< 60 %). 'Medisiner eller alkohol' referer til bruk av medisiner som øker blødningsrisiko som platehemmere, NSAIDS og alkoholmisbruk.
INR=Internasjonal normalisert ratio

et lavere interaksjonspotensial og alle tre medikamenter har vist en robust reduksjon i intracerebrale blødninger. I tillegg reduserte dabigatran 150 mg også risikoen for hjerneinfarkt sammenlignet med warfarin. Til sammen danner resultatene i de tre studiene grunnlaget for at de nye ESC retningslinjene anbefaler disse medikamentene som foretrukket behandling fremfor warfarin hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer. Statens Legemiddelverk anbefalte i juni i år at dabigatran skal refunderes via blåreseptordningen for norske atrieflimmerpasienter. De har konkludert med at resultatene fra RELY-studien er representative for norske forhold og at dabigatran vil forebygge flere hjerneslag sammenlignet med warfarin (8). Hansen leser altså resultatene av RELY på en måte som ikke er i tråd med verken Statens Legemiddelverks fortolkning eller, tør vi hevde, hovedtyngden av norske kardiologer.

Hvilke pasienter skal ha de nye medikamentene?

Både Hansen og temaredaktør Harald Arnesen foreslår pasientgrupper som i første omgang vil være kandidater til de nye medikamentene: Pasienter med ustabile INR-verdier, pasienter som ikke ønsker å bruke warfarin og pasienter hvor monitorering er vanskelig. I disse nevnte pasientgruppene vil det finnes en betydelig andel pasienter hvor risikoen for uønskede hendelser er spesielt stor (pga. høy alder, dårlig compliance, komorbiditet, polyfarmasi), og det er uheldig hvis det er slike pasienter som primært skal være kandidater for de nye legemidlene. Vi mener Hansen og Arnesen utelater den kanskje viktigste pasientgruppen hvor de nye medisinene bør foretrekkes fremfor warfarin: **de nydiagnostiserte atrieflimmerpasientene med indikasjon for antikoagulasjon**. Det er velkjent at risiko for katastrofale hendelser i forbindelse med warfarinbehandling er spesielt stor i oppstartsfasen, og disse hendelsene er vanskelige å forutsi (9). I våre øyne er det derfor opplagt at ett av de nye medikamentene bør være førstevalg for pasienter som skal starte koagulasjonshemmende behandling (tabell 3). For denne gruppen av nydiagnostiserte warfarin-naive pasienter, blir også debatten om kvaliteten på warfarinbehandlingen i Norge et sidespor, selv om vi har til gode å se evidens for at norske atrieflimmerpasienter som helhet oppnår bedre tid i terapeutisk område (TTR) enn det som ble oppnådd i RELY- (dabigatran, TTR 64.4 %) eller ARISTOTLE-studien (apiksaban, TTR 62.2 %). Vi vil også bemerke at de såkalte senter-TTR-analysene for alle de nye legemidlene som Hansen refererer til, gjennomgående viser at effekten på det primære endepunktet var uavhengig av kvaliteten på warfarinbehandlingen (6,7,10) (figur 1). Eksempelvis var forskjellen i insidens av hjerneslag større for dabigatran 110 mg enn for warfarin hvis man sammenligner sentrene med dårligst og best TTR. Dette kommer tydelig frem i tabell 4 i Hansens artikkel og viser at det er andre forskjeller på sentre med god og dårlig warfarinbehandling som også påvirker risikoen for hjerneslag (confounding).



Figur 1. Forest plot som viser det relative forholdet for det primære endepunktet (slag + systemisk embolisme) for dabigatran (a), apiksaban (b) og rivaroksaban (c) i forhold til warfarin for hele populasjonen og inndelt i 4 grupper basert på tid i terapeutisk område (TTR) på senternivå under warfarinbehandlingen. For RELY og ARISTOTLE er oppgitt 'intention-to-treat' (ITT)-tall, mens ROCKET-AF har rapportert on-treatment restultater for sin senter-TTR-analysen. Det finnes ikke en statistisk signifikant interaksjon mellom senter-TTR og relativ effekt av dabigatran, apiksaban eller rivaroksaban versus warfarin. Det betyr at hovedresultatet i studien som helhet gjelder på tvers av senter-TTR.
TTR = Tid i terapeutisk område

Tabell 3. Tips ved bruk av nye antikoagulantia

Aktuelle pasientgrupper: Nydiagnostiserte pasienter, dårlig kontrollerte warfarinpasienter, bivirkninger av warfarin, terapisvikt (hjerneslag), pasienter som ønsker å bytte. Vær forsiktig med pasienter der man f.eks kan mistenke dårlig compliance.

Før oppstart: Sjekk kontraindikasjoner, nyrefunksjon (gjelder for alle nye) og andre blødningsrisikofaktorer (HAS-BLED).

Informasjon til pasienten: Forklar hvorfor behandling initieres og understrek behovet for etterlevelse.

Under behandling: Sjekk nyrefunksjon en gang i året og oftere ved CrCl < 50 ml/min og høy alder (gjelder for alle nye).

Forsiktighetsregler: I følge de europeiske retningslinjene bør ingen av medikamentene brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min). Spesiell overvåkenhet er påkrevd hos pasienter med høy blødningsrisiko.

Erfaring så langt med dabigatran

I likhet med Hansen mener vi også at det er viktig med systematisk registering av effekt og sikkerhet av nye legemidler utenfor randomiserte studier. Men vi hadde ønsket oss mer presisjon og bedre kildekritikk når han på tvilsomt grunnlag hevder at det i land som har tatt i bruk dabigatran, er observert flere blødninger enn forventet ut i fra RELY-studien. Den ene av Hansens to referanser er hentet fra New Zealand, hvor tre leger i et brev til redaktøren av New England Journal of Medicine presenterer en oversikt over 44 blødningstilfeller på dabigatran (11). Vi kan ikke se at forfatterne av dette brevet noen steder forsøker å estimere blødningsfrekvensen og sammenligne den med RELY-studien slik Hansen hevder er gjort. Den andre referansen er erfaringer fra et enkelt senter i USA hvor man har fulgt opp 122 pasienter i mindre enn 4 måneder (12). Funnene er kun presentert som abstrakt og ennå ikke i et fagfellevurdert tidsskrift. Vi mener det er tendensiøst å ekstrapolere fra et erfaringsgrunnlag på mindre enn 50 pasientår tilhørende ett senter til et helt land slik som Hansen gjør. For oss teller det mer at det Europeiske Legemiddelverket (EMA), basert på nærmere 1 million pasientårs erfaring med dabigatran, nylig har vist at antallet rapporterte blødninger ligger vesentlig lavere enn det som ble observert i RELY-studien (13). EMA konkluderte med at bivirkningsrapportene fra klinisk praksis så langt er i tråd med hva man kunne forvente av et antikoagulasjonsmiddel og at sikkerhetsprofilen til dabigatran er uendret.

Konklusjon

I Norge er CHA_2DS_2-VASc nå foretrukket for å vurdere slagrisiko hos atrieflimmerpasienter og det er bare gruppen helt uten tilleggsrisikofaktorer som ikke skal behandles med antikoagulasjon. Det betyr at flere pasienter enn tidligere skal antikoaguleres. Vurdering av blødningsrisiko bør også gjøres hos alle pasienter for å korrigere reversible risikofaktorer og identifisere pasienter som krever tettere oppfølging. Nye antikoagulasjonsmidler er nå tilgjengelig i Norge og flere ventes godkjent i løpet av kort tid. Introduksjonen av disse medikamentene innebærer et vesentlig fremskritt for norske atrieflimmerpasienter og vil utvilsomt føre til store endringer i behandlingspraksis i årene som kommer. Riktig bruk og god etterlevelse er nødvendig for å realisere gevinstene de randomiserte studiene har vist.

Interessekonflikter:

Dan Atar har vært medforfatter av 2010 og 2012 ESC retningslinjene for atrieflimmer. Han har vært utprøver i RELY, ARISTOTLE og AVERROES studiene, og har mottat honorar som foredragsholder fra Nycomed-Takeda, Boehringer-Ingelheim, Bayer og BMS/Pfizer.

Sigrun Halvorsen er medlem av Redaksjonskomite og kapittelredaktør for Nasjonale retningslinjer for Antitrombotisk behandling og profylakse, som er under utarbeidelse i regi av Helsedirektoratet. Hun har også vært utprøver i ARISTOTLE studien, og har mottat honorar som foredragsholder fra Nycomed-Takeda, Boehringer-Ingelheim, Bayer og BMS/Pfizer.

Per Morten Sandset er medlem av Styringskomiteen og leder arbeidet med utarbeidelse av Nasjonale retningslinjer for Antitrombotisk behandling og profylakse, som er under utarbeidelse i regi av Helsedirektoratet. Han har vært hovedutprøver i studier på behandling av venøs trombose med dabigatran (RECOVER, RECOVER2 og REMEDY studiene), rivaroksaban (EINSTEIN og EINSTEIN EXTENTION studiene), apiksaban (AMPLIFY og AMPLIFY EXTENTION studiene) og edoksaban (HOKUSAI studien) og har mottatt honorar som foredragsholder for Boehringer-Ingelheim, Leo-Pharma, Nycomed-Takeda og Pfizer ●

Referanser

1. Camm AJ, Lip GY, de CR, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31:2369-429.
3. Anfinsen OG, Nerdrum T og Bonarje V. NCS – Kvalitetsutvalget. Guideilens for the management of Atrial Fibrillation 2010. Hjerteforum 2011; 2: 9 – 13
4. Hansen JB. Dokumentasjon for klinisk anvendelse av nye antikoagulasjonsmidler ved atrieflimmer. Indremedisineren 2012; 3:28-31
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361:1139-51.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:981-92.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:883-91.
8. Aaserud M, Kvalheim C, Røshol H et al. Kommer nye antikoagulasjonsbehandling på blå resept? Indremedisineren 2012; 3:38-40
9. Garcia DA, Lopes RD, Hylek EM. New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: high risk periods and implications for new antithrombotic drugs. Thromb Haemost 2010; 104:1099-105.
10. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010; 376:975-83.
11. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. N Engl J Med 2012; 366:864 – 866.
12. Wurster MW, Howard M, Price C. Dabigatran use in the real world: Preliminary results on a prospective trial comparing outcomes with dabigatran and warfarin therapy. Proceedings of the thrombosis and hemostasis summit of North America. Research abstracts. Am J Hematol 2012; 87 :S146 – S200
13. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of bleeding risk with Pradaxa (dabigatran etexilate). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/05/WC500127768.pdf (21. oktober 2012)

John-Bjarne Hansen og Harald Arnesen svarer

I dette nummeret av Indremedisineren berømmer Atar og medarbeidere den brede omtalen av nye prinsipper for antitrombotisk behandling innenfor en rekke indikasjonsområder publisert i forrige nummer, men "synes det er synd at artikkelen om atrieflimmer fremstår som **lite oppdatert** og **ute av takt med det kardiologiske fagmiljøet** på sentrale områder". Vi er glad for at temautgaven av Indremedisineren falt i smak, men er usikker på bakgrunnen for og motivet bak den sterke ordbruken i beskrivelsen av artikkelen om atrieflimmer.

Artikkelen til Hansen hadde, som tittelen bar bud om, primært siktemål å vurdere dokumentasjon for bruk av nyere orale antikoagulantia (NOAK) ved atrieflimmer generelt og i Norge spesielt, og peke på utfordringer ved å implementere studieresultatene i klinisk praksis. Meningen var ikke å gi en fullstendig oversikt over nyere internasjonale retningslinjer på fagområdet.

Retningslinjer

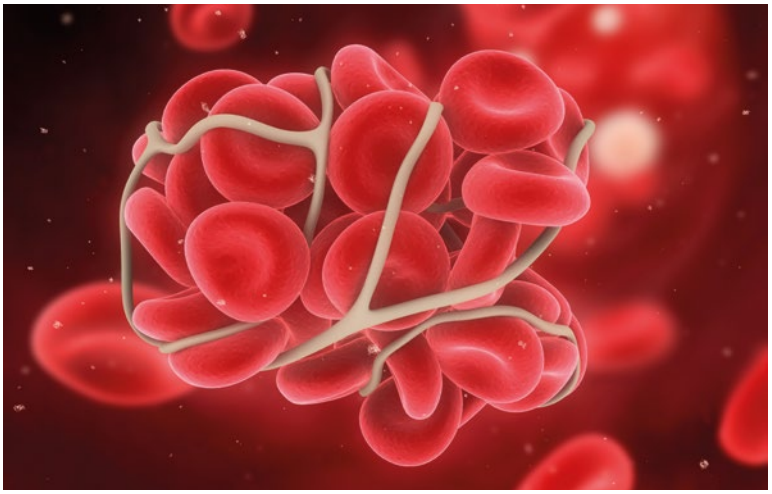
Vi er også godt kjent med de europeiske retningslinjene for risikostratifisering og antikoagulasjonsbehandling av atrieflimmer publisert i 2010 og 2012, og at de nye norske retningslinjer som er under utarbeidelse i regi av Helsedirektoratet i hovedsak vil bygge på de europeiske retningslinjene. Vi kan forstå at fagpersoner som har sittet sentralt i utarbeidelsen av de europeiske og norske retningslinjene er skuffet over at disse ikke er omtalt spesielt og at man dermed kan falle for fristelsen å omtale artikkelen for "lite oppdatert". De europeiske retningslinjene er ikke omtalt i Hansen sin artikkel fordi de europeiske retningslinjene fra 2010 allerede er omtalt av Knut Gjesdal på en forbilledlig måte i en tidligere utgave av Indremedisineren (nr. 4 i 2010), inkludert bruk av CHA_2DS_2-VASc/ $CHADS_2$ og HAS-BLED skår for vurdering av henholdsvis tromboembolisk- og blødningsrisiko. Vi støtter selvfølgelig, i likhet med Atar og medarbeidere, bruk av skåringssystem for systematisk vurdering av både tromboembolisk- og blødningsrisiko før eventuell oppstart av antiokoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer.

Med bakgrunn i de tilsynelatende entydige funnene i RE-LY (1)-, ROCKET-AF (2)-, og ARISTOTLE (3)-studiene har de nye europeiske (4) – og amerikanske (bare RE-LY) (5) retningslinjene for antitrombotisk behandling ved atrieflimmer gitt en *svak anbefaling av NOAK framfor vitamin K – antagonist.* Det skyldes "limited experience with these drugs" og de anbefaler *"careful post-marketing surveillance"* (de europeiske retningslinjene). Den svake anbefalingen om bruk av NOAK framfor warfarin er hovedforskjellen i de europeiske retningslinjene fra 2012 sammenlignet med 2010. Vi mener at den svake anbefalingen om bruk av NOAK fremfor warfarin i nyere retningslinjer står enda svakere i Norge og andre land med tradisjon for god kvalitet i antikoagulasjonsbehandlingen med warfarin.

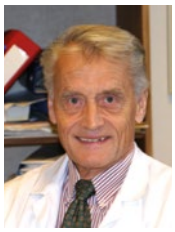
Dokumentasjon

Det er med lettelse, dog overraskende siden Hansen sitt innlegg ble betegnet som "lite oppdatert", vi konstaterer at evalueringen bygger på samme dokumentasjon (RE-LY-, ROCKET-AF-, og ARISTOTLE- studiene). Atar og medarbeidere fremhever at de nye medikamentene "er foretrukket behandling fremfor warfarin" i de nye retningslinjene og mener at "det er opplagt at ett av de nye medikamentene bør være førstevalg for pasienter som skal starte koagulasjonshemmende behandling".

Deres viktigste argumenter er at NOAK:
- ikke krever monitorering
- har lavere interaksjonspotensiale
- viser en robust reduksjon i intracerebrale blødninger
- dabigatran 150 mg også reduserer risikoen for hjerneinfarkt sammenlignet med warfarin



John-Bjarne Hansen



Harald Arnesen

De underbygger videre sine argumenter med at Statens Legemiddelverk har konkludert med at RE-LY studien er representativ for norske forhold og har anbefalt refusjon via blåreseptordningen.

Vi mener Atar og medarbeidere er unyanserte og ukritiske til foreliggende dokumentasjon om bruk av NOAK i behandlingen av atrieflimmer. I de kliniske studiene har man inkludert selekterte (liten komorbiditet) og motiverte pasienter som er fulgt opp med hyppige legebesøk. I RE-LY studien var det større frafall i behandlingen med dabigatran (21%) enn med warfarin (17%). Ved NOAK behandling mister man den naturlige oppfølgingen av pasientene som monitorering av warfarinbehandlingen gir. Den antikoagulante effekten av NOAK er, på grunn av den korte halveringstiden (12-14 timer), avhengig av daglig inntak av medikamentet, for dabigatran og apixaban med 2 daglige doser. Hvordan skal man sikre seg at uselekterte og mindre motiverte pasienter følger opp behandlingen utenfor kliniske studier? Atar og medarbeidere foreslår legebesøk med blodprøvetaking før oppstart og senere årlig monitorering av nyrefunksjon, men oftere (hvor ofte?) ved kreatinin clearance < 50 ml/min og høy alder (tabell 3 i deres innlegg). Atrieflimmerpopulasjonen består av eldre personer med til dels betydelig komorbiditet, inkludert nedsatt nyrefunksjon, som således vil ha behov for ekstra oppfølging og evaluering av nyrefunksjon flere ganger årlig. Vi støtter en slik ordning og mener i tillegg at regelmessige konsultasjoner for å motivere og informere pasientene om behandlingens nytteverdi, vil bedre etterlevelsen av behandlingen. Videre vet man av erfaring at vesentlige og alvorlige legemiddelinteraksjoner først avdekkes utenom kliniske studier.

Kostnadsanalysene til fordel for dabigatran bygger på en forutsetning om at dabigatranbehandling ikke skal medføre ekstra legebesøk og oppnå et like godt behandlingsresultat som i RE-LY studien. Vi er enige med Atar og medarbeidere i behovet for regelmessig oppfølging av en stor andel av atrieflimmerpopulasjonen som behandles med NOAK. En slik tilnærming vil imidlertid undergrave kostnadsanalysene om at dabigatran behandling vil være "billigere" enn warfarin-behandling. Likeledes vil det være overraskende hvis behandlingsgevinsten fra en klinisk fase-3 studie med selekterte og motiverte pasienter som følges opp med hyppige legebesøk/studiebesøk, kan reproduseres utenom kliniske studier. Det er derfor ikke overraskende for oss at kostnadsanalysene til Statens Legemiddelverk, med mindre modifikasjoner, bygger på analysene utarbeidet av produsenten av dabigatran og fraviker vesentlig fra kostnadsanalysene utarbeidet av svenske helsemyndigheter, der årlige utgifter ved warfarinbehandling er kalkulert til SEK 7.190/pasient mot tilsvarende SEK 17.120/pasient med dabigatran (6).

NOAK bør, i tillegg til manglende behov for monitorering, ha minst like god klinisk effekt og sikkerhet som foreliggende behandling (warfarin). I sitt innlegg underkjenner Atar og medarbeidere Hansen sin argumentasjon om at behandlingsgevinsten (kliniske effekt og sikkerhet) av NOAK sammenlignet med warfarin er avhengig av kvaliteten i warfarinbehandlingen ved å vise til at det ikke foreligger noen interaksjon mellom kvalitet i warfarinbehandlingen og klinisk effekt (slag og systemisk embolisering) i NOAK studiene (figur 1). Fokus utelukkende på primært endepunkt er tendensiøst og i beste fall bare uttrykk for halve sannheten. I tabell 4 i Hansen sin artikkel fremkommer resultatene for at både klinisk effekt og sikkerhet (blødninger og utilsiktede tromboemboliske hendelser) varierer med kvaliteten av warfarinbehandlingen i RE-LY studien (7). I den originale delstudien var det, som påpekt av Atar og medarbeidere, ikke en signifikant interaksjon for klinisk effekt (slag og systemisk embolisering), men interaksjon for alvorlige blødninger, gastrointestinale blødninger og et sammensatt endepunkt inkludert klinisk effekt og sikkerhet (blødninger, utilsiktede tromboemboliske hendelser og død). Forfatterne av delstudien (Wallentin og medarbeidere) konkluderer i motsetning til Atar og medarbeidere, men i tråd med Hansen at "Overall, these results show that local standards of care affect the benefits of use of new treatment alternatives". Noe annet ville da også være svært uventet tatt i betraktning tidligere studier med warfarin, der effekten kom tydelig tilsyne først ved INR > 2.0 (8).

I RE-LY studien fant man også en urovekkende, men ikke-signifikant

Fagartikler

Dokumentasjon for klinisk anvendelse av nye antikoagulasjonsmidler ved atrieflimmer

Atrieflimmer er assosiert med økt risiko for tromboemboliske komplikasjoner. De nye orale antikoagulasjonsmidlene (dabigatran, rivaroxaban og apixaban), uten behov for monitorering, har vist bedre klinisk effekt og mindre alvorlige blødningskomplikasjoner sammenlignet med dårlig gjennomført warfarinbehandling. Det er ikke holdepunkter for behandlingsgevinst sammenlignet med en godt gjennomført warfarinbehandling slik det tilbys i Norge. Usikkerhet om klinisk effekt og sikkerhet utenfor kliniske studier gjør det ønskelig med gradvis innføring og nøye overvåking.

John-Bjarne Hansen, Prof. dr.med., Hematologisk forskningsgruppe, Universitetet i Tromsø og Universitetssykehuset Nord-Norge.

John-Bjarne Hansen

Risiko for tromboemboliske komplikasjoner ved atrieflimmer

Atrieflimmer er en vanlig tilstand med alvorlige komplikasjoner. Insidensen øker med alderen. Om lag 10 % av befolkningen over 75 år har atrieflimmer, og det er anslått at 25 % av 40-åringene vil utvikle atrieflimmer i løpet av livet (1). Forekomsten av iskemisk hjerneslag er generelt om lag 5 % blant personer med atrieflimmer (2).

Det er utviklet flere skåringssystemer for å predikere risikoen for hjerneslag. CHADS2 er det mest validerte skåringssystemet, der det gis 1 poeng hver for tilstedeværelse av hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, og diabetes mellitus, mens tidligere slag eller transitorisk iskemisk atakk (TIA) gir 2 poeng (3) (tabell 1).

Den årlige risikoen for ikke-fatale slag er beregnet til å være 0,8 %, 2,2 %, 4,5 % og 9,6 % ved CHADS2 skår på henholdsvis 0, 1, 2 og 3-6 (4) (tabell 2). De nye internasjonale retningslinjene (American College of Chest Physicians (ACCP) 2012) (4) anbefaler bruk av $CHADS_2$ for å evaluere risiko for hjerneslag ved atrieflimmer framfor andre skåringssystemer som CHA_2DS_2-VASc. Den er minst like god til å predikere risiko, enklere i bruk og bedre validert.

Effekt av warfarinbehandling ved atrieflimmer

De siste 20-30 årene har det blitt lagt ned betydelig innsats for å evaluere effekten av ulike antitrombotiske behandlingsregimer ved atrieflimmer. Det er gjennomført 5 primærprofylaktiske (førstegangs) studier og 1 sekundærprofylaktisk (residiv) studie som har sammenlignet effekten av

Tabell 2. $CHADS_2$ skår og framtidig risiko for ikke-dødelig hjerneslag (4)

$CHADS_2$ skår	Årlig risiko (%/år)
0	0,8
1	2,2
2	4,5
3-6	9,6

har også vist seg å være overlegent i forhold til intensiv platehemmende behandling med ASA og clopidogrel (6).

Har de nye orale direkte trombin- og faktor Xa-hemmerne bedre effekt og sikkerhet enn warfarin ved ikke-valvulær atrieflimmer?

Det har i mange år vært arbeidet med en ny generasjon orale antikoagulasjonsmidler. Målsetningen har vært

økning i forekomsten av hjerte-infarkt ved dabigatranbehandling. I en senere meta-analyse som inkluderte over 30.000 pasienter fant man 33 % økning i forekomsten av hjerte-infarkt ved dabigatran behandling sammenlignet med warfarin behandling (9). I en subanalyse av RE-LY studien viste Eikelbom og medarbeidere (10) at det var en større økning i blødningsrisikoen for dabigatran enn warfarin med økende alder. Risikoen for alvorlige ekstrakranielle blødninger ved alder ≥ 75 år var 5,1 % per år ved dabigatran behandling (150 mg) og 4,4 % per år (p=0,07) ved warfarin behandling. Sistnevnte resultater er spesielt foruroligende siden en stor andel av atriflimmerpopulasjonen tilhører denne aldersgruppen. I tillegg foreligger det som kjent ikke antidot mot noen av NOAK, og det er liten erfaring og kunnskap om behandling av NOAK-induserte blødninger.

I tillegg viste warfarin-behandling i alle NOAK studiene høyere forekomst av intrakranielle blødninger (0,7-0,8 % per år) og alvorlige ekstrakranielle blødninger (3,1-3,4% / år) enn erfaringer fra kliniske studier i Norge og svenske kvalitetsregisterdata skulle tilsi. Atar og medarbeidere viser i sitt brev til at det Europeiske legemiddelverket (EMA) nylig har vist at antall rapporterte blødninger på dabigatran-behandling er vesentlig lavere enn det som ble observert i RE-LY studien. For oss er ikke det overraskende. Det viser bare at frivillig rapportering av bivirkninger på legemidler ikke fungerer tilfredsstillende. Det er således gledelig at Atar og medarbeidere støtter forslaget om opprettelse av et kvalitetsregister for overvåking av all antitrombotisk behandling ved atrieflimmer i Norge. Et slikt register er i overensstemmelse med anbefalingene i de europeiske retningslinjene for antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer og særdeles viktig for overvåking av klinisk effekt og sikkerhet av NOAK utenfor kliniske studier.

Hvem skal behandles med NOAK ved atrieflimmer?

Det var heller ingen klinisk effekt (slag og systemisk embolisering) av apxiban framfor warfarin i den europeiske delen av ARISTOTLE-studien. Vi mener at en kritisk vurdering av resultatene (klinisk effekt og sikkerhet) i de foreliggende studiene med NOAK ved behandling av atrieflimmer, den tradisjonelt gode kvaliteten i warfarin-behandlingen i Norge, og usikkerheten knyttet til bruk av NOAK utenom kliniske studier gjør at vi ikke uten forbehold støtter en holdning/anbefaling om at "det er opplagt at ett av de nye medikamentene bør være førstevalg for pasienter som skal starte koagulasjonshemmende behandling".

Med bakgrunn i ovenfornevnte dokumentasjon finner vi derfor ingen grunn til å endre pågående antikoagulasjonsbehandling med warfarin hvis ikke medisinske forhold skulle tilsi noe annet. Likeledes bør pasienter som skal begynne med koagulasjonshemmende behandling selv få bidra til valg av medikament etter grundig informasjon. I første omgang bør man unngå å tilby NOAK til pasienter med nyresvikt, betydelig komorbiditet, og utvise forsiktighet til eldre (≥ 75 år). Vi erkjenner at dette vel kan være "ute av takt med det (norske) kardiologiske fagmiljø på sentrale områder". Vår "å skynde seg langsomt" holdning er imidlertid i takt med det svenske kardiologiske fagmiljø hvor "SBU i samverkan med läkemedelsverket, Socialstyrelsen og Sveriges Kommuner og Landsting" gir en omfattende og grundig evaluering av "Dabigatran för att förebygga stroke vid förmaksflimmer" i en "SBU Alert-rapport" fra 2011-05-04 (6). Ved begrenset refusjon forventer man gradvis økning i bruken av NOAK og overvåker samtidig klinisk effekt og sikkerhet i AuriculA registeret. Det er synd at vi igjen må stole på svenskene når vi denne gangen skal evaluere effekt og sikkerhet av NOAK i behandlingen av atrieflimmer ●

Referanser

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-1151.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-891.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-992.
4. Camm AJ, Lip GYH, DeCaterina R et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012;33:2719-2747.
5. You JJ, Singer DE, Howaard PA et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e531S-e575S.
6. SBU Alert-rapport 2011-05-04. SBU i samverkan med Sveriges Läkemedelsverk, Socialstyrelsen, Sveriges Kommuner og Landsting.
7. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010;376:975-983.
8. White HD, Gruber M, Feyzi J et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control. Arch Intern Med 2007;167:239-245.
9. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012;172:397-402.
10. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation. An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation 2011;123:2363-2372.

Tabell 3. Studiekarakteristika, klinisk effekt og sikkerhet ved RE-LY (7), ROCKET-AF (8), og ARISTOTLE (9) studiene.

Studie	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Medikament	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban	Apixaban
Virkningsmekanisme	Direkte trombinhemmer	Direkte FXa-hemmer	Direkte FXa-hemmer
Dosering	150 mg 2 ggr daglig og 110 mg 2 ggr daglig	20 mg 1 ggr daglig (15 mg ved kreatinin clearance 30-49 ml/min)	5 mg 2 ggr daglig
eltakere	18 113	14 264	18 201
sign	Randomisert, Åpen	Randomisert, dobbelt blind og dobbelt dummy	Randomisert, dobbelt blind
ngelser	AF < 6 mnd før rand +1 risikofaktor	AF < 6 mnd før rand +2 risikofaktor	AF < 12 mnd før rand +1 risikofaktor
itts alder (år)	72	73	70
:Kvinne ratio	64:36	60:40	65:35
$_2$ skår (gj.snitt)	2,1	3,5	2,1
gingstid (år)	2,0	1,9	1,8
ator	Warfarin INR 2,0 – 3,0 TTO: 64%	Warfarin INR 2,0 – 3,0 TTO: 55%	Warfarin INR 2,0 – 3,0 TTO: 62%
ndepunkt: stemisk embo- /år)	1,69% warfarin 1,53% dabigatran 110 mg 1,11% dabigatran 150 mg***	2,2% warfarin 1,7% rivaroxaban*	1,60% warfarin 1,27% apixaban*
dninger (%/år)	3,36% warfarin 2,71% dabigatran 110 mg** 3,11% dabigatran 150 mg	3,4% warfarin 3,6% rivaroxaban	3,09% warfarin 2,13% apixaban***
blødninger	0,74% warfarin 0,23% dabigatran 110 mg*** 0,30% dabigatran 150 mg***	0,7% warfarin 0,5% rivaroxaban*	0,80% warfarin 0,33% apixaban***

tikerer signifikant forskjellig effekt sammenlignet med warfarin; * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

gskomplikasjo- (INR 2,0-3,0) arin. Totalt har 578 pasienter i

ROCKET-AF (8), en randomisert dobbelt blind og dobbelt dummy studie, sammenlignet effekt-

Er hovedfunnene i de nye kliniske studiene

Interessert i klinisk ernæring?

Norsk Selskap for Klinisk Ernæring (NSKE)
arrangerer
kurs i klinisk ernæring 16. januar
og
ernæringskonferanse 17. januar
i Oslo.

Se: www.nske.no

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

T KAPSLER, harde 75 mg, 110 mg og 150 mg: Hver kapsel inneh.: Dabigatraneteksilat (som mesilat) 75 mg, resp. 110 mg og 150 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin (E 132), jernoksid (E 172), paraoransje (E 110), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** 110 mg og 150 mg: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer med én eller flere av følgende risikofaktorer; tidligere slag, TIA, eller systemisk emboli, venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon <40%, symptomatisk hjertesvikt ≥NYHA klasse 2, alder ≥75 år, alder ≥65 år og én av følgende: Diabetes, koronarsykdom eller hypertensjon. 75 mg og 110 mg: Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. **Dosering: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer:** Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig. Før behandlingen startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne ClCR for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ClCR <30 ml/minutt). Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales: 1 kapsel à 110 mg 2 ganger daglig er anbefalt til eldre (≥80 år) og pasienter som samtidig bruker verapamil (verapamil og Pradaxa tas til samme tid). Behandling med 300 mg eller 220 mg daglig må avgjøres for følgende pasienter basert på individuell risiko for tromboembolisme og risiko for blødning: Pasienter 75-80 år, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (30-50 ml/minutt), gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom, andre pasienter med økt blødningsrisiko. Pasienter med økt blødningsrisiko: Nøye klinisk observasjon (tegn til blødning og anemi) anbefales i hele behandlingsperioden og dosejusteringer kan gjøres individuelt. Nedsatt nyrefunksjon og pasienter >75 år: Under behandling må nyrefunksjonen følges der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen); ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter >75 år, minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Overgang til parenteralt antikoagulantium: Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte til parenteralt antikoagulantium. Overgang fra parenteralt antikoagulantium: Dabigatraneteksilat bør gis 0-2 timer før tidspunktet som parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). Overgang til vitamin K-antagonist (VKA): ClCR ≥50 ml/minutt, VKA startes 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat. CICR ≥30-<50 ml/minutt, VKA startes 2 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Dabigatran kan medvirke til økt INR, og INR bør derfor ikke måles før dabigatran er seponert i minst 2 dager. Overgang fra VKA: VKA bør seponeres og dabigatraneteksilat kan tas når INR er <2. Konvertering av atrieflimmer: Pasienten kan behandles med dabigatraneteksilat i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. Barn og ungdom <18 år: Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. **Forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi:** Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 28-35 dager. **Forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi:** Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 10 dager. For begge typer kirurgi bør behandlingsstart utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler 1 gang daglig. Før behandlingen startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne ClCR for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ClCR <30 ml/minutt). Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales: 150 mg (2 kapsler à 75 mg) 1 gang daglig er anbefalt til eldre (>75 år), pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (ClCR 30-50 ml/minutt) og ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil (Pradaxa tas samtidig med disse legemidlene). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av verapamil, bør det vurderes å redusere doseringen av dabigatraneteksilat til 75 mg daglig. Begrenset klinisk erfaring ved moderat nedsatt nyrefunksjon og hos eldre (>75 år). Forsiktighet bør utvises. Nedsatt nyrefunksjon og pasienter >75 år: Under behandling må nyrefunksjonen følges der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen). Overgang til parenteralt antikoagulantium: Det anbefales å vente 24 timer fra siste dose før bytte fra dabigatraneteksilat til parenteralt antikoagulantium. Overgang fra parenteralt antikoagulantium: Dabigatraneteksilat bør gis 0-2 timer før tidspunktet som parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). Barn og ungdom <18 år: Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. Administrering: Kapslene skal svelges hele med vann, med eller uten mat. Pasienten bør informeres om ikke å åpne kapslene da inntak av kapselinnholdet alene kan gi økt blødningsrisiko. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (ClCR <30 ml/minutt). Aktiv klinisk signifikant blødning. Skade eller tilstander med signifikant økt risiko for større blødninger som pågående eller nylig oppstått gastrointestinalsår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne- eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander. Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin, osv.), heparinderivater (fondaparinuks osv.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, apixaban osv.), untatt i situasjoner som bytte til eller fra Pradaxa eller når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent. Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen. Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og takrolimus. **Forsiktighetsregler:** Anbefales ikke ved forhøyede leverenzymer >2 × øvre normalverdi. Svært begrenset klinisk erfaring med anbefalt dosering hos pasienter <50 kg eller >110 kg. Dosejustering er ikke nødvendig, men nøye klinisk overvåkning anbefales. Blødningsrisiko: Hos eldre ≥75 år er dabigatran forbundet med høyere forekomst av større gastrointestinale blødninger ved dosering 150 mg 2 ganger daglig. Nøye klinisk observasjon (tegn på blødning eller anemi) anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved sykdommer som medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser, trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter, nylig biopsi eller større traumer, bakteriell endokarditt, øsofagitt, gastritt eller gastrointestinal refluks. Skader, tilstander, prosedyrer og/eller farmakologisk behandling (som NSAIDs, platehemmere, SSRIs, SNRIs) som signifikant øker risikoen for større blødninger, krever nøye nytte-/risikovurdering. Pradaxa skal kun gis hvis fordelene oppveier blødningsrisikoen. Ved tilleggsfaktorer for blødning kan måling av dabigatrans antikoagulasjonseffekt være nyttig for å unngå for stor eksponering. INR-test er upålitelig hos pasienter som behandles med dabigatran og bør derfor ikke utføres. ECT, dTT og aPTT kan gi nyttig informasjon, men testene er ikke standardiserte og resultatene bør tolkes med forsiktighet. Ved alvorlige blødninger må behandlingen seponeres og blødningsårsaken undersøkes. Legemidler som øker blødningsrisikoen bør ikke brukes samtidig med eller må brukes med forsiktighet sammen med dabigatran. Ved utvikling av akutt nyresvikt må dabigatran seponeres. Bruk av fibrinolytiske preparater til behandling av akutt iskemisk slag kan overveies hvis dTT, ECT eller aPTT ikke overstiger øvre referansenivå iht. lokale referanseverdier. Plasmakonsentrasjonene av dabigatraneteksilat kan øke ved samtidig bruk av P-gp-hemmere (f.eks. verapamil, amiodaron eller kinidin), nedsatt nyrefunksjon (ClCR 30-50 ml/minutt) eller alder ≥75 år. Kirurgi og intervensjoner: Pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep eller invasive prosedyrer er utsatt for økt blødningsrisiko, og det kan det være behov for midlertidig seponering. Forsiktighet bør utvises når behandlingen blir midlertidig seponert da utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid ved nedsatt nyrefunksjon. Spinal-/epiduralanestesi, lumbalpunksjon: Økt risiko for spinale eller epidurale hematomer kan forekomme ved traumatiske eller gjentatte punksjoner og ved bruk av epiduralkatetre over lengre tid. 1. dose bør administreres minimum 2 timer etter at kateteret er fjernet. Det kreves hyppig observasjon for nevrologiske tegn og symptomer. Pasienter med høy risiko for død knyttet til kirurgisk inngrep og med risikofaktorer for tromboemboliske hendelser bør behandles med forsiktighet, da det foreligger begrensede sikkerhets- og effektdata. Preparatet anbefales ikke til pasienter med kunstige hjerteklaffer, da det ikke foreligger sikkerhets- og effektdata for denne pasientgruppen. Kapselen inneholder fargestoffet paraoransje (E 110), som kan gi allergiske reaksjoner. **Interaksjoner:** Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere: Begrenset erfaring med følgende behandlinger som kan gi økt blødningsrisiko ved samtidig bruk med dabigatraneteksilat: Ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin og heparinderivater, (fondaparinuks, desirudin), trombolytiske legemidler og vitamin K-antagonister, rivaroksaban eller andre orale antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere som GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, ticagrelor, dekstran og sulfinpyrazon. Ufraksjonert heparin kan likevel administreres i doser nødvendig for å bevare et åpent sentralt vene- eller arteriekateter. ASA- eller klopidogrelbehandling samtidig med dabigatraneteksilat 110 mg eller 150 mg 2 ganger daglig, kan gi økt risiko for større blødninger. NSAIDs: Pga. blødningsrisiko, særlig for NSAIDs med halveringstid >12 timer, anbefales nøye observasjon for tegn på blødning. Blødningsrisikoen kan være økt ved samtidig bruk av dabigatraneteksilat og SSRIs eller SNRIs. Dabigatraneteksilat er substrat for efflukstransportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Samtidig administrering med sterke P-gp-hemmere (amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol og klaritromycin) forventes å gi økt dabigatranplasmakonsentrasjon. Forsiktighet må utvises og nøye klinisk observasjon (tegn til blødning eller anemi) er derfor påkrevet spesielt ved nedsatt nyrefunksjon. Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, itrakonazol, takrolimus og ciklosporin er kontraindisert. Lang halveringstid for amiodaron gir mulighet for vedvarende interaksjon i uker etter amiodaronseponering. Samtidig behandling med posakonazol eller dronedaron anbefales ikke pga. mangelfulle data. Samtidig bruk av P-gp-indusere som rifampicin, johannesurt (Hypericum perforatum), karbamazepin eller fenytoin reduserer dabigatrankonsentrasjonen og bør unngås. Proteasehemmere inkl. ritonavir (som påvirker P-gp), er ikke undersøkt og samtidig behandling anbefales ikke. **Graviditet/Amming:** Overgang i placenta: Det foreligger ikke tilstrekkelige data vedrørende bruk under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Mulig risiko for mennesker er ukjent. Kvinner i fertil alder bør unngå graviditet under behandling. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Overgang i morsmelk: Det foreligger ikke kliniske data på effekten av dabigatran på barn som ammes. Amming bør avbrytes under behandling. **Bivirkninger:** Vanligst rapportert er blødninger som forekommer hos ca. 14% av pasientene som er kortidsbehandlet for elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, og 16,5% av pasienter med atrieflimmer behandlet for forebyggelse av slag og systemisk emboli. Større eller alvorlige blødninger kan forekomme og, uavhengig av lokalisasjon, være invalidiserende, livstruende eller fatale. Slike hendelser er imidlertid lite rapportert i kliniske studier. Forebygging av primær VTE etter hofte- eller kneprotesekirurgi: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi, redusert hemoglobin. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, abdominal smerte, diaré, dyspepsi, kvalme. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester. Luftveier: Epistakse. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Trombocytopeni, redusert hematokrit. Gastrointestinale: Rektal blødning, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, dysfagi. Hjerte/kar: Hematom, blødning, blødning fra sår. Hud: Hudblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, pruritus, utslett. Lever/galle: Forhøyet ALAT/ASAT, økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Luftveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Blødning ved innsnittstedet, blødning ved sår, postoperativt hematom, postoperativ blødning, anemi postoperativt, postoperativ væsking, sårsekresjon. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Immunsystemet: Urticaria. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blodig væsking, sårdrenering, postoperativ drenering. Ukjent: Immunsystemet: Bronkospasme. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, abdominal smerte, diaré, dyspepsi, kvalme. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning (150 mg 2 ganger daglig). Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Redusert hemoglobin, trombocytopeni. Gastrointestinale: Rektal blødning, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, dysfagi. Hjerte/kar: Hematom, blødning. Hud: Hudblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, pruritus, utslett. Lever/galle: Forhøyet ALAT/ASAT. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Nyre/urinveier: Hematuri, urogenital blødning (110 mg 2 ganger daglig). Øvrige: Blødning ved innsnittstedet. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Blod/lymfe: Redusert hematokrit. Immunsystemet: Urticaria. Lever/galle: Økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter. Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent: Immunsystemet: Bronkospasme. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Høyere doser enn anbefalt gir økt blødningsrisiko. Behandling: Intet antidot. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Adekvat diurese må opprettholdes. Passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon bør vurderes. Aktivert protrombinkomplekskonsentrat (f.eks. FEIBA), rekombinant faktor VIIa eller konsentrat av koagulasjonsfaktorene II, IX og X kan også overveies, men data vedrørende klinisk nytte er svært begrenset. Koagulasjonstester kan være upålitelige ved administrering av de foreslåtte reverserende faktorene. Ved trombocytopeni eller ved bruk av langtidsvirkende platehemmere bør administrering av blodplatekonsentrat også overveies. Symptomatisk behandling bør gis utifra klinisk vurdering. Dabigatran kan fjernes ved dialyse. Begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren. **Egenskaper:** Klassifisering: Kompetitiv, reversibel, direkte trombinhemmer. Virkningsmekanisme: Dabigatraneteksilat er et småmolekylært prodrug uten farmakologisk aktivitet, som omdannes raskt og fullstendig til dabigatran ved esterasekatalysert hydrolyse i plasma og lever. Hemming av trombin forebygger utvikling av tromber. Dabigatran hemmer fritt trombin, fibrinbundet trombin og trombinindusert plateaggregasjon. Klar korrelasjon mellom plasmakonsentrasjon av dabigatran og grad av antikoagulasjonseffekt. Dabigatran forlenger TT, ECT og aPTT. Absorpsjon: Absolutt biotilgjengelighet for dabigatran ca. 6,5%. Absorpsjonen postoperativt er relativt langsom sammenlignet med friske individer og viser en jevn plasmakonsentrasjonstidskurve uten høye topper. Maks. plasmakonsentrasjon oppnås 6 timer etter administrering i postoperativ periode. Langsom og forsinket absorpsjon forekom vanligvis bare på operasjonsdagen. De påfølgende dager er dabigatranabsorpsjonen rask og maks. plasmakonsentrasjon oppnås etter 2 timer. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av dabigatran, men forlenger tiden til maks. plasmakonsentrasjon med 2 timer. Den orale biotilgjengeligheten kan øke med 75% hvis kapselinnholdet inntas alene uten kapselskallet. Proteinbinding: 34-35%. Fordeling: Distribusjonsvolum: 60-70 liter. Halveringstid: Plasmakonsentrasjonen av dabigatran viser et bieksponentielt fall med gjennomsnittlig terminal halveringstid på 11 timer hos friske, eldre pasienter, og ca. 12-14 timer etter multiple doser. Halveringstiden er doseuavhengig og forlenget ved nedsatt nyrefunksjon. Metabolisme: Dabigatran konjugeres til farmakologisk aktive acylglukuronider. Spor av andre metabolitter er påvist. Utskillelse: Dabigatran elimineres hovedsakelig i uforandret form i urinen. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Pakninger og priser:** 75 mg: 10 stk. (endose) kr 154,30. 60 stk. (endose) kr 753,60. 110 mg: 10 stk. (endose) kr 154,30. 60 stk. (endose) kr 753,60. 150 mg: 60 stk. (endose) kr 753,60. **Refusjonsberettiget bruk:** Primærforebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. Refusjonskoder: ICPC 20, ICD 20. Vilkår: 136) Refusjon ytes selv om legemidlet skal benyttes i mindre enn 3 måneder. **Sist endret:** 17.08.2012

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

Boehringer Ingelheim

PRA120910

Reduserer du risikoen for hjerneinfarkt så effektivt som mulig når du behandler atrieflimmerpasienter?

PRADAXA® er det eneste antikoagulantium som viser signifikant reduksjon i både risiko for hjerneinfarkt og hjerneblødninger sammenlignet med warfarin.[1,2,41,#]

Atrieflimmerpasienter som tar PRADAXA® har samlet sett 35 prosent lavere risiko for slag og systemisk emboli, sammenliknet med velkontrollert behandling med warfarin.[1,2,#,*]

#Dosering 150 mg x 2 dgl. Mediantid tilbrakt i terapeutisk intervall (INR 2-3): 67 %
*Relativ risikoreduksjon: 35 %; Number needed to treat (1 og 5 år): 167/33.

www.pradaxa.no

Pradaxa®
dabigatran etexilate

Bedre beskyttelse mot hjerneslag ved atrieflimmer[1,2]

Referanser:
1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361:1139–1151. 2. Pradaxa preparatomtale (SPC) 30.08.2012. 41. European Heart Journal doi;10.1093/eurheart/ehs253.

Boehringer Ingelheim

Dosering: Anbefalt standard døgndose er 300 mg fordelt på 150 mg morgen og 150 mg kveld. Spesielle pasientgrupper som skal behandles med redusert daglig dose på grunn av økt blødningsrisiko (220 mg tatt som en kapsel 110 mg to ganger daglig): pasienter ≥ 80 år; pasienter som får samtidig behandling med verapamil, i dette tilfelle skal Pradaxa® og verapamil tas på samme tidspunkt. Før behandling med Pradaxa® startes, må nyrefunksjonen undersøkes for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL < 30 ml/min). Under behandlingen må nyrefunksjonen følges i visse kliniske situasjoner der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon. Hos pasienter > 75 år og hos pasienter med nyresvikt bør nyrefunksjonen undersøkes minst en gang i året.

Sikkerhetsinformasjon: I likhet med alle antitrombotika bør Pradaxa® brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningsrisiko. Alle pasienter som legen vurderer har ekstra blødningsrisiko bør vurderes behandlet med redusert dose. For utfyllende informasjon om sikker bruk av Pradaxa®, se forskrivningsveiledning på www.pradaxa.no. Alle pasienter som forskrives Pradaxa® skal få utdelt et pasientkort av legen.

Indremedisinsk høstmøte 2012

Årets Høstmøte ble avholdt 1.-2. november, tradisjonen tro på hotell Radisson Blu Scandinavia, Holbergs plass i Oslo. Vi valgte i år igjen å ha fokus på Akutt indremedisin – et tema som trakk mange deltagere for to år siden, og som ser ut til å vekke stor interesse blant våre medlemmer og andre tilhørere.

Rune Isene, leder, Høstmøtekomitéen

På temadagen torsdag 1. november ble vi orientert av overlege Brynjar Fure om akuttbehandling av hjerneslag, og professor Haakon Sjursen fra Haukeland ga oss en oversikt over temaet endokarditt. Overlege og stipendiat Ole Christian Mjølstad viste oss resultater fra sine studier av bruk av håndholdt ultralyd til orienterende ekkokardiografi i akuttsituasjonen, og Helge Opdahl snakket om akutt lungesvikt og ARDS. Øvre gastrointestinal blødning ble belyst fra to synsvinkler – den intervensjonsradiologiske ved overlege Eric Zimmermann fra Sykehuset Innlandet, og den endoskopiske ved overlege Taran Søberg fra Sykehuset Østfold. Ellers spente forelesningene over diabetisk ketoacidose, kateterbasert trombolyse ved DVT, og raskt progredierende glomerulonefritt. Akuttmedisinen er med dette ikke uttømt som tema, og det er meget mulig at vi vil vende tilbake til dette ved senere Høstmøter.

Torsdag var også legeforeningens president invitert foredragsholder. Hege Gjessing informerte om aktuelle saker som foreningen er opptatt av i øyeblikket, blant annet jobbglidning, resertifisering av spesialister, endringer i spesialitetsstrukturen, og stillingsvern. Det ble mange innlegg fra møtesalen i debatten etterpå.

Fredagens program var viet Nyheter fra grenspesialitetene. Overlege Aud Høieggen ga oss resultater fra en fersk studie av renal nerveablasjon som blodtrykksbehandling, og vi fikk høre om helt nye behandlingsmodaliteter for osteoporose av professor Erik Fink Eriksen. Fredrik Schjesvold ga en forbilledlig klar framstilling av det kompliserte temaet lettkjede-amyloidose. Vi fikk også høre om arbeidet ved kompetansesenteret for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten i Bergen, irritabel tarmssyndrom, samt tuberkulose i Norge i dag. Det kan være en utakknemlig oppgave å holde siste foredrag fredag ettermiddag. Oppgaven ble

imidlertid godt ivaretatt av overlege Ingvild Saltvedt fra St. Olavs hospital, som fortalte om resultater fra sin studie av prognose hos hoftefrakturpasienter som får geriatrisk behandling i tillegg til ortopedisk.

Fredagen inneholdt også et minisymposium om de nye norske retningslinjene for antitrombotisk behandling, som ble møtt med stor interesse fra salen. Seksjonsoverlege Sigrun Halvorsen ga på vegne av arbeidsgruppene en oversikt over arbeidet som var gjort, og overlege Arnljot Tveit viste oss de nye retningslinjene for antikoagulasjon ved atrieflimmer. Ellers var et par programposter på fredag viet foreningen: Erik Olsen informerte om siste års arbeid i Norske yngre indremedisinere, som han er leder for. Det ble også avholdt årsmøte i Norsk indremedisinsk forening.

Nytt av året var mentometerutstyr, som vi synes er et verdifullt tilskudd for å trekke tilhørerne mer aktivt med i foredragene, og som vi nok vil fortsette å benytte i kommende år. Presentasjonene på møtet er lagt ut som PDF-filer på nettsidene til Norsk indremedisinsk forening, der vi har fått tillatelse til dette fra forfatterne.

Det ble dessverre ikke noen kasuistikkonkurranse på årets møte, fordi antall innsendte bidrag var for lite. Vi beklager overfor de som sendte oss sine kasuistikker, og ber om at de meldes på igjen i neste års konkurranse. Vi oppfordrer samtidig alle andre til å sende inn konkurransebidrag – husk at du foruten ære og berømmelse kan vinne pengepremie!

Alt i alt er vi i Høstmøtekomitéen meget godt fornøyd med årets møte. Vi skulle gjerne ønske at enda flere yngre kolleger i spesialisering hadde fått mulighet til å overvære møtet, da vi tror mange av foredragene hadde vært nyttige for de som driver vaktarbeid i akuttmottakene. Dette kan derfor være en oppfordring til alle medisinske avdelingsledere og klinikksjefer: la dine LIS-leger få anledning til å ta ut permisjon til Indremedisinsk høstmøte. Husk at møtet gir tellende kurstimer til spesialiteten indremedisin.

Vi vil gjerne rette en stor takk til foredragsholderne som vederlagsfritt stiller opp for oss med så gode presentasjoner, og til lederne av de respektive indremedisinske grenforeningene som (år etter år) finner fram til gode foredragsholdere for oss.

Neste år avholdes Høstmøtet 31. oktober-1. november. Vel møtt!

Rune Isene
Leder
Høstmøte-komitéen

Ernæring i norske sykehus

Opptil 60 % av pasientene på sykehus er underernærte, med økt risiko for morbiditet og mortalitet (1,2). Pasienter med kreft, kronisk lungesykdom, gastrointestinale sykdommer, og eldre med ulike kroniske sykdommer er rammet (3). Ernæringsstatus kan også forverres i løpet av sykehusoppholdet (4).

Øivind Irtun, Lene Thoresen, Morten Mowé, Norsk selskap for klinisk ernæring
Kontaktpersjon: Øivind Irtun, oivind.irtun@unn.no, Avdeling for gastroenterologisk kirurgi, Universitetssykehuset Nord-Norge

Øivind Irtun

Det er vist at ernæringsstatus kan forverres i løpet av sykehusoppholdet (4). Operative inngrep med dårlig planlegging og unødig lang fastetid og manglende kunnskap og fokus på ernæring hos helsepersonell, er noen av de viktigste årsakene.

En ekspertgruppe oppnevnt av Europarådet utarbeidet i 2002 en rapport om ernæring på sykehus og hvordan unngå underernæring (5). Rapporten inneholder anbefalinger om screening av ernæringstilstand ved innleggelse og under oppholdet, behandlingsplan for underernæring, kunnskapsutvikling og retningslinjer. The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) har laget retningslinjer for dette (6).

Spørreundersøkelse

Som følge av usikkerhet om Europarådets og ESPEN's retningslinjer ble fulgt i Skandinavia, ble en spørreundersøkelse utført blant sykehusleger, sykepleiere og kliniske ernæringsfysiologer i Norge, Sverige og Danmark. Formålet var å kartlegge rutiner og holdninger vedrørende klinisk ernæring på skandinaviske sykehus. Man ønsket også å undersøke holdninger, kunnskap og praktisk gjennomføring av ernæringsbehandlingen. Denne skandinaviske undersøkelsen har resultert i flere publikasjoner (7-10).

Studien viste stor forskjell mellom holdninger og egen praksis. Rundt 90 % av legene mente at det var viktig å veie pasientene under oppholdet, men bare 25 % svarte at dette var praksis på egen enhet (7). Selv hos pasienter som hadde betydelig risiko for å utvikle underernæring, var det ikke etablert praksis å beregne energibehovet før ernæringsterapi ble ordinert.

De færreste sykehus hadde rutine med ernæringsplan i journalen, og pasientens ernæringsstatus var sjelden nevnt i epikrisen. Retningslinjer for å identifisere pasienter med behov for ernæringsterapi fantes på få avdelinger, og det var uvanlig med ernæringsteam eller ressurspersoner innen ernæring.

Ansvarsfordeling for ernæringsarbeidet mellom leger, sykepleiere og kliniske ernæringsfysiologer manglet, og undervisning om klinisk ernæring var heller ikke høyt prioritert, men studien viste at enheter med godt samarbeid mellom disse faggruppene hadde bedre fokus på ernæring (10).

Mindre enn halvparten av legene mente å ha et godt grunnlag til å ta beslutninger om klinisk ernæring. De fleste syntes imidlertid det var komplisert å beregne ernæringsbehov og utarbeide et ernæringsprogram, og halvparten oppga at de manglet metoder for å identifisere underernærte pasienter. Nesten halvparten av legene sa at ernæring var lavt prioritert på egen avdeling, og 34 % svarte at pasienter får så utilstrekkelig ernæring under oppholdet at det kan ha klinisk betydning, som risiko for komplikasjoner og forlenget sykehusopphold eller økt rekonvalesenstid. Manglende kunnskap og interesse for ernæring ble oppgitt som de viktigste årsakene (8). Selv om studien er noen år gammel, er det liten grunn til å tro at forholdene er bedre idag.

Dette skandinaviske prosjektet ble gjennomført av entusiaster som hadde en genuin interesse for å forbedre kunnskapen om ernæring til pasienter. De norske deltagerne gikk inn for å danne en egen faglig forening, "Norsk Selskap for Klinisk Ernæring" (*www.nske.no*), som i 2007 ble opptatt som medlem i "European Society for Clinical Nutrition and Metabolism" (ESPEN). Vi kontaktet Helsedirektoratet og fikk startet arbeidet med "Nasjonale faglige retningslinjer for forebygging og behandling av underernæring", som ble publisert i 2009 (11).

Ernæringsmessig risiko (12):

1. Vekttap
2. Redusert matinntak
3. Dårlig matlyst
4. Kronisk sykdom

Nasjonale faglige retningslinjer

Nasjonale faglige retningslinjer for forebygging og behandling av underernæring sier at alle pasienter innlagt på sykehus eller i sykehjem / institusjon, eller som har hjemmesykepleie, skal vurderes for ernæringsmessig risiko ved første kontakt, og deretter ukentlig, eller etter et annet faglig begrunnet individuelt opplegg. For å vurdere ernæringsmessig risiko anbefales screeningsverktøyene NRS 2002, MUST eller MNA (6). Personer i ernæringsmessig risiko skal ha en individuell plan med beskrivelse av ernæringsstatus, behov, inntak og tiltak.

Helseforetakene og kommunene skal sikre at ernæring er en integrert del av behandlingstilbudet i helse- og omsorgstjenesten, der oppfølging av ernæringsstatus inngår. Dokumentasjon om ernæringsstatus og -behandling skal inngå i gjeldende dokumentasjonssystemer og videreføres når pasienten /bruker overføres til et annet omsorgsledd. Helseforetakene og kommunene skal bidra til at helsepersonell får tilstrekkelig opplæring om ernæring.

Plikten til forsvarlighet (Helsepersonelloven § 4 og i tjenestelovgivningen) innebærer at helsepersonell eller virksomheter som yter helsehjelp har et helhetlig ansvar for pasienten, som også inkluderer ansvar for ernæringsmessige tiltak.

Evaluering

Nasjonale faglige retningslinjer har vært tilgjengelige i to og et halvt år. Likevel avdekket Helsetilsynet i 2011 avvik i 14 av 21 kommuner (Helsetilsynet 2011. Krevende oppgaver med svak styring). Helsetilsynet fant store mangler i arbeidet med å forebygge og behandle underernæring hos eldre som mottok sosial- og helsetjenester. Det planlegges en oppfølgingsstudie av den tidligere nevnte studien i 2013.

Diskusjon

Dette er den første spørreundersøkelsen blant leger om ernæringspraksis på norske sykehus. Vi valgte avdelinger med pasienter som hadde de største ernæringsmessige utfordringene, som indremedisin, kirurgi og intensivmedisin, da vi antok at disse hadde størst fokus på ernæring. Kun 30 % svarte, og svarene må analyseres med en viss forsiktighet. Imidlertid er det ikke urimelig å anta at fagpersoner med mest interesse for ernæring, var de som besvarte spørreskjemaet. Ernæringspraksis kan derfor være enda dårligere. Et omfattende spørreskjema kan forklare noe av den dårlige svarprosenten. (7).

Undersøkelsen viste stor forskjell mellom ernæringspraksis og holdninger. Selv om praksis var dårlig, var legenes holdninger i samsvar med både Europarådets, ESPEN og Helsedirektoratets anbefalinger, som sier at ernæringsarbeid er viktig. Det er derfor et stort forbedringspotensiale når det gjelder ernæringspraksis på norske sykehus. Ettersom manglende kunnskap og interesse oppgis som, må man øke fokuset på opplæring (8). Legene fant det komplisert å utarbeide et ernæringsprogram, det manglet metoder for å identifisere underernærte pasienter, og det var vanskelig å beregne energibehov. I tillegg svarte mange at ernæring var et lavt prioritert område på avdelingene. (NB! Avsnitt)

Det finnes ingen "gullstandard" når det gjelder vurdering av ernæringsstatus. Flere verktøy og formler er i bruk (14). Dette kan også forklare at praksis er utilstrekkelig og at dette prioriteres ned. Helsedirektoratets retningslinjer anbefaler derfor 3 ulike verktøy (6,11) avhengig av populasjon og aldersgruppe som skal evalueres.

Undersøkelser fra andre land viser tilsvarende forhold (15-17). En dansk studie (18) medførte at helsemyndighetene satte inn betydelige ressurser på å forbedre fokus og kunnskap blant sykehuspersonalet og bedre ernæringen til inneliggende pasienter. Oppfølgingsundersøkelsen viste at dette hadde stor effekt (19).

Nytte av målrettet ernæringsbehandling

En metaanalyse av 287 studier og 12 000 pasienter i sykehus og sykehjem, viste effekter som økt funksjonsnivå, redusert infeksjonsrate, mindre bruk av antibiotika, sjeldnere sykehusinnleggelse og reduksjon i dødelighet ved målrettet ernæringsbehandling (3). En studie fra Nederland viste at ved å behandle pasienter i ernæringsmessig risiko etter screening, med tilpasset kosthold, mellommåltid og næringsdrikker, så gikk gjennomsnittlig liggetid ned med 20 % (1 døgn). Kostnadene til intervensjon ble estimert til 76 euro - en femtedel av kostnadene ved et liggedøgn (19). Socialstyrelsen i Sverige har beregnet kostnadene knyttet til underernæring i det svenske helsevesenet til 0,5 – 1 milliard kroner per år, bare som følge av økt liggetid (SoS-rapport 2000:11). En systematisk dokumentasjon av ernæringsmessig risiko og målrettet intervensjon vil høyst sannsynlig være kostnadseffektiv.

Sammenfatning

Ettersom underernæring blant sykehuspasienter er vanlig og fører til øket morbiditet og mortalitet, må dette få større fokus (20). Det er behov for større engasjement for klinisk ernæring fra departement, helseforetak, sykehusledelse og på avdelingsnivå. En nasjonal satsing for å øke kompetansen i klinisk ernæring hos helsepersonell antas å ha stor betydning for mange pasienter og ha betydelige helseøkonomiske gevinster ●

Styret i Norsk selskap for klinisk ernæring. Foran fra v.: Sedegheh Gharagozlian, Øivind Irtun og Lene Thoresen. Bak fra v.: Beint Bentsen, Harald Pirolt, Olav Sandstad og Morten Mowe.

Referanser

1. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. Bmj. 1994 Apr 9;308(6934):945-8. PubMed PMID: 8173401.
2. Mowe M, Bohmer T, Kindt E. Reduced nutritional status in an elderly population (> 70 y) is probable before disease and possibly contributes to the development of disease. Am J Clin Nutr. 1994 Feb;59(2):317-24. PubMed PMID: 8310980.
3. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. Wallingford: CABI; 2003. 824 p.
4. Bruun LI, Bosaeus I, Bergstad I, Nygaard K. Prevalence of malnutrition in surgical patients: evaluation of nutritional support and documentation. Clin Nutr. 1999 Jun;18(3):141-7. PubMed PMID: 10451474. Epub 1999/08/19. eng.
5. Food and Nutritional Care in Hospitals: How to prevent undernutrirtion. Starsbourg: Council of Europe Publishing; 2002. 175 p.
6. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr. 2003 Aug;22(4):415-21. PubMed PMID: 12880610. Epub 2003/07/26. eng.
7. Mowe M, Bosaeus I, Rasmussen HH, Kondrup J, Unosson M, Irtun O. Nutritional routines and attitudes among doctors and nurses in Scandinavia: a questionnaire based survey. Clin Nutr. 2006 Jun;25(3):524-32. PubMed PMID: 16701921. Epub 2006/05/17. eng.
8. Mowe M, Bosaeus I, Rasmussen HH, Kondrup J, Unosson M, Rothenberg E, et al. Insufficient nutritional knowledge among health care workers? Clin Nutr. 2008 Apr;27(2):196-202. PubMed PMID: 18295936. Epub 2008/02/26. eng.
9. Lindorff-Larsen K, Hojgaard Rasmussen H, Kondrup J, Staun M, Ladefoged K. Management and perception of hospital undernutrition-a positive change among Danish doctors and nurses. Clin Nutr. 2007 Jun;26(3):371-8. PubMed PMID: 17383776. Epub 2007/03/27. eng.
10. Thoresen L, Rothenberg E, Beck AM, Irtun O. Doctors and nurses on wards with greater access to clinical dietitians have better focus on clinical nutrition. J Hum Nutr Diet. 2008 Jun;21(3):239-47. PubMed PMID: 18477179. Epub 2008/05/15. eng.
11. Nasjonale faglige retningslinjer for forebygging og behandling av underernæring: Helsedirektoratet; 2009.
12. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr. 2003 Jun;22(3):321-36. PubMed PMID: 12765673.
13. Teitelbaum D, Guenter P, Howell WH, Kochevar ME, Roth J, Seidner DL. Definition of terms, style, and conventions used in A.S.P.E.N. guidelines and standards. Nutr Clin Pract. 2005 Apr;20(2):281-5. PubMed PMID: 16207664.
14. Green S, Watson R. Nutritional screening and assessment tools for use by nurses: literature review. J Adv Nurs 2005;50:69-83.
15. Kondrup J, Johansen N, Plum LM, Bak L, Larsen IH, Martinsen A, et al. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. Clin Nutr. 2002 Dec;21(6):461-8. PubMed PMID: 12468365.
16. Rasmussen HH, Kondrup J, Staun M, Ladefoged K, Kristensen H, Wengler A. Prevalence of patients at nutritional risk in Danish hospitals. Clin Nutr. 2004 Oct;23(5):1009-15. PubMed PMID: 15380890.
17. Thoresen L, Fjeldstad I, Krogstad K, Kaasa S, Falkmer UG. Nutritional status of patients with advanced cancer: the value of using the subjective global assessment of nutritional status as a screening tool. Palliat Med. 2002 Jan;16(1):33-42. PubMed PMID: 11963449.
18. Rasmussen HH, Kondrup J, Ladefoged K, Staun M. Clinical nutrition in danish hospitals: a questionnaire-based investigation among doctors and nurses. Clin Nutr. 1999 Jun;18(3):153-8. PubMed PMID: 10451472. Epub 1999/08/19. eng.
19. Kruizenga HM, Van Tulder MW, Seidell JC, Thijs A, Ader HJ, Van Bokhorst-de van der Schueren MA. Effectiveness and cost-effectiveness of early screening and treatment of malnourished patients. Am J Clin Nutr. 2005 Nov;82(5):1082-9. PubMed PMID: 16280442.
20. Robinson G, Goldstein M, Levine GM. Impact of nutritional status on DRG length of stay. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987 Jan-Feb;11(1):49-51. PubMed PMID: 3102782.

(12329) artell.no / illustrasjon: Line Halsnes

En for alle og alle for en

Tett samhold er kjernen i fortellingen om de tre musketerer. Slik er det også med B-vitaminer. Det er samspillet mellom B12, B6 og folat (B9) som er viktig i metioninomsetningen.[1]

TrioBe inneholder tilstrekkelig av B12, B6 og folsyre (B9) til å forebygge symptomgivende B-vitaminmangel. Med TrioBe kan mangelen også behandles peroralt. Enkelt for deg og enkelt for pasienten![2, 3]

Les mer om B-vitaminer på b-vitaminmangel.no

Én tablett, tre B-vitaminer

B6 B9 B12 TrioBe®

C TrioBe Recip B-vitaminpreparat. ATC-nr.: A11E A

TABLETTER: Hver tablett inneh.: Folsyre 0,8 mg, cyanokobalamin (B12) 0,5 mg, pyridoksinhydroklorid (B6) 3 mg, hjelpestoffer. **Indikasjoner:** Forebygging av symptomgivende mangel på vitamin B6, vitamin B12 og folsyre ved utilstrekkelig inntak av føde eller malabsorpsjon, spesielt hos eldre. **Dosering:** 1 tablett daglig. Svelges med et glass vann. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Skal ikke brukes som folattilskudd for å redusere gjentagelsesrisikoen hos kvinner som tidligere har født barn med nevralrørsdefekt. **Forsiktighetsregler:** Ikke indisert for behandling av symptomgivende mangel på vitamin B6, vitamin B12 og folsyre. Effektiv behandling av manifest megaloblastisk anemi og pernisiøs anemi kan kreve parenteral administrering av vitamin B12 i begynnelsen av behandlingen. Skal ikke brukes til pasienter som har gjennomgått en større tynntarmsreseksjon. **Interaksjoner:** Folsyre kan øke metabolismen av enkelte antiepileptika, som fenobarbital og fenytoin. Folsyre kan også interferere med effekten av folsyreantagonister, f.eks. metotreksat, trimetoprim og pyrimetamin. **Graviditet/Amming:** Ingen kjent risiko ved bruk under graviditet eller amming. **Bivirkninger:** Sjeldne (<1/1000): Hud: Aknelignende utslett. Allergiske reaksjoner som urticaria, pruritus, erytem. **Overdosering/Forgiftning:** Folsyre har lav toksisitet. Det er ikke registrert bivirkninger hos voksne som har inntatt enten 400 mg/dag i 5 måneder eller 10 mg/dag i 5 år. Ved langtids høydosebehandling med pyridoksin har en del personer utviklet perifere nevropatier. Cyanokobalamin har lav toksisitet. Selv ikke ved høye doser forventes symptomer. Se Giftinformasjonens anbefalinger A11E A. **Egenskaper: Klassifisering:** Vitamin B-preparat. Virkningsmekanisme: Folsyre og vitamin B12 er nødvendig for visse transmetyleringsprosesser, bl.a. ved syntesen av DNA og RNA. Folsyremangel gir opphav til megaloblastisk anemi av samme type som forårsakes av mangel på vitamin B12. Preparatet reduserer forhøyde plasmanivåer av homocystein. Høye homocysteinverdier er assosisert med økt risiko for f.eks. hjerte- og karsykdom. Absorpsjon: Vitamin B12 absorberes passivt i tynntarmen uten nærvær av «intrinsic factor». Absorpsjonsgrad ca. 1% uavhengig av dosens størrelse. Folsyre absorberes raskt fra mage-tarmkanalen. Vitamin B6 absorberes godt. Utskillelse: Renalt. **Pakninger og priser:** 100 stk. (boks) kr 236,10. **Sist endret:** 05.11.2010 (priser oppdateres hver 14. dag, ev. refusjon hver måned).

Referanser: 1. Bolander-Gouaille C, Bottiglieri T. Homocysteine, related vitamins and neuropsychiatric disorders. Second edition; 23. **2.** Cristopher C Butler. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials: Family Practice (2006) 23 (3): 279-285. **3.** M. Elia. THE LANCET, Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. Vol 352, November 28, 1998.

MEDA

Young Internists' Day

Richard Heitmann UNN Tromsø og Fabian Kirchner, St Olavs Hospital

Richard Heitmann

På dag to av den årlige kongressen til European Federation of Internal Medicine (EFIM) var det tid for å samle de unge og lovende til "Young Internists' Day". Møtet ble arrangert av "Young Internists of Europe" som er en fagpolitisk organisasjon for unge indremedisinere. De har som mål å danne et europeisk nettverk for leger i utdanning til indremedisin, legge til rette for forskningsprosjekter og utdanningsaktiviteter, og oppfordrer nasjonale foreninger for yngre indremedisinere til å involvere seg mer i utdanningsstrukturen i de enkelte land. Møtet hadde representanter fra over 20 europeiske land, og lederen er den tsjekkiske legen Lenka Bosanska.

Bosanska oppsummerte foreningens aktiviteter de seks siste månedene. Et prosjekt for sjeldne sykdommer er ferdigstilt, og resultatene vil snart publiseres. Pasienter med sjeldne sykdommer risikerer ofte å bli fulgt opp av tilfeldige leger med vekslende interesse og kompetanse, og det ble antydet at indremedisinere med god faglig bredde kan være best skikket til å ta hånd om disse pasientene.

Et annet prosjekt som er under utarbeidelse er en spørreundersøkelse blant yngre indremedisinere over hele Europa. Tema for undersøkelsen vil være hvordan legene klarer å balansere arbeid og fritid i en stadig travlere hverdag. Her har Norske yngre indremedisinere bidratt med erfaring fra spørreundersøkelsen som ble publisert i Indremedisineren (2, 2012) tidligere i år. Ellers er Young Internists of Europe representert i de fleste arbeidsgruppene til moderorganisasjonen, og har vært med på å utarbeide et policy-dokument som tar for seg EFIM's syn på indremedisinens rolle i fremtiden. Nye prosjekter ble også diskutert, blant annet om man bør organisere ultralydkurs for yngre indremedisinere og hvordan man skal stille seg i forhold til preventiv medisin/screening. Et nytt utvekslingsprogram for LIS i indremedisin er snart en realitet, og EFIM garanterer økonomisk for 10 stipend. Oppslutningen var stor om organisasjonens kanskje viktigste aktivitet: European School of Internal Medicine (ESIM). Her møtes unge, engasjerte indremedisinere fra hele Europa hvert halvår til en uke med faglig og sosialt påfyll. Skolen har hatt mange deltakere fra Norge, og utgiftene dekkes fullt ut av Norsk indremedisinsk forening.

Young Internists' Day ble organisert som en del av kongressens hovedprogram og samlet mer enn 130 deltakere. Tre forskjellige kliniske caser ble presentert, og kommentarer og kreative løsningsforslag satt løst i salen.

Den første casen var fra Portugal og handlet om en 44 år gammel ellers frisk mann med spontanblødninger fra intakt hud på armer og ansikt. Han hadde nylig mistet sin mor og var i dyp sorg. Blodet på huden ble analysert og samsvarte med celleinnholdet i perifert blod. Diagnosen var en svært sjelden tilstand kalt hematohidrosis. Det sympatiske nervesystemet er trolig involvert og betablokkade ser ut til å lindre.

Den andre casen var fra Spania og handlet om en mann fra Kina med smerter i nakken, anemi og leukopeni. Beinmargsundersøkelse viste myelodysplasi (MDS) og CT abdomen viste aortitt. Ved MDS er det viktig å huske at tilstanden av og til ledsages av autoimmune fenomener, som i dette tilfellet var Takayasus arteritt (storkarsvaskulitt).

Den siste casen ("Failing the fallen") var fra Storbritannia og handlet om en eldre kvinne med rheumatoid artritt innlagt med forvirring etter et fall i hjemmet. Initialt fikk hun diagnosen lett delirium og mulig pneumoni. Den mentale tilstanden bedret seg ikke og CT caput viste et ferskt parietalt infarkt. Dag ti tilkom det tetraparese med hyperrefleksi i alle fire ekstremiteter, og MR av cervicalcolumna viste dislokasjon av C2 inn i foramen magnum med alvorlig spinalstenose til følge. Deretter fant man en oversett humerusfraktur og bilaterale lungeembolier. Det er viktig å tenke på at delir hos eldre personer ofte skyldes to eller flere underliggende tilstander. Cerebrovaskulær sykdom, frakturer og lungeemboli er hyppige årsaker til akutt konfusjon hos eldre, og skal raskt utelukkes. En grundig anamnese, med komparentopplysninger og klinisk undersøkelse for å avdekke og behandle bakenforliggende årsaker er, som alltid, viktig.

Seansen ble avsluttet med et glimrende og tankevekkende foredrag av den nederlandske legen van den Berge om "cognitive error in clinical decision making" – at leger er som andre mennesker og tenderer mer til å akseptere enn forkaste hypoteser.

Young Internist's Day var en fin avslutning på en lang og innholdsrik dag. Det var inspirerende å møte så mange unge og entusiastiske indremedisinere. Dette lover godt for fremtiden ●

Young Internist Day samlet mange interesserte. (Foto: Roger Duckitt)

European Congress of Internal Medicine – Madrid 2012

Et sikkert høsttegn er indremedisinske høstmøter og kongresser. Vi var så heldige å få lov til å tilbringe noen inspirerende dager i oktober sammen med våre europeiske kolleger. Det virker å være sterk støtte til generell indremedisin i Europa.

Richard Heitmann, UNN Tromsø og Stephen Hewitt, Oslo Universitetssykehus

Richard Heitmann

Stephen Hewitt

European Federation of Internal Medicine (EFIM) avholdt sin årlige indremedisinske kongress i Madrid 24.-27. oktober og samlet over 2000 delegater fra over 30 land, deriblant fire leger fra Norge. Majoriteten kom fra land i Sør-Europa, som har lange og sterke tradisjoner i organisasjonen. Kongressen organiseres sammen med de nasjonale foreningenes årlige møter, så spanske delegater og foredragsholdere var sterkt representert. Det var et variert program med god indremedisinsk ånd. I tillegg til hovedprogrammet med opp til 5 forskjellige parallellsesjoner, var det totalt 854 elektroniske postere og 153 muntlige presentasjoner. Stephen Hewitt fra Oslo Universitetssykehus presenterte abstractet "Pulmonary function is improved significantly 5 years after bariatric surgery".

Første dag begynte med praktiske workshops. En gruppe gjennomgikk hvordan man skriver en vitenskapelig artikkel. Det ble gitt en innføring i alt fra hvordan søke i pubmed til design av ulike typer studier, samt tips om publisering. Det blir stadig mer vanlig å publisere i "open access" tidsskrifter, og fordeler og ulemper knyttet til dette ble drøftet.

Det var også mer praktiske workshops. I mange land synes stetoskopet i økende grad å bli supplert med små håndholdte ultralydmaskiner, og det ble hevdet at ultralyd først og fremst er klinikerens verktøy. Med hovedvekt på abdominal ultralydundersøkelse fikk tilhørerne en teoretisk og praktisk gjennomgang av hvordan man raskt kan finne tegn til ascites, levermetastaser, gallesteiner, aortaaneurysme, hydronefrose etc.

I en annen workshop var det mulig å trene på avansert hjerte-lungeredning. Ved hjelp av instruktører, en avansert dukke og et filmcrew samarbeidet vi fra forskjellige nasjoner om å løse ulike akutte tilstander. Til tross for språklige utfordringer var samarbeidet godt, og alle virket godt oppdatert på gjeldende retningslinjer. Sesjonen ble avsluttet med diskusjon og gjennomgang av filmopptak.

Kongressenteret Palacio Municipal de Congresos. Foto ved Congresos S&H.

Åpningsseremonien ble etterfulgt av et foredrag av presidenten i den amerikanske indremedisinske forening (ACP; American College of Physicians), David L. Bronson. Foreningen har over 130 000 medlemmer. Han tok for seg utviklingen med scenarioet med et økende antall medisinske pasienter. I USA er det ansatt mange indremedisinere de siste årene. Han uttrykte også bekymring over amerikansk helsepolitikk, som uten store reformer snart vil få enda større problemer med å yte nødvendig helsehjelp til sin befolkning. I over 20 år har organisasjonen arbeidet aktivt for å få et system som sikrer *alle* amerikanere lik rett til helsehjelp.

Fremtiden for indremedisinen i Europa var et tema som trakk mange tilhørere. Noen frykter at generell indremedisin er en døende spesialitet, og i Danmark har man nå fjernet generell indremedisin som spesialitet. Er kunnskapen om organsykdommer blitt så enorm at det er umulig å holde seg oppdatert innenfor alle grener? Er man parkert som lege om man ikke kan alt? Vi fikk høre at trenden med økende grad av grenspesialisering kan være bra for legene, men sannsynligvis mindre bra for pasientene, spesielt ikke for alle de med polypatologi. Gren- og kvistspesialister har ikke alltid så stor interesse for problemstillinger som går utover deres eget fagfelt, og pasienterne kan ende opp med å bli kasteballer i systemet, med utrygghet og manglende opplevelse av at noen tar et helhetlig ansvar. Dette gjelder spesielt pasienter med sjeldne sykdommer. I flere land har man forsøkt å bøte på dette ved å la indremedisinere få hovedansvaret for pasienter under innleggelser. I USA er det opprettet en ny spesialitet "Hospitalist", hvor 90% er spesia-

Oppdatert behandling av atrieflimmer samlet full sal. Foto ved Congresos S&H.

lister i indremedisin. Forskning viser at disse legene gir økt kvalitet i pasientomsorgen, reduserer kostnader og lengden på sykehusopphold.

Det var også interessant å høre noen innlegg om overlessede akuttmottak. I Italia hadde man et sted redusert antallet pasienter som går gjennom akuttmottaket. Elektive pasienter og overflyttinger blir i stedet tatt i mot direkte ved sengepostene, og egne team møtes daglig og koordinerer en del pasientforløp poliklinisk (f.eks. ved malignitetsmistanke). Kompetanseøkning i akuttmottaket effektiviserte også driften, og budskapet var at det må bli slutt på at akuttmedisin av enkelte sees på som annenrangs medisin, som bare skal håndteres av de mest uerfarne. Tallene fra Italia viste at de mest erfarne legene kunne jobbe opptil 3 ganger raskere enn de uerfarne.

En sesjon handlet om eldre (> 65 år) med polypatologi (≥ 2 kroniske sykdommer). Evidensgrunnlaget for hvordan denne pasientgruppen skal behandles er mangelfullt. Eldre er ofte ekskludert fra studier som guidelines bygger på, og det blir vanskelig å benytte guidelines for hver sykdom når man har 10-12 forskjellige diagnoser. Det har vært en stor økning (>70% de siste ti årene) i antallet pasienter over 80 år som legges inn ved intensivavdelinger, men kun 2 % av alle publiserte artikler om ”critical care” omhandler eldre. Eldre pasienter legger beslag på > 60% av døgnoppholdene i en gjennomsnittlig europeisk intensivavdeling. Studier har vist at komorbiditet, og ikke alder i seg selv, er en viktig prediktor for mortalitet ved intensivopphold. Likevel avvises 23% av alle mellom 75-84 år og 36% av alle > 85 år for intensivbehandling, og evidensen for slik praksis er dårlig. ”Paliar project” er en spansk multisenter prospektiv studie som skal forsøke å identifisere prediktorer i denne gruppen. Håpet er at dette skal gi klinikere bedre verktøy til å identifisere de pasientene som kan ha nytte av intensiv livsforlengende behandling.

Innen lungemedisin ble det gitt en gjennomgang av de nye GOLD retningslinjene fra 2011, og forskjell mellom disse og nye spanske retningslinjer fra 2012. GOLD fra 2011 legger vekt på lungefunksjon ved spirometri, antall årlige eksacerbasjoner og kliniske symptomer som dyspne, hoste og ekspektorat. I de spanske retningslinjene fra juli 2012 legges mer vekt på de tre fenotypene: ”emfysem med hyperinflasjon, overlappende/blandet KOLS/astma og eksacerbasjoner”. Det ble hevdet at en slik inndeling kan åpne for en mer individualisert behandlingsstrategi.

I en ”Clostridium difficile update” ble det lagt frem data som viste økende resistensproblemer for metronidazol og vancomycin. Andrelinjebehandling med rifaximin eller fidaxomicin ble drøftet. Også bruk av protonpumpehemmere kan ha betydning for klinisk sykdom, da observasjonsstudier har vist økt forekomst hos pasienter som bruker disse legemidlene. Avslutningsvis ble det minnet om en god og effektiv behandling uten særlige bivirkninger: fecesinstallasjon fra en beslektet donor.

Det var en gjennomgående positiv stemning på hele kongressen. Selv med et intensivt program fra morgen til kveld, var det tid til mye sosialt samvær. En stor andel av delegatene var unge leger i spesialisering, og dette lover godt for fremtiden. Troen på indremedisin som en fremtidsrettet spesialitet som sørger for gode pasientforløp og ivaretar helheten, syntes sterk. Neste års kongress holdes i Praha 2.-5. oktober, og en tur dit anbefales på det sterkeste ●

Prestisjetung hederspris til norsk forsker

Professor Rolf Terje Pedersen mottok i mai 2012 den prestisjetunge Anitschow-prisen for sitt betydelige bidrag innen preventiv medisin. Prisen deles ut av «European Atherosclerosis Society» (EAS).

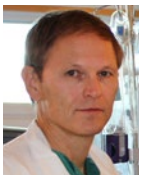
Pedersens første større bidrag var den store norske Timolol-multisenterstudien der betablokkerprofylakse etter gjennomgått hjerteinfarkt ble vurdert. 1884 pasienter var inkludert. Studien viste at betablokade i stor grad forhindrer plutselig død og nye infarkter.

Deretter tak han initiativ til *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Han arbeidet også med design og vitenskapelig koordinering av studien som endret synet på kolesterolsenkende behandling. Det ble endelig vist at bruk av statiner forlenger livet til hjertepasienter.

Denne suksessen ble fulgt opp i *IDEAL*-studien. Her ble 8888 pasienter inkludert. Studien har bidratt til vår kunnskap om effektivitet og sikkerhet av mer intens lipid-senkende medikasjon. Han ledet også *SEAS*-studien der man vurderte ezetimib i kombinasjon med simvastatin til pasienter med aortastenose.

Pedersen har arbeidet videre med å kartlegge nytte og begrensinger av kolesterolsenkende behandling. Han er stadig involvert i en rekke større internasjonale studier av nye behandlingsmåter for å bedre prognosene for hjertepasienter.

Terje Rolf Pedersen er professor ved Institutt for klinisk medisin og forskningsleder ved Avdeling for endokrinologi, overvekt og forebyggende medisin ved Oslo universitetssykehus.



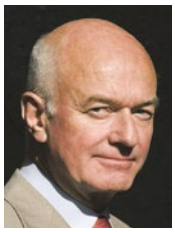
Under presenterer vi det foredraget han holdt i anledning utdelingen av prisen i Milano 25.5.2012.

Olaf Rødevand, Redaktør, Hjerteforum

En kort historie om kolesterolsenking

Sammendrag av forelesning i anledning tildelingen av Anitschkow-prisen for 2012, ved European Atherosclerosis Society, årskongress i Milano 25. mai 2012

Terje R. Pedersen, Prof dr med, Avdeling for endokrinologi, sykelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo universitetssykehus, Ullevål



Terje R. Pedersen

Nicolai Anitschkow var en ung lege ved Patologisk-anatomisk institutt ved Det keiserlige medisinske militær-akademi i St. Petersburg i begynnelsen av det 20. århundre. Han regnes som kolesterol-forskningens «far» ved at han i 1913 publiserte sine funn fra en studie hvor han hadde foret kaniner med rent kolesterol. Dette resulterte i omfattende aterosklerose i aorta. Omtrent samtidig begynte man å måle kolesterolnivået hos pasienter og kunne vise at arteriosklerosepasienter hadde høye verdier. Anitschkows funn ble omfattet med stor interesse, og hans kanin-eksperiment ble gjentatt av flere, bl. a. ved Stanford-universitetet i California. Der kunne man fullt ut bekrefte funnene. Snart var kolesterol i kosten som årsak til hjerteinfarkt, en etablert sannhet. Likevel utviklet dette seg til det mest kontroversielle spørsmål i medisinen i det 20. århundre. Hvorfor skjedde dette?

Mange år senere skrev den prominente amerikanske patologen William Dock fra New York en oversiktsartikkel i *Circulation* hvor han med skuffelse slo fast følgende: «Mellom 1920 og 1925 fortalte alle mine lærere i patologi i Saint Louis, Chicago, Boston, Wien og San Francisco at de lipid-rike lesjonene som resulterte i arterielle obstruksjoner, skyldtes infiltrasjon av plasma-lipider og var forårsaket av hyperlipidemi på grunn av kostholdet. Så hvorfor har vi fortsatt å late som om aterosklerose

Bildet viser et ateromatøst plakk. Anitschkow var den første som påviste ateromatose etter å ha foret kaniner med rent kolesterol.

er mystisk?» (1). Hva var det som skjedde i løpet av de første 1920-årene som gjorde at synet på kostholdets rolle snudde? Et viktig bidrag var nok at det ikke lot seg gjøre å øke serum-kolesterol hos mennesker selv om de fikk store mengder rent kolesterol tilsatt i maten. På den tiden (og helt frem til etter 2. verdenskrig) var det en generell oppfatning at kolesterolet i blodet utelukkende hadde maten som kilde. I tillegg begynte mange patologer å trekke Anitchkows arbeider i tvil. I 1935 skrev den amerikanske patologen Timothy Leary i *Circulation*: «Patologene fremholdt at kaninen ikke er et egnet dyr for eksperimenter på arteriosklerose, resultatene skyldtes unaturlige (perverted) fôr-innhold, lesjonene som ble beskrevet lignet ikke nøyaktig på lesjoner hos pasienter. Tilstanden som ble fremkalt hos dyrene ble ofte foraktelig kalt kolesterolsykdommen hos kaniner» (2).

Timothy Leary hadde selv gjentatt Anitchkows eksperimenter og sammenlignet lesjonene med dem han fant hos pasienter, og hadde publisert resultatene året i forveien (3). Hans konklusjon var klar: Dette er den samme sykdommen vi ser hos menneske og kanin. Likevel, debatten fortsatte.

Umiddelbart etter 2. verdenskrig startet amerikaneren Ancel Keys en populasjonsstudie med observasjon av flere hundre middelaldrende amerikanske menn og registrerte deres kostholdsammensetning. I 1950 publiserte han en kostholdsstudie med 2 pasienter med familiær hyperkolesterolemi som han hadde gitt en totalt fettfri diett, en såkalt ris-frukt-diett som var populær som behandling for høyt blodtrykk (4). I løpet av 2 uker falt serum kolesterol med ca. 50 %. I all hast nedtegnet han resultatet og sendte dette til *Science* som antok manuskriptet. Imidlertid ble han enda mer begeistret da den ene av de to pasientene gikk lei av den fettfattige dietten og begynte å nyte vegetabilsk olje som tilsetning til ris-fruktdietten. Fortsatt var kostholdet helt uten kolesterol. Keyes fortsatte å måle serum-kolesterol og til sin forbauselse steg dette til utgangspunktet like fort som det var redusert. Han skjønte da at pasienten måtte ha produsert kolesterolet i egen kropp og fikk lagt til et addendum til artikkelen i *Science*. Redaktøren i *Science* må vel også ha tolket dette som en sensasjon.

Imidlertid var det andre fagfolk som hadde forstått dette lenge før. Den eminente legen Konrad Block som senere ble professor i kjemi ved Harvard, hadde studert kolesterolmetabolisme hos dyr og i cellekulturer siden 1942. I 1948 skrev han et kort brev til *American Heart Journal* hvor han konkluderte: «It is conceivable that such problems as cholesterol transport, cholesterol catabolism, or the rate of cholesterol synthesis are controlling factors in pathologic lipid disposition" (5).

Det var en annen «vitenskapsmann» som gjennomførte et kostholdseksperiment som var mye større en Ancel Keys' to pasienter. Navnet var Adolf Hitler som i 1940 sendte 250 000 tyske soldater til Norge for en 5-årig okkupasjon. Mye av det animalske fettet som ble produsert i landet, ble sendt til krigsfronten for å fø kjempende soldater. Resultatet var en drastisk reduksjon av fettkonsumet i befolkningen. Parallelt med dette falt dødeligheten av sirkulatoriske sykdommer dramatisk og begynte ikke å stige før etter krigens slutt (6). Det forfatterne Jensen og Strøm ikke kunne vite i 1951 var naturligvis den skadelige effekten av tobakk, slik at nedgangen i røyking under krigen kan ha betydd en hel del for nedgangen i dødelighet.

Så hva var det som gradvis ledet til en forståelse av kolesterolets rolle i ateromatose-prosessen? Sannsynlige årsaker var den rivende utviklingen i alle deler av teknologi og vitenskap etter krigen. Samtidig fant det sted en sterk utvikling av metodene i kliniske studier og i statistikk-forståelse. Innen det sistnevnte område var 1948 en milepel i klinisk forskning. Da ble resultatene av det første randomiserte kontrollerte kliniske forsøk publisert, om bruk av streptomycin ved lungetuberkulose (7). Det var professor Austin Bradford Hill ved Oxford-universitetet som insisterte på at randomisering

Paul Leren fra Oslo oppnådde kanskje de beste resultatene i en kostholdstudie.

skulle være metoden, men møtte stor motstand i styringskomiteen. Snart ble dette gullstandard i kliniske studier. I de neste 30 år skjedde det avgjørende forbedringer i metodene med introduksjon av styrkeberegning, log-rank-tester, Kaplan-Meier overlevelses-kurver, Cox regresjonsanalyser for bare å nevne noen få.

Selv om de fleste leger forholdt seg temmelig likegyldige til spørsmålet om kosthold og hjertesykdom var det etter krigen en sterk oppblomstring av entusiasme omkring dette spørsmålet. Allerede i 1946 startet det som antagelig var den aller første kontrollerte studien av kostholdsendring hos infarktpasienter (8). Studien var naturligvis ikke randomisert, men Lester Morrison fra California valgte ut 100 menn med nylig gjennomgått hjerteinfarkt og ga råd om fettfattig kosthold til annenhver pasient, mens resten ble oppfordret til å spise som før. Etter 3 års oppfølging var det 3 som var døde av nytt infarkt i diettgruppen mot 7 i kontrollgruppen. Begrepet statistisk signifikans var ikke allment utbredt på den tiden, og han høstet faktisk mye anerkjennelse for studien. Han fortsatte oppfølging av pasientene i 8 år. Overbevisende var den imidlertid ikke.

Paul Leren fra Oslo var kanskje den som oppnådde best resultater i en kostholdstudie. I perioden 1956-58 randomiserte han 412 menn med gjennomgått hjerteinfarkt til en kolesterolsenkende diett eller til vanlig

norsk kost og fulgte dem i opptil 11 år. Med dietten oppnådde han en reduksjon i totalkolesterol på 14 %. Det dreide seg imidlertid om menn med gjennomsnittlig kolesterol-nivå på ca. 300 mg/dl (7,8 mmol/L). Han fant signifikant reduksjon av reinfarkt etter 5 år og av dødelig reinfarkt etter 11 år, men studien var for liten til å finne bedret totaloverlevelse, og studien ble debattert i mange år både hjemme og i utlandet.

I 1977 dukket en redaksjonell artikkel opp i *The New England Journal of Medicine*, skrevet av Georg Mann. Han var kjent som en sterk melk-entusiast og trodde til og med at melk kunne forebygge koronarsykdom. Tittelen var: «Diet-Heart: End of an era» og her ble hele kostholds-teorien bak koronarsykdommen sablet ned. Reaksjonen var ganske intens. I følge Paul Leren kom det over 1500 sinte brev til redaksjonen, men bare 7 ble publisert, deriblant Lerens.

Det fulgte mange flere kostholdstudier, bl.a. Ingvar Hjermanns Oslo-studie publisert i 1981, som viste at et fettfattig kosthold kunne redusere kolesterol med 13 %, og som sammen med røykekutt kunne redusere sykelighet av koronarsykdom (11). I likhet med den mye større amerikanske *MRFIT*-studien ble han kritisert for at det ikke bare var kolesterol-nivået som kunne forklare resultatet, også røykekutt måtte stå for en del av helsegevinsten. *MRFIT* – studien kunne dessuten ikke vise noen helsegevinst, fordi kontrollgruppen også endret adferd i betydelig grad (12). Den foreløpig siste av de store kostholdsstudier var *Womens Health Intiative* fra USA. De fleste kjenner til at denne studien med nesten 50 000 deltagere var helt mislykket fordi forskjellen i kosthold mellom intervensjon og kontrollgruppe var minimal.

Medikamentstudiene startet opp med klofibrat som ble tilgjengelig i 1963. Det ble gjennomført flere mindre studier som var inkonklusive, men særlig to studier tiltrakk seg oppmerksomhet. Den første var *Coronary Drug Project* fra USA som startet i 1966 som en studie i sekundærprevensjon med 5 behandlingsarmer og en kontrollgruppe. Tre av behandlingsarmene med hormoner ble stoppet tidlig pga. toksisitet, mens armene med klofibrat og med niacin fikk fortsette i 5 år. Studien ble ansett som svær med over 8000 deltagere, men etter dagens standard var den egentlig ganske liten med bare ca. 500 deltagere i hver arm med aktiv behandling (13). Selv om metoder for styrkeberegning av studier var utviklet, ble disse ikke utnyttet tilstrekkelig og effekt-størrelsen ble helt klart overvurdert i planleggingen av studien som altså ikke kunne vise signifikant effekt av klofibrat. I Europa pågikk gjennomføringen av den såkalte *WHO*-studien med klofibrat. Denne randomiserte 10 000 friske menn med høy kolesterol-verdi til placebo eller klofibrat og fulgte deltagerne i opptil 13 år (14). Etter de første 5 års oppfølging ble det observert en 25 % risikoreduksjon for ikke-fatalt hjerteinfarkt, men ingen effekt på fatale infarkter. Derimot ble det funnet en signifikant økning i totalmortalitet. Dette resultatet forvandlet Sir Michael Oliver (som ledet studien) til den mest prominente motstander av kolesterol-senkning for de neste 17 årene. Han forvandlet *British Medical Journal* til en bastion i kampen mot kolesterol-senkning.

I 1984 kom så *LRC*-studien med kolestyramin. Dette var ingen spesielt stor studie, men den hadde over 9 års oppfølging og oppnådde en reduksjon i LDL-kolesterol på 20 % i forhold til placebo-gruppen. Dette resulterte i en signifikant 19 % reduksjon i det primære endepunktet fatal og ikke-fatal koronarsykdom, men ikke effekt på totalmortalitet. Michael Oliver kalte hele prosjektet for propaganda og prøvde å plukke resultatene fra hverandre. Lipidologene likte studien, men de var på den tiden en betydningsløs lobby. I 1987 kom så *Helsinki Heart study* med gemfibrozil. Over 4000 friske menn var fulgt i 6 år. En økning i HDL-kolesterol på 10 % og reduksjon i LDL-kolesterol på 10 % hadde resultert i signifikant 34 % relativ reduksjon i risiko for et hjerteinfarkt. Problemet var bare at det var flere døde i gemfibrozil-gruppen og flere tilfelle av kreft. I dag vil de fleste skjønne at tallene var for små til å bety noe særlig, men kolesterol-skeptikerne brukte tallene for alt de var verdt.

Alt nonsens som ble publisert av kritikk mot kolesterolsenking fikk nestoren i lipidforskning, Daniel Steinberg til å skrive en lederartikkel i *Circulation*: «The cholesterol controversy is over. Why did it take so long? In retrospect, it now seems hard to believe that there was a time when sceptics far outnumbered the believers in the lipid hypothesis. Such is the history of science and medicine» (17).

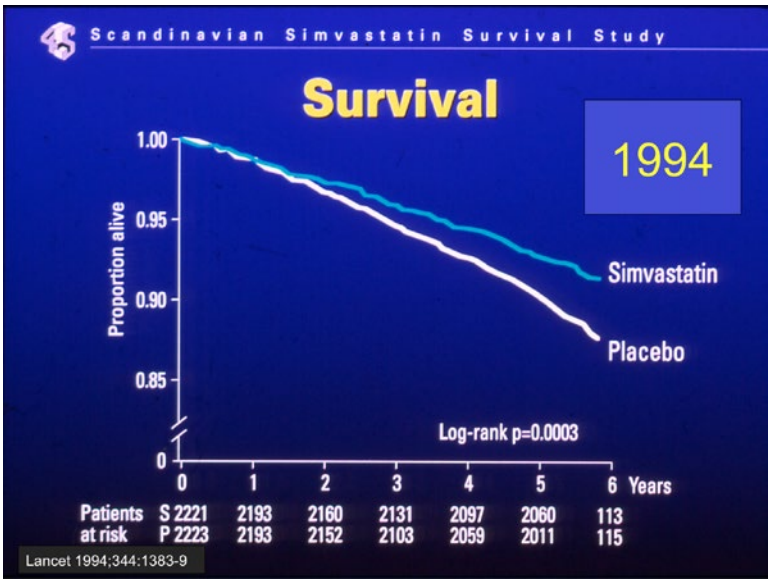
Men kontroversen var langt fra over, den var snarere økende. Dette var delvis begrunnet i en meta-analyse som amerikaneren Mathew Muldoon fikk publisert i *British Medical Journal* i 1990. Den hevdet at dødelighet av kreft var høyere i behandlingsgruppene og at dødelighet av vold, selvmord, ulykker og traumer var nesten doblet. Omsatt til befolkningstall ville det resultere i 50 ekstra dødsfall per 100 000 behandlede per år. Dette ble etterfølgt av flere kommentarer og redaksjonelle artikler av Michael Oliver og flere andre. Ledende amerikanske akademikere krevde at all kolesterol-screening nå måtte opphøre.

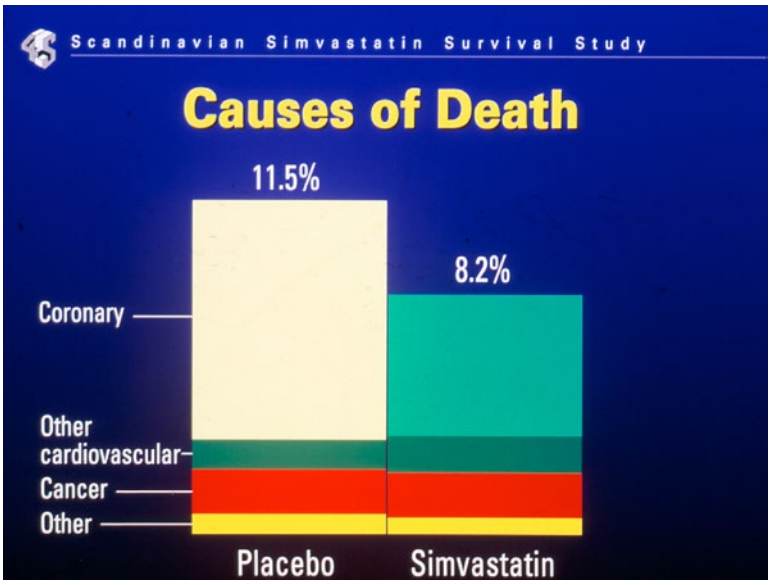
Mens alt dette foregikk hadde japaneren Akiro Endo allerede i 1971 startet jakten på et molekyl som hemmet enzymet HMG-CoA reduktase. Etter 2 års leting blant 6000 muggsoppkulturer fant han til slutt compactin, og i 1978 fant han moncolin samtidig som Al Albers hos MSD fant mevinolin. Begge viste seg å være samme molekyl som senere ble kalt lovastatin. I august 1987 var lovastatin klar for markedsføring. Tidligere samme år hadde jeg feiret resultatene av *CONSENSUS*-studien med enalapril ved alvorlig hjertesvikt sammen med alle utprøverne i et lukket møte organisert av MSD. Før middagen hadde jeg en kort samtale med skandinavisk MSD-direktør, Per Wold Olsen. Jeg spurte ham om MSD hadde nye medisiner i *pipeline*, for nordiske land var jo et utmerket sted å arrangere kliniske utprøvninger. Han nevnte statiner som snart ville komme, og jeg foreslo raskt en studie med totalmortalitet som primært endepunkt, ellers ville bare kolesterol-bråket

fortsette. Han ba meg skrive forslag til en protokoll, hvilket jeg gjorde i løpet av 2 uker, og august samme år fikk vi tilslaget etter at Wold Olsen hadde drevet intens lobbyvirksomhet i hovedkvarteret. Deretter gikk det slag i slag. En styringskomite ble dannet med John Kjekshus som formann og representanter fra alle nordiske land som medlemmer. I alt 91 sentra ble rekruttert og frem til august 1989 ble 4444 koronarpasienter randomisert til simvastatin eller placebo. Mens propagandakrigen mot kolesterolsenking fortsatte ble studien gjennomført på best mulig måte, og november 1994 kunne vi presentere resultatene på *American Heart Association*-kongressen i Dallas, med samtidig publikasjon i *Lancet*: Ingen økning i ikke-koronar dødelighet eller sykelighet, totalmortalitet redusert med 30 % (p=0,003). Med ett slag var hele kolesteroldebatten lagt død (den fortsatte kun blant spredte sekteriske personer).

Resten er godt kjent: Over 26 randomiserte kliniske statinstudier med til sammen over 170 000 pasienter og entydig og totalt overbevisende effekt av kolesterol-senkende behandling. Disse resultatene er oppnådd kun takket være et hardt og dyktig utført arbeid av tusenvis av kliniske utprøvere, studiekoordinatorer, og andre dyktige medarbeidere som har bidratt til å forfine metoder for kliniske legemiddelutprøvinger til å ha en standard som bør være modell for all klinisk forskning.

Artikkelen er tidligere trykket i Hjerteforum nr 3 2012, og trykkes med tillatelse. Ytterligere referanser kan fås ved henvendelse til forfatteren





4S-studien med simvastatin utgikk fra Norge og endret vår oppfatning om kolesterolsenkende behandling.)

Referanser:

1. Dock W. Atherosclerosis. Why do we pretend the pathogenesis is mysterious? Circulation 1974;50:647-649
2. Leary T. Atherosclerosis, the important form of arteriosclerosis, a metabolic disease. JAMA 1935;105:475481
3. Leary T. Experimental atherosclerosis in the rabbit compared with human (coronary) atherosclerosis. Arch Path 1934;17:455
4. Keys A, et al. The relation in man between cholesterol levels in the diet and in the blood. Science 1950;112:79-81
5. Block K. Some aspects of the intermediary metabolism of cholesterol. Am Heart J 1948;36:471
6. Strøm A & Jensen RA. Mortality from circulatory disease in Norway 1940-1945. Lancet 1951;257:126-129
7. A MRC Investigation. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. BMJ 1948;4582:769-782
8. Morrison LM. Reduction of mortality rate in coronary atherosclerosis by a low cholesterol- low fat diet. Am heart J 1951;42:538-545
9. Leren P. The Oslo Diet-Heart study. Eleven-year report. Circulation 1970:17:935-942.
10. Mann GV. Diet-Heart: End of an era. N Engl J Med 1977;297:644-650.
11. Hjermann I, et al. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease: Report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. Lancet 1981;2:1303-10.
12. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group.Risk factor changes and mortality results. JAMA 1982;248:1465-1477.
13. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 1975;231:360-381.
14. Committee of Principal Investigator. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. Lancet 1984;2:600-604.
15. LRC Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. JAMA 1984;251:351-373
16. Frick MH, et al. Helsinki Heart Srtudy: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia.New Engl J Med 1987;317:1237-45
17. Steinberg D. The cholesterol controversy is over. Why did it take so long? Circulation 1989;80:1070-78
18. MF Muldoon, SB Manuck, KA Matthews. Lowering cholesterol concentration and mortality: A quantitative review of primary prevention trials. BMJ 1990;301:309-314
19. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-1389.
20. Cholesterol Treatment Trialist's Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-81.

Inegy «MSD-SP»

C *Serumkolesterolsenkende middel.*

ATC-nr.: C10B A02

T TABLETTER ***10 mg/20 mg og 10 mg/40 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Ezetimib 10 mg, simvastatin 20 mg, resp. 40 mg, laktosemonohydrat 127 mg, resp. 263 mg, butylhydroksyanisol (E 320), hjelpestoffer. **Indikasjoner:** *Primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi:* Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer der bruk av et kombinasjonspreparat anses hensiktsmessig hos pasienter som ikke er hensiktsmessig kontrollert med statin alene eller som allerede behandles med statin og ezetimib. *Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH):* Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (f.eks. LDL-aferese. **Dosering:** *Hyperkolesterolemi:* Fra 10 mg/10 mg/dag til 10 mg/80 mg/dag gitt om kvelden. Vanligste dose er 10 mg/20 mg/dag eller 10 mg/40 mg/dag gitt som enkeltdose om kvelden. Doseringen er individuell og pasientens LDL-nivå, risiko for hjerte- og karsykdommer og respons på pågående behandling med kolesterolsenkende midler må vurderes før oppstart av behandling eller ved dosejustering. Ev. dosejusteringsintervaller bør ikke være <4 uker. *Homozygot familiær hyperkolesterolemi:* Anbefalt startdose er 10 mg/40 mg/dag gitt om kvelden. Kan gis som tillegg til annen lipidsenkende behandling (f.eks. LDL-aferese) eller hvis slik behandling ikke er tilgjengelig. *Sammen med andre legemidler:* Inegy bør gis enten ≥2 timer før eller ≥4 timer etter resiner. Sammen med amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eller nikotinsyre (≥1 g/dag) bør dosen av Inegy ikke være >10 mg/20 mg/dag. *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering kreves ved lett nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh score» 5-6). Behandling anbefales ikke ved moderat («Child-Pugh score» 7-9) eller alvorlig («Child-Pugh score» >9) nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering er nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon (GFR ≥60 ml/minutt/1,73 m^2). Ved kronisk nyresykdom og GFR <60 ml/minutt/1,73 m^2 er anbefalt dose 10 mg/20 mg/dag om kvelden. Høyere doser må implementeres med forsiktighet. ***Eldre:*** Ingen dosejustering kreves. ***Barn og ungdom (10-17 år):*** Behandling må settes i gang under oppsyn av spesialist. Begrenset klinisk erfaring. Anbefalt startdose er vanligvis 10/10 mg/dag om kvelden hos gutter Tanner stadium II eller høyere, og jenter som er minst 1 år etter menarke. Anbefalt dosering 10/10 mg - 10/40 mg. Maks. anbefalt dose: 10/40 mg/dag. ***Barn (<10 år):*** Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. ***Administrering:*** Kan tas med eller uten mat. Tablettene bør ikke deles. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Graviditet og amming. Aktiv leversykdom eller uforklarlig vedvarende økning av serumtransaminaser. Samtidig inntak av potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, hivproteasehemmere (f.eks. nelfinavir) og nefazodon), gemfibrosil, ciklosporin og danazol. **Forsiktighetsregler:** *Muskeleffekter:* Rabdomyolyse er rapportert svært sjelden når ezetimib er tatt alene eller i tillegg til andre legemidler forbundet med økt risiko for rabdomyolyse. De fleste pasientene som utviklet rabdomyolyse tok et statin samtidig. Simvastatin kan i enkelte tilfeller forårsake myopati i form av muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet og med kreatinkinase (S-CK)-verdier >10 ganger øvre normalgrense (ULN). Myopati kan vise seg som rabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt sekundært til myoglobinuri. Dødsfall er sett i svært sjeldne tilfeller. Ved oppstart av behandling eller doseøkning, bør pasienten informeres om risikoen for myopati og oppfordres umiddelbart å opplyse om ev. uforklarlig muskelsmerte, ømhet eller muskelsvakhet. Risikoen for myopati/rabdomyolyse er doserelatert og øker med høye nivåer av HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet i plasma. Hvis S-CK-verdier i utgangspunktet er >5 × ULN, bør det foretas nye målinger innen 5-7 dager. Referansenivået av S-CK bør bestemmes før behandlingsstart hos eldre >65 år, hos kvinner, ved nedsatt nyrefunksjon, ukontrollert hypotyreose, tidligere erkjent eller familiær arvelig muskelsykdom, tidligere muskelpåvirkning med et statin eller fibrat, ved alkoholmisbruk. Behandling må innledes med forsiktighet hos pasienter som er predisponert for rabdomyolyse, og ved tidligere muskelsykdom under fibrat- eller statinbehandling. Behandlingen bør ikke starte ved S-CK-verdier >5 × ULN. S-CK-nivåene måles hvis muskelsmerter, svakhet eller kramper oppstår under behandling. Behandlingen bør avbrytes ved S-CK > 5 × ULN (uten kraftig fysisk ak-tivitet) og mistanke om myopati av annen årsak. Seponering kan vurderes hvis symptomene er alvorlige og fører til daglig ubehag selv ved S-CK nivåer <5 × ULN. Gjenoppstart med Inegy eller behandling med et annet statin kan overveies hvis symptomer går tilbake og S-CK-nivåer blir normale igjen, men da med lavest dose og tett oppfølging. Høyere forekomst av myopati er observert hos pasienter titrert opptil 80 mg. Periodiske S-CK målinger er anbefalt, da de kan være nyttige for å identifisere subkliniske tilfeller av myopati. Likevel er det ingen sikkerhet for at slik overvåking forhindrer myopati. Inegy seponeres midlertidig få dager før større kirurgisk inngrep og hvis alvorlige medisinske eller kirurgiske tilstander oppstår, og mens behandling med itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klari-tromycin eller telitromycin pågår. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem og lipidsenkende doser (≥1 g/dag) av nikotinsyre. Doser >10 mg/20 mg/dag bør unngås. Overveies kombinasjonsbehandling med simvastatin og lipidsenkende doser (≥1 g/dag) av nikotinsyre eller legemidler som inneholder nikotinsyre, bør fordeler og risiko nøye overveies og monitorering av pasientene for ev. tegn på muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet, spesielt i løpet av de første månedene av behandlingen, og når legemiddeldosene økes. Forsiktighet bør utvises når kinesiske pasienter behandles samtidig med Inegy (≥10 mg/40 mg) og lipidsenkende doser (≥1 g/dag) av nikotinsyre eller legemidler som inneholder nikotinsyre, pga. risikoen for myopati. Samtidig bruk av Inegy og fibrater anbefales ikke. Pasienter som bruker fusidinsyre og Inegy bør følges nøye opp. Midlertidig stans i behandlingen med Inegy kan overveies. «International Normalized Ratio» (INR) bør monitoreres hensiktsmessig hvis preparatet gis i tillegg til warfarin eller andre blodfortynnende legemidler av typen kumarin eller fluindion. Det er indikasjoner på at statiner som klasse øker blodsukkeret, og at noen pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes kan utvikle behandlingskrevende hyperglykemi. Risikoen oppveies imidlertid av reduksjonen i vaskulær risiko som følge av statinbruk, og dette bør derfor ikke være grunnlag for å stanse behandlingen. Pasienter i risikosonen (fastende blodglukose 5,6-6,9 mmol/liter, BMI >30 kg/m^2, forhøyede triglyserider og hypertensjon) bør følges opp både klinisk og biokjemisk iht. nasjonale retningslinjer. Uvanlige tilfeller av interstitiell lungebetennelse er rapportert ved bruk av noen statiner, spesielt ved langtidsbehandling. Kjennetegn kan være dyspné, ikke-produktiv hoste og forringelse av generell helse (tretthet, vekttap og feber). Ved mistanke om interstitiell lungebetennelse bør behandling med Inegy avsluttes. *Hepatiske effekter:* Leverfunksjonsprøver anbefales før behandlingsstart og deretter når klinisk indisert. Ekstra test bør utføres før titrering til dose 10 mg/80 mg, 3 måneder etter opptitrering og deretter periodisk (f.eks hvert ½ år) det første behandlingsåret. Forsiktighet utvises ved økning i serumtransaminase, og målinger bør gjentas umiddelbart og deretter oftere. Ved vedvarende økning i serumtransaminaser (≥3 × ULN) må behandlingen seponeres. ALAT kan strømme ut fra muskler og økende ALAT med CK kan indikere myopati. Brukes med forsiktighet ved inntak av store mengder alkohol. Preparatet skal ikke tas ved sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Svimmelhet er rapportert i sjeldne tilfeller, og må tas hensyn til ved bilkjøring og bruk av maskiner. **Interaksjoner:** Se kontraindikasjoner. Risikoen for myopati, inkl. rabdomyolyse, øker ved samtidig bruk av gemfibrozil, ciklosporin, danazol, potente CYP 3A4-hemmere, andre fibrater. Ved samtidig bruk av fusidinsyre bør pasientene følges tett opp. Amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem og nikotinsyre (≥1 g/dag) gir økt risiko for myopati/rabdomyolyse, spesielt sammen med høyere doser simvastatin. Ved samtidig bruk av legemidler som har en moderat hemmende effekt på CYP 3A4, kan risikoen for myopati øke, spesielt ved høye doser av Inegy. Ezetimib gitt sammen med fibrater kan potensielt føre til økt fare for gallesten og anbefales ikke. Kolestyramin reduserer gjennomsnittlig AUC av total ezetimib med ca. 55%, og øker LDL-kolesterolkonsentrasjonen. Grapefruktjuice hemmer CYP 3A4 og bør ikke tas sammen med simvastatin. Ved samtidig bruk av kolkisin og simvastatin er myopati og rabdomyolyse rapportert hos pasienter med nyresvikt. Tett klinisk overvåkning anbefales. Ved langtidsbehandling med rifampicin kan effekten av simvastatin reduseres. Simvastatin 20-40 mg daglig i kombinasjon med kumarinantikoagulantia kan i svært sjeldne tilfeller øke protrombintiden (PT). PT bør følges hyppig og bestemmes før behandling igangsettes og gjentas ved doseendring eller seponering. **Graviditet/Amming:** Vanligvis vil seponering av lipidsenkende legemidler under graviditeten ha liten betydning for langtidsrisikoen knyttet til primær hyperkolesterolemi. *Overgang i placenta:* Sikkerheten ved bruk hos gravide er ikke fastlagt. Fosterets nivå av mevalonat (forstadium til kolesterol) kan reduseres. Preparatet skal derfor ikke brukes av gravide, eller kvinner som forsøker å bli gravide. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Preparatet skal ikke brukes under amming. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Muskel-skjelettsystemet: Myalgi. Undersøkelser: Økt ALAT og/eller ASAT, økt CK i blod. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Abdominalsmerter, abdominalubehag, øvre abdominalsmerter, abdominaldistensjon, dyspepsi, flatulens, kvalme, oppkast, diaré, tørr munn, gastroøsofageal reflukssykdom. Hud: Kløe, utslett, urticaria. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, ryggsmerter, muskelkramper, muskulæresmerter, nakkesmerter, smerter i armer og ben. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine, parestesier. Psykiske: Søvnløshet. Undersøkelser: Økt bilirubin og urinsyre i blod, økt gammaglutamyltransferase, økt INR, proteinuri, vektreduksjon. Øvrige: Asteni, utmattelse, generell sykdomsfølelse, perifert ødem, brystsmerter. *Etter markedsføring:* Blod/lymfe: Trombocytopeni, anemi. Gastrointestinale: Obstipasjon, pankreatitt, gastritt. Hjerte/kar: Hetetokter, hypertensjon. Hud: Alopesi, erythema multiforme, hypersensitivitet, inkl. utslett, urticaria, anafylaksi, angioødem. Kjønnsorganer/bryst: Erektil dysfunksjon. Lever/galle: Hepatitt/gulsott, leversvikt, gallestenssykdom, galleblærebetennelse. Luftveier: Hoste, dyspné, interstitiell lungesykdom. Muskel-skjelettsystemet: Muskelkramper, myopati (inkl. myositt)/rabdomyolyse, tendonopati, av og til med komplisert ruptur. Nevrologiske: Perifer nevropati, svekket hukommelse. Psykiske: Depresjon, insomnia. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt. Undersøkelser: Alkalisk fosfatase, unormale leverfunksjonstester. Øvrige: Smerte. Et syndrom som tilsynelatende skyldes overømfintlighet, er rapportert i sjeldne tilfeller med kjennetegn: Angioødem, lupus-lignende syndrom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositt, vaskulitt, trombocytopeni, eosinofili, høy SR, artritt og artralgi, urticaria, fotosensitivitet, febertilstand, rødme, dyspné og generell sykdomsfølelse. Følgende bivirkninger er rapportert med noen statiner: Søvnforstyrrelser, inkl. mareritt, hukommelsestap, seksuell dysfunksjon, diabetes mellitus (frekvens avhenger av risikofaktorer (fastende blodglukose ≥5,6 mmol/liter, BMI >30 kg/m^2, forhøyede triglyserider, forhøyet blodtrykk i anamnesen)). **Overdosering/Forgiftning:** Noen tilfeller av overdosering er rapportert med enkeltsubstansene uten skadelige ettervirkninger. Symptomatiske tiltak og støttetiltak bør iverksettes. Se Giftinformasjonens anbefalinger for ezetimib C10A X09 side 60 d og simvastatin C10A A01 side 59 d i Felleskatalogen 2012. **Egenskaper:** *Klassifisering:* HMG-CoA-reduktasehemmer (simvastatin) i kombinasjon med lipidmodifiserende middel (ezetimib). Hemmer selektivt absorpsjonen av kolesterol og beslektede plantesteroler i tynntarmen og hemmer endogen kolesterolsyntese. *Virkningsmekanisme:* To lipidsenkende stoffer med komplementær virkningsmekanisme. Ezetimib: Lokaliseres på tynntarmens børstesøm og utfyller effekten av statiner. Reduserer forhøyet totalkolesterol, LDL, apolipoprotein B og triglyserider, øker HDL, uten å påvirke plasmakonsentrasjoner av fettløselige vitaminer (A, D, E). Simvastatin: Inaktivt lakton som hydrolyseres i leveren til aktiv betahydroksylsyre, en potent hemmer av det hastighetsbegrensende enzym i kolesterolsyntesen. Reduserer VLDL-kolesterol og stimulerer LDL-reseptoren. Dette fører til redusert produksjon og økt katabolisme av LDL-kolesterol. Reduserer både normale og forhøyede konsentrasjoner av LDL-kolesterol. Gir betydelig reduksjon i apolipoprotein B, moderat økning i HDL-kolesterol og reduserer plasmatriglyserider. Reduserer forholdet mellom totalkolesterol og HDL-kolesterol og mellom LDL-kolesterol og HDL-kolesterol. *Absorpsjon:* Ezetimib: Raskt. Konjugeres til farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). C_{max} nås innen 1-2 timer for ezetimibglukuronid og 4-12 timer for ezetimib. Simvastatin: God. Simvastatin er et prodrug. Omfattende first pass-metabolisme i lever. *Proteinbinding:* Ezetimib 99,7% og ezetimibglukuronid 88-92%. Simvastatin: Systemisk tilgjengelighet av aktiv betahydroksysyre er <5%. Av dette bindes 95% til plasmaproteiner. Maks. plasmakonsentrasjon etter 1-2 timer. *Halveringstid:* Ezetimib: Ca. 22 timer (ezetimib og ezetimibglukuronid). Simvastatin: Ca. 2 timer. *Metabolisme:* Ezetimib: Primært i tynntarmen og leveren. Simvastatin: Primært i leveren. Metaboliseres av CYP 3A4 til hovedmetabolitten aktiv betahydroksysyre og 4 andre aktive metabolitter. *Utskillelse:* Ezetimib: Hovedsakelig via feces og urin. Simvastatin: 13% gjenfinnes i urinen og 60% i feces i løpet av 96 timer.

Pakninger og priser: ***10 mg/20 mg:*** 28 stk. (blister) kr 408,70. 98 stk. (blister) kr 1264,90. ***10 mg/40 mg:*** 28 stk. (blister) kr 421,90. 98 stk. (blister) kr 1298,20.

Sist endret: 11.10.2012

Refusjon: [1]***C10B A02_311 Simvastatin og ezetimib***

Refusjonsberettiget bruk: Hyperkolesterolemi: Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med primær hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi som ikke er hensiktsmessig kontrollert med statin alene. Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH): Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer.

Refusjonskode:

ICPC		***Vilkår nr***
-26	Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)	70, 184
-27	Betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon)	70
ICD		***Vilkår nr***
-26	Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)	70, 184
-27	Betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon)	70

Vilkår:

70 Refusjon ytes ved:
- Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)
- eller betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon) basert på en samlet vurdering av risikofaktorer hos pasienten. Legen må dokumentere sin risikovurdering i journalen. Risiko skal vurderes individuelt ut fra alder, kjønn, blodlipider, blodtrykk, blodsukker, røykevaner og aterosklerotisk sykdom i familien. -Refusjon er betinget av at pasienten følges opp av legen med nødvendige ikke-medikamentelle tiltak og at dette dokumenteres i journalen.

184 Refusjon ytes når ezetimib brukes som tillegg til simvastatin eller atorvastatin hos pasienter med etablert hjertekarsykdom som ikke oppnår tilstrekkelig kolesterolreduksjon ved behandling med foretrukne statiner i maksimalt tolererbare doser.

Ezetrol «MSD-SP»

C1 *Serumkolesterolsenkende middel.*

ATC-nr.: C10A X09

T1 TABLETTER 10 mg: *Hver tablett inneh.:* Ezetimib 10 mg, laktosemonohydrat 55 mg, hjelpestoffer. **Indikasjoner:** Primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene: Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer sammen med en HMG-CoA-reduktasehemmer (statin), eller som monoterapi hvor et statin vurderes uegnet eller ikke tolereres. Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH): Sammen med et statin som tilleggsbehandling til kostholdsendringer. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (f.eks. LDL-aferese). Homozygot familiær sitosterolemi: Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer. Gunstig effekt av ezetimib på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ikke påvist. **Dosering:** 10 mg daglig. Pasienten bør stå på et tilpasset lipidsenkende kosthold og bør fortsette med dette under behandlingen. Kan gis når som helst på dagen, med eller uten mat. Når ezetimib gis som tillegg til et statin, bør den angitte normale startdosen av det aktuelle statinet eller en allerede etablert høyere statindose videreføres. Ezetimib bør gis enten f2 timer før eller f4 timer etter resiner. ***Eldre:*** Ingen dosejustering kreves. ***Barn og ungdom f10 år:*** Ingen dosejustering kreves. Behandling må settes i gang under oppsyn av spesialist. Klinisk erfaring hos barn og ungdom (9-17 år) er imidlertid begrenset. Når ezetimib gis samtidig med simvastatin følges doseringsanbefalingen for ungdom som angitt for simvastatin. ***Barn: <10 år:*** Behandling anbefales ikke. *Nedsatt leverfunksjon:* Anbefales ikke ved moderat («Child-Pugh score» 7-9) eller alvorlig («Child-Pugh score» >9) nedsatt leverfunksjon. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Ezetimib gitt sammen med et statin er kontraindisert ved graviditet og amming og hos pasienter med aktiv leversykdom eller uforklarlig, vedvarende økning i serum-transaminaser. Se Felleskatalogtekst for det aktuelle statinet. **Forsiktighetsregler:** Når ezetimib skal gis sammen med et statin, henvises det til Felleskatalogteksten for det aktuelle legemidlet. *Leverenzymer:* Ved samtidig behandling med et statin er det sett påfølgende økning i transaminaser (ALAT og/eller ASAT f3 × øvre normalverdi [ULN]). Leverfunksjonsprøver bør tas ved oppstart av behandlingen iht. anbefalingene for statinet. *Skjelettmuskulatur:* Rabdomyolyse er rapportert veldig sjelden når preparatet tas alene eller i tillegg til andre midler forbundet med økt risiko for rabdomyolyse. De fleste pasientene som utviklet rabdomyolyse tok et statin samtidig med preparatet. Pasienter bør informeres om risikoen for myopati og oppfordres til umiddelbart å opplyse om uforklarlig muskelsmerte, ømhet eller muskelsvakhet. Ved mistanke om myopati basert på muskelsymptomer eller bekreftet ved kreatinfosfokinasenivå (CPK) >10 ganger ULN, må pasienter som tar preparatet, ev. statiner og andre av disse midlene øyeblikkelig avbryte behandlingen. *Nedsatt leverfunksjon:* Anbefales ikke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, da effekten av økt eksponering for ezetimib ikke er kjent. *Barn og ungdom (10-17 år):* Det er ikke påvist effekt på vekst eller pubertetsutvikling hos jenter eller gutter. Ingen effekt på lengden av menstruasjonssyklusen hos jenter. Effekt av ezetimib på vekst og pubertetsutvikling ved behandlingstid >33 uker er imidlertid ikke undersøkt. Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med simvastatindoser >40 mg daglig er ikke undersøkt hos pasienter fra 10-17 år. Ezetimib er ikke undersøkt hos pasienter <10 år eller hos jenter før menarke. Langtidseffekt av ezetimibbehandlingen på reduksjon av morbiditet og mortalitet i voksen alder er ikke undersøkt hos pasienter <17 år. Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med fibrater er ikke fastslått. Ved mistanke om cholelithiasis hos pasienter som bruker ezetimib og fenofibrat, bør galleblæren undersøkes og behandlingen avsluttes. Anbefales ikke sammen med fibrater, da sikkerhet og effekt ikke er etablert. Forsiktighet med henblikk på økt eksponering for ezetimib bør utvises når behandling startes opp hos pasienter som behandles med ciklosporin, og konsentrasjonen av ciklosporin bør monitoreres. «International Normalized Ratio» (INR) bør monitoreres hensiktsmessig hvis ezetimib gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av kumarintypen eller flunidion. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer som galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet. Svimmelhet er rapportert ved bilkjøring eller bruk av maskiner. **Interaksjoner:** Ezetimib induserer ikke cytokrom P-450, og farmakokinetiske interaksjoner er ikke sett mellom ezetimib og legemidler som er kjent for å metaboliseres via cytokrom P-450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4, eller N-acetyltransferase. Samtidig bruk med ciklosporin kan føre til økt eksponering for ezetimib. Kolestyramin reduserer gjennomsnittlig AUC av total ezetimib med ca. 55%. Den økte reduksjonen av LDL-kolesterol pga. tillegg av ezetimib til kolestyramin kan derfor reduseres. Legen skal være oppmerksom på mulig risiko for cholelithiasis og galleblæresykdom ved samtidig bruk av ezetimib og fenofibrat. Fibrater kan øke kolesterolutskillelsen i gallen, og dette kan føre til gallesten. Risiko forbundet med gallesten ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes. **Graviditet/Amming:** Se Kontraindikasjoner. *Overgang i placenta:* Passerer placentabarrieren hos dyr ved gjentatt dosering av svært høye doser. Det er sett et lavt antall skjelettdeformiteter hos kaniner. Ezetimib gitt sammen med lovastatin har ført til embryoføtale effekter hos dyr. Bør bare gis til gravide dersom det er absolutt påkrevd. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Utskilles i morsmelk hos rotter. Bør ikke brukes under amming. **Bivirkninger:** Tolereres vanligvis godt. Bivirkningene er vanligvis milde og forbigående. Ezetimib gitt alene: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Abdominalsmerter, diaré, flatulens. Øvrige: Fatigue. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Dyspepsi, gastroøsofageal reflukssykdom, kvalme. Hjerte/kar: Hypertensjon. Luftveier: Hoste. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, muskelkramper, nakkesmerter. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt. Undersøkelser: Økt ALAT og/eller ASAT, økt blod CPK, økt gammaglutamyltransferase, unormal leverfunksjonstest. Øvrige: Brystsmerte, smerte. Ezetimib gitt sammen med et statin: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Muskel-skjelettsystemet: Myalgi. Nevrologiske: Hodepine. Undersøkelser: Økt ALAT og/eller ASAT. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Tørr munn, gastritt. Hud: Kløe, utslett, urticaria. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerter, muskelsvakhet. Smerter i ekstremitetene. Nevrologiske: Parestesier. Øvrige: Asteni, perifert ødem. Ezetimib gitt sammen med fenofibrat: Gastrointestinale: Abdominalsmerter. *Etter markedsføring:* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Pankreatitt, forstoppelse. Hud: Erythema multiforme. Immunsystemet: Hypersensitivitet, inkl. utslett, urticaria, anafylaksi, angioødem. Lever/galle: Hepatitt, gallestenssykdom, betennelse i galleblæren. Luftveier: Dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi, myopati/rabdomyolyse. Nevrologiske: Svimmelhet, parestesier. Psykiske: Depresjon. Øvrige: Asteni. **Overdosering/Forgiftning:** Generelt godt tolerert. Rapporterte bivirkninger har ikke vært alvorlige. Ved tilfelle av overdosering bør symptomatisk og understøttende tiltak iverksettes. Se Giftinformasjonens anbefalinger C10A X09 side d. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Selektiv hemmer av absorpsjonen av kolesterol og relaterte plantesteroler fra tarmen. *Virkningsmekanisme:* Molekylær virkningsmekanisme er ikke klarlagt. Ezetimib lokaliseres på tynntarmens børstesøm og utfyller effekten av statiner. Reduserer forhøyet totalkolesterol, LDL, apolipoprotein B (Apo B) og triglyserider og øker HDL, uten å påvirke plasmakonsentrasjonen av fettløselige vitaminer (A, D, E). Farmakokinetiske data hos barn <10 år er ikke tilgjengelig. *Absorpsjon:* Raskt. Konjugeres til farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). C_{MAX} nås innen 1-2 timer for ezetimibglukuronid og 4-12 timer for ezetimib. *Proteinbinding:* Ezetimib ca. 100% og ezetimibglukuronid 88-92%. *Halveringstid:* Ca. 22 timer (ezetimib og aktivt konjugat). *Metabolisme:* Primært i tynntarmen og leveren via glukuronidkonjugering (fase II-reaksjon) med påfølgende utskillelse i galle. Minimal oksidativ metabolisme (fase I-reaksjon). Ezetimib og ezetimibglukuronat utgjør hhv. ca. 10-20% og 80-90% av totalt legemiddel i plasma. *Utskillelse:* Hovedsakelig via feces og urin. Både ezetimib og ezetimibglukuronid elimineres sakte fra plasma med tegn på betydelig enterohepatisk resirkulering. Ikke sporbare nivåer i plasma etter 48 timer. **Pakninger og priser:** 28 stk. (blister) kr 357,00. 98 stk. (blister) kr 1161,90.

Sist endret: 26.05.2010

Refusjonsberettiget bruk fra 1. april 2010:
Primær hyperkolesterolemi: Primær hyperkolesterolemi: sammen med et statin som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene eller monoterapi som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter hvor et statin vurderes uegnet eller ikke tolereres. Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH): sammen med et statin som tilleggsbehandling til kostholdsendringer. Homozygot sitosterolemi (Fytosterolemi): som tilleggsbehandling til kostholdsendringer.

Refusjonskode:

ICPC		***Vilkår nr***
-26	Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)	70, 105, 184
-27	Betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon)	70, 105
ICD		***Vilkår nr***
-26	Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)	70, 105, 184
-27	Betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon)	70, 105

Vilkår:

70 Stønad ytes bare ved:
- Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)
- eller betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon) basert på en samlet vurdering av risikofaktorer hos pasienten. Legen må dokumentere sin risikovurdering i journalen. Risiko skal vurderes individuelt ut fra alder, kjønn, blodlipider, blodtrykk, blodsukker, røykevaner og aterosklerotisk sykdom i familien.
- Refusjon er betinget av at pasienten følges opp av legen med nødvendige ikke-medikamentelle tiltak og at dette dokumenteres i journalen.

105 Stønad ytes når ezetimib brukes:
1) som tillegg til statin hos pasienter med familiær hyperkolesterolemi som ikke oppnår tilstrekkelig kolesterolreduksjon med foretrukne statiner i maksimal tolererbar dose eller
2) som tillegg til fluvastatin eller pravastatin eller som monoterapi hos pasienter som ikke kan bruke foretrukne statiner på grunn av interaksjonsproblemer eller bivirkninger.

184 Stønad ytes når ezetimib brukes som tillegg til simvastatin eller atorvastatin hos pasienter med etablert hjertekarsykdom som ikke oppnår tilstrekkelig kolesterolreduksjon ved behandling med foretrukne statiner i maksimalt tolererbare doser.

FOR PASIENTER MED HYPERKOLESTEROLEMI
SOM IKKE HAR NÅDD LDL-KOLESTEROLMÅL
MED STATIN ALENE

KRAFTIG LDL-REDUKSJON
GJENNOM SYNERGIEFFEKT[1,2]

EZETROL® og et statin eller INEGY® alene er HYBRID behandling

INEGY®
(ezetimib/simvastatin)

EZETROL®
(ezetimibe)

Utvalgt sikkerhetsinformasjon INEGY:
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for ezetimibe, simvastatin eller hjelpestoffer. Graviditet og amming. Aktiv leversykdom eller vedvarende økning i transaminaser. Samtidig administrering av potente CYP 3A4 hemmere (for eksempel ketokonazole, erytromycin, HIV proteasehemmere).

Forsiktighetsregler / interaksjoner: Simvastatin medfører doseavhengig risiko for myopati og rabdomyolyse. Tillegg av ezetimibe gir svært sjelden økt risiko for dette. Ved mistanke om myopati bør CK måles, og behandling avbrytes umiddelbart. CK bør også måles før oppstart av behandling for predisponerende tilstander (eldre, kvinner, muskelsykdommer, nyresykdommer, thyroidealidelser etc). Måling av leverfunksjonsprøver anbefales ved oppstart, og ellers ved klinisk indikasjon. Sjeldne tilfeller av interstitiell lungesykdom er rapportert med statiner. Interaksjoner er rapportert for bl.a. fibrater, fusidinsyre, ciclosporin, danazol, amiodarone, verapamil, nikotinsyre og grapefrukt juice.

Bivirkninger: Vanligst rapporterte er muskelsmerter, økning i transaminaser og CK.

For alle punkter vises til fullstendig preparatomtale for utfyllende informasjon.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon EZETROL:
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet overfor ezetimibe eller hjelpestoffer. Behandling med Ezetrol sammen med et statin er kontraindisert under graviditet og amming, og ved aktiv leversykdom eller uforklarlig, vedvarende økning i serum transaminaser.

Forsiktighetsregler / Interaksjoner: Når Ezetrol gis samtidig med et statin, bør leverfunksjonsprøver tas ved oppstart av behandlingen og i henhold til anbefalingene for statinet. Behandling med Ezetrol anbefales ikke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. I monoterapi er sjeldne tilfeller av myopati og rabdomyolyse rapportert. Ved mistanke om myopati må pasienter som tar Ezetrol og eventuelt statiner øyeblikkelig avbryte behandlingen. Interaksjoner kan forekomme når Ezetrol brukes samtidig med cicklosporin, fenofibrat, resiner. Ezetrol er ikke anbefalt til barn under 10 år. Ezetrol bør bare gis til gravide kvinner dersom det er absolutt påkrevet.

Bivirkninger: Hyppigst rapportert i monoterapi: Magesmerter, diaré, flatulens, slapphet. Gitt sammen med statin: Transaminaseøkning, hodepine, myalgi.

For alle punkter vises til fullstendig preparatomtale for utfyllende informasjon.

Før forskrivning av EZEROL eller INEGY, se fullstendig preparatomtale.

Referanser: 1. SPC EZETROL **2.** SPC INEGY

MSD

MSD (Norge) AS, Postboks 458 Brakerøya, 3002 Drammen, telefon 32207300, telefaks 32207310.
Copyright © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskap av Merck & Co., Inc. All rights reserved. CARD-1027629-0000 (feb 2012)

www.inegy.no

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

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

Eucreas Novartis *Antidiabetikum.* ATC-nr.: A10B D08

TABLETTER, filmdrasjerte 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg: Hver tablett inneh.: Vildagliptin 50 mg, resp. 50 mg, metforminhydroklorid 850 mg (tilsv. metformin 660 mg), resp. 1000 mg (tilsv. metformin 780 mg), hjelpestoffer. Fargestoffer: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Behandling av diabetes mellitus type 2 hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maks. tolererbar peroral dose av metformin monoterapi, eller til pasienter som allerede får kombinasjonsbehandling med vildagliptin og metformin som separate tabletter. **Dosering:** Voksne: Basert på gjeldende metformindose innledes behandlingen med 1 tablett 50 mg/850 mg 2 ganger daglig eller 1 tablett 50 mg/1000 mg 2 ganger daglig, tatt morgen og kveld. Anbefalt daglig dose er vildagliptin 100 mg + metforminhydroklorid 2000 mg. Pasienter som får vildagliptin og metformin som separate tabletter kan bytte til Eucreas med tilsvarende dose av hver komponent. Doser >100 mg vildagliptin anbefales ikke. Eldre ≥65 år: Nyrefunksjonen bør kontrolleres regelmessig. Barn <18 år: Sikkerhet og effekt er ikke dokumentert. Nedsatt nyrefunksjon: Se Kontraindikasjoner. Nedsatt leverfunksjon: Bør ikke brukes av pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkl. de med ALAT eller ASAT >3 × øvre nor-malgrense ved behandlingsstart. Administrering: Gastrointestinale symptomer assosiert med metformin kan reduseres ved å ta tablettene sammen med eller umiddelbart etter mat. Det anbefales å svelge tabletten hel. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Diabetisk ketoacidose eller diabetisk prekoma. Nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon, definert som ClCR <60 ml/minutt. Akutte tilstander som potensielt kan endre nyrefunksjonen, slik som dehydrering, alvorlig infeksjon, sjokk, i.v. bruk av jodholdige kontrastmidler. Akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake hypoksi i vev, slik som hjerte- eller respirasjonssvikt, nylig gjennomgått hjerteinfarkt og sjokk. Nedsatt leverfunksjon. Akutt alkoholforgiftning, alkoholisme. Amming. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes ved diabetes type 1. Laktacidose kan forekomme i svært sjeldne tilfeller pga. metforminakkumulering og oppstår primært ved signifikant nyresvikt. Forekomst av laktacidose kan og bør reduseres ved å samtidig vurdere andre risikofaktorer (f.eks. dårlig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, overdrevet alkoholinntak, nedsatt leverfunksjon og enhver tilstand assosiert med hypoksi). Serumkreatinin bør monitoreres regelmessig: Minst 1 gang pr. år ved normal nyrefunksjon, og minst 2-4 ganger pr. år ved serumkreatininnivå i øvre del av normalområdet og hos eldre. Særlig forsiktighet i situasjoner der nyrefunksjonen kan reduseres, f.eks. ved oppstart av behandling med antihypertensiver, diuretika eller NSAIDs. Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkl. hepatitt) er rapportert. I disse tilfellene er pasientene vanligvis asymptomatiske og uten klinisk sekvele, og leververdiene normaliseres etter seponering. Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingsstart, hver 3. måned i løpet av 1. behandlingsår og deretter periodisk. Ved utvikling av forhøyet transaminasenivå bør en ny bekreftende leverfunksjonstest uføres, deretter bør pasienten følges opp med hyppige tester til verdiene er normale igjen. Dersom det observeres en vedvarende økning av ASAT og ALAT på >3 × øvre normalgrense, bør behandlingen seponeres. Ved gulsott eller andre tegn på leverskade bør behandlingen avbrytes. Behandlingen bør ikke gjenopptas når lever-funksjonstestene er normale. Diabetespasientene bør undersøkes med tanke på hudlesjoner i forbindelse med rutinemessig oppfølging. Tilfeller av akutt pankreatitt er rapportert ved bruk av vidagliptin, og regresjon er observert etter seponering. Ved mistanke om pankreatitt bør preparatet og andre potensielt mistenkte legemidler seponeres. Pasienten bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt: Vedvarende, sterke magesmerter. Behandling bør seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell anestesi, og bør ikke gjenopptas før tidligst 48 timer etter inngrepet. Pasienter som opplever svimmelhet bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. **Interaksjoner:** Vildagliptin er verken et substrat for CYP 450 eller en hemmer/induser av disse og har derfor lavt interaksjonspotensiale. Den hypoglykemiske effekten kan reduseres av visse legemidler, inkl. tiazider, kortikosteroider, thyreoideapreparater og sympatomimetika. Inntak av alkohol og legemidler som inneholder alkohol bør unngås med tanke på laktacidose. Ved samtidig bruk av kationiske legemidler som elimineres ved renal, tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) bør glykemisk kontroll monitoreres nøye. Dosejustering innen anbefalt doseringsområde og endringer i diabetesbehandling bør overveies. Eucreas bør seponeres før eller ved i.v. injeksjon av jodholdige kontrastmidler. Behandling bør ikke gjenopptas før 48 timer etter, og kun etter at nyrefunksjonen er undersøkt på nytt og funnet normal. Ved samtidig bruk av legemidler med hyperglykemisk effekt (glukokortikoider, beta2-agonister og diuretika) bør blodsukker måles oftere, spesielt ved oppstart. Dosejustering av Eucreas kan være nødvendig ved samtidig behandling og ved seponering. ACE-hemmere kan redusere blodsukkeret og dosejustering kan være nødvendig. **Graviditet/Amming:** Overgang i placenta: Ikke tilstrekkelige data fra gravide. Dyrestudier med vildagliptin har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Skal ikke brukes under graviditet. Overgang i morsmelk: Utskilles i melk hos dyr. Skal ikke brukes under amming. **Bivirkninger:** Vanlige (<1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Kvalme. Nevrologiske: Tremor, hodepine, svimmelhet. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Nevrologiske: Tretthet. Ytterligere bivirkninger som er observert med de enkelte virkestoffene: Vildagliptin: Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Forstoppelse. Hjerte/kar: Perifert ødem. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi. Svært sjeldne (<1/10 000): Infeksiøse: Øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt. Etter markedsføring: Etter markedsføring: Rapporter om tilfeller av unormale leverfunksjonstester og tilfeller av hepatitt, reversibelt ved seponering. Ukjent frekvens: Urticaria, pankreatitt. Metformin: Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Oppkast, diaré, magesmerter, nedsatt appetitt. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Nevrologiske: Metallsmak. Svært sjeldne (<1/10 000): Hud: Hudreaksjoner som erytem, pruritus, urticaria. Lever/galle: Unormale leverfunksjonstester eller hepatitt. Stoffskifte/ernæring: Redusert opptak av vitamin B12, laktacidose. **Overdosering/Forgiftning:** En stor overdose metformin (eller samtidige risikofaktorer for laktacidose) kan medføre laktacidose, som må behandles på sykehus. Hemodialyse er den mest effektive metoden for fjerning av metformin. Vildagliptin kan ikke fjernes ved hemodialyse, men hovedmetabolitten som dannes ved hydrolyse kan fjernes. Støttende tiltak anbefales. Se Giftinformasjonens anbefalinger for metformin A10B A02 side d og vildagliptin A10B H02 side d. **Egenskaper:** Klassifisering: Vildagliptin er en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmer. Metformin er et biguanid. Virkningsmekanisme: Vildagliptin gir hurtig og total hemming av DPP-4-aktiviteten, som medfører økning i fastende og postpran¬dialt endogent nivå av inkretinhormonene GLP-1 og GIP. Ved å øke endogent nivå av disse, økes betacellenes glukosesensitivitet, med forbedring av glukoseavhengig insulinsekresjon. Økt endogent GLP-1-nivå øker alfacellenes glukosesensitivitet og gir mer hensiktsmessig glukoseavhengig glukagonsekresjon. Forsterket økning i insulin-/glukagon-ratio ved hyperglykemi pga. økt inkretinnivå gir redusert fastende og postprandial hepatisk glukoseproduksjon, som igjen gir redusert glykemi. Metformin reduserer hepatisk glukoseproduksjon via hemming av glukoneogenesen og glykogenolysen, øker insulinsensitiviteten i muskler, som forbedrer perifert glukoseopptak og utnyttelse, samt ved å forsinke glukoseabsorpsjonen fra tarmen. Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese og har gunstig effekt på lipidmetabolisme. Kombinasjon av 2 antihyperglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer forbedrer den glykemiske kontrollen hos pasienter med diabetes type 2. Absorpsjon: Vildagliptin: Hurtig. Maks. plasmakonsentrasjon etter 1,7 timer. Absolutt biotilgjengelighet 85%. Metformin: Maks. plasmakonsentrasjon etter ca. 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet 50-60%. Proteinbinding: Vildagliptin: 9,3%. Metformin: Ubetydelig. Fordeling: Distribusjonsvolum: Vildagliptin: 71 liter. Metformin: 63-273 liter. Fordeles i erytrocytter. Halveringstid: Vildagliptin: Ca. 3 timer. Metformin: Ca. 6,5 timer. Metabolisme: Vildagliptin: Hydrolysering til inaktiv metabolitt. Metaboliseres ikke i målbar grad av CYP 450-enzymer. Utskillelse: Vildagliptin: 85% via urin og 15% i feces. Metformin utskilles uendret via urin. **Pakninger og priser:** 50 mg/850 mg : 60 stk.1 (blister) kr 479,40. 3 × 60 stk. 1 (blister) kr 1368,10. 50 mg/1000 mg: 60 stk.1 (blister) kr 501,80. 3 × 60 stk.1 (blister) kr 1435,30. **Refusjon: A10B D08_1 Metformin og vildagliptin.** ***Refusjonsberettiget bruk:*** Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart.

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr	ICD		Vilkår nr
T90	Diabetes ikke-insulinavhengig	199	E11	Diabetes mellitus type II	199

Vilkår:
199 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med: - kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller - metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea.

Sist endret: 22.12.2011 (SPC 24.11.2011)

Referanser: 1. Bosi E, et al. Effects of Vildagliptin on Glucose Control Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin. Diabetes Care 2007;30(4):890-895. **2.** SPC Eucreas

TYPE 2 DIABETES

Eucreas®
vildagliptin/metformin

Når metformin ikke er nok

Eucreas gir mer effekt

- Effektiv HbA1c reduksjon[1]
- Ingen vektøkning[2]
- Lav forekomst av hypoglykemi (1%)[2]

NOVARTIS **Novartis Norge AS** • PB. 4284 Nydalen • 0401 Oslo • Tlf: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 01 • www.novartis.no • NO1202025617